

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
16. Dezember 2004 (16.12.2004)

PCT

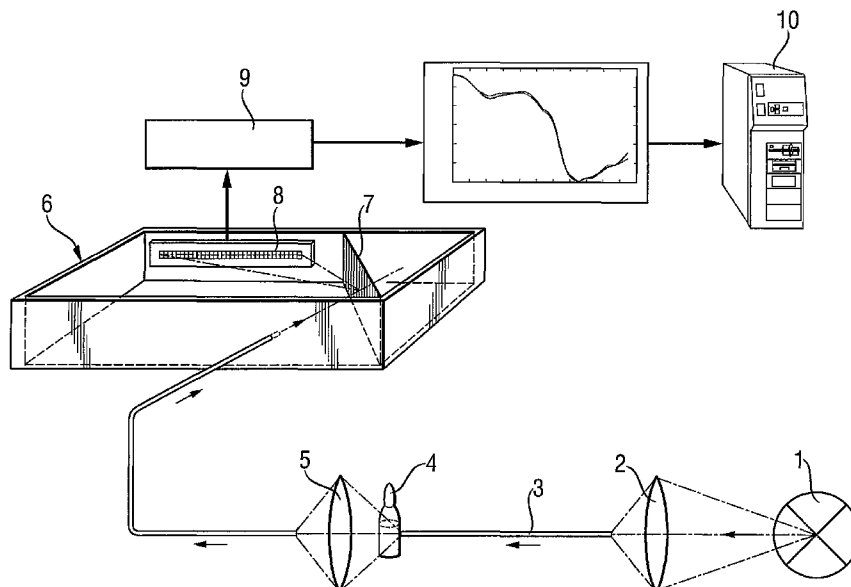
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/107969 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61B 5/00**, G01N 21/35, B07C 5/342
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/005528
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
22. Mai 2004 (22.05.2004)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
103 26 152.4 6. Juni 2003 (06.06.2003) DE
- (71) Anmelder: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH** [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **UHLMANN VISIO TEC GMBH** [DE/DE]; Uhlmannstrasse 14-18, 88471 Laupheim (DE).
- (72) Erfinder: **PLOSS, Hans-Joachim**; Münsterer Strasse 11, 65830 Kriftel (DE). **MERTENS, Richard**; Gregor-Mendel-Weg 8, 88471 Laupheim (DE). **PRINZ, Heino**; Ringelhauser Allee 83, 88471 Laupheim (DE). **CHRISTIANSEN, Christian-Peter**; Völklinger Weg 50, 60529 Frankfurt (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH**; Patent- und Lizenzabteilung, Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR THE QUANTITATIVE ANALYSIS OF SOLUTIONS AND DISPERSIONS USING NEAR INFRA-RED SPECTROSCOPY

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR QUANTITATIVEN ANALYSE VON LÖSUNGEN UND DISPERSIONEN MITTELS NAHINFRAROT-SPEKTROSKOPIE



(57) Abstract: The invention relates to a method for quantifying the composition of a product, comprising the following steps: irradiation of the product using a radiation source in the near infra-red spectrum; capture of the radiation that is reflected or transmitted by the product and provision of an output signal corresponding to the intensity of the captured radiation at a number of different wavelengths; determination, based on the output signal by means of a mathematical method, of whether the product lies within pre-determined integrity criteria. According to the invention, the moving product contains a solution or homogeneous dispersion and the content of at least one substance contained in said dispersion or solution is quantitatively determined. The invention also relates to a device for carrying out said method.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2004/107969 A1



FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

**(84) Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

---

**(57) Zusammenfassung:** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zum Quantifizieren der Zusammensetzung eines Produkts mit den folgenden Schritten: Bestrahlen des Produkts mit einer Strahlungsquelle im nahen Infrarotbereich; Empfangen von Strahlung, die durch das Produkt reflektiert oder transmittiert wird, und Bereitstellen eines Ausgangssignals entsprechend der Intensität der empfangenen Strahlung bei einer Anzahl von unterschiedlichen Wellenlängen; Bestimmen auf der Basis des Ausgangssignals mit einem mathematischen Verfahren, ob sich das Produkt innerhalb vorbestimmter Integritätskriterien befindet oder nicht, wobei das sich bewegende Produkt eine Lösung oder homogene Dispersion enthält und auf Basis des Ausgangssignals der Gehalt mindestens einer in der Dispersion oder Lösung enthaltenen Substanz quantitativ bestimmt wird, sowie eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens.

Verfahren und Vorrichtung zur quantitativen Analyse von Lösungen und Dispersionen mittels Nahinfrarot-Spektroskopie

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur quantitativen Analyse von  
5 Lösungen und Dispersionen, wie Lösungen und Dispersionen für pharmazeutische Zwecke, mittels Nahinfrarot-Spektroskopie.

Im Bereich der Herstellung von Arzneimitteln gibt es ständige Bestrebungen, die Qualitätskontrolle zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit zu verbessern. Die  
10 Herstellung erfolgt dabei nach dem internationalen Standard der Guten Herstellpraxis (Current Good Manufacturing Practice, cGMP), der durch die Arzneimittelüberwachungsbehörden vorgegeben wird (beispielsweise der US-amerikanischen Food and Drug Administration, FDA). Bei schwerwiegenden Verstößen gegen diese Herstellpraxis kann einem Unternehmen die Erlaubnis zur  
15 Herstellung von Arzneimitteln entzogen werden.

Ein wichtiger Teil der Guten Herstellpraxis ist die physikalisch-chemische und mikrobiologische Testung und Freigabe des fertigen Produkts. Im Zuge dieser Testung werden mehrere, die Qualität des Produkts beschreibende Parameter geprüft und  
20 gegen Spezifikationen verglichen. Die Spezifikationen sind entweder in den Zulassungsunterlagen oder in den internationalen Arzneibüchern hinterlegt. Wenn alle Spezifikationen eingehalten sind, kann das Produkt vermarktet werden. Einer dieser Prüfparameter ist der Wirkstoffgehalt, der quantitativ bestimmt werden muss. Die quantitative Bestimmung erfolgt üblicher Weise stichprobenartig und in Form einer  
25 zerstörenden Prüfung. Als Analysemethoden werden bevorzugt flüssigchromatographische oder gaschromatographische Verfahren oder auch spektroskopische Verfahren eingesetzt, die einer Probenaufarbeitung bedürfen. Diese Verfahren zeichnen sich durch eine relativ hohe Präzision aus, die Analysegeschwindigkeit ist allerdings sehr gering. Daher sind diese Verfahren nicht  
30 geeignet, in line, also direkt während des Herstellprozesses, ein Ergebnis zu liefern.

Die Messung kann weiterhin nicht an Produkten in einer Primärverpackung durchgeführt werden.

Der Nachteil der stichprobenartigen Chargenprüfung besteht darin, dass Trends oder außergewöhnliche Ereignisse innerhalb der Produktion, beispielsweise bei der Abfüllung von Suspensionen, nicht erfasst werden können. Es besteht die Gefahr, dass Ware als spezifikationsgerecht freigegeben wird, obwohl sie in Wirklichkeit nicht innerhalb der Freigabegrenzen liegt. Diese „out-of-specification“ (OOS) –Produkte können beispielsweise durch kurzzeitige Produktionsprobleme oder durch Produktuntermischungen entstehen.

Die Anforderungen an eine vollständige, nicht nur stichprobenartige Überprüfung jeder produzierten Einheit auf der laufenden Produktionslinie können nur von zerstörungsfrei arbeitenden und hinreichend schnellen Analysemethoden erfüllt werden. Beide Anforderungen können von spektroskopischen Methoden prinzipiell erfüllt werden. Der überwiegende Teil der spektroskopischen Verfahren ist allerdings nicht geeignet, ohne vorherige Probenaufarbeitung, beispielsweise durch Auflösen, Aufkonzentrieren oder Verdünnen der Proben, quantitative Analyseergebnisse zu liefern. In der Regel sind diese Verfahren auch nicht geeignet, durch das Primärpackmittel (beispielsweise aus Glas oder Kunststoff) hindurch und/oder an dispersiven Systemen quantitativ auswertbare Spektren zu erzeugen. Nur der relativ schmale Wellenlängenbereich der Nahen Infrarotstrahlung (NIR), der sich von 800 bis 2500 nm erstreckt, kann zur Bearbeitung derartiger Aufgabenstellungen genutzt werden.

Verfahren, bei denen bandgeförderte Objekte, das heißt in Echtzeit und im Wesentlichen vollständig, kontrolliert werden, sind im Zusammenhang mit der Müllsortierung und der Sortierung von Kunststoffteilen bekannt. Diese Verfahren bedienen sich zum Teil der Nahinfrarot (NIR) –Spektroskopie.

EP-B 1 030 740 offenbart ein Verfahren zum Identifizieren und Sortieren von bandgeförderten Objekten, insbesondere zur Müllsortierung, bei dem die Materialbeschaffenheit der Objekte mittels eines NIR-Messgeräts spektroskopisch

erfasst wird und die Sortierung in Abhängigkeit des Spektroskopie-Ergebnisses durch Entfernen von Objekten vom Förderband erfolgt.

EP-B 0 696 236 offenbart ein Verfahren zur Sortierung von Kunststoffteilen, bei  
5 welchem die Kunststoffteile an einem Stofferkennungssystem vorbeigeführt werden,  
das durch berührungslose Abtastung jedes Materialteils in einem Messfeld dessen  
Stoffsorte bestimmt. Das Stofferkennungssystem enthält einen berührungslos  
arbeitenden Stoffsensor, beispielsweise einen Mikrowellensensor, einen  
Röntgenstrahlensensor oder einen im nahen Infrarotbereich arbeitenden  
10 Spektroskopiesensor.

Bei der Abfüllung der Suspensionen für pharmazeutische Zwecke kann es aufgrund  
von Entmischungsprozessen zu Schwankungen während der Abfüllung kommen.  
Diese Schwankungen können dazu führen, dass ein Teil der abgefüllten Einheiten  
15 (zum Beispiel Kartuschen) Gehaltswerte für die aktive Substanz (zum Beispiel Insulin)  
beziehungsweise für Hilfsstoffe (zum Beispiel Protaminsulfat) aufweist, die außerhalb  
der geforderten Spezifikation (zum Beispiel 95,0 bis 105,0 % des deklarierten Wertes  
für Insulin) liegen.

20 Die europäische Patentanmeldung EP-A 0 887 638 beschreibt ein Verfahren und eine  
Vorrichtung zur Analyse der Zusammensetzung einer sich bewegenden Probe, wobei  
eine Nahinfrarot (NIR) -Strahlungsquelle eingesetzt wird und das von der Probe  
reflektierte NIR-Licht detektiert wird. Als Proben werden Tabletten oder Kapseln auf  
einem Förderband analysiert.

25

Zur quantitativen Analyse von flüssigen Proben ist prinzipiell die  
Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC, high pressure (performance) liquid  
chromatography) geeignet. Eine Qualitätskontrolle durch quantitative Analyse von  
Proben mittels HPLC weist aber den Nachteil auf, dass sie langsam ist und nicht  
30 zerstörungsfrei erfolgt. Sie eignet sich damit nur für eine stichprobenartige  
Qualitätskontrolle. Für eine -Kontrolle, bei dem jede der abgefüllten Produkteinheiten

darauf überprüft werden soll, ob ihr Wirkstoffgehalt innerhalb der geforderten Spezifikationen liegt, ist diese Methode denkbar ungeeignet.

Von Herkert (2001, Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen) wird eine NIR-  
5 Methode zur -Kontrolle von Pharmazeutika auf einer Verpackungsstraße evaluiert. Ziel der Arbeit war insbesondere die Evaluierung des Spektrometers VisioNIR<sup>®</sup> (Uhlmann Visio Tec GmbH, Laupheim). Die Evaluierung wurde unter anderem anhand von Insulinsuspensionen vorgenommen.

10 In der Arbeit von Herkert wird die Remission, d.h. die diffuse Reflexion des eingestrahlten NIR-Lichts detektiert. Dabei wurde nur eine qualitative Unterscheidung von drei verschiedenen Insulintypen, die sich in ihrer Zusammensetzung aus löslichem und kristallinem Insulin unterschieden, durchgeführt. Anhand der spektralen  
15 Unterscheide in den Rohspektren oder Derivativspektren wurde abgeschätzt, ob eine Identifizierung der einzelnen Produkte anhand von NIR-Spektren möglich ist. Mit Hilfe der Hauptkomponentenanalyse (PCA) oder der VisioNIR<sup>®</sup>-Auswertestatistik konnte aufgrund dieser Unterschiede eine Mustererkennung durchgeführt werden. Eine quantitative Analyse wurde nicht durchgeführt. Das Messen von Flüssigkeiten (Insulinsuspensionen) war mit dem VisioNIR<sup>®</sup>-Spektrometer bei der Instrumentierung  
20 über der Verpackungsstraße nicht möglich. Streueffekte am Glas und im Luftraum über der Suspension verhinderten eine valide Spektrenaufnahme (siehe die vorstehend zitierte Dissertation von Herkert, Seite 76, 2. Absatz).

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Analyse von Produkten bereitzustellen,  
25 die eine Lösung oder Dispersion, beispielsweise für pharmazeutische Zwecke, enthalten, mit dem eine schnelle quantitative Bestimmung von in der Lösung oder Dispersion enthaltenen Substanzen möglich ist und das nicht invasiv ist und zerstörungsfrei arbeitet. Insbesondere soll das Verfahren zur Analyse einer großen Zahl von Produkteinheiten pro Zeiteinheit geeignet sein, um beispielsweise zur -  
30 Kontrolle der Zusammensetzung der Lösungen oder Dispersionen bei deren Abfüllung in einer Abfüllanlage oder einer Verpackungsstraße während des

Produktionsprozesses eingesetzt zu werden. Unter -Kontrolle wird hierbei eine Kontrolle in Echtzeit verstanden, die im Wesentlichen alle Produkteinheiten erfasst.

Es wurde nun überraschender Weise gefunden, dass ein Verfahren zum Quantifizieren  
5 der Zusammensetzung eines Produkts, insbesondere eines sich bewegenden Produkts mit den folgenden Schritten angewendet werden kann:

Bestrahlen des Produkts mit einer Strahlungsquelle im nahen Infrarotbereich;

10 Empfangen von Strahlung, die durch das Produkt reflektiert oder transmittiert wird, und Bereitstellen eines Ausgangssignals entsprechend der Intensität der empfangenen Strahlung bei einer Anzahl von unterschiedlichen Wellenlängen;

Bestimmen auf der Basis des Ausgangssignals mit einem mathematischen Verfahren,  
15 ob sich das Produkt innerhalb vorbestimmter Integritätskriterien befindet oder nicht.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass das sich bewegende Produkt eine Lösung oder homogene Dispersion enthält und auf Basis des Ausgangssignals der Gehalt mindestens einer in der Dispersion oder Lösung  
20 enthaltenen Substanz quantitativ bestimmt wird.

Quantitativ im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet, dass der Gehalt an mindestens einer zu bestimmenden Substanz in der Lösung oder Dispersion innerhalb eines Bereichs von im allgemeinen  $\pm 3\%$ , vorzugsweise  $\pm 5\%$ , besonders bevorzugt  $\pm$   
25  $10\%$ , insbesondere  $\pm 20\%$  des Sollwertes (beispielsweise definiert durch die galenische Rezeptur) eindeutig und richtig bestimmt werden kann. Eindeutig heißt, dass die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren bestimmten Werte mit einer relativen Standardabweichung von nicht mehr als  $1,5\%$ , vorzugsweise von nicht mehr als  $1\%$ , besonders bevorzugt von nicht mehr als  $0,5\%$  zuverlässig sind. Als richtig werden  
30 dabei Referenzwerte, die mittels eines validierten und anerkannten Referenzverfahrens bestimmt wurden, beispielsweise eines chromatographischen Verfahrens wie HPLC, angesehen, wobei der Referenzwert und der mit dem

erfindungsgemäßen Verfahren bestimmte Wert um maximal 5 %, vorzugsweise um maximal 3 %, besonders bevorzugt um maximal 1 % voneinander abweichen.

Das Produkt kann beliebige Lösungen oder Dispersionen, üblicher Weise in einem für  
5 NIR-Strahlung transparenten Behältnis enthalten. Enthält das Produkt eine  
Dispersionen, so handelt es sich im Allgemeinen um eine flüssige Dispersion wie eine  
Emulsion oder Suspension. Die in der Dispersion enthaltene Substanz, deren Gehalt  
mit dem erfindungsgemäßen Verfahren quantitativ bestimmt wird, kann nur in der  
kontinuierlichen Phase oder nur in der dispersen Phase oder aber auch in beiden  
10 Phasen verteilt vorliegen. Bei den Dispersionen oder Lösungen kann es sich um  
pharmazeutische Produkte handeln, die einen Wirkstoff gelöst und/oder dispergiert  
enthalten. Bei der Substanz, deren Gehalt quantitativ bestimmt werden soll, kann es  
sich beispielsweise um einen pharmazeutischen Wirkstoff oder um einen Hilfsstoff  
handeln. Beispielsweise kann es sich bei der Lösung um eine Insulinlösung und bei  
15 der Dispersion um eine Insulinsuspension handeln, welche kristallines oder amorphes  
Insulin suspendiert und daneben gegebenenfalls gelöstes Insulin enthält, wie  
beispielsweise die Insuline des NPH-Typs (neutrale protaminhaltige  
Insulinzubereitungen nach Hagedorn), Mischungen von NPH-Insulinen und gelösten  
Insulinen oder Insulin-Zink-Suspensionen. Bei den Insulinen kann es sich  
20 beispielsweise um Humaninsulin oder dessen gentechnisch oder enzymtechnisch  
veränderte Analoga handeln.

Die Lösungen oder Dispersionen können in einer Primärverpackung vorliegen,  
beispielsweise in Kartuschen, Ampullen oder Flaschen, beispielsweise aus Glas oder  
25 Kunststoff. Diese können sich auf einem Förderband befinden und während des  
Fördervorganges, beispielsweise von einer Abfüllanlage zu einer  
Verpackungsmaschine, mit dem erfindungsgemäßen Verfahren untersucht werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann in einer Reflexionsanordnung oder in einer  
30 Transmissionsanordnung durchgeführt werden. In einer Ausführungsform des  
Verfahrens wird in einer Transmissionsanordnung gearbeitet, das heißt die durch das  
Produkt transmittierte Strahlung wird empfangen.

Das Produkt, dessen Zusammensetzung verifiziert werden soll, wird mit einer Strahlungsquelle im nahen Infrarotbereich bestrahlt. Der Nahinfrarotbereich umfasst üblicher Weise den Wellenlängenbereich von 800 bis 2500 nm. Geeignete Strahlungsquellen sind beispielsweise Quecksilber-Halogenlampen.

5

Die von dem Produkt reflektiert oder transmittierte Strahlung wird von einer Strahlungsempfangsvorrichtung empfangen. Es wird ein Ausgangssignals entsprechend der Intensität der empfangenen Strahlung bei einer Anzahl von unterschiedlichen Wellenlängen bereitgestellt. Dies kann in der Weise geschehen,

10 dass die empfangene Strahlung in einem Spektrometer in eine Anzahl von Wellenlängen aufgesplittet wird und von einem Photodiodenarray detektiert wird. Der Strom von jeder Photodiode kann über einen vorgewählten Zeitraum integriert und anschließend mittels eines Analog/Digital (A/D)-Konverters in ein digitales Signal umgewandelt werden.

15

Der Integrationszeitraum kann in Abhängigkeit der Position des sich bewegenden Produktes von einem Trigger, beispielsweise einer Lichtschranke, gestartet werden.

Auf Basis des bei den unterschiedlichen Wellenlängen bereitgestellten

20 Ausgangssignals wird mit einem mathematischen Verfahren der Gehalt der mindestens einen in der Dispersion oder Lösung enthaltenen Substanz quantitativ bestimmt. Geeignete mathematische Verfahren sind Verfahren zur multivariaten Datenanalyse. Geeignete Verfahren sind beispielsweise das PLS (partial least square) –Verfahren oder die Hauptkomponentenanalyse (PCA). Derartige Verfahren sind dem  
25 Fachmann bekannt.

Die mathematischen Verfahren können Gewichtungsfaktoren verwenden, um den Einfluss von störenden, nicht auf die Zusammensetzung zurückzuführenden Variabilitäten in den aufgenommenen NIR-Spektren bei der Auswertung zu reduzieren  
30 und spektrale Merkmale hervorzuheben, die zwischen Proben des gleichen Produkttyps nicht variieren.

Üblicher Weise wird mindestens einmal eine Kalibrierung durchgeführt, indem der Gehalt der mindestens einen Substanz in der Lösung oder Dispersion mittels eines alternativen Verfahrens quantitativ bestimmt wird.

- 5 Ein bevorzugtes alternatives Verfahren, welches zur Kalibrierung eingesetzt wird, ist HPLC. Die Kalibrierung kann in regelmäßigen Abständen während der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wiederholt werden.

In einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das in der EP-B 0  
10 887 638 auf den Seiten 5, Zeile 47 bis Seite 8, Zeile 12 beschriebene mathematische Verfahren verwendet. Die EP-B 0 887 638 wird diesbezüglich vollumfänglich in die vorliegende Beschreibung mit einbezogen. Bei dem dort beschriebenen mathematischen Verfahren werden Gewichtungsfaktoren verwendet.

- 15 Dabei werden die Daten der Rohspektren, welche die Strahlungsintensitäten in Intervallen (von beispielsweise 3,8 nm) wiedergeben, korrigiert, wobei ein Standardwert erhalten wird, der unabhängig von der Charakteristik des Spektrometers und der Strahlungsempfangsvorrichtung ist. Die so kalibrierten Intensitäten werden  
20 Glättungsfunktion verwendet wird. Zur Minimierung der systembedingten Einflüsse können die Daten autoskaliert werden. Dazu werden die einzelnen Intensitäten des Spektrums über den gesamten Wellenlängenbereich auf eine Standardabweichung von null und eine Varianz von eins normiert. Durch Bildung der 1. Ableitung können die Unterschiede der einzelnen Spektren bezüglich Steigung und spektralen Merkmalen  
25 der einzelnen Produktproben hervorgehoben werden. Anstelle der 1. Ableitung kann auch die 2. oder 0. Ableitung verwendet werden.

Anschließend werden die Differenzen zwischen einem Modellspektrum und dem Spektrum der Produktprobe (Probenspektrum) bei jeder gemessenen Wellenlänge  
30 berechnet. Überschreiten diese Differenzen ein gesetztes Limit, so wird die Probe als signifikant verschieden von dem Modell erkannt.

- Das Modell (master model) wird aus den Kalibrierdatensätzen einer Anzahl von gleichen Proben der unterschiedlichen Produkttypen erstellt. Dabei wird ein Mittelwertspektrum berechnet. Betrachtet man die Varianz des Modells pro Messpunkt (Wellenlänge), so findet man spektrale Bereiche mit signifikant hohen
- 5 Standardabweichungen. Diese Bereiche spiegeln die Variabilität der (bezüglich ihrer Zusammensetzung gleichen) Kalibrierproben in Bezug auf verschiedene Einflussfaktoren, beispielsweise Unterschiede im Glas oder in der Position einer Kartusche, wieder. Um den Einfluss dieser störenden Varianzen zu minimieren, werden Gewichtungsfaktoren berechnet. Diese Gewichtungsfaktoren wichten spektrale
- 10 Bereiche mit einer geringeren Standardabweichung höher als Bereiche mit hoher Standardabweichung. Der Gewichtungsfaktor wird aus der Standardabweichung des Abstands zwischen den Intensitätswerten und des Intensitätswertes des Modells bei jeder Wellenlänge ermittelt.
- 15 Anschließend wird unter Verwendung der Gewichtungsfaktoren die Euklidische Distanz eines jeden Datensatzes innerhalb des Kalibrierprobendatensatzes berechnet. Der Mittelwert dieses Wertes entspricht der Standardabweichung des Modells. Am Ende des Modellaufbaus wird noch die mittlere Euklidische Distanz des Modells berechnet. Dieser Wert wird in Modellstandardabweichungen als Bezugsgröße
- 20 angegeben.

Bei Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das für jede Produktprobe erhaltene Spektrum dem Modellspektrum gegenüber gestellt. Dazu wird die Euklidische Distanz zwischen der Intensität bei jeder Wellenlänge und der

25 entsprechenden Intensität für das Modell berechnet, wobei der Gewichtungsfaktor bei jeder Wellenlänge angewendet wird. Die verwendeten Gewichtungsfaktoren wurden bei der Modellbildung ermittelt. Das Ergebnis wird zur Berechnung der Euklidischen Distanz der Probe verwendet. Diese wird in Modellstandardabweichungen des Modells als Bezugsgröße angegeben.

Der Wert der Euklidischen Distanz der Probe wird schließlich mit einem festgesetzten Grenzwert verglichen. Der Grenzwert errechnet sich aus der mittleren Euklidischen Distanz des Modells und einem Wahrscheinlichkeitsbereich.

- 5 Mit dem vorstehend beschriebenen mathematischen Verfahren kann die Zusammensetzung von Lösungen und von Dispersionen verifiziert werden. Wird die Zusammensetzung von Dispersionen verifiziert, so werden in einer besonders bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens im Bestimmungsschritt diejenigen Gewichtungsfaktoren verwendet, die auf Basis einer Lösung ermittelt wurden. Dabei
- 10 enthält die Lösung, auf deren Basis die Gewichtungsfaktoren ermittelt werden, vorzugsweise die gleiche zu bestimmende Substanz wie die Dispersion. In der Dispersion kann diese Substanz dispergiert und zusätzlich gelöst vorliegen, oder - allgemeiner - zwischen der kontinuierlichen und der dispersen Phase verteilt vorliegen.
- 15 Beispielsweise enthalten Insulinsuspensionen einen Anteil gelösten Insulins und einen Anteil suspendierten Insulins in kristalliner Form. Dieser Anteil kristallinen Insulins kann, bei konstantem Insulingehalt, in weiten Bereichen variieren. In diesem Fall kann es sich als vorteilhaft erwiesen, im Bestimmungsschritt die Gewichtungsfaktoren zu verwenden, die auf Basis einer reinen Insulinlösung ermittelt wurden. Bei Verwendung
- 20 der Gewichtungsfaktoren der reinen Lösung wird der Einfluss von Streueffekten eliminiert, welche durch die suspendierten Kristalle hervorgerufen werden.

Mit den beschriebenen mathematischen Auswerteverfahren kann eine Analyse der Produkte in hoher Geschwindigkeit erfolgen, beispielsweise innerhalb eines

25 Zeitfensters von nur 5 ms. Dies erlaubt die Analyse einer großen Zahl von Produkten innerhalb eines kurzen Zeitraums. Das Verfahren ist zudem nicht invasiv und kann berührungsfrei arbeiten. Dadurch ist es beispielsweise sehr gut zur Analyse von Produkten auf einer Verpackungsstraße oder in Verbindung mit einer Abfüllanlage für Kartuschen oder Flaschen geeignet. Diese Analyse kann in Echtzeit erfolgen und

30 100% der auf der Verpackungsstraße transportierten Produkte erfassen. Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren können mindestens 3, vorzugsweise mindestens 8 oder sogar 50 oder mehr Produkte pro Sekunde nacheinander analysiert werden. Damit ist

es beispielsweise zur -Kontrolle von Produkteinheiten bei der Herstellung, Abfüllung und/oder Verpackung von Lösungen und Dispersionen für pharmazeutische Zwecke geeignet.

- 5 Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es beispielsweise möglich, bei der Abfüllung von Lösungen oder Dispersionen für zu pharmazeutischen Zwecke von einer stichprobenartigen Kontrolle zu einer 100%igen Kontrolle überzugehen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine Apparatur zur Bestimmung des  
10 quantitativen Gehalts mindestens einer Substanz in einem sich bewegenden Produkt, das eine Lösung oder Dispersion in einem Behälter umfasst, umfassend

eine Strahlungsquelle, die Strahlung im nahen Infrarotbereich emittiert, zum Bestrahlen des Produkts;

15

eine Strahlungsempfangsvorrichtung, die die durch das Produkt reflektierte oder transmittierte Strahlung empfängt;

ein Spektrometer zum Empfangen der Strahlung von der

- 20 Strahlungsempfangsvorrichtung und zum Bereitstellen eines Ausgangssignals entsprechend der Intensität der empfangenen Strahlung bei einer Anzahl unterschiedlicher Wellenlängen;

- eine Vorrichtung zur quantitativen Bestimmung auf Basis des Ausgangssignals des  
25 Gehalts mindestens einer in der Dispersion oder Lösung enthaltenen Substanz.

Die Strahlungsempfangsvorrichtung kann eine Sammellinse und einen Lichtleiter aufweisen. Das Spektrometer kann als Detektor ein Photodiodenarray aufweisen.

- 30 Die Apparatur weist vorzugsweise zusätzlich eine Kalibriervorrichtung auf, mit der der quantitative Gehalt der mindestens einen Substanz nach einem alternativen Verfahren bestimmt wird, beispielsweise einen Hochdruckflüssigkeitschromatographen.

Die Apparatur kann ferner zusätzlich eine Sortiervorrichtung aufweisen, mit der nicht spezifikationsgerechte Produkte, die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ermittelt werden, aussortiert werden. Nicht spezifikationsgerecht sind die Produkte, die nicht innerhalb der vorbestimmten Integritätskriterien liegen.

5

Wird die Apparatur (auch) zur quantitativen Analyse von Dispersionen verwendet, so umfasst sie vorzugsweise weiterhin eine Vorrichtung zum Homogenisieren der zu quantifizierenden Dispersionen vor Analyse der Dispersionen. Die Dispersionen können beispielsweise in den Behältern durch einen Schüttelmechanismus oder durch  
10 einen Rotationsmechanismus homogenisiert werden. Eine Homogenisierung kann aber auch bereits durch den Abfüllvorgang erreicht werden.

Die Apparatur kann ferner eine Vorrichtung zum Erkennen der Produktposition, beispielsweise ein Bildsystem oder eine Lichtschranke, aufweisen.

15

Die Apparatur kann in Verbindung mit einer Abfüllvorrichtung verwendet werden, in der die Lösungen oder Dispersionen in Primärverpackungen abgefüllt werden. Die Apparatur kann auch Bestandteil einer derartigen Abfüllvorrichtung sein.

20 In einer Ausführungsform der Erfindung wird eine Apparatur bereitgestellt, die in Transmission arbeitet, wobei die Vorrichtung einen Lichtleiter aufweist, der die von der Strahlungsquelle emittierte Strahlung an den Ort des Produktes leitet.

Die Erfindung wird nachfolgend unter Bezugnahme auf die Figuren näher erläutert.

25

Figur 1 zeigt schematisch eine erfindungsgemäße Vorrichtung, die in Transmission arbeitet. Die Vorrichtung umfasst eine Strahlungsquelle (1), beispielsweise eine Wolfram-Halogenlampe. Die von der Strahlungsquelle emittierte Nahinfrarot-Strahlung wird von einer Sammellinse (2) kollimiert und mittels eines Lichtleiters (3) an den Ort  
30 des Produktes (4) geleitet. Das Produkt kann beispielsweise eine Glaskartusche sein, die eine Insulinsuspension enthält und, beispielsweise von einer Abfüllvorrichtung kommend, auf einem Förderband an dem Ende des Lichtleiters (3) vorbeigeführt wird.

Die von dem Produkt (4) transmittierte Strahlung wird von einer Sammellinse (5) kollimiert und mittels eines Lichtleiters dem Spektrometer (6) zugeleitet. In dem Spektrometer (6) wird die transmittierte Strahlung, welche die spektrale Information des durchstrahlten Produktes (4) enthält, mittels eines Gitters (7) in Strahlung unterschiedlicher Wellenlängen aufgesplittet und von einem Photodiodenarray (8) detektiert. Die von dem Photodiodenarray in Abhängigkeit von der Wellenlänge detektierten Intensitäten werden mittels eines A/D-Konverters (9) in digitale Signale umgewandelt und in der Bestimmungsvorrichtung (10), beispielsweise einem PC, ausgewertet.

10

#### Beispiel 1

Ziel einer -Überwachung der Insulinabfüllung ist eine quantitative Kontrolle des Insulingehalts von 100% der abgefüllten Insulinampullen. Der Insulingehalt der abgefüllten Insulinsuspensionen soll dabei nur um maximal +/- 5% vom deklarierten Wert abweichen. Ausreißer sollen einwandfrei detektiert werden können.

Zur Simulation der Überwachung der Insulinabfüllung wurden mit einem Satz Kalibrierproben, die kristallines Insuman Basal<sup>®</sup>-Insulin in einer Primärverpackung (Glaskartuschen) enthielten, Kalibrierungen erstellt und anschließend Produktionsproben untersucht. Zur Kalibrierung wurden Insulinkartuschen mit genau bekannten Insulingehalten von 90 bis 120% des Sollgehaltes eingesetzt. Die Referenzwerte wurden mit HPLC bestimmt. Vor den Messungen wurden die Kartuschen gründlich geschüttelt, so dass eine homogene Suspension vorlag.

Die Insulinspektren wurden mit einem Photodiodenarray-Spektrometer (MCS 511 NIR 1.7) in Transmission aufgenommen. Der Wellenlängenbereich der Messung betrug 960 bis 1760 nm, wobei der Wellenlängenbereich von 960 bis 1360 nm ausgewertete wurde. Als NIR-Strahlungsquelle wurde eine 20 W Halogenlampe eingesetzt. Das Spektrometer wurde regelmäßig gegen Referenzstandards abgeglichen. Als Referenz wurden ein BG5- und ein BG9-Filter verwendet.

Zur Spektrenvorbehandlung wurden diese geglättet und normiert. Es wurden die Spektren in 0. Ableitung verwendet. Dabei bleiben die Streueigenschaften der Insulinproben in den Spektren erhalten.

5 Anschließend wurden die Spektren mittels eines multivariaten Auswerteverfahren ausgewertet. Als Regressionsverfahren wurde eine PLS (partial least squares) - Regression verwendet, es können aber auch andere multivariate Auswerteverfahren verwendet werden. Durch die Regression wird ein mathematischer Zusammenhang zwischen der spektralen Information der Insulinproben und deren Insulingehalt  
10 hergestellt. Mit Hilfe dieses Zusammenhangs kann später aus dem Spektrum einer unbekannt Probe der Insulingehalt dieser Probe berechnet werden.

Figur 2 zeigt die Korrelation zwischen den mit HPLC gemessenen und den aus den NIR-Transmissionsspektren ermittelten Werten für den Insulin-Gesamtgehalt der Basal<sup>®</sup>-Insulin-Kalibrierproben (jeweils in % des Sollgehaltes). Es wird deutlich, dass  
15 zwischen den aus den NIR-Spektren ermittelten Werten und den mittels HPLC ermittelten Werten eine gute Korrelation besteht.

Anschließend wurden Prozessproben aus dem Insulin-Produktionsprozess untersucht. Es handelte sich dabei um Proben, die im routinemäßigen Herstellprozess erhalten  
20 und als nicht gebrauchsfähig verworfen wurden. Aus den erhaltenen NIR-Spektren wurde mit Hilfe der multivariaten Regressionsgleichung der Insulingehalt ermittelt. Dieselben Ampullen wurden anschließend mittels HPLC untersucht.

Figur 3 zeigt den mit HPLC bestimmten Insulin-Gesamtgehalt, Figur 4 den aus den  
25 NIR-Spektren mit dem in der Beschreibung beschriebenen Auswerteverfahrens bestimmten Insulin-Gesamtgehalt der untersuchten Proben (jeweils in IE).

Die aus den NIR-Transmissionsspektren und mit HPLC ermittelten Werte zeigen eine gute Übereinstimmung. Es wird deutlich, dass die mittels HPLC ermittelten Ausreißer  
30 mit Hilfe der geglätteten und normierten NIR-Transmissionsspektren eindeutig detektiert werden können.

## Beispiel 2

Ziel einer Überwachung der Insulinabfüllung ist eine quantitative Kontrolle des Insulingehaltes von 100 % der abgefüllten Insulinampullen. Der Insulingehalt der abgefüllten Insulinsuspensionen soll dabei nur um maximal +/- 5 % vom deklarierten Wert abweichen. Ausreißer sollen einwandfrei detektiert werden. Die Überwachung soll entweder während der Abfüllung an bewegten Insulinkartuschen erfolgen oder nach der Abfüllung an bereits abgefüllten Kartuschen. In beiden Fällen erfolgt die Messung durch das Primärpackmittel (Glaskartusche) und im bewegten Messgut.

10

Zur Simulation der Geschwindigkeiten, die bei einer Abfüllung von Insulinkartuschen vorliegen, wurde eine optische Kontrollmaschine der Firma EISAI Machinery des Typs 288 verwendet. Diese Maschine kann mit Insulinkartuschen (Suspensionen) bestückt werden und bringt die Kartuschen in Rotation, sodass mit Hilfe der in der Kartusche enthaltenen Metallkugeln eine homogene Suspension entsteht. In diese Maschine wurde die NIR-Messapparatur eingebaut, die vergleichbar zu Figur 1 aufgebaut ist. Die Messung erfolgte in der bewegten, in Rotation befindlichen Kartusche bei einer Leistung von 150 Kartuschen pro Minute. Dabei ist darauf zu achten, dass zum Zeitpunkt der Messung eine homogene Suspension vorliegt. Die eingebaute Messapparatur besteht aus einer 50 Watt Halogenlampe (Comar 12LL50), einer Halterung für die Lampe mit integrierter Sammellinse (z.B. Comar 20LH00), die den Brennpunkt der Strahlung auf den Mittelpunkt der Insulinkartusche fokussiert, einer zweiten Sammellinse (z.B. Comar 80TC50), die die transmittierte Strahlung kollimiert und über eine Einkopplung (z.B. Zeiss, Nr. 772571-9020-000) und einen Lichtleiter (z.B. Zeiss, CZ-# 1050-724) einem Photodiodenarray-Detektor (Zeiss, MMS NIR Nr. 301261) zuleitet. Die analogen Signale am Detektor werden digitalisiert und in eine Textdatei ausgelesen. Insgesamt wird die Strahlung an 128 Photodioden über einen Bereich von ca. 900 bis 1670 nm gemessen. Der Zeitpunkt der Messung wurde über eine Lichtschranke (Wenglor UM55PA2 & 083-101-202) getriggert, die bei der Passage der Kartusche durch den Strahlengang die Aufnahme eines Spektrums gesteuert hat. Der PDA-Detektor wurde am Tag jeder Messung zunächst gegen Spektralon abgeglichen.

Mit der beschriebenen Apparatur wurden Insulinzubereitungen (Suspensionen) des Typs Insuman Basal, Insuman Comb 25 und Insuman Comb 50 vermessen. Die Dauer der Spektrenaufnahme betrug 8 Millisekunden [ms].

Die Auswertung der Insulinspektren erfolgte mit dem in der Beschreibung

5 beschriebenen Verfahren gegen Modellspektren. Die Modellspektren und ihre Variabilität wurden durch das Vermessen von acht mit Wasser gefüllten Kartuschen erhalten. Die Modell- und Insulinspektren wurden geglättet und autoskaliert.

Anschließend wurde unter Verwendung von wellenlängenspezifischen

Gewichtungsfaktoren die euklidische Distanz jedes Insulinspektrums vom mittleren

10 Modellspektrum berechnet.

Für jeden Zubereitungstyp Insuman Basal, Insuman Comb 25 und Insuman Comb 50 wurden Muster unterschiedlicher Konzentration hergestellt und die euklidischen

Distanzen zum Modellspektrum berechnet. Die Abhängigkeit des Insulingehaltes von

der euklidischen Distanz ist beispielhaft für die unterschiedlichen Zubereitungstypen in

15 Figur 5 für Insuman Comb 25 dargestellt. Die Präzision des Verfahrens ist darin auch erkennbar, da 4 Wiederholmessungen dargestellt sind. Für jeden Zubereitungstyp

ergibt sich eine Kalibrierfunktion (Polynom 2. Grades) mit der die euklidische Distanz

in Insulingehalte umgerechnet werden kann. Nach Umrechnung der euklidischen

Distanz in Insulingehalte müssen zwei Korrekturfaktoren berücksichtigt werden. Der

20 Insulingehalt muss um die Temperatur des Messgutes korrigiert werden. Zusätzlich kann ein zubereitungsspezifischer Faktor zum Tragen kommen, der auf

unterschiedliche Kristallgrößenverteilungen in der Suspension zurückzuführen ist.

Dadurch kann der Gehalt entweder prozentual in Bezug auf die ersten 20 Ergebnisse

bezogen werden. Man erhält dann einen Gehalt in Prozent des Sollwertes, bezogen

25 auf die ersten Kartuschen einer Abfüllung. Der ermittelte Insulingehalt kann

andererseits auch um einen Faktor korrigiert werden, der sich aus dem Verhältnis des unkorrigierten Wertes einer Probe zum parallel gemessenen Insulingehalt ergibt. In

Figur 6 ist dieser Korrekturfaktor mit Probe 16 ermittelt worden und beispielhaft für

andere Zubereitungstypen für Insuman Comb 25 eine Serie von Kartuschen

30 unbekanntes Gehaltes auf diese Weise ausgewertet worden. Es handelt sich dabei um

Proben, die im routinemäßigen Herstellprozess erhalten und als nicht gebrauchsfähig

verworfen wurden. Der Korrekturfaktor für die Temperatur wurde nicht angewendet, da

es keine Unterschiede im Verlauf der Messung gab. Stichprobenartig wurden weitere Muster mittels HPLC analysiert.

Man kann erkennen, dass die Ergebnisse mit dem erfindungsgemäßen Verfahren (schwarze Vierecke gut mit den Ergebnissen über das konventionelle Verfahren (HPLC, schwarze kreuze) übereinstimmen. Es kann eindeutig und präzise beurteilt werden, ob ein Wert innerhalb der Grenzen von 95 bis 105 % liegt oder außerhalb.

## Patentansprüche

1. Verfahren zum Quantifizieren der Zusammensetzung eines Produkts mit den folgenden Schritten:

5

Bestrahlen des Produkts mit einer Strahlungsquelle im nahen Infrarotbereich;

Empfangen von Strahlung, die durch das Produkt reflektiert oder transmittiert wird, und Bereitstellen eines Ausgangssignals entsprechend der Intensität der empfangenen Strahlung bei einer Anzahl von unterschiedlichen Wellenlängen;

10

Bestimmen auf der Basis des Ausgangssignals mit einem mathematischen Verfahren, ob sich das Produkt innerhalb vorbestimmter Integritätskriterien befindet oder nicht,

15

dadurch gekennzeichnet, dass

das sich bewegende Produkt eine Lösung oder homogene Dispersion enthält und auf Basis des Ausgangssignals der Gehalt mindestens einer in der Dispersion oder Lösung enthaltenen Substanz quantitativ bestimmt wird.

20

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Produkt sich bewegt.

- 25 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Produkt eine Dispersion enthält und die mindestens eine Substanz in der dispersen und/oder in der kontinuierlichen Phase der Dispersion vorliegt.

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die durch das Produkt transmittierte Strahlung empfangen wird.

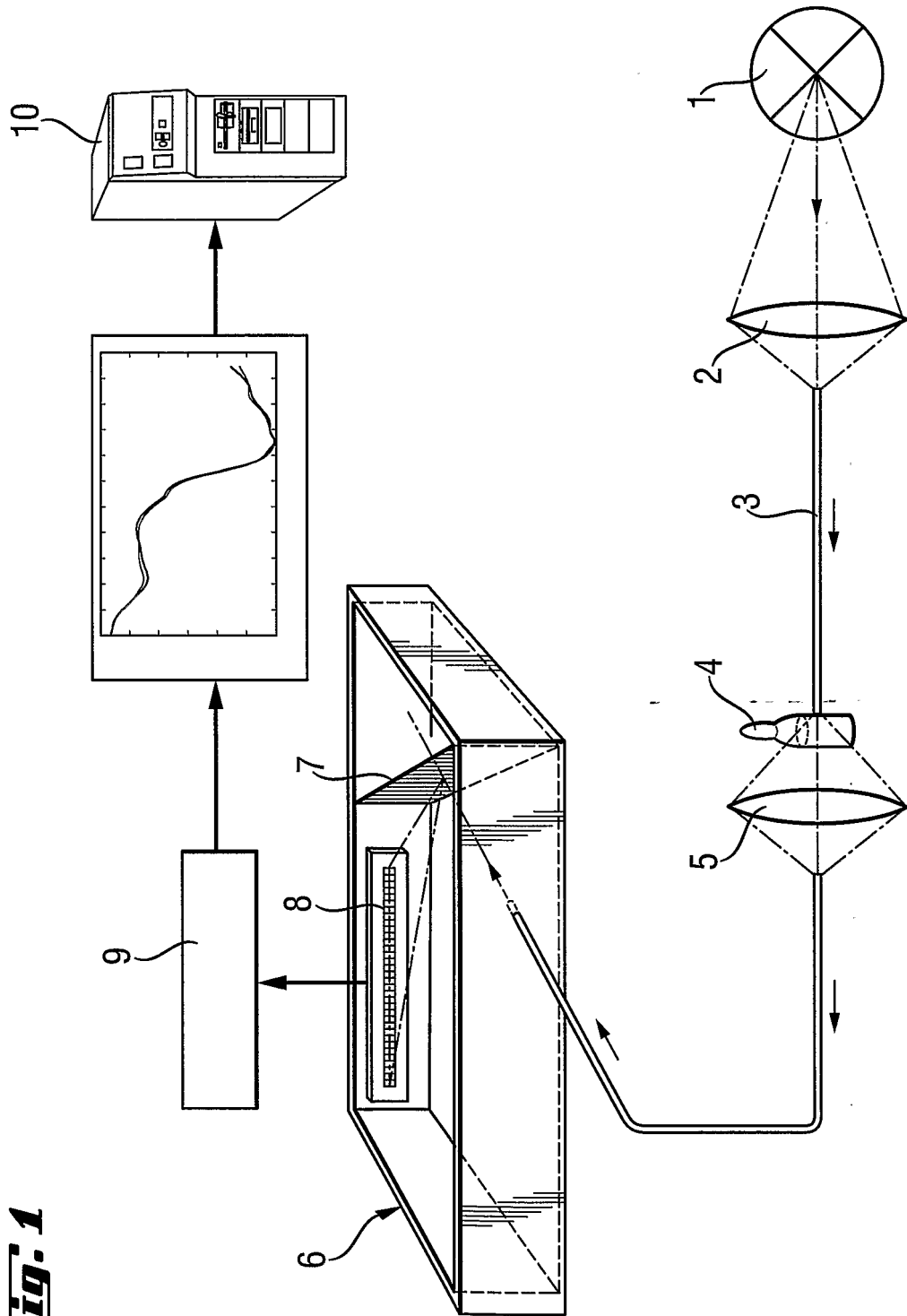
30

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens einmal eine Kalibrierung durchgeführt wird, indem der Gehalt der mindestens einen Substanz in der Lösung oder Dispersion mittels eines alternativen Verfahrens quantitativ bestimmt wird.
- 5
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass als alternatives Verfahren HPLC eingesetzt wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Bestimmungsschritt Gewichtungsfaktoren verwendet.
- 10
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Produkt eine Dispersion enthält und im Bestimmungsschritt Gewichtungsfaktoren verwendet werden, die auf Basis einer Lösung ermittelt werden.
- 15
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung zur Ermittlung der Gewichtungsfaktoren und die Dispersion die gleiche quantitativ zu bestimmende Substanz enthalten.
- 20
10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass die in der Dispersion enthaltene Substanz zwischen der kontinuierlichen und der dispersen Phase verteilt vorliegt.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Produkt eine Dispersion enthält, die kristallines und/oder gelöstes Insulin enthält.
- 25
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das sich bewegende Produkt eine Lösung oder Dispersion in einer Primärverpackung ist.
- 30

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das sich bewegende Produkt eine Insulinampulle oder Insulinkartusche ist.
14. Apparatur zur Bestimmung des quantitativen Gehalts mindestens einer Substanz in einem sich bewegenden Produktes, das eine Lösung oder homogene Dispersion in einem Behälter umfasst, umfassend
- 5 eine Strahlungsquelle, die Strahlung im nahen Infrarotbereich emittiert, zum Bestrahlen des Produkts;
- 10 eine Strahlungsempfangsvorrichtung, die die durch das Produkt reflektierte oder transmittierte Strahlung empfängt;
- 15 ein Spektrometer zum Empfangen der Strahlung von der Strahlungsempfangsvorrichtung und zum Bereitstellen eines Ausgangssignals entsprechend der Intensität der empfangenen Strahlung bei einer Anzahl unterschiedlicher Wellenlängen;
- 20 eine Vorrichtung zur quantitativen Bestimmung auf Basis des Ausgangssignals des Gehalts mindestens einer in der Dispersion oder Lösung enthaltenen Substanz.
15. Apparatur nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Spektrometer eine Vorrichtung zum Aufsplitten der empfangenen Strahlung in eine Anzahl von
- 25 Wellenlängen zur Detektion durch ein Photodiodenarray aufweist.
16. Apparatur nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Strahlungsquelle eine Quecksilber-Halogenlampe ist.
- 30 17. Apparatur nach einem der Ansprüche 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung zusätzlich einen Lichtleiter aufweist, der die von der Strahlungsquelle emittierte Strahlung an den Ort des Produktes leitet.

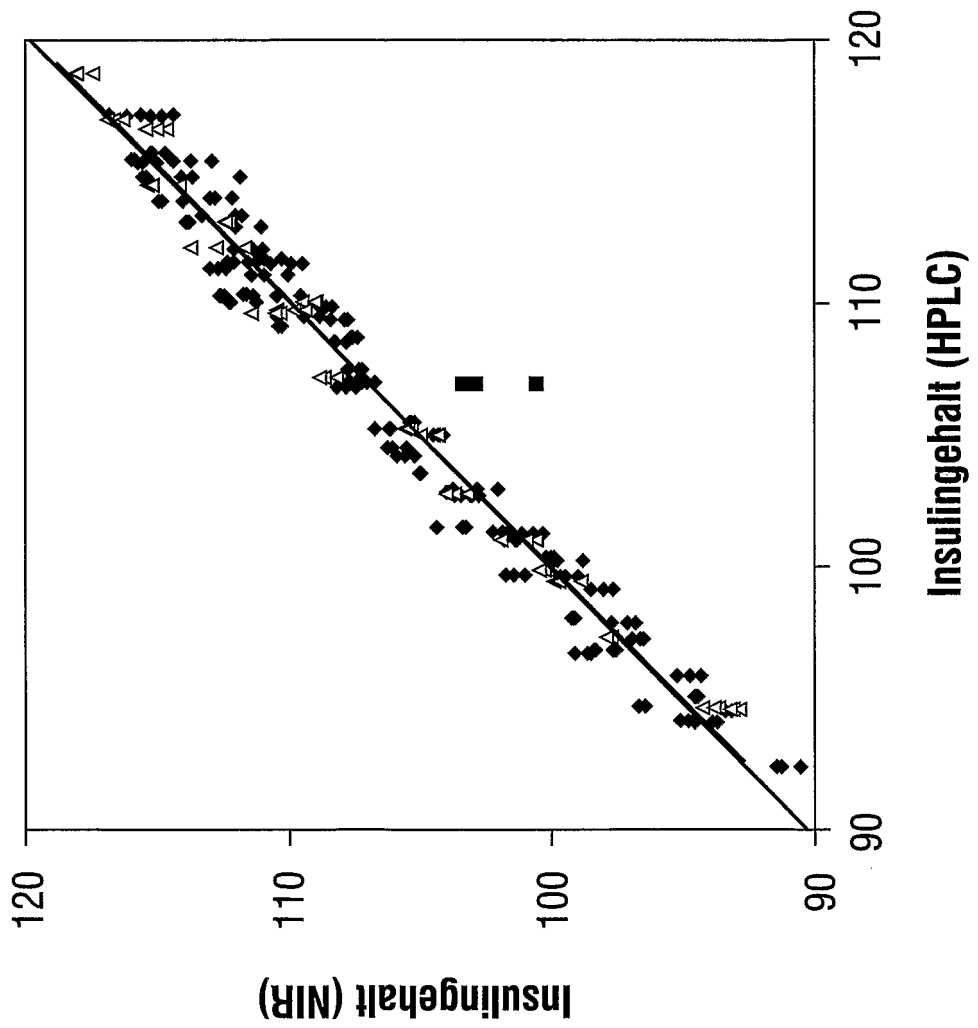
18. Apparatur nach einem der Ansprüche 14 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Strahlungsempfangsvorrichtung eine Sammellinse und einen Lichtleiter aufweist.
- 5 19. Apparatur nach einem der Ansprüche 14 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Bestimmungsvorrichtung Gewichtungsfaktoren verwendet.
20. Apparatur nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die verwendeten Gewichtungsfaktoren auf Basis einer Lösung ermittelt werden.
- 10 21. Apparatur nach einem der Ansprüche 14 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Apparatur zusätzlich eine Kalibriervorrichtung aufweist, mit der der quantitative Gehalt der mindestens einen Substanz nach einem alternativen Verfahren bestimmt werden kann.
- 15 22. Apparatur nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Kalibriervorrichtung einen Hochdruckflüssigkeitschromatographen umfasst.
- 20 23. Apparatur nach einem der Ansprüche 14 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Apparatur zusätzlich eine Sortiervorrichtung zum Aussortieren der Produkte, die sich nicht innerhalb der vorbestimmten Integritätskriterien befinden, umfasst.
- 25 24. Apparatur nach einem der Ansprüche 14 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass die Apparatur zusätzlich eine Vorrichtung zum Homogenisieren von zu quantifizierenden Dispersionen umfasst.
- 25 25. Apparatur nach einem der Ansprüche 14 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass die Apparatur zusätzlich eine Vorrichtung zum Erkennen der Produktposition umfasst.

26. Verwendung einer Apparatur, wie es in einem der Ansprüche 14 bis 25 definiert ist, zur -Kontrolle von Produkteinheiten bei der Herstellung, Abfüllung und/oder Verpackung von Lösungen oder Dispersionen für pharmazeutische Zwecke.
- 5 27. Abfüllanlage zur Abfüllung von Lösungen und Dispersionen, umfassend eine Apparatur gemäß einem der Ansprüche 14 bis 25.

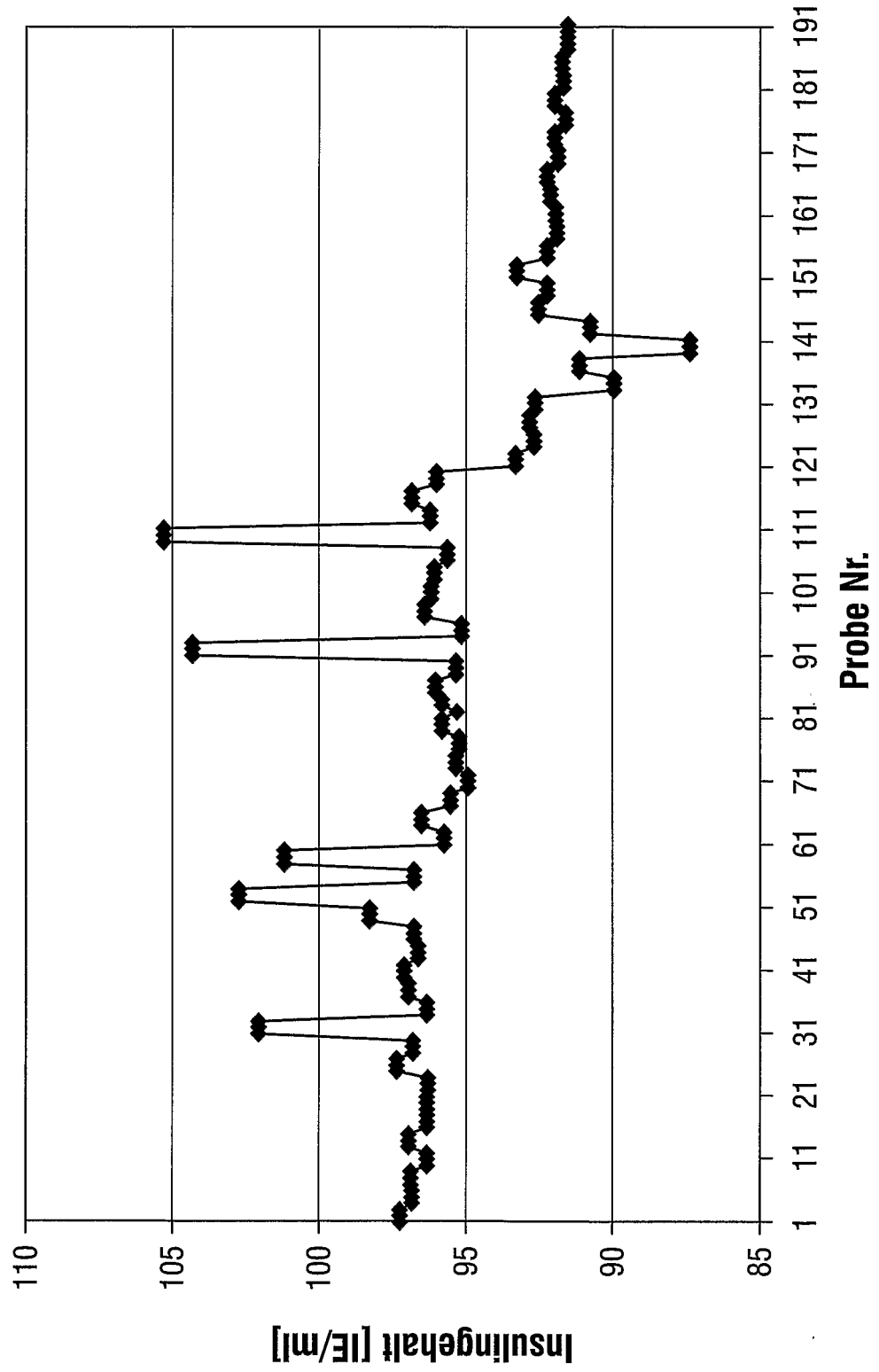


**Fig. 1**

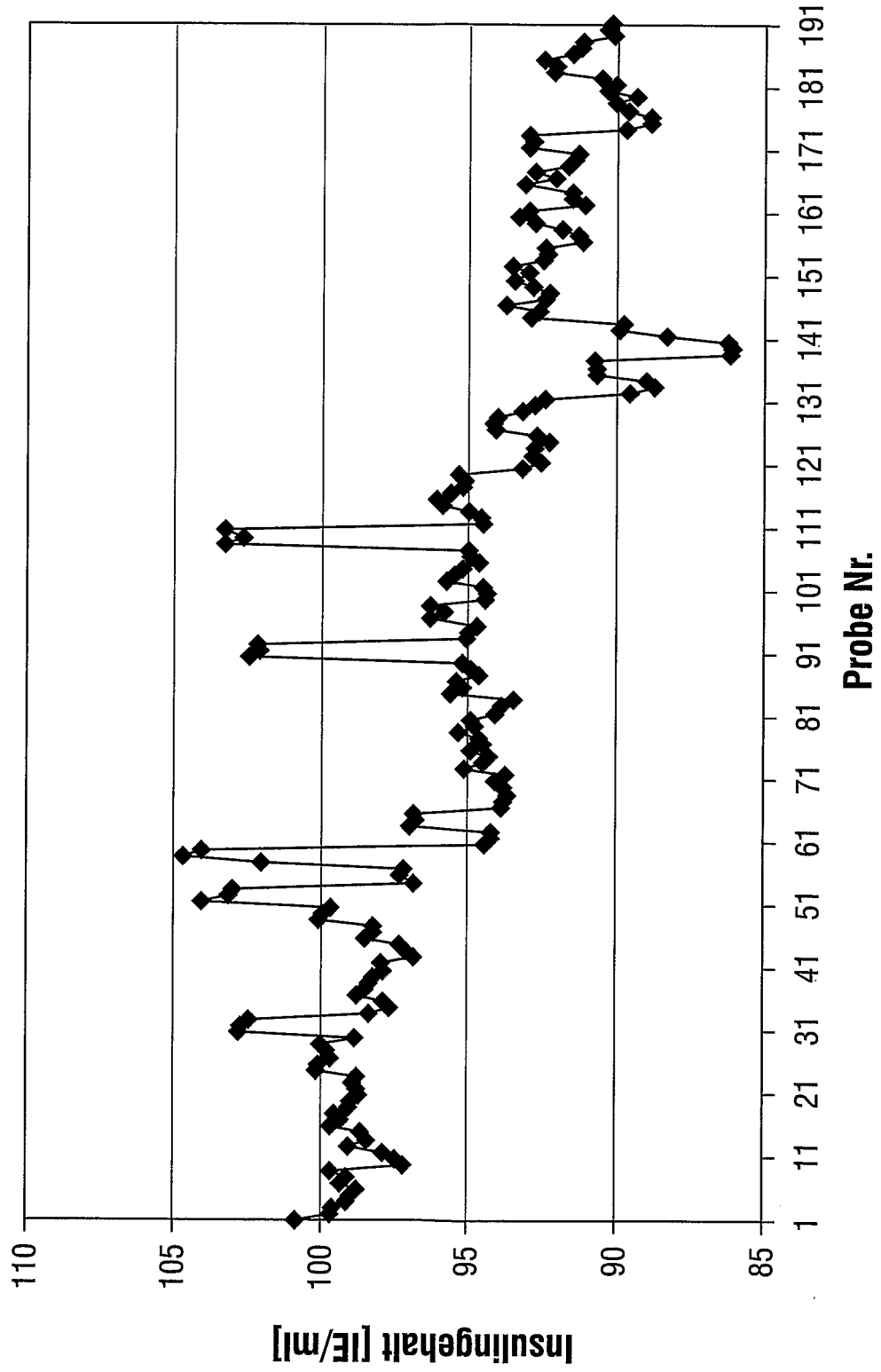
**Fig. 2**



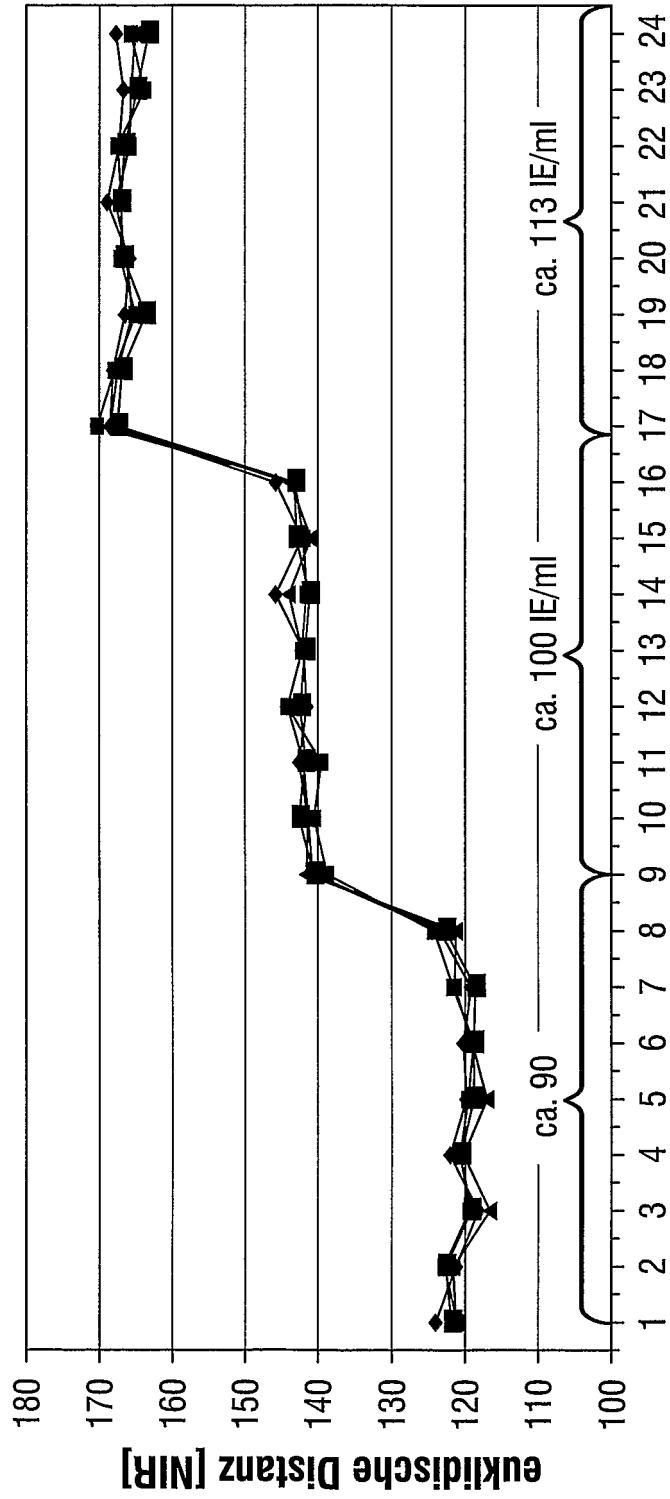
**Fig. 3**



**Fig. 4**

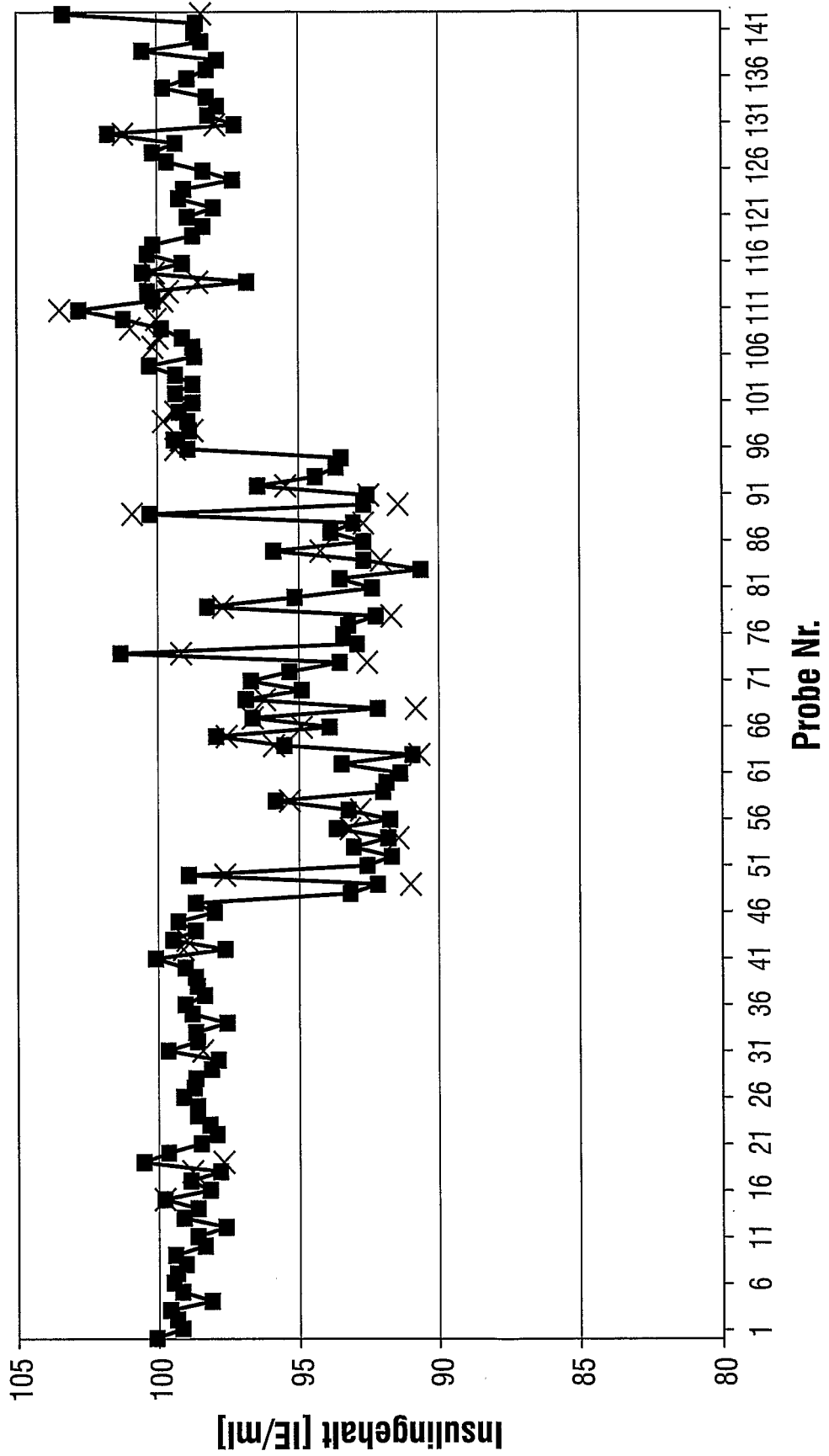


**Fig. 5**



**Probe Nr.**

**Fig. 6**



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No  
PCT/EP2004/005528

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7    A61B5/00    G01N21/35    B07C5/342				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7    A61B    G01N    B07C				
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 practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, INSPEC				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
Y	WO 01/16578 A (CADELL THEODORE E ;PAWLUCZYK ROMUALD (CA); CME TELEMETRIX INC (CA)) 8 March 2001 (2001-03-08)	1-13,27		
X	page 14, line 19 -page 20, line 7; figure 2	14-26		
Y	US 2002/109094 A1 (CURTISS BRIAN ET AL) 15 August 2002 (2002-08-15) paragraphs '0031!-'0040!', '0045!	1-27		
Y	EP 0 887 638 A (AUTOMATION PARTNERSHIP CAMBRID) 30 December 1998 (1998-12-30) cited in the application page 2, line 3 - line 57	1-27		
A	US 6 040 578 A (KHALIL GAMAL ET AL) 21 March 2000 (2000-03-21) column 9, line 19 -column 11, line 31	1-27		
-/--				
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <span style="margin-left: 200px;"><input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.</span>				
° Special categories of cited documents :				
<table style="width:100%; border:none;"> <tr> <td style="width:50%; vertical-align:top;">                     *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                      *E* earlier document 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                 </td> <td style="width:50%; vertical-align:top;">                     *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.                      *&amp;* document member of the same patent family                 </td> </tr> </table>			*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document 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
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document 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  <p align="center">14 September 2004</p>		Date of mailing of the international search report  <p align="center">22/09/2004</p>		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  <p align="center">Consalvo, D</p>		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/005528

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BLANCO M ET AL: "Identification and quantitation assays for intact tablets of two related pharmaceutical preparations by reflectance near-infrared spectroscopy: Validation of the procedure" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, NEW YORK, NY, US, vol. 22, no. 1, February 2000 (2000-02), pages 139-148, XP002212018 ISSN: 0731-7085 the whole document ----	1-27
A	MACDONALD B F ET AL: "SOME APPLICATIONS OF NEAR-INFRARED REFLECTANCE ANALYSIS IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, NEW YORK, NY, US, vol. 11, no. 11/12, 1993, pages 1077-1085, XP001098341 ISSN: 0731-7085 page 1078 -page 1080 ----	1-27
A	US 5 900 634 A (SOLOMAN SABRIE) 4 May 1999 (1999-05-04) claims 1-6 -----	1-27

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/005528

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0116578	A	08-03-2001	WO 0116578 A1	08-03-2001
			CA 2383727 A1	08-03-2001
			EP 1214578 A1	19-06-2002
			JP 2003508745 T	04-03-2003
			US 6741875 B1	25-05-2004
US 2002109094	A1	15-08-2002	EP 1362232 A2	19-11-2003
			WO 02065072 A2	22-08-2002
			EP 1362233 A2	19-11-2003
			WO 02065100 A2	22-08-2002
			WO 02065101 A2	22-08-2002
			WO 02065102 A2	22-08-2002
			US 2002108892 A1	15-08-2002
			US 2002109835 A1	15-08-2002
			US 2002109839 A1	15-08-2002
EP 0887638	A	30-12-1998	EP 0887638 A1	30-12-1998
			AT 239913 T	15-05-2003
			AU 6594498 A	07-01-1999
			CA 2238809 A1	24-12-1998
			DE 69721744 D1	12-06-2003
			DE 69721744 T2	13-11-2003
US 6040578	A	21-03-2000	AT 245279 T	15-08-2003
			AU 716192 B2	24-02-2000
			AU 1844897 A	22-08-1997
			BR 9707245 A	11-09-2001
			CA 2244121 A1	07-08-1997
			CN 1214768 A	21-04-1999
			CZ 9802304 A3	14-07-1999
			DE 69723548 D1	21-08-2003
			DE 69723548 T2	09-06-2004
			EP 1324018 A2	02-07-2003
			EP 0877925 A1	18-11-1998
			HU 9901855 A2	28-09-1999
			HU 9901866 A2	28-09-1999
			JP 11506206 T	02-06-1999
			JP 2002310908 A	23-10-2002
			PL 328015 A1	04-01-1999
			TW 459132 B	11-10-2001
			WO 9728437 A1	07-08-1997
			US 6236047 B1	22-05-2001
US 5900634	A	04-05-1999	US 5679954 A	21-10-1997
			EP 0835437 A1	15-04-1998
			JP 11509004 T	03-08-1999
			WO 9740361 A1	30-10-1997
			AU 4104296 A	06-06-1996
			CA 2212710 A1	23-05-1996
			EP 0792442 A1	03-09-1997
			JP 10509796 T	22-09-1998
			WO 9615428 A1	23-05-1996

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 A61B5/00 G01N21/35 B07C5/342		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole ) IPK 7 A61B G01N B07C		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, INSPEC		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 01/16578 A (CADELL THEODORE E ;PAWLUCZYK ROMUALD (CA); CME TELEMETRIX INC (CA)) 8. März 2001 (2001-03-08)	1-13,27
X	Seite 14, Zeile 19 -Seite 20, Zeile 7; Abbildung 2	14-26
Y	US 2002/109094 A1 (CURTISS BRIAN ET AL) 15. August 2002 (2002-08-15) Absätze '0031!-'0040!', '0045!	1-27
Y	EP 0 887 638 A (AUTOMATION PARTNERSHIP CAMBRID) 30. Dezember 1998 (1998-12-30) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 3 - Zeile 57	1-27
A	US 6 040 578 A (KHALIL GAMAL ET AL) 21. März 2000 (2000-03-21) Spalte 9, Zeile 19 -Spalte 11, Zeile 31	1-27
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 14. September 2004		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 22/09/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Consalvo, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>BLANCO M ET AL: "Identification and quantitation assays for intact tablets of two related pharmaceutical preparations by reflectance near-infrared spectroscopy: Validation of the procedure"            JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, NEW YORK, NY, US,            Bd. 22, Nr. 1, Februar 2000 (2000-02),            Seiten 139-148, XP002212018            ISSN: 0731-7085            das ganze Dokument</p>	1-27
A	<p>MACDONALD B F ET AL: "SOME APPLICATIONS OF NEAR-INFRARED REFLECTANCE ANALYSIS IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY"            JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, NEW YORK, NY, US,            Bd. 11, Nr. 11/12, 1993, Seiten 1077-1085,            XP001098341            ISSN: 0731-7085            Seite 1078 -Seite 1080</p>	1-27
A	<p>US 5 900 634 A (SOLOMAN SABRIE)            4. Mai 1999 (1999-05-04)            Ansprüche 1-6</p>	1-27

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/005528

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0116578	A	08-03-2001	WO 0116578 A1	08-03-2001
			CA 2383727 A1	08-03-2001
			EP 1214578 A1	19-06-2002
			JP 2003508745 T	04-03-2003
			US 6741875 B1	25-05-2004
US 2002109094	A1	15-08-2002	EP 1362232 A2	19-11-2003
			WO 02065072 A2	22-08-2002
			EP 1362233 A2	19-11-2003
			WO 02065100 A2	22-08-2002
			WO 02065101 A2	22-08-2002
			WO 02065102 A2	22-08-2002
			US 2002108892 A1	15-08-2002
			US 2002109835 A1	15-08-2002
			US 2002109839 A1	15-08-2002
EP 0887638	A	30-12-1998	EP 0887638 A1	30-12-1998
			AT 239913 T	15-05-2003
			AU 6594498 A	07-01-1999
			CA 2238809 A1	24-12-1998
			DE 69721744 D1	12-06-2003
			DE 69721744 T2	13-11-2003
US 6040578	A	21-03-2000	AT 245279 T	15-08-2003
			AU 716192 B2	24-02-2000
			AU 1844897 A	22-08-1997
			BR 9707245 A	11-09-2001
			CA 2244121 A1	07-08-1997
			CN 1214768 A	21-04-1999
			CZ 9802304 A3	14-07-1999
			DE 69723548 D1	21-08-2003
			DE 69723548 T2	09-06-2004
			EP 1324018 A2	02-07-2003
			EP 0877925 A1	18-11-1998
			HU 9901855 A2	28-09-1999
			HU 9901866 A2	28-09-1999
			JP 11506206 T	02-06-1999
			JP 2002310908 A	23-10-2002
			PL 328015 A1	04-01-1999
			TW 459132 B	11-10-2001
WO 9728437 A1	07-08-1997			
US 6236047 B1	22-05-2001			
US 5900634	A	04-05-1999	US 5679954 A	21-10-1997
			EP 0835437 A1	15-04-1998
			JP 11509004 T	03-08-1999
			WO 9740361 A1	30-10-1997
			AU 4104296 A	06-06-1996
			CA 2212710 A1	23-05-1996
			EP 0792442 A1	03-09-1997
			JP 10509796 T	22-09-1998
			WO 9615428 A1	23-05-1996

专利名称(译)	使用近红外光谱法定量分析溶液和分散体的方法和装置		
公开(公告)号	<a href="#">EP1635698A1</a>	公开(公告)日	2006-03-22
申请号	EP2004739300	申请日	2004-05-22
[标]申请(专利权)人(译)	赛诺菲-安万特德国有限公司 UHLMANN VISIOTEC		
申请(专利权)人(译)	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH UHLMANN VISIO TEC GMBH		
当前申请(专利权)人(译)	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH UHLMANN VISIO TEC GMBH		
[标]发明人	PLOSS HANS JOACHIM MERTENS RICHARD PRINZ HEINO CHRISTIANSEN CHRISTIAN PETER		
发明人	PLOSS, HANS-JOACHIM MERTENS, RICHARD PRINZ, HEINO CHRISTIANSEN, CHRISTIAN-PETER		
IPC分类号	A61B5/00 G01N21/35 B07C5/342 G01N21/90 G01N30/02		
CPC分类号	G01N21/3563 G01N21/359 G01N21/9027		
优先权	10326152 2003-06-06 DE		
其他公开文献	EP1635698B1		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

本发明涉及一种量化产品组成的方法，包括以下步骤：使用近红外光谱中的辐射源照射产品；捕获由产品反射或透射的辐射，并提供对应于多个不同波长的捕获辐射强度的输出信号；基于输出信号通过数学方法确定产品是否在预定的完整性标准内。根据本发明，移动产品含有溶液或均匀分散体，并定量测定所述分散体或溶液中所含的至少一种物质的含量。本发明还涉及一种用于执行所述方法的装置。