

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6702887号  
(P6702887)

(45) 発行日 令和2年6月3日(2020.6.3)

(24) 登録日 令和2年5月11日(2020.5.11)

(51) Int.Cl.

G O 1 N 33/15 (2006.01)

F 1

G O 1 N 33/15

A

請求項の数 22 (全 44 頁)

(21) 出願番号	特願2016-566790 (P2016-566790)	(73) 特許権者	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 173
(86) (22) 出願日	平成27年5月5日(2015.5.5)	(74) 代理人	100086771 弁理士 西島 孝喜
(65) 公表番号	特表2017-515122 (P2017-515122A)	(74) 代理人	10008694 弁理士 弟子丸 健
(43) 公表日	平成29年6月8日(2017.6.8)	(74) 代理人	100094569 弁理士 田中 伸一郎
(86) 國際出願番号	PCT/EP2015/000918	(74) 代理人	100095898 弁理士 松下 满
(87) 國際公開番号	W02015/169439		
(87) 國際公開日	平成27年11月12日(2015.11.12)		
審査請求日	平成30年4月20日(2018.4.20)		
(31) 優先権主張番号	14001566.0		
(32) 優先日	平成26年5月5日(2014.5.5)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	歐州特許庁(EP)		
(31) 優先権主張番号	14001580.1		
(32) 優先日	平成26年5月6日(2014.5.6)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	歐州特許庁(EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】適合性指標を計算する方法及びシステム

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

物質(3)をパッケージ化するためのパッケージングシステム(2)の適合性に対応する適合性指標(1)を計算する方法であって、

前記適合性指標(1)は、前記物質(3)の又は該物質(3)の成分の物理的及び/又は化学的安定性に対応する安定性指標(4)に基づいて、該物質(3)の収着特性に基づいて、かつ前記パッケージングシステム(2)のパッケージ(V)又はパッケージング材料の収着データ(14)及び浸透データ(13)に基づいて計算される、  
ことを特徴とする方法。

## 【請求項 2】

前記適合性指標(1)は、前記パッケージングシステム(2)によりパックされた前記物質(3)による水の取込の時間にわたる進展、及び/又は前記パッケージングシステム(2)によりパックされた前記物質(3)の劣化の時間にわたる進展に対応することを特徴とする請求項1に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記物質(3)の収着特性、及び前記パッケージングシステム(2)のパッケージ(V)又はパッケージング材料の収着データ(14)及び浸透データ(13)が、浸透モデル又はその一部を形成することを特徴とする請求項1又は2に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記モデルを使用して、前記パッケージングシステム(2)にパッケージ化された前記

10

20

物質（3）の周囲条件（5）が計算されることを特徴とする請求項3に記載の方法。

【請求項5】

前記パッケージングシステム（2）にパッケージ化された前記物質（3）に対して計算された前記周囲条件（5）を使用して、該物質（3）に対する影響が計算されることを特徴とする請求項4に記載の方法。

【請求項6】

前記パッケージングシステム（2）にパッケージ化された前記物質（3）に対して計算された前記周囲条件（5）を使用して、該物質（3）の水の取込の又はその含水量の経時的な進展が計算されることを特徴とする請求項4に記載の方法。

【請求項7】

前記適合性指標（1）は、前記安定性指標（4）に基づいて、前記物質（3）に対して前記計算された周囲条件（5）の前記計算された影響を使用して、計算されることを特徴とする請求項4又は5に記載の方法。

10

【請求項8】

前記適合性指標（1）は、前記モデルを使用して計算されることを特徴とする請求項3から請求項7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

前記物質（3）の収着特性及び／又は前記安定性指標（4）は、前記パッケージングシステム（2）の前記パッケージ（V）又はパッケージング材料の前記収着データ（14）及び浸透データ（13）とは独立に決定され、及び／又は、

20

前記パッケージングシステム（2）の前記パッケージ（V）又はパッケージング材料の収着データ（14）及び浸透データ（13）が、前記物質（3）の前記収着特性及び／又は前記安定性指標（4）とは独立に決定される、

ことを特徴とする請求項1から請求項8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

前記安定性指標（4）は、前記物質（3）が、開放又は非パッケージ化された状態で定められた期間にわたって特定の周囲条件（5）に露出された後に、該物質（3）の特性に基づいて決定されることを特徴とする請求項1から請求項9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項11】

30

前記安定性指標（4）は、複数の異なる周囲条件（5）に関連する安定性指標値（11）を含み、

前記適合性指標（1）は、これらの安定性指標値（11）を用いて、かつ特定の周囲条件（5）に関連する前記パッケージングシステム（2）の複数のパラメータ（6）を用いて計算され、該パラメータ（6）は、異なる周囲条件（5）に関して該パッケージングシステム（2）の挙動を表している、

ことを特徴とする請求項1から請求項10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

前記適合性指標（1）は、前記パッケージングシステム（2）を使用してパッケージ化された時の前記物質（3）の安定性を表すか又は予想する、

40

ことを特徴とする請求項1から請求項11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

前記適合性指標（1）は、前記物質（3）に対する前記パッケージングシステム（2）の前記適合性が評価されることを可能にするように構成される、

ことを特徴とする請求項1から請求項12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項14】

前記適合性指標（1）は、前記パッケージングシステム（2）を使用してパッケージ化された前記物質（3）が異なる期間にわたって貯蔵された後の、該物質（3）の特質に対応するか又は該物質（3）の特質を予想する複数の適合性指標値を含むことを特徴とする請求項1から請求項13のいずれか1項に記載の方法。

50

**【請求項 15】**

前記適合性指標（1）は、前記安定性指標（4）及び前記パッケージングシステム（2）の1つ又はいくつかのパラメータ（6）を使用して、該パッケージングシステム（2）を使用してパッケージ化された時の前記物質（3）の安定性特性を外挿又は予想することによって計算されることを特徴とする請求項2から請求項14のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 16】**

前記適合性指標（1）及び／又は前記安定性指標（4）は、前記周囲条件（5）に依存する前記物質（3）の少なくとも1つの劣化特質又は劣化傾向に対応することを特徴とする請求項4から請求項7のいずれか1項、又は請求項4を引用するときの請求項8から請求項15のいずれか1項に記載の方法。

10

**【請求項 17】**

物質（3）のための1又は2以上のパッケージングシステム（2）を自動的に決定する方法であって、

前記パッケージングシステム（2）のパッケージ（V）又は1又は2以上のパッケージング材料の少なくとも浸透データ（14）及び収着データ（13）と前記物質（3）の収着特性とを有するモデル（15）を使用して、パッケージングシステム（2）が、決定され、及び該パッケージングシステム（2）を使用して、該物質（3）をパッケージ化するためのそれぞれの該パッケージングシステム（2）の適合性に対応する請求項1から請求項16のいずれか1項に記載の適合性指標（1）が計算されることを特徴とする方法。

20

**【請求項 18】**

物質（3）のための1又は2以上のパッケージングシステム（2）を自動的に決定する方法であって、

適合性指標（1）は、請求項1から請求項17のいずれか1項に記載の方法を使用して少なくとも2つの異なるパッケージングシステム（2）に対して計算され、該適合性指標（1）は、互いに及び／又は少なくとも1つのターゲット値と比較されることを特徴とする方法。

**【請求項 19】**

前記パッケージングシステム（2）及び／又は前記パッケージ（V）は、少なくとも1又は2以上のパッケージング材料の化学組成により、かつ1又は複数の該パッケージング材料の幾何学形状により特徴付けられることを特徴とする請求項1から請求項18のいずれか1項に記載の方法。

30

**【請求項 20】**

前記パッケージングシステム（2）及び／又は前記パッケージ（V）は、また、パッケージング工程の工程条件又は前記物質（3）及び／又は該パッケージング材料に対するその影響により、及び／又は該パッケージング工程中に該物質（3）と共に封入される雰囲気によって特徴付けられることを特徴とする請求項19に記載の方法。

**【請求項 21】**

前記パッケージ（V）及び／又は前記パッケージング材料は、その化学組成及び幾何学形状によって特徴付けられ、一方、該パッケージ（V）又はパッケージング材料の収着データ（14）及び浸透データ（13）が、該化学組成及び該幾何学形状の両方を考慮することを特徴とする請求項1から請求項20のいずれか1項に記載の方法。

40

**【請求項 22】**

実行された時に請求項1から請求項21のいずれか1項に記載の方法の段階を実行するように構成されたプログラムコード手段、

を含むことを特徴とするコンピュータ可読ストレージ媒体又はコンピュータプログラム

。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

50

本発明は、特に長期保存可能期間を保証するために物質、好ましくは、錠剤又は他の薬剤のパッケージングと結びついた方法及びシステムに関する。

【背景技術】

【0002】

本発明は、以下では常にパッケージングシステムによる物質のパッケージングに関連して説明される。好ましくは、物質は薬剤である。薬剤は、好ましくは、少なくとも1つの活物質及び／又は賦形剤を含む。薬剤は、好ましくは、特に複数の個別ユニットの形態で、緩い乾燥圧密材料の形態で、錠剤の形態で、又はカプセルの形態で固体として存在する。しかし、本発明は、薬剤のパッケージングに限定されない。本発明はまた、異なる物質のための適切なパッケージングシステムを識別するために、又はパッケージングシステムを使用してパッケージ化された時に異なる物質の特性、特に貯蔵特性を決定するために使用され、かつ有利に使用することができる。10

【0003】

従って、本発明は、以下では、薬剤、特に錠剤のパッケージングの例が常に目立つ状況にあるとしても、一般的に物質及びそれらのためのパッケージングシステムに関連して説明される。

【0004】

本発明の意味でのパッケージングシステムは、特にパッケージングであり、又はそれを含む。パッケージングシステムは、好ましくは、物質をパッキングするための段階又は手段も含む。用語「パッケージングシステム」は、従ってパッケージングの範囲を超える場合があり、かつ潜在的に物質に影響を与えると考えられる閉鎖工程、熱、放射線、又は他の影響因子の進展において物質と共に封入される材料を特に考慮に入れる。20

【0005】

物質、特に薬剤又は錠剤は、通常は経年劣化過程を受ける。これは、化学的品質パラメータ、例えば、活物質の濃度、活物質の濃度の変化、溶解、又は分解など、及び／又は例えば破断力又は崩壊などと関連がある特性のような物理的品質パラメータは変化する場合があるという事実から明らかになると考えられる。

【0006】

パッケージ化された状態にある物質の安定性を決定するために、物質、特に薬剤が1次パッケージ内の様々な影響因子に露出され、このようにして問題の物質のためのパッケージングの適合性が特定の外部制約下で実験的に決定されるパッケージング研究が従来から実施されている。すなわち、物質がパッケージ化され、物質から離れたパッケージの側が、ある一定の気候条件又は他の制約に露出される長期間試験が実施される。しかし、多数の可能なパッケージングシステム及び一部は数年間続く莫大な作業及び工程に起因して、個々の場合に適切である物質及びパッケージングシステムの組合せを決定することは非常に労働集約的、高価、かつ面倒である場合があることが見出されている。30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

従って、本発明の目標は、パッケージングシステムの決定を改善又は加速し、及び／又はより廉価にできる方法及びシステムを提供することである。40

【課題を解決するための手段】

【0008】

この目標は、請求項1による方法により、又は請求項1～4によるシステムによって達成される。有利な更に別の特徴は、従属請求項の主題である。

【0009】

物質をパッケージ化するためのパッケージングシステムの適合性に対応する適合性指標が計算されることを提案する。

【0010】

適合性指標は、特に、経時的なパッケージ化された物質の絶対又は相対含水量と、ある50

一定の時間の後のパッケージ化された物質の絶対又は相対含水量と、経時的な含水量の変化から生じるパッケージ化された物質中の分解又は劣化の程度又は不要な分解生成物の割合の進展、好ましくはパッケージングの外側で又は物質から離れたパッケージの側で決定された特定の気候又は気候条件における経時的な含水量の変化から生じるパッケージ化された物質中のあるレベルの分解又は劣化のレベル又は不要な分解生成物の割合の進展、経時的な物質の含水量又は水分取り込みを表す特に事前定義可能な気候周囲条件下でのパッケージングシステムを用いてパッケージ化された物質の吸収曲線、例えば吸着等温線、又は特に計算によってそこから決定された劣化パターンであるか又はそれを含むことができる。

#### 【 0 0 1 1 】

10

適合性指標は、パッケージング又はパッケージングシステムに関連付けることができる。適合性指標は、特定のパッケージング材料、パッケージングの量及び／又は形態、物質の一部としての又はパッケージングの内側の又は同じ雰囲気又はパッケージングによって形成された同じ容積内の乾燥剤のような、乾燥剤及び／又は賦形剤の割り当てである場合がある。

#### 【 0 0 1 2 】

適合性指標は、好ましくは、特に、物質の一部としての乾燥剤のような乾燥剤及び／又は賦形剤の材料、その量及び／又はパッケージングの形態に対応し、同じく任意的に、製造又はパッケージング機械などにおける温度及び周囲湿度のような他の処理条件に対応するブル値、又は1又は2以上の特性又はパラメータであるか又はそれを含むことができる。

20

#### 【 0 0 1 3 】

異なるパッケージングシステムを実験によって試験するための以前の方法から離れて、ここでの適合性は、計算によって決定される。これは、物質をパッケージ化するためのそれらの適合性に関して異なるパッケージングシステムを評価し、かつ最初から本発明に基づいて、根本的に不向きであるパッケージングシステムを捨てること、及び／又は根本的に良好に適するパッケージングシステムを選択することを有利に可能にする。これに代えて又はこれに加えて、より適するパッケージングシステムを示し、表示し、又はラベル付けすることができる。この目的のために、異なるパッケージングシステムの適合性指標は、互いに及び／又は閾値又はターゲット値と比較することができる。このようにして、物質のためのパッケージングシステムの適合性を決定かつ検証するのに費やす作業量及び時間の両方を改善することができる。

30

#### 【 0 0 1 4 】

同じく独立に実施することができる本発明の態様により、物質の又は物質の成分の安定性に対応する安定性指標が決定される。これは、好ましくは、少なくとも1つの周囲条件、好ましくは、（相対）湿度及び／又は温度及び／又は気候及び／又は特定のエネルギーを有する（UV）放射線の関数として実施される。

#### 【 0 0 1 5 】

例えば、安定性指標は、物質を含む活物質がどのようにして分解して毒性産物になり、又は物質の含水量、温度、及び時間の関数として機械的に不安定になるかを説明する値又はパラメータを含む。更に、最大限度が、好ましくは、特に安定性指標の一部又はパラメータとして設定される。この最大限度は、次に、分解生成物の閾値、特に、最大絶対又は相対量を構成する。これに代えて又はこれに加えて、最大限度は、機械的安定性、特に剪断硬度に関する閾値を構成する。本発明により決定されるパッケージングは、次に、製品が貯蔵時間（任意的に使用中の時間を含む）を通してこの閾値を下回ったままであることを保証することができる。

40

#### 【 0 0 1 6 】

物質をパッケージ化するためのパッケージングシステムの適合性に対応する適合性指標は、好ましくは、環境条件に関連するパッケージングシステムの少なくとも1つのパラメータを用いて、かつ物質の安定性指標を用いて計算される。特に、パッケージングシステムの

50

湿度関連パラメータ、特に吸着データ及び／又は浸透データは、好ましくは物質に対する水分の影響を特徴付ける安定性指標を用いて、パラメータに関連付けられたパッケージング又はパッケージングシステムによってパッケージ化された物質の安定性を計算、推定、予想、又はシミュレート（模擬）するのに使用される。

#### 【0017】

好ましくは、物質の安定性影響特性、特に、物質の含水量及び／又は吸着特性及び／又は吸着容量及び／又は吸着動力学、又は関連パラメータは、適合性指標を計算するのに考慮に入れられ、及び／又は安定性指標の一部を形成する。すなわち、特に、物質をパッケージ化するためのパッケージングシステムの適合性に対応する適合性指標は、物質の安定性影響特性を表す指標を用いて、好ましくは、環境条件に関連するパッケージングシステムの少なくとも1つのパラメータを用いて、及び／又は物質の安定性指標を用いて計算される。  
。

#### 【0018】

好ましくは、安定性指標は、パッケージングとは独立に決定され、及び／又はパッケージングシステムの1つ又は複数のパラメータは、物質とは独立に決定される。特に、物質の安定性に対応する安定性指標は、パッケージ又はパッケージングシステムとは独立に決定される。この安定性は、その後、物質をパッケージ化するためのパッケージングシステムの適合性指標又は適合性を決定するのに、好ましくは、計算するのに使用することができる。独立決定により、異なるパッケージングシステムに対して特定の安定性指標を決定する必要なく適合性指標を計算することが有利に可能である。  
。

#### 【0019】

適合性又は適合性指標の計算は、好ましくは、一方では物質の又は物質の成分の安定性に対応する安定性指標、及び他方ではパッケージングシステムの少なくとも1つのパラメータに関わっている。すなわち、パッケージングシステムの安定性指標及びパラメータは、好ましくは、物質をパッケージ化するためのパッケージングシステムの適合性指標又は適合性の計算の基礎を共に形成する。有利なことに、パッケージングシステムを使用してパッケージ化された時の物質の安定性は、このようにして有利に計算又は予想することができる。これは、それぞれのパッケージングシステムを使用してパッケージ化された後に物質が試験される測定又は実験の必要なく、潜在的に適切なパッケージングシステムを選択するか又は選び、及び／又は根本的には不適切なパッケージングシステムを捨てることを有利に可能にする。  
。

#### 【0020】

好ましくは、安定性指標は、物質の特性に基づいて決定され、好ましくは、測定される。これは、好ましくは、物質が以下で開放貯蔵調査とも呼ぶ開放又は非パッケージ化された状態に特定の時間にわたって所定の好ましくは一定の環境条件に露出された後で行われる。  
。

#### 【0021】

従って、安定性指標は、好ましくは、パッケージングシステムとは独立に、特に、物質が自由にアクセス可能又は開放貯蔵された状態で決定される。この利点は、周囲温度又は環境の（相対）湿度などのような周囲条件を物質に対して適正に制御することができ、又は物質に直接に作用することである。このようにして、物質の安定性を表すモデルを有利に生成することができ、それによって物質の安定性特性を再現することができる。  
。

#### 【0022】

安定性は、特に好ましくは空気湿度及び／又は温度及び／又は気候及び／又は任意的にUV放射線及び好ましくは周囲条件下での貯蔵の時間、期間、又は持続時間の関数として好ましくは1又は2以上の環境条件を考慮に入れる物質の安定性に対するモデルであり、好ましくは、それを形成する。  
。

#### 【0023】

好ましくは、安定性指標は、物質が、好ましくは特定の安定性指標値に対して一定である異なる周囲条件に露出された後、及び／又は異なる特定の期間にわたって露出された後  
。

10

20

30

40

50

の物質の特性に対応する複数の安定性指標値を好ましくは含む。従って、安定性指標は、複数の安定性指標値を有することができる。特に、安定性指標は、マトリックス、ベクトル、表、割り当て、関数、関数の範囲、平面及び／又は超曲面、又は複数の安定性指標値の何らかの他の配置であり、又はそれを含む。

**【0024】**

好ましくは、安定性指標又は超曲面は、少なくとも1つの周囲条件を（貯蔵）時間に、及び劣化、劣化特性、又は劣化レベルに割り当てる。

**【0025】**

特定の安定性指標値は、好ましくは、一定周囲条件下で、特に一定温度及び／又は（相対）湿度及び／又は気候で貯蔵された物質を用いて決定され、特に測定される。

10

**【0026】**

好ましくは、異なる安定性指標値は、物質が環境条件に露出されている異なる期間に対応し、及び／又は異なる環境条件に対応する。

**【0027】**

特に、異なる安定性指標値は、従って、物質に対する環境の作用の異なる期間にわたって一定環境条件の下で決定される。これは、好ましくは、実験的に及び／又は測定によって行われる。

**【0028】**

好ましくは、異なる周囲温度で複数の安定性指標値が決定され、特に、（専ら）測定される。このようにして、安定性指標は、物質の（専ら）温度依存安定性特性を表すことができる。

20

**【0029】**

好ましくは、異なる（相対）湿度で複数の安定性指標値が決定され、特に、（専ら）測定される。このようにして、安定性は、物質の環境／（直接の）周囲区域の（相対）湿度に（専ら）依存しているとして安定性指標によって有利に表すことができる。

**【0030】**

特に好ましくは、安定性指標は、異なる温度に対する及び異なる相対湿度に対する安定性指標値を含む。これに代えて又はこれに加えて、安定性指標は、酸素及び／又は溶媒濃度に依存する安定性、又はそれらに依存する安定性／劣化を示すための安定性指標値を含む。

30

**【0031】**

特に最も好ましくは、安定性指標は、開放又は非パッケージ化形態で物質がそれぞれの温度で周囲条件に露出されている異なる期間での異なる温度に対する安定性指標値を有する。これに代えて又はこれに加えて、安定性指標は、開放又は非パッケージ化形態で物質が異なる相対湿度を有する周囲条件に露出されている異なる定められた期間にわたる物質の環境／（直接）周囲区域の異なる相対湿度に対する安定性指標値を含む。

**【0032】**

環境／（直接）周囲区域の1つだけの周囲条件、特に、温度だけ又は相対湿度だけが変化している場合も特に好ましい。このようにして、異なる周囲条件の依存性は、互いに独立に有利に決定することができ、かつ適合性指標を計算するのに使用することができる。

40

**【0033】**

本発明の好ましい態様において、安定性指標値の群が決定され、安定性指標値の群を決定するために、物質の環境／（直接）周囲区域の相対湿度だけが変えられ、安定性指標値は、物質が特定の好ましくは不变の周囲条件に露出されている異なる期間にわたって決定される。このようにして、安定性指標値の群は、決定することができ、特に測定することができ、それらによって周囲条件及び時間の長さに依存する物質の安定性は、再現可能かつ系統的方式でモデル化することができる。

**【0034】**

同じく独立に実施することができる本発明の好ましい態様において、複数の又は1群の安定性指標値が決定され、安定性指標値の群は、温度が変化する時に物質の水分レベルを

50

一定に保ちながら温度を変化させることによって決定される。この目的のために、好ましくは、環境 / (直接) 周囲区域の相対湿度は、物質中の水の絶対量又は水分子量は、一定に保たれる。それらの条件下で、物質の安定性の変化は、水分の影響が水分子の形態の反応物質の数に依存するので、温度によって専ら引き起こされることが有利に見出されている。相対湿度を適応させることにより、好ましくは、温度を上昇させながら相対湿度を増加又は適応させることにより、物質の安定性の変化が、温度の変化だけに依存することが保証される。安定性指標値は、物質が、特に好ましくは不变の周囲条件に露出されている異なる期間にわたって決定される場合も好ましい。このようにして、安定性指標値の群は、決定することができ、特に測定することができ、それらによって周囲条件及び期間の関数としての物質の安定性は、再現可能かつ系統的方式でモデル化することができる。しかし、これに代えて、相対湿度又は絶対湿度は、一定に保つこともできる。

10

#### 【0035】

同じく独立に実施することができる態様において、本発明は、物質の安定性のための安定性指標又はモデルの決定に関し、物質の安定性は、異なる周囲条件、好ましくは、相対湿度（特定の好ましい一定又は不变の温度でのもの、本発明による用語「相対湿度」は、好ましくは、飽和蒸気圧と交換可能であり、又はその逆も同様である）、及び / 又は物質の中間環境 / (直接) 周囲区域の温度の関数として、特に、物質中の水の量が一定のままであるように調節された相対湿度及び温度を各場合に変化させることにより、又は物質が開放又は非パッケージ化形態で周囲条件に露出されている時間の長さを変化させることによって決定される。安定性指標に関連して以上及び以下に説明する他の詳細は、同じく独立に実施することができるこの態様の好ましい実施形態を構成する。

20

#### 【0036】

好ましくは物質をパッケージ化するためのパッケージシステムの適合性に対応する適合性指標は、好ましくは、パッケージングシステムを使用してパッケージ化された時の物質の安定性を表すか又は予想する。適合性指標は、従って、物質のためのパッケージングシステムの適合性を評価することを可能にするのに好ましくは適切であり、構成され、又は設計される。適合性指標は、物質から離れたパッケージの側で予想することができる周囲条件を考慮に入れるか又は考慮に入れることを可能にすることができる。有利なことに、このようにして、物質のためのパッケージングシステムの適合性は、パッケージ化された物質のための世界市場の関数として評価することができる、又はその逆も同様である。その結果、取りわけ、実験を実施する必要なく、物質に対して潜在的に適切なパッケージングシステムを選択することができる、又はその逆も同様である。

30

#### 【0037】

適合性指標は、物質が、パッケージングシステムを使用して、特に異なる定められた期間にわたって及び / 又は定められた外部影響下でパッケージ化された時に貯蔵された後に、物質の特性に対応するか又は物質の特性を予想する複数の適合性指標値を含むことができる。

#### 【0038】

その結果、適合性指標は、好ましくは、そのパッケージ化された状態で物質の安定性特性を再現する。従って、異なるパッケージングシステムは、安定性要件を満たすか又は満たすことができるか否かに関して、適合性指標を使用して又はそれによって比較かつ評価することができる。

40

#### 【0039】

適合性指標は、好ましくは、物質がパッケージングシステムの安定性指標を用いてかつその1つ又は複数のパラメータを用いてパッケージングシステムを使用して物質をパッケージ化された時の挙動を外挿、内挿、及び / 又は予想することによって計算される。すなわち、この計算は、好ましくは、パッケージングシステムによってパッケージ化した後で貯蔵中に物質の安定性を計算するように、好ましくはパッケージング非依存性安定性指標をパッケージングシステムの好ましくは物質非依存性パラメータと数学的にリンクさせる。

50

## 【0040】

好ましくは、適合性指標は、パッケージ化された状態の物質の安定性をシミュレートすることによって計算される。物質の安定性指標及びパッケージングシステムのパラメータがこの種のシミュレーションのための入力変数を形成すれば好ましい。パッケージングシステムのパラメータによって表すことができるパッケージングシステムの特性を使用して、対応する環境特性を用いてパッケージング内で得られる環境を決定又は計算するシミュレータを提供することができる。更に、パッケージ内に配置された物質と物質及びパッケージングの特性から生じる物質のための環境との間の相互作用は、好ましくは、特に、その環境に対するあらゆる相互作用又は物質の影響を考慮に入れ、かつ物質の環境／（直接）周囲区域に対するパッケージングの影響を考慮に入れて決定される。

10

## 【0041】

すなわち、平易に言えば、パッケージング内の微気候は、関連の影響因子を考慮に入れて計算され、結論は、物質の安定性に対する影響に関して安定性指標を使用して引き出される。

## 【0042】

適合性指標及び／又は安定性指標は、好ましくは、少なくとも物質の劣化特性又は劣化傾向に、好ましくは、周囲条件に依存する劣化特性又は劣化傾向に対応する。これは、物質の物理的劣化、例えば、破壊強度などの低減に関連している場合がある。これに代えて又はこれに加えて、それは、化学的劣化の特性又は傾向、例えば、活物質の損失である場合がある。

20

## 【0043】

適合性指標及び／又は安定性指標は、物質の又は物質の成分の化学的安定性、特に溶解又は分解、及び／又は物質の（製剤の）機械的安定性、特に破断力又は崩壊に対する傾向又は崩壊の程度に、及び／又は物質中の異なる原料の分布の安定性に対応する場合がある。好ましくは、適合性指標及び／又は安定性指標は、パッケージングシステムを使用して物質をパッケージ化した時の物質の物理的及び化学的安定性の両方に対応する。このようにして、物質のためのパッケージングシステムの安定性は、より一層正確に評価することができる。

## 【0044】

同じく独立に実施することができる本発明の態様において、適合性指標及び／又は安定性指標は、物質の化学的及び機械的安定性に同時にに対応する。錠剤形態の薬剤の形態の物質の例から、パッケージングシステムの安定性は、服用する時に錠剤が機械的に無傷のままであり、すなわち、断片化せず、及び他方では同じく化学的に無傷のままであり、すなわち、活物質の濃度が依然として十分であり、有害物質が形成されていないことに両方とも依存していることは明らかである。適合性指標及び／又は安定性指標は、好ましくは、物質の化学的及び機械的安定性特性の両方を考慮に入れる。その結果、適合性指標及び／又は安定性指標は、物質のための適切なパッケージングシステムの網羅的評価又は選択を実施することを可能にし、一方、その後の実験検証中に、パッケージングシステムが、考慮に入れていない物質の安定性の基準のために物質をパッケージ化するのに適さず、その結果、不要な追加の実験調査をもたらすという可能性を回避する。

30

## 【0045】

（可変）周囲条件は、好ましくは、湿度、特に（相対）湿度、及び／又は温度、特に周囲温度であり、又はそれによって決定されるか又はそのうちの1つを有する。しかし、他の又は追加の（可変）周囲条件を使用するか又は考慮に入れることも可能である。例えば、光の照射、UV、他の放射は、周囲条件とすることができる又はそれを構成することができる。しかし、他の周囲条件もこれに代えて又はこれに加えて可能である。しかし、好ましくは、少なくとも相対湿度及び温度は、安定性指標を決定するために及び／又はパッケージングシステムのパラメータの基礎として及び／又は適合性指標を計算するために考慮に入れられ、又はそのための変数である。一定の周囲条件の下で、好ましくは、明記されていない周囲条件又は他のそのような条件は、一定に保たれ又は不变である。

40

50

## 【0046】

パッケージングシステムは、好ましくは、少なくとも1つの及び好ましくはいくつかのパラメータにより特徴付けられる。好ましくは、パッケージング材料の浸透速度及び／又は収着速度及び／又は収着容量及び／又は収着動力学、及び特に各々は、パッケージングシステムのパラメータを形成する。

## 【0047】

浸透率は、ここでは、好ましくは、パッケージング材料を通る水分又は物質の侵入又は侵出の可能性、特に濃度勾配の事象の又はその事象における結果として表している。好ましくは、浸透率は、特に水蒸気の拡散に基づいている。浸透又は拡散は、特に、パッケージの内側空間と周囲の間の水又は水蒸気の濃度の差によって決定される。

10

## 【0048】

パッケージングシステムの収着又は収着容量は、水分又は物質に対するパッケージング材料の貯蔵機能を表し、パッケージング中又はパッケージング工程中の水分の侵入を表すことができる。

## 【0049】

従って、パッケージング材料は水分を含有することができ、又は水分は、パッケージング工程中にパッケージングに入る可能性があることを考慮に入れることができる。これに代えて又はこれに加えて、脱着特性はまた、パッケージングシステムのパラメータを考慮に入れ又はそれを形成することができる。

## 【0050】

従って、パッケージングシステムは、好ましくは、少なくとも1つであるが好ましくはいくつかのパラメータにより、及び／又は貯蔵／浸透中の水分の導入及び／又はパッケージング／吸収中の水分の導入に関するパラメータにより特徴付けられ又はモデル化される。パッケージングシステムのパラメータは、少なくとも水分侵入及び／又は侵出に関しては、パッケージングシステムのモデルを表すか又は形成することができる。

20

## 【0051】

安定性指標が、異なる周囲条件に関連する複数の安定性指標値を有すること、及び適合性指標の計算をそれらの安定性指標を用いて及び特定の周囲条件に関連するパッケージングシステムの複数のパラメータを用いて計算することは、特に好ましく、一方、パッケージングシステムのパラメータは、異なる周囲条件に関連付けられたパッケージングシステムの特性を表すことができる。

30

## 【0052】

同じく独立に実施することができる本発明の別の態様において、物質のための1又は2以上のパッケージングシステムが選択され、一方、少なくとも2つの異なるパッケージングシステムの適合性指標は、提案する方法によって計算される。計算された適合性指標は、好ましくは、互いに及び／又は少なくとも1つのターゲット値と比較される。好ましくは、比較の結果を使用して、パッケージングシステムのうちの1又は2以上が選択され及び／又は自動的に捨てられ、これは、指標に示すか又は表示され、特に印刷されるか又は電子メッセージの形態で送信されるか又は格納される。このようにして、特定の物質のための潜在的に適切なパッケージングシステムの時間節約の完全自動事前選択を得ることができる。

40

## 【0053】

同じく独立に実施することができる本発明の別の態様は、物質をパッケージ化するためのパッケージシステムの適合性に対応する適合性指標を計算するためのシステムであって、提案する方法を実施するように構成されたシステムに関する。対応する利点は、このようにして達成することができる。

## 【0054】

好ましくは、システムは、少なくとも1つの周囲条件の関数として物質の安定性指標を入力するための入力デバイスを含む。特に、入力デバイスは、測定デバイスとすることができます。

50

**【 0 0 5 5 】**

測定デバイスは、安定性指標又は1又は2以上の安定性指標値を測定するように構成することができる。この目的のために、測定デバイスは、化学的及び／又は物理的解析を実施するように構成することができる。

**【 0 0 5 6 】**

特に、測定デバイスは、機械的安定性又は破断力などを決定するためのデバイス、物質の、特に薬の場合の活物質の、化学組成又は成分、分画又は絶対量を決定するための質量分析計又は他の分析機、又は組成物などの含水量を決定するための水分計などであり、及び／又はそれらを含む。

**【 0 0 5 7 】**

10

好ましくは、システムはまた、周囲条件に関連するパッケージングシステムの少なくとも1つのパラメータを用いて、及び物質の安定性指標を用いて適合性指標を計算するための計算又は演算デバイスを含む。

**【 0 0 5 8 】**

システム、好ましくは、パッケージングシステムに特定の少なくとも1つのパラメータ、好ましくは、複数のパッケージングシステムに特定の複数のパラメータを格納又は配置するパッケージングシステムデータベースを含む。

**【 0 0 5 9 】**

20

計算デバイスは、好ましくは、特に、パッケージングシステムを使用してパッケージ化された物質の安定性及び／又は物質をパッケージ化するためのパッケージシステムの適合性を計算するか又は計算することができる方法で適合性指標を計算し、それを安定性指標に数学的にリンクさせるためにパッケージングシステムデータベースから1つ又は複数のパラメータを読み取るように構成される。

**【 0 0 6 0 】**

適合性指標は、パッケージングシステムとは独立に及び／又は非パッケージ化された状態で物質を貯蔵することによって計算されることが好ましい。これに代えて又はこれに加えて、周囲条件に関連するパラメータは、パッケージングシステムのパッケージ又はパッケージング材料の収着特性に対応し／収着データを含み、及び／又は浸透特性に対応し／浸透データを含む。

**【 0 0 6 1 】**

30

好ましくは、パッケージングシステムにおいてパッケージ化されている物質の周囲条件を計算する。パッケージングシステムにおいてパッケージ化される物質の周囲条件は、好ましくは、周囲条件に関連するパッケージングシステムの少なくとも1つのパラメータを用いて計算され、適合性指標は、計算されている周囲条件を用いて計算される。従って、パッケージングの内側に生じる周囲条件が決定され、安定性指標によって表された物質の安定性を決定するのに使用される。

**【 0 0 6 2 】**

40

同様に独立に実現することができる本発明の更に別の態様は、適合性指標の計算に関し、これは、物質をパッケージ化するためのパッケージシステムの適合性、好ましくは、パッケージングシステムによりパッケージ化される物質による水分取り込みの時間にわたる進展及び／又はパッケージングシステムによりパッケージ化される物質の劣化の時間にわたる進展に対応し、適合性指標は、物質の又は物質の成分の物理的及び／又は化学的安定性に対応する安定性指標に基づいて、物質の収着特性に基づいて、及びパッケージングシステムのパッケージ又はパッケージング材料の収着データ及び浸透データに基づいて計算される。

**【 0 0 6 3 】**

パッケージングシステム又はパッケージングシステムのパッケージング材料のパラメータは、好ましくは、物質又はそれに対応するパラメータの収着特性又は収着データと共に、以下ではこれに代えてS y n P D モデル又はS y n P D 概念と呼ばれるモデル、全体のモデル、好ましくは、浸透モデル、又はその一部を形成することが特に好ましい。S y n

50

P D は、好ましくは、特定の方法、（シミュレーション）モデル、及び／又はシステムであるか又はこれを含む「パッケージ」と「製品開発」における「相乗効果」（Synergy in Package and Product Development）を意味する。

#### 【 0 0 6 4 】

モデルを使用して、パッケージングシステムにおいてパッケージ化された物質の周囲条件を計算する。特に、パッケージングシステムにおいてパッケージ化された物質に対して計算された周囲条件を使用して、特に、物質の水分取り込みの又は含水量の物質に対する影響、好ましくは、経時的な進展を計算する。適合性指標は、物質に対して計算された周囲条件のモデル及び／又は計算された影響を使用して、好ましくは、安定性指標に基づいて計算される。

10

#### 【 0 0 6 5 】

本発明の更に別の態様により、物質の収着特性及び／又は安定性指標は、パッケージングシステムのパッケージ又はパッケージング材料の収着データ及び浸透データとは独立に決定される。これに代えて又はこれに加えて、パッケージングシステムのパッケージ又はパッケージング材料の収着データ及び浸透データは、物質の収着特性及び／又は安定性指標とは独立に決定される。

#### 【 0 0 6 6 】

同様に独立に実現することができる本発明の更に別の態様は、物質、特に薬剤に対して1又は2以上のパッケージングシステムを選択及び／又は自動的に決定する方法に関し、パッケージングシステムが、決定又は選択され、及び／又は適合性指標は、パッケージ又はパッケージングシステムの1又は2以上のパッケージング材料の少なくとも浸透データ及び収着データ、並びに物質の収着特性又は対応するパラメータを有するモデルを使用して計算される。

20

#### 【 0 0 6 7 】

好ましくは、1つ又は複数のパッケージング材料とパッケージを形成するパッケージング材料の幾何学形状との組合せは、好ましくは、組合せが物質をパッケージ化するのに適切であるように選択されるか又は決定され、パッケージ化された状態でのそれらの条件下で貯蔵する時に、ある閾値を超えた物質のいかなる劣化もなしに定められた期間にわたつてある一定の気候条件下でその後の貯蔵が行われるようにする。

#### 【 0 0 6 8 】

30

特に、パッケージングシステム及び／又はパッケージは、少なくとも、1又は2以上のパッケージング材料の化学組成により、パッケージング材料又は材料の形状により、及び好ましくは同じく物質及び／又はパッケージング材料に対するパッケージング工程又はその影響の処理条件により、及び／又はパッケージング工程中に物質と共に封入される雰囲気（atmosphere）によって特徴付けられる。

#### 【 0 0 6 9 】

パッケージ及び／又はパッケージング材料は、その化学組成及び幾何学形状によって特徴付けることができ、一方、好ましくは、パッケージ又はパッケージング材料の収着データ及び浸透データは、化学組成及び幾何学形状の両方を考慮に入れる。

#### 【 0 0 7 0 】

40

好ましくは、収着データ及び／又は収着特性は、収着等温線又は収着容量を含み又はそれらによって表される。より好ましくは、浸透データは、浸透特性又は浸透速度を含み、それによって特に水に関して表される。

#### 【 0 0 7 1 】

同様に独立に実現することができる本発明の更に別の態様は、物質をパッケージ化するためのパッケージシステムの適合性に対応する適合性指標を計算するための及び／又は1又は2以上のパッケージングシステムを選択及び／又は自動的に決定するためのシステムであって、本発明による方法を実施するように構成されたシステムに関する。

#### 【 0 0 7 2 】

同様に独立に実現することができる本発明の更に別の態様は、物質の又は物質の成分の

50

物理的及び / 又は化学的安定性に対応する安定性指標を決定する方法に関し、物理的及び / 又は化学的安定性は、複数の安定性影響因子 / 周囲条件によって決定され、安定性影響因子及び / 又は周囲条件の 1 つの特定のものによって決定される安定性指標が決定され、一方、更に別の又は残りの安定性影響因子及び / 又は周囲条件は、不变のままに保たれる。

#### 【 0 0 7 3 】

特に、安定性影響因子又は周囲条件は、物質と直接に接触する周囲又は雰囲気の相対湿度、及び / 又は物質の絶対含水量、及び / 又は物質の温度を含み又はそれから構成される。

#### 【 0 0 7 4 】

好ましくは、安定性指標は、時間の関数であり、好ましくはそれに応じて決定され、従って、時間と安定性影響因子の特定のものとの両方の関数として物質の又は物質の成分の物理的及び / 又は化学的安定性を示す安定性指標関数であり、特に、関数は、超曲面として表現され、表現可能であり、内挿され及び / 又は内挿可能であり、及び / 又は一意的であり、特に 1 対 1 である。

#### 【 0 0 7 5 】

好ましくは、特定の時点に対する安定性指標は、経時的な特定の安定性影響因子の進行又は関数を決定し、かつ安定性指標において安定性影響因子の進行又は関数をそれに射影するか又はそれを置換することにより計算される。

#### 【 0 0 7 6 】

周囲条件の物質に対する影響、物質と直接に接触する雰囲気の相対湿度及び温度は、互いに独立に、好ましくは、温度を不变のまま保ちながら変化する相対湿度で物質を貯蔵することによって及び / 又は物質の安定性に対する水変動のあらゆる影響を不变に又は補償する物質の絶対含水量を保ちながら温度を変化させる物質を貯蔵することによって決定される。

#### 【 0 0 7 7 】

同様に独立に実現することができる本発明の更に別の態様は、物質をパッケージ化するためのパッケージ又は少なくとも 1 又は 2 以上のパッケージング材料を含むパッケージングシステムの決定に関し、物質 (3) をパッケージ化するための特定の形状、特に深絞り形状におけるパッケージング材料の浸透挙動が決定され及び / 又は考えられている。

#### 【 0 0 7 8 】

同様に独立に実現することができる本発明の更に別の態様は、物質をパッケージ化するためのパッケージ又は少なくとも 1 又は 2 以上のパッケージング材料を含むパッケージングシステムの決定に関し、パッケージング材料の収着データ及び / 又は含水量は、好ましくは、物質の収着特性及び含水量に加えて考えられている。

#### 【 0 0 7 9 】

同様に独立に実現することができる本発明の更に別の態様は、物質をパッケージ化するためのパッケージ又は少なくとも 1 又は 2 以上のパッケージング材料を含むパッケージングシステムの決定に関し、適合性指標を決定又は考慮する。

#### 【 0 0 8 0 】

同様に独立に実現することができる本発明の更に別の態様は、物質をパッケージ化するためのパッケージ又は少なくとも 1 又は 2 以上のパッケージング材料を含むパッケージングシステムの決定に関し、本発明による安定性指標 (3) を決定及び / 又は考慮する。

#### 【 0 0 8 1 】

同様に独立に実現することができる本発明の更に別の態様は、物質をパッケージ化するためのパッケージ又は少なくとも 1 又は 2 以上のパッケージング材料を含むパッケージングシステムの決定に関し、パッケージング材料の化学的構造、及び / 又はパッケージング材料の幾何学特性、及び / 又はパッケージング材料に対する事前調整要件、及び / 又は物質のための事前調整要件、及び / 又は物質 (3) と共にパッケージ (V) の内側に置くべき乾燥剤の量、及び / 又は物質 (3) の一部であり又は物質 (3) と共にパッケージ (V)

10

20

30

40

50

) の内側に置くべき補助材料の量を考慮し及び / 又は決定し、好ましくは、自動的に及び / 又は反復してモデル (15) に基づいて及び / 又はシミュレーション環境を用いて計算される。

#### 【 0 0 8 2 】

同様に独立に実現することができる本発明の更に別の態様は、特に、シミュレーション環境が本発明による 1 又は 2 以上 の方法の段階を実施するように構成されることを特徴とする安定性指標によって表されたパッケージングシステムを用いてパッケージ化された時の物質をパッケージ化するためのパッケージングシステムを決定するための及び / 又は物質の事前設定安定性を達成するようにパッケージングシステムの適合性を決定するためのシミュレーション環境に関する。 10

#### 【 0 0 8 3 】

同様に独立に実現することができる本発明の更に別の態様は、物質の又は物質の成分の物理的及び / 又は化学的安定性に対応する安定性指標の決定に関し、物質の一連の複数のサンプルが、異なる周囲条件の下で同時に検査される。

#### 【 0 0 8 4 】

特に好ましくは、物質のサンプルのうちの特定の 1 又は 2 以上は、サンプルセットのサンプルの最小安定性を予想することができる条件に露出される。

#### 【 0 0 8 5 】

特に、サンプルセット内の最高温度、及び / 又はサンプルセット内の最高相対湿度、及びサンプルセット内の最大光度又は UV 放射線、及び / 又はサンプルセット内の更に別の最大又は最悪の場合の安定性影響因子は、物質のサンプルのうちの特定の 1 又は 2 以上に適用される。 20

#### 【 0 0 8 6 】

本発明の好ましい態様により、特定の 1 又は 2 以上のサンプルのうちの 1 又は 2 以上は、特定の 1 又は 2 以上のサンプルの安定性劣化又は限界を超えた劣化が決定されるまで、いくつかのその後の時点で検査される。

#### 【 0 0 8 7 】

好ましくは、特定の 1 又は 2 以上のサンプルの劣化又は限界を超えた劣化のこの決定後にのみ、セットの更に別のサンプルのうちの 1 又は 2 以上が同様に検査される。

#### 【 0 0 8 8 】

これは、特定の条件下で貯蔵するのに必要なサンプル及びサンプルの数を調べるための手間を軽減する利点を提供する。従って、気候チャンバ、貯蔵区域、及びエネルギーをあまり必要としない。従って、安定性指標は、より効率的に決定することができる。 30

#### 【 0 0 8 9 】

同様に独立に実現することができる本発明の更に別の態様は、実行された時に本発明の方法の段階を実施するように構成されたプログラムコード手段を含むコンピュータ可読ストレージ媒体又はコンピュータプログラム製品に関する。

#### 【 0 0 9 0 】

本発明の様々な態様は、個々に及び互いにあらゆる望ましい組合せの両方で実施することができ、有利であると考えられる。 40

#### 【 0 0 9 1 】

本発明の更に別の態様、利点、及び特質は、特許請求の範囲及び図面を参照することによって本発明を例示する実施形態の以下の説明から明らかになるであろう。

#### 【 図面の簡単な説明 】

#### 【 0 0 9 2 】

【 図 1 】適合性指標を計算するためのシステムの図である。

【 図 2 】提案する方式で安定性指標を決定するための例示的な図である。

【 図 3 】提案する方法の図である。

【 図 4 】パッケージの図である。

【 図 5 】図 4 からのパッケージの一部の図である。 50

【図6】図4からのパッケージの別の部分の図である。

【図7】収着図である。

【発明を実施するための形態】

【0093】

以下の説明において、同じ参照番号は、説明を繰り返していなくても、同一又は類似の利点又は特性を達成することができる同一又は類似の部品に使用される。

【0094】

図1は、物質3をパッケージ化するためのパッケージシステム2の適合性に対応する適合性指標1を計算するためのシステムSを示している。

【0095】

安定性指標4は、好ましくは、物質3又はその成分の安定性に対応する。安定性指標4は、好ましくは、物質3の一定の絶対水分レベルを維持しながら、好ましくは、少なくとも1つの周囲条件5、好ましくは、物質3の環境の特定の相対湿度及び/又は特定の温度の関数として決定される。

【0096】

周囲条件5は、これに代えて又はこれに加えて、酸素濃度及び/又は溶媒濃度、又は(UV)放射線レベルなどである。

【0097】

本発明の1つの態様により、適合性指標1は、パッケージングシステム2の安定性指標4及び少なくとも1つのパラメータ6を使用して計算することができる。この目的のために、安定性指標4が、数学的リンク7によりパッケージングシステム2のパラメータ6に関連付けられれば好ましい。これは、好ましくは、計算デバイス、コンピュータ、又はマイクロコントローラなどにより行われる。

【0098】

好ましくは、リンク7は、安定性指標4がその基礎となる周囲条件5から始まって、物質3が物質3の領域においてパッケージVの内側のパッケージングシステム2を使用してパッケージ化される時に生じる対応する周囲条件に関して結論を引き出すことができる。

【0099】

リンク7を使用して、物質3をパッケージ化するための特定のパッケージングシステム2の適合性に対応する適合性指標1を計算することが好ましい。

【0100】

物質3は、好ましくは、特に少なくとも1つの活物質及び/又は少なくとも1つの賦形剤を有する薬剤である。物質3は、好ましくは、固体として存在する。しかし、これに代えて又はこれに加えて、物質3はまた、液体又は懸濁液などとすることができる又はそれを含むことができる。

【0101】

物質3は、好ましくは、複数の個別ユニットの形態で存在している。物質3は、好ましくは、それらのいくつかの個別ユニットの形態又は物質をパッケージ化すべき形態において特徴付けられる。

【0102】

好ましくは、安定性指標4を決定するために、物質3は、パッケージングシステム2を使用して物質3をパッケージ化することができる形態と同一の、特に物理的形態又は提示、特に錠剤の形態において特徴付けられる。

【0103】

図示の実施形態において、物質3は、乾燥圧密材料の形態で、錠剤の形態で、又はカプセルの形態で存在している。しかし、他のソリューションも可能である。

【0104】

同じく独立に実施することができる本発明の態様により、安定性指標4を決定するために、物質3は、開放又は非パッケージ化された状態で、定められた又は指定された時間の長さにわたって特定の周囲条件5に露出されるように考えられている。この目的のために

10

20

30

40

50

、システム S は、気候制御式装置 8などを含むことができる。

**【0105】**

気候制御式装置 8 は、気候制御デバイス 8 のチャンバに一定の少なくとも温度及び / 又は相対湿度を調節及び / 又は保つように構成することができる。物質 3 は、好ましくは、気候制御デバイス 8 に又はそのチャンバに配置され、開放状態である時間の長さにわたって少なくとも実質的に一定の周囲条件 5 、特に好ましくは、一定温度及び / 又は一定の相対湿度に露出される。これは、こうして決定された安定性指標 4 が、モデルとして作動することができ、又は安定性指標 4 に基づいて、安定性特性が、特定の制約又は周囲条件の関数として決定又は外挿することができるという利点を有する。

**【0106】**

10

しかし、これに代えて又はこれに加えて、物質 3 を周囲条件 5 のある進展に露出することも可能である。特に、物質 3 を周囲条件 5 のうちの 1 又は 2 以上のある進展に開放状態で露出することができる。例えば、周囲条件 5 の温度及び / 又は相対湿度は、ある勾配で、交替してなどで、及び / 又はある期間にわたって変化する場合がある。しかし、これは、好ましくは、定められた期間にわたって開放状態で少なくとも実質的に一定の周囲条件 5 、特に好ましくは一定温度及び / 又は一定の相対湿度に露出された物質 3 に対する調査に加えて行われる。

**【0107】**

物質 3 が定められた時間の長さにわたって周囲条件 5 に露出された後に、物質 3 の特性又は特性の変化は、好ましくは、特徴付けられ又は決定され、特に測定される。

20

**【0108】**

システム S は、物質 3 の化学的及び / 又は物理特性を決定するための測定デバイス 9 を含むことができる。特に、システム S は、機械的安定性又は破断力を測定するための測定デバイス 9 を含むことができる。これに代えて又はこれに加えて、システム S は、化学的パラメータ 6 を測定するための測定デバイス 9 、特に物質 3 の原料の絶対又は相対量を決定するための測定デバイス 9 を含むことができる。特に好ましくは、システム S は、薬剤中の活物質の量を決定するように構成される。

**【0109】**

30

測定デバイス 9 は、好ましくは、安定性指標 4 として物質 3 の物理的及び / 又は化学特性を表示するように構成される。安定性指標 4 は、任意的なデータベースに又は何らかの他の方法によって格納、中間格納、又はファイル化することができる。これに代えて又はこれに加えて、安定性指標 4 は、更に直接に処理されるか又はパッケージングシステム 2 のパラメータと特に数学的に組合せ又は結びつけられて共通モデルを形成する。

**【0110】**

特に好ましくは、安定性指標 4 は、周囲条件 5 及び / 又は時間の関数として物質 3 の挙動を表している。安定性指標 4 は、好ましくは、特定の周囲条件 5 の下で貯蔵期間の関数としてその物理的及び / 又は化学特性に関しては少なくとも物質 3 の変化に関連したモデルである。

**【0111】**

40

安定性指標 4 の決定又は物質 3 の非パッケージ化された状態、又はパッケージングシステム 2 とは独立の物質 3 の物理的及び / 又は化学的挙動のモデル化は、独立に実施することができる本発明の態様を構成する。

**【0112】**

好ましくは、安定性指標 4 は、複数の安定性指標値 11 を含む。安定性指標値 11 は、好ましくは、物質 3 が開放状態で定められた期間にわたって周囲条件 5 に露出された後の物質 3 の物理的及び / 又は化学特性に対応する。

**【0113】**

本発明の 1 つの態様により、周囲条件 5 が、問題になっている安定性指標値 11 に対して一定に保たれる場合、又は周囲条件 5 が、安定性指標値 11 を決定するために不变である場合が好ましい。

50

**【0114】**

複数の安定性指標値 11 が決定される場合も好ましいが、安定性指標値 11 の第 1 のものと比べて安定性指標値 11 の第 2 のものに対して、単に 1 つの周囲条件 5、特に物質 3 の環境の相対湿度が変化し、不变のある時間の長さにわたって変更された周囲条件 5 に対して物質 3 が露出される。周囲条件 5 が期間にわたって一定に持たれ又は不变である場合も好ましい。次に、対応する安定性指標値 11 は、決定又は測定することができる。

**【0115】**

同じく独立に実施することができる態様において、複数の安定性指標値 11 が決定される場合が好ましいが、安定性指標値 11 の第 1 のものとの比較によって安定性指標値 11 の第 2 のものに対して温度は変化するが、物質中の含水量は一定に保たれる。この目的のために、物質 3 の環境の相対湿度は、好ましくは、物質 3 の絶対含水量が不变のままであるように、温度の変化にもかかわらず、物質 3 に入りこれから出る水分子の間で平衡を確立するようになっている。物質 3 は、好ましくは、変化なしにある一定の時間の長さにわたって変更された周囲条件 5 に露出される。周囲条件 5 が、時間の長さにわたって一定に保たれ又は不变である場合も好ましい。次に、対応する安定性指標値 11 は、決定又は測定することができる。

10

**【0116】**

安定性指標 4 の決定又は物質挙動のモデル化に関して独立に実施することができる態様において、開放貯蔵調査において特に物質 3 を測定し、1 又は 2 以上の異なる期間にわたって異なるがそれぞの測定に対して一定のままである安定性特性又は安定性指標値 11 をこうして決定することが特に好ましい。

20

**【0117】**

図 2 は、特にそれによって安定性指標値 11 を決定することができる好ましい図をこれに関連して示している。

**【0118】**

第 1 の 2 つの線は、物質 3 をある周囲条件 5 に露出する試験又は一連の試験に関する。各々フィールドによって表された個々の実験間では、好ましくは、単に 1 つの周囲条件又は温度だけが変化しているが、物質 3 の含水量は一定のままである。第 1 の線は、25 の一定温度での相対湿度の変化に関する。しかし、他の温度も、特に、パッケージングシステム 2 又は他の事前調整によりパッケージ化された物質 3 の使用後の範囲の関数として選択することができる。

30

**【0119】**

第 1 の実験（第 1 の線の第 2 のフィールド）は、第 1 の温度で及び第 1 の相対湿度で、この場合は 25 で及び 1 % 未満の相対湿度に実施することができる。第 2 の実験に対して、相対湿度は、第 1 の実験の相対湿度とは異なるように、この実験では 20 % の相対湿度で選択することができる。他の実験は、一定温度及び他の関連の湿度で、図示した例では 40 % の相対湿度及び 60 % の相対湿度に実施することができる。このようにして、一連の測定値又は安定性指標値 11 の群を得ることができ、相対湿度のみが、周囲条件 5 に関して変化している。このようにして、湿度単独の影響、すなわち、温度を一定に保ちながら相対湿度を変化させる影響を決定又は特徴付けることができる。

40

**【0120】**

第 1 の温度とは異なる第 2 の温度で実験を実施する場合も好ましい。図示の実施形態において、第 2 の線は、特に 40 の変化した温度での測定値又は一連の測定値に関する。しかし、異なる温度を使用することもできる。

**【0121】**

本発明の 1 つの特定の特徴は、変化した温度での測定に対して、物質の含水量は、一定に保たれることである。従って、第 1 の温度とは異なる第 2 の温度で更に測定を実施すること、又は更に安定性指標値 11 を決定することは好ましく、物質 3 の含水量は、第 1 又は他の温度、この場合は 25 での対応する測定と比べて一定に保たれている。それによつて温度単独の影響に関して結論を導き出すことを可能にする。物質 3 中の水の同じ絶対

50

量及び異なる温度による対応する測定により、物質3の安定性に対する影響を決定することができ、これは専ら温度の変化によって決定される。しかし、これに代えて又はこれに加えて、異なる温度で試験を実施している間に、相対又は絶対湿度を一定に保つ一連の測定を実施することも可能である。

#### 【0122】

全体的に、安定性指標4が、各々が同じ温度に対応する複数の安定性指標値11を有する場合が好ましい。これに代えて又はこれに加えて、安定性指標4が、物質3中の水の同じ絶対量に対応する複数の安定性指標値11を有する場合も好ましい。特に最も好ましくは、安定性指標4は、同じ温度に対応する少なくともいくつかの安定性指標値11、及び／又は物質3中の水の同じ絶対量に対応する少なくともいくつかの安定性指標値11を含む。このようにして、温度及び／又は湿度によって決定される物質3の安定性特性は、互いに独立に有利にモデル化することができる。10

#### 【0123】

それぞれの安定性指標値11、実験、又は測定は、物質3がそれぞれの周囲条件5に露出される1又は2以上の異なる期間に対応することができる。異なる温度及び／又は一定温度での異なる湿度での安定性指標値11が、同じ期間に対応する場合が好ましい。いくつかの異なる期間数を提供する場合に、特に、異なる温度及び／又は湿度での及び一定温度でのそれぞれの安定性指標値11が、同一の期間に対応する情報を含む場合が好ましい。20

#### 【0124】

具体的実施形態において、従って、これに関連して、物質3が、最初は第1の期間、例えば、3か月にわたって、次に、第2の期間、例えば、6か月にわたって25の温度及び1%未満の相対湿度で開放的に貯蔵され、対応する安定性指標値11を決定すると仮定することができる。同じことを異なる相対湿度、例えば、20%及び／又は異なる温度、例えば、40で行うことができる。特に好ましくは、少なくとも3つの異なる期間又は測定間隔は、一定周囲条件5で、特に、物質3の環境の一定温度及び絶対又は相対湿度に使用され、及び／又は安定性指標値11は、それらに対して決定される。20

#### 【0125】

既に上述のように、安定性指標4は、データベースにファイル化することができる。これに代えて又はこれに加えて、それは、ファイル、マトリックス構造、ベクトルなどとすることができる。安定性指標4はまた、これに代えて又はこれに加えて、分散構造を形成するか又は複数の必ずしも相関付けられていない安定性指標値11を含む。安定性指標値11はまた、互いに個々に又は独立に生成、ファイル化、格納、又は処理することができる。好ましくは、安定性指標値11が、直接相関付けられて格納されず又は統一ファイルを形成しない場合でも、安定性指標4という用語を依然として使用する。しかし、共有する特性、特に安定性指標値11を考慮に入れた構造を有する安定性指標4が好ましい。30

#### 【0126】

好ましくは、安定性指標4は、いくつかの安定性指標値11の群を含む。それらの群は、物質がそれぞれの、好ましくは不变の、周囲条件に露出されている異なる期間に対応する情報を含有することができる。40

#### 【0127】

この種の群の安定性指標値11は、物質がそれぞれの好ましくは不变の周囲条件に露出されている異なる期間における環境の固定温度及び固定水分含有量に特に対応する。

#### 【0128】

安定性指標4は、好ましくは、これに代えて又はこれに加えて、異なる温度に対応する安定性指標値11の1又は2以上の群を含むが、環境の水分レベル又は物質3の含水量及び／又は物質がそれぞれの周囲条件に露出されている期間は不变である。

#### 【0129】

これに代えて又はこれに加えて、安定性指標4は、専ら環境の水分、特に絶対水分が群の個々のメンバーで異なる、安定性指標値11の1又は2以上の群を含むことができるが50

、物質 3 がそれぞれの好ましくは不变の周囲条件 5 に露出されている環境の温度及び / 又は期間は、好ましくは、不变であり、周囲条件 5 は、不变又は一定である。個々の群のメンバーはまた、異なる群に割り当てることができる。

#### 【 0 1 3 0 】

安定性指標 4 又は安定性指標値 11 を決定するために、好ましくは、物質 3 の物理的及び / 又は化学特性又は変化が決定され、好ましくは、測定される。

#### 【 0 1 3 1 】

特に好ましくは、物質 3 の破壊強度、崩壊の程度、溶解、及び / 又は分解を特徴付けるパラメータを決定する。安定性指標 4 又は安定性指標値 11 は、好ましくは、対応するパラメータを含む。それらは、好ましくは、物質 3 が周囲条件 5 に露出されたそれぞれの周囲条件 5 及び / 又は期間に割り当てられる。安定性指標 4 は、特に、特に破壊強度、崩壊、溶解、及び / 又は分解の程度に関する測定値又は他のパラメータをそれぞれの好ましくは一定周囲条件 5 及び物質 3 がそれらの周囲条件 5 に露出された期間に割り当てられる表又は表にされた構造とすることができる又はそれを含むことができる。10

#### 【 0 1 3 2 】

事前にパッケージ化された物質を試験する公知の工程と比較して、提案する方法は、一方では、物質 3 の環境の温度及び水分の影響を互いに独立に計算に含むことができ、従って、安定性に非常に重要な個々のパラメータの影響を個別に考えて考慮に入れることができるという事実による利点を有する。更に、提案する方法は、周囲条件 5 の影響が、それ自体のパッケージングシステム 2 の影響と特にパッケージング材料中に収容された水分などの結果として混合されるのを防止する。20

#### 【 0 1 3 3 】

図 3 は、より詳細に図により適合性指標 1 の決定又は計算を示している。

#### 【 0 1 3 4 】

製品に対する開放貯蔵データは、好ましくは、物質 3 の安定性指標 4 に対応するか又はその逆も同様である。浸透モデルは、好ましくは、パッケージングシステム 2 の 1 又は複数のパラメータ 6 に対応するか又はその逆も同様である。これに代えて又はこれに加えて、浸透モデルは、特にパッケージングシステム 2 の安定性指標 4 及びパラメータ 6 に基づいて、好ましくは、物質 3 をパッケージングシステム 2 にパッケージ化された時のその安定性に影響を与える物質 3 の（相対）湿度、含水量、及び / 又は他の特性の進展を表している。しかし、浸透モデルにこれに加えて存在するパッケージ V の吸着特性を考慮に入れ、パッケージングシステム 2 のパラメータ 6 が純粋な浸透データの範囲を超える、特にパッケージ V の吸着特性又は吸着容量に関するパラメータを含む場合が好ましい。安定性指標 4 は、好ましくは、物質 3 の安定性影響特性に関する特に物質 3 の含水量及び / 又は吸着特性及び / 又は吸着容量に対応するパラメータを含む。安定性指標 4 の一部として又はそれとは独立のそのようなパラメータは、好ましくは、浸透モデルの一部を形成するか又はパッケージ V を決定するのに考慮に入れられる。30

#### 【 0 1 3 5 】

同じく独立に実施することができる本発明の 1 つの態様は、パッケージングシステム 2 の 1 又は複数のパラメータ 6 の生成及び構成に関するものであるが、パッケージングシステムの浸透データ及び吸着等温線に関するデータの両方を考慮に入れている。これは、好ましくは、貯蔵中にパッケージングを通る水分の侵入、更に、物質 3 のパッケージング中又はパッケージングの結果として水分の侵入を考慮に入れるパッケージングシステム 2 のモデル又は浸透モデルを生成することを可能にする。40

#### 【 0 1 3 6 】

本発明の意味での吸着特性により、特に平衡の状態に達するまで、特に特性及び傾向が空気から水蒸気を吸収又は放出するようになっている。またグラフに示すことができる吸着等温線は、製品の含水量と特定の温度での周りの空気の相対湿度との間の相関関係を表している。

#### 【 0 1 3 7 】

50

本発明の場合に、パッケージングシステム 2 の含水量及び / 又は収着等温線 / 特性は、パッケージ内で得られる全水分が、パッケージング材料からの水の放出及び / 又はパッケージングシステム 2 のパッケージング材料の中への水の吸収の影響を受けるので特に重要なものである。これに代えて又はこれに加えて、物質 3 の含水量及び / 又は収着等温線 / 特性が関係しておりかつ考えられている。

#### 【 0 1 3 8 】

パッケージングシステム 2 は、好ましくは、少なくとも実質的に気密方式で物質 3 をパッケージ化するように設計される。しかし、それは、水分が特に貯蔵中の拡散によってパッケージング材料を通過することができるか否かはパッケージング材料に依存する。この特性は、浸透データ 1 3 によって表すことができる。

10

#### 【 0 1 3 9 】

同じく独立に実施することができる本発明の態様により、パッケージングシステム 2 の 1 又は複数のパラメータ 6 は、浸透データ 1 3 及び収着データ 1 4 の両方を含む。浸透データ 1 3 及び吸収データ 1 4 を同時に有利に考慮に入れることで、実質的により正確にパッケージングシステム 2 を特徴付けるパッケージングシステム 2 の特性又はパラメータ 6 を決定又はモデル化することを可能にすることは知られている。

#### 【 0 1 4 0 】

使用する収着データ 1 4 は、特に好ましくは、それらが、既に収着特性の温度傾向を考慮に入れているので、収着等温線である。このようにして、異なる温度で変化するパッケージングシステム 2 におけるパッケージの収着特性は、適合性指標 1 の計算に含めることができる。

20

#### 【 0 1 4 1 】

これは、パッケージングシステム 2 を使用してパッケージ化された時の物質 3 の安定性特性の実質的により正確な予知を有利にもたらす。

#### 【 0 1 4 2 】

パッケージングシステム 2 の 1 又は複数のパラメータ 6 は、好ましくは、安定性指標 4 と共に使用されて適合性指標 1 を計算する。この目的のために、安定性指標 4 は、パッケージングシステム 2 の 1 又は複数のパラメータ 6 に数学的にリンクさせることができる。

#### 【 0 1 4 3 】

安定性指標 4 は、好ましくは、物質 3 の少なくとも収着特性、特に収着容量及び / 又は収着等温線を含む。収着特性又は収着容量及び / 又は収着等温線は、好ましくは、パッケージングシステムのパラメータ 6 に数学的にリンクされる。このようにして、浸透モデルを形成することができ及び / 又はパッケージ V 又は適合性指標 1 を決定することができる。

30

#### 【 0 1 4 4 】

安定性指標 4 は、好ましくは、浸透モデルに基づいてパッケージングシステム 2 を使用してパッケージ化された時の物質 3 の安定性を計算するのに使用される。

#### 【 0 1 4 5 】

特に好ましくは、安定性指標 4 は、以下で一貫して S y n P D モデル 1 5 又はシミュレーションモデルと呼ばれる全体モデル又は浸透モデルにパッケージングシステム 2 のパラメータ 6 と共に含まれる。用語 S y n P D モデル 1 5 及びシミュレーションモデルは、好ましくは、互換性があるが、以下の説明では、用語 S y n P D モデルは、常に一般的な妥当性を制限することなく使用される。S y n P D モデル 1 5 は、好ましくは、環境を特徴付ける特に気候帯、作動時間、又は温度関数などに対応するパラメータを含む。S y n P D モデル 1 5 は、好ましくは、パッケージングシステム 2 の少なくとも安定性指標 4 及びパラメータ 6 を含む。しかし、S y n P D モデル 1 5 は、これに代えて又はこれに加えて、他の情報又はパラメータも収容する。パラメータ 6 を有する安定性指標 4 の組合せは、特に水分侵入に関して、物質 3 の安定性特性及びパッケージングシステムの特性を計算するためのコンパクトモデルを提供する利点を有する。これは、構造化計算及びそのデータ管理を有利に可能にする。しかし、これに代えて又はこれに加えて、パッケージングシス

40

50

テム 2 の 1 又は複数のパラメータ 6 及び / 又は安定性指標 4 も、互いに又は個々に独立に使用することができる。

**【 0 1 4 6 】**

S y n P D モデル 1 5 又はシミュレーションモデルは、好ましくは、1 又は 2 以上のパッケージング工程をモデル化するように構成される。水分均衡及び / 又は分解動力学が既知である場合に、パッケージングパラメータは、それらから計算することができる。それらは、例えば、パッケージング線の気候条件、乾燥剤及び製品のためのホールド時間などを含む。適合性パラメータ 1 又はその成分を計算するための 1 つの制約は、パッケージ V の内側の水の絶対量とすることができます。

**【 0 1 4 7 】**

パッケージングシステム 6 又は S y n P D モデル 1 5 のパラメータ 2 は、好ましくは、パッケージングの時点でパッケージ化された容積内の水の絶対量又は相対湿度を計算するのに使用される。この目的のために、好ましくは、パッケージ化すべき容積の物質 3 中の水の量、物質 3 と共にパッケージ化されたもの、特に空気又は保護ガスなどの含水量、及び / 又はパッケージングシステム 2 又はパッケージング材料の材料に含められる水分を考慮に入れ、特に加えて、又は使用して、特に計算によって相対湿度を決定する。パッケージ V の材料に含まれ、任意的に水分侵入を引き起こす水の量は、特に好ましくは、収着データ 1 4 又は収着等温線により計算又は決定される。

**【 0 1 4 8 】**

パッケージ化された全容積及びその中に含まれる水分 / 水の量は、それらがパッケージ化された状態の物質 3 のために予想することができるパッケージングの浸透の結果として安定したものであれ又は変化しやすいものであれ、好ましくは、周囲条件 5 を計算するのに使用される。

**【 0 1 4 9 】**

安定性指標 4 により、パッケージ化された状態の物質 3 の安定性又は適合性指標 1 は、好ましくは、パッケージングの内側の物質 3 に対する周囲条件に関連する情報を使用して計算される。

**【 0 1 5 0 】**

パッケージングシステム 2 及び / 又は S y n P D モデル 1 5 の安定性指標 4、1 又は複数のパラメータ 6 を検証するために、パッケージングシステム 2 を使用してパッケージ化された物質 3 のランダムサンプルが、ある周囲条件 5 に露出され、ある期間の後に、物質 1 4 の計算された物理的及び / 又は化学特性が適合性指標 1 を使用して計算された特性に対応するか否かるために測定によって点検される場合が好ましい。これに代えて、S y n P D モデル 1 5 及び / 又は 1 又は複数のパラメータ 6 は、補正值、特に補正因子などを含むことができ、それらによって適合性指標 1 の計算は、実際の環境によりよく適応することができる。

**【 0 1 5 1 】**

パッケージングシステム 2 の 1 又は複数のパラメータ 6 は、好ましくは、パッケージングデータベース 1 2 に恒久的に格納又は保持される。パッケージングデータベース 1 2 は、好ましくは、いくつかの異なるパッケージングシステム 2 のためのパラメータ 6 を含む。パッケージングシステム 2 の 1 又は複数のパラメータ 6 は、好ましくは、パッケージングシステム 2 を使用してパッケージ化される物質 3 とは独立である。これは、異なる物質 3 に対して適合性指標 1 を決定する度にもう一度 1 又は複数のパラメータ 6 を決定する必要性を有利に排除する。これは、物質 3 に適切なパッケージングシステム 2 の識別を容易にし、かつ加速する。

**【 0 1 5 2 】**

図 4 は、提案するパッケージングシステム 2 のパッケージ V を示している。図示の実施形態において、それは、好ましくは、錠剤、カプセル、又は他の乾燥圧密材料のためのブリスター・パックである。

**【 0 1 5 3 】**

10

20

30

40

50

パッケージVは、物質3、特に錠剤を保持するためのレセプタクル16を含むことができる。レセプタクル16は、プラスチックプリスター又はボトルなどとすることができます。レセプタクル16は、好ましくは、ホルダ、凹部、窪み、又は他の容積形成デバイス14を含む。レセプタクル16は、好ましくは、錠剤、カプセル、又は他の物質3を保持するために容積形成デバイス17を見やすくする異なる方向から図5に示されている。

#### 【0154】

パッケージVは、好ましくは、気密密封して又は気密又はガス密封方式で容積形成デバイス17を閉鎖するように構成された閉鎖手段18を含む。この目的のために、閉鎖手段18は、レセプタクル16に接着、溶接、又は他に確実に密封することができる。図4に示す実施形態において、容積形成デバイス17は、パッケージVの左上コーナから離れた閉鎖手段18によって閉鎖される。

10

#### 【0155】

その結果、パッケージングシステム2において、パッケージVへの水分の侵入は、容積形成デバイス17の領域においてレセプタクル16及び閉鎖デバイス15の浸透特性及び吸着性によって決定される。パッケージングによって閉鎖された容積に直接に隣接する浸透特性及び吸着性は、特に重要である。

#### 【0156】

パッケージングシステム2の1又は複数のパラメータ6は、好ましくは、パッケージVを形成するパッケージング材料によって決定され、浸透データ13及び吸着データ14を考慮に入れる。本発明の場合に、パッケージVに関わる異なる材料の水分浸透特性及び水分貯蔵性を特にパラメータ6として決定する場合が好ましい。このために、対応する浸透試験及び/又は吸着試験は、例えば、図4～6に矢印Tによって示すような材料に実施することができる。それらの試験は、個々の材料及び充填されておらず又はダミーのみを含むパッケージVの両方に実施することができる。パッケージングシステム2の1又は複数のパラメータ6は、次に、結果から決定することができる。

20

#### 【0157】

異なる方法を異なるパッケージングシステム2にそれらの吸着又は浸透データを決定するためには、使用することは理解されるであろう。それらは当業者には公知であり、従って、更なる説明の必要はない。

#### 【0158】

30

しかし、異なるパッケージングシステム2に関連付けられた吸着及び浸透データ又はパラメータ6が、それらを互いに比較することができるよう決定される場合が好ましい。例えば、1又は複数のパラメータ6は、特定の個々のパッケージング容積に関する情報を含有することができる。これは、プリスター・パックよりもボトルの場合に遙かに大きくすることができる。しかし、乾燥圧密材料をボトルに詰め込む時に、典型的には、複数の個別ユニットの物質3は、同時にパッケージ化される。ここでも、適合性指標1を有利に計算することができる。

#### 【0159】

パッケージング容積が1又は複数のパラメータ6の一部を形成する場合に、特定のパッケージングシステム2を使用してパッケージ化することができる多数の個別ユニット又は物質3の全容積は、自動的に決定することができる。次に、適合性指標1は、複数の個別ユニットの物質3、すなわち、特に、複数の錠剤などが、相応により大きい容積のパッケージングシステムにおいて同じ容積でパッケージ化することができるという事実を考慮に入れることができる。

40

#### 【0160】

最初の前提是、好ましくは、複数の個別ユニットの物質3が共有容積で配置されるか又はそのような配置を計算する場合でも、物質3の同じ空間的形状は、他のパッケージングシステム2にあるように存在していることである。従って、複数の錠剤などは、ボトルにパッケージ化することができる。物質3の全体的により大きい全容積及びより大きい表面積などは、次に、好ましくは、適合性指標1を計算する時に考慮に入れられる。

50

**【0161】**

次に、提案する方法は、パッケージングシステム2を使用してパッケージ化することができる物質3の個別ユニットの容積、量、又は数を決定する段階を含むことができる。次に、これは、適合性指標1を計算する時に考慮に入れることができる。

**【0162】**

同じく独立に実施することができる本発明の別の態様により、安定性指標4を決定した後で、異なるパッケージングシステム2のための適合性指標1を計算する。

**【0163】**

異なるパッケージングシステム2のための適合性指標1を計算するために、安定性指標4は、異なるパッケージングシステム2のパラメータ6に数学的にリンクさせることができる。その結果、適合性指標1は、異なるパッケージングシステム2の特定の提示形態で特定の物質3に対して計算することができる。10

**【0164】**

異なるパッケージV又はパッケージングシステム2と共に同じ物質3に対応する異なる適合性指標1は、次に、互いに比較することができる。そのような比較は、異なる基準に関して行うことができる。適合性指標1は、例えば、保存可能期間、パッケージング労力、又はパッケージング費用などに対応することができる値を含むことができる。好ましくは、適合性指標1は、既存のデータと比較される。例えば、定められた耐久性基準を満たさないパッケージングシステム2は、自動的に捨てられる。これに代えて又はこれに加えて、異なるパッケージングシステム2の適合性指標1は、互いに比較される。比較は、適合性指標の1又は2以上の値に関して及び／又は適合性指標1の異なる値を重み付けすることによって行うことができる。20

**【0165】**

適合性指標1は、物質3又は薬剤中の活物質の減少に対応する1又は2以上の値を含むことができる。そのような減少は、安定性指標4及び関連のパラメータ6に基づいて計算することができる。ある期間内の活物質の損失が、自由に予め決定可能な閾値よりも大きい場合に、結果を考慮に入れ、対応するパッケージングシステム2を自動的に捨てることができます。これはまた、他のパラメータに関連して例えば、パッケージングシステムがパッケージング労力又はパッケージング費用などに関連して基準を満たさない場合に、行うことができる。30

**【0166】**

ここには示していないがシステム5の比較モジュールは、異なるパッケージングシステム2の対応する適合性指標1を計算し、予め定められたある最小基準を満たさないそれらのパッケージングシステム2を捨てるよう構成することができる。例示的に説明する1つのシナリオにおいて、事前調整は、一定周囲条件の下で、ある期間、例えば、1年にわたる貯蔵中に、活物質の損失がある割合、例えば、4%未満になる必要があると説明することができる。自動比較において、異なるパッケージングシステム2のための適合性指標1が決定された後に、この基準が特定のパッケージングシステム2と合わない可能性があることを適合性指標1が示しているパッケージングシステム2を捨てる。これに代えて又はこれに加えて、比較モジュールは、潜在的に適切なパッケージングシステムを表示、格納、及び／又はラベル付けするように構成される。40

**【0167】**

同じく独立に実施することができる本発明の別の態様により、安定性指標4をパラメータ6に数学的にリンク<sup>7</sup>させる時、及び／又はパッケージングシステム2の1又は複数のパラメータ6を決定する時に、パッケージV又はパッケージングシステム2にパッケージ化された物質3が特に実際にグローバルに気候的に又は販売活動に関して露出される周囲条件又は気候条件を考慮に入れる。

**【0168】**

1又は複数のパラメータ6及び／又は適合性指標1は、パッケージングシステム2を使用してパックされた物質3がその下で貯蔵される実世界の条件又はその一部、温度変動、50

又は平均温度などを考慮に入れるか、又はそれに依存する場合がある。

【0169】

本発明の別の態様により、適合性指標1の計算は、物質とパッケージングシステム2、特に製品(物質3)及びパッケージVの、相互作用を考慮に入れるが、一方ではパッケージV又はパッケージングシステム2の挙動に関し、他方では製品(物質3)の安定性に関する、基本となるセットのデータは、互いに独立に収集することができる。

【0170】

本発明の意味で物質3は、好ましくは、その成分又は調製によって及びその特定の存在形態の両方によって特徴付けられる。安定性指標4又は安定性指標値11は、好ましくは、特に、その提示形態、錠剤サイズ、コーティング、粉末形態、粒子サイズ、個々の容積、表面積、表面積対容積比などを含む、物質3の化学的及び物理特性の両方をこうして考慮に入れる。

【0171】

同じく独立に実施することができる本発明の別の態様により、安定性指標4はまた、貯蔵/開放貯蔵中の物質3の非線形挙動/依存性、特に、物質3の相対湿度又は含水量に線形的に相關しない物質3のあらゆる劣化を考慮に入れる。安定性指標値11は、上述の方式で決定され、それらを決定した後で、それらは、特徴的な曲線又は特徴的な曲線セットに対して外挿及び/又は内挿されるように想定することができる。特に、物質3の安定性特性は、1又は2以上の多項式によって近似され、及び/又は安定性指標4に格納されるか又はそれを考慮に入れる。安定性指標4は、こうして1又は2以上の特性曲線又は特性曲線のセットを含むことができる。

【0172】

本発明の別の態様において、赤外線測定デバイスを使用して物質3の及び/又はパッケージングシステム2のパッケージング材料の絶対又は相対湿度又は含水量を決定する。好ましくは、赤外線測定デバイスは、一体型調整セルを含み、及び/又は拡散反射の測定モードに使用される。物質3の及び/又はパッケージングシステム2に使用する材料の水分含有量は、本方法によって非常に正確に決定することができるということが見出されている。これは、物質3をパッケージ化するためのパッケージシステム2の適合性の正確な予知に寄与し、又は適合性指標の精度を改善する。

【0173】

同じく独立に実施することができる本発明の別の態様により、純粋なパッケージングデータ、特に初期水分含有量及び/又はパッケージVの又はパッケージングシステム2の浸透、及び純粋な製品データ又は物質3の特性、特に開放貯蔵中の安定性は、製品特定の気候条件の下で収集され、及び/又は製品特定の収着データ14又は収着等温線を考慮に入れる。

【0174】

収着データ15又は収着等温線は、物質3及び/又はパッケージングシステム2に対して収集及び/又は使用することができる。従って、物質3の収着データ14が安定性指標4に影響を与え又は安定性指標4の一部を形成することができる。これに代えて又はこれに加えて、ここに使用するパッケージングシステム2、パッケージV、又は材料の収着データ14及び/又は浸透データ13は、パッケージングシステム2のパラメータ6を考慮に入れることができ、又はパッケージングシステム2の1又は複数のパラメータ6の一部を形成することができる。

【0175】

特に好ましくは、一方で純粋なパッケージングデータ(パラメータ6)及び他方で純粋な製品データ(安定性指標4)は、数学的概念(浸透モデル/Syndromeモデル15)によってリンクされる。このようにして、相対湿度、特に、異なるパッケージングシステム2を使用してパッケージ化された時の1又は2以上の異なるパッケージング構成又は物質3における製品安定性をアприオリに計算することが有利に可能である。

【0176】

10

20

30

40

50

同じく独立に実施することができる本発明の別の態様により、製品又は物質3のパッケージV又はパッケージングシステム2は、計算された製品安定性又は適合性指標1に基づいて識別及び／又は修正される。従って、理論的に適切なパッケージングシステムカテゴリを識別して特に自動的に物質3又はその寸法に適応させることができる。

#### 【0177】

本発明の別の態様により、不適切なパッケージング構成は、全く最初から除外される場合が好ましい。特に、この目的のために、適合性指標1は、全体的に又は部分的に1又は2以上の評価基準又は要件と比較され、対応する基準を満たさないそれらのパッケージングシステム2は捨てられる。特に、物質3と共に使用するためのパッケージングシステム2は、提案する方式を用いて計算された適合性指標1から、パッケージング材料2を使用してパッケージ化された時の物質3の安定性の1又は2以上の条件が達成されず又は維持されないと推論することができる場合、捨てられる。

10

#### 【0178】

本発明は、主としてパッケージングにおける温度及び絶対又は相対湿度又は含水量などの影響を参照して説明されている。しかし、これに代えて又はこれに加えて、紫外線のような他の影響、空気又は空気構成成分などの影響を考慮に入れる場合がある。例えば、安定性指標4又は1又は複数のパラメータ6が、パッケージV中の又はそれを通る光、特に紫外線や他の放射の入射、及び／又は空気の及び／又はアルコールのような溶媒などの酸素又は他の成分の拡散を考慮に入れることができる。それらに関する測定及び／又は安定性指標値11は、好ましくは、同じく上述のように及び／又は他に一定の周囲条件5の下で及び／又は物質3を周囲条件5に露出する異なる期間にわたって実施され／決定される。

20

#### 【0179】

同じく独立に実施することができる本発明の別の態様により、決定すべき安定性指標値11の重み付け及び／又は選択及び／又はそれぞれの安定性指標値11及び／又はパラメータ6の数学的リンクエージによる重み付けは、物質の物理的及び／又は化学特性、特にその光、水分、又は温度などに対する感度を使用して実施される。

#### 【0180】

これに代えて又はこれに加えて、潜在的に適切なパッケージングシステム2を自動的に選択する時に及び／又は不適切なパッケージングシステム2を自動的に捨てる時に、物質3の特性の関数、特にその水分、温度、又は紫外線などに対する感度の関数として、重み付けは実施することができる。

30

#### 【0181】

例えば、物質3が温度又は紫外線の変化に対して敏感であるが、溶液の状態であって実質的に相対湿度とは独立である場合に、安定性指標4、数学的リンクエージ7及び／又は適合性指標1の比較は、相対湿度に関する結果を考慮に入れなくても及び／又は重み付けによるそれらの結果の考慮を低減することによっても実施することができる。

#### 【0182】

本発明の別の態様により、1又は複数のパラメータ6を決定するために、パッケージングを実施する雰囲気に関する情報を考慮に入れる。パッケージVの材料及び構造以外にパッケージングシステム2に関して、従って、パッケージング工程も考慮に入れることができる。例えば、高温などは、パッケージング工程中に起こる場合がある。これは、ボトルに対するネジぶたの締めつけよりも超音波溶接及び／又はブリスターの密封において更に起こる傾向がある。パッケージングシステムの1又は複数のパラメータ6は、パッケージングシステム2に関連付けられたパッケージング工程の特性を考慮に入れるか、又はそれを含むことができる。

40

#### 【0183】

パッケージVの浸透データ13、パッケージVの収着データ14又は収着等温線、及び／又は物質3の開放貯蔵データ及び／又は浸透データ及び／又は収着データ又は収着等温線は、好ましくは、実験的に決定される。これに代えて又はこれに加えて、収着データ又

50

は収着等温線は、自動的に、例えば、（データベース）検索などによって決定することができる。

**【0184】**

DVS測定によって生成することができるパッケージVの浸透データ13及び/又は収着等温線は、好ましくは、パッケージングシステム2の浸透モデル/パラメータ6/SyndPDモデル15の中に入る。特に、パッケージングシステム2の浸透モデル/SyndPDモデル15又は1又は2以上のパラメータ6は、浸透データ13及び収着等温線から計算される。従って、浸透データ13及び収着データ14が、パッケージングシステム2の浸透モデル又は1又は複数のパラメータ6を決定するために数学的に互いに関連付けられ又は計算され、互いに対して外挿又は内挿される場合が好ましい。

10

**【0185】**

本発明の一実施形態において、物質3の破壊強度、物質3の崩壊時間、及び/又は物質3の活物質の放出又は活物質の物質3への変換又は物質3から活物質への変換を安定性指標4に対して又はそれによって及び/又はパッケージングシステム2の1つ又は複数のパラメータに対して及び/又はSyndPDモデル15に対して考慮に入れる。

**【0186】**

パラメータ6に関して、吸着及び浸透速度が、使用される材料に対して収集される場合が好ましく、それらから、水分均衡及び単位時間当たりのパッケージングへの水分の侵入が、ある時間の長さにわたって、特に全期間にわたって、特にパラメータ6として計算することができる。データは、深絞りパッケージング材料のMoccon測定又は浸透測定から、又はDVS結果を評価することによって間接的に決定することができる。対応する測定又は結果は、好ましくは、パッケージングに関する浸透実験によってこれに加えて検証される。

20

**【0187】**

本発明の別の態様により、物質3中の及びパッケージV又はパッケージング材料中の含水量は、パッケージングの時点で存在する、物質3のためのレセプタクル又はチャンバを形成する少なくともその部分の領域において決定される。収着等温線は、好ましくは、1又は複数のパラメータ6及び/又は安定性指標4において考慮に入れられるか、又はそれに含まれられる。

**【0188】**

30

物質3及び/又はパッケージング材料の収着等温線により、少なくともパッケージ化された状態で物質3を直ぐ取り囲む部分において、全体としてシステムの初期水分含有量が決定することができる。全体としてシステムの初期水分含有量、すなわち、パッケージングの関連の部分の水分又は水量及び物質3中に含まれる水分の合計に基づいて、パッケージングにおいて形成された環境に対する経時的な進展又はパッケージングにおいて物質3を取り囲む周囲条件に対する経時的な進展を計算することができる。結果は、安定性指標4により適合性指標1を計算するのに使用することができる。

**【0189】**

本発明の1つの態様において、全体モデル又はSyndPDモデル15のみが、適合性指標1を計算することなく生成される。

40

**【0190】**

同じく独立に実施することができる本発明の別の態様において、好ましくは、物理的パラメータ及び化学的パラメータを含む安定性指標4（のみ）が決定される。

**【0191】**

同じく独立に実施することができる本発明の別の態様において、物理的パラメータ及び/又は化学的パラメータ及び物質3に関する収着データ及び/又は浸透データを含む安定性指標4（のみ）が決定される。

**【0192】**

本発明の別の態様により、安定性指標4及び/又は1又は複数のパラメータ6を決定するための測定回数は、それぞれの結果の変化の程度によって決定される。好ましくは、物

50

質 3 の測定又は特徴付け間の特に開放貯蔵中の時間間隔は、変化の増加速度が（以前の）測定によって確定されている場合に短縮される。

#### 【 0 1 9 3 】

本発明の別の態様により、測定値は、特定の等温形態及び／又は特性ヒステリシスの形成に関して安定性指標 4 又はパラメータ 6 の決定に関連して検査される。それらに応じて、物質 3 の試験回数は、変更又は決定することができる。

#### 【 0 1 9 4 】

本発明の別の態様により、パッケージ V の又は物質 3 の収着等温線のセクションは、突然の有意な水の取込又は放出について解析される。絶対又は百分率の数値で他の区域において水の取込又は放出の範囲を超えるそのような突然の有意な水の取込及び／又は放出が検出される場合に、特に、パッケージングシステム 2 又は適合性指標 1 の評価又は比較のために重要区域を検出することができ、及び／又は閾値を（自動的に）固定することができる。10

#### 【 0 1 9 5 】

本発明の別の態様により、収着及び／又は脱着サイクルにおける相転移の領域は、制御方式で組み込まれて厳密に解析される。特に、この領域において、貯蔵時間及び／又は貯蔵水分含有量及び／又は貯蔵温度について、特に開放貯蔵調査において、短い時間間隔又は温度及び／又は絶対又は相対湿度に対するより小さい変化での、より小さい対応するサンプル間の変動を使用して他の領域との比較によって安定性指標 4 が決定される。20

#### 【 0 1 9 6 】

一般的に、開放貯蔵調査中にパラメータが鋭く変化している時に、物質 3 のサンプルを短い時間間隔で取るが、値が安定化するにつれて物質 3 のサンプルを取る頻度が下がることが好ましい。値が変化する時の小さい分布及び高い情報密度は、その後のシミュレーション計算の精度に有利であることを示している。

#### 【 0 1 9 7 】

本発明の別の態様により、パッケージングシステム 2 を使用してパッケージ化された物質 3 の特性、特に安定性特性がシミュレートされ、好ましくは、開放貯蔵データは、パッケージ特定のデータを用いて計算される。

#### 【 0 1 9 8 】

本発明の更に別の態様は、以下により詳細に説明されており、用語物質 3 及び用語「製品」が同義語として使用されている。以下では「製品」が参照され、用語製品又は製剤も、用語物質 3 によって置換することができ又はその逆も同様である。30

#### 【 0 1 9 9 】

以下の説明では、物質 3 又は物質 3 からの抽出物は、解析目的のために取られた又は調製されたサンプルと呼ばれる。従って、用語「サンプル」も、用語「物質 3 」によって置換することができる。

#### 【 0 2 0 0 】

本発明の別の態様により、特に開放貯蔵調査中及び／又は 25 の解析の結果は、一定温度で製品特性に対して相対湿度単独の影響が検出可能であるように、貯蔵湿度とは独立であると考えられる。更に、傾向及び重要区域は、早期に識別されて、大いに注意を払ってモニタすることができる。すなわち、その結果、時間、温度、水分及び／又は紫外線などの間隔を絞り込むことができる。40

#### 【 0 2 0 1 】

本発明の別の態様により、物質 3 の安定性特性又は物質 3 に対する安定性指標値 11 の決定は、製品／物質 3 に対する受け入れ難いパラメータ値／安定性指標値 11 をある湿度系列で繰返す場合がある時に直ちに停止することができる。次に、より高い水分レベルに向かたサンプル解析の継続は、停止して有利に回避することができる。そのような場合に、安定性指標 4 は、好ましくは、対応する水分条件に不適切な物質 3 に対応する値を含む。これに代えて又はこれに加えて、安定性指標値 11 は、閾値又は極値に設定することができる。50

**【0202】**

本発明の1つの態様により、製品に対する温度単独の独特な効果は、最大値まで、すなわち、問題になっている温度の1%未満の相対湿度の貯蔵湿度で乾燥したサンプルに対して観察することができる。それらの条件下で、製品は、非常に低い、実際には無視することができる含水量を有し、(個別に)2つのサンプルのパラメータの変化を、他の一定の条件下で、温度の変化のみに帰着させることができるようとする。

**【0203】**

製品に存在する水分がある時に温度の影響を同時に調査することを可能にするために、温度パラメータのみを変化させるように、サンプルにおいて一定の含水量を維持することが好ましい。これは、サンプル中の潜在的な反応物質として直接に利用可能な多数の水分子が活物質又は製品の安定性に非常に重要であるという所見を考慮に入れる。従って、多数の水分子が一定のままであると仮定すると、製品に対する温度条件を変更する影響に関して明言することは可能である。10

**【0204】**

一般的に、調査すべきもの以外は一定の物質3の安定性の変動をもたらす可能性があるあらゆる条件を維持することが望ましく、かつそのように認識されている。特に、あらゆる溶媒含有量又は濃度は、水/湿度に関連して説明した手順と同様に一定に保つことができる。UV影響の調査に関連して、放射の吸収から生じるあらゆる温度変化は、周囲温度に適応させることによって及び/又は周囲の雰囲気移動によって補償することができる。これは、異なる潜在的に安定性を生じる条件の影響を互いに独立に調査することを可能にする。それらは、安定性指標及び/又はその安定性指標値のために又はそれらとして使用することができる。20

**【0205】**

本発明の1つの態様により、それぞれの温度で吸着等温線を使用して、製品中の含水量が基準温度、特に25との比較によって変化しない正確な相対湿度を選択する。従って、環境5の相対湿度は、温度が物質3の特性又は安定性指標4の決定に関連して変化する時に変化することが特に好ましく、それによってサンプル又は物質3中の絶対含水量又は水分子の数は、一定に保たれるようになる。好ましくは、一定の含水量を製品又は物質3に維持している間に互いに対応する相対湿度は、特に吸着等温線により決定される。好ましくは、第1の温度に対応する吸着曲線又は吸着等温線から始まって、両温度で一定の含水量に対応する相対湿度を決定する。30

**【0206】**

物質3において一定の含水量を維持するために、温度が上昇する時に環境5の相対湿度が上昇することが好ましい。変化する相対湿度を決定する説明する方法以外に、他の方法を使用することもできる。

**【0207】**

本発明の1つの態様により、特に、湿度、パッケージングシステム2の1又は複数のパラメータ6及び安定性指標4に関して互いに対応するか又は互いに関連付けられた値は、好ましくは、特に計算によって適合性指標1を決定するために互いに関連付けられる。40

**【0208】**

安定性指標4及び/又は適合性指標1は、好ましくは、物質3の以下の特性、すなわち、加水分解の影響、レドックス反応の影響、立体再配置の影響、多形体の形成、無定形結晶転移の形成、水和物の形成、破断力、硬度、もろさ、崩壊、溶解度、溶解速度、放出特性、膨張、膨潤性、色、臭気、香味、酵素的分解、モールドアタックに対応する1又は2以上の値を含む。

**【0209】**

好ましくは、安定性指標4を決定するために、以下では製品とも呼ばれる物質3の以下では製品湿度とも呼ばれる含水量を測定する。

**【0210】**

製品湿度は、多くの直接及び間接測定法を使用して定量化することができる。直接法は50

、再重み付け又は初期重みに関連付けられた全ての方法、すなわち、測定の全ての（熱）重量解析法、並びにカールフィッシャー滴定を含む。それらは、間接的水測定法を較正するための参考方法として使用される。測定の間接的方法において、材料の物理特性が含水量の関数としてどのように変化するか、又はサンプルに含まれる水分子が物理的刺激にどのように反応するかについての解析を行う。個々の測定方法は、例えば、必要な化学物質に対してそれらの速度、精度、精度及び検出限界、それらのサンプル要件、それらの複雑性、及びそれらの危険性ポテンシャルの点で異なる。

#### 【0211】

用語「収着」は、好ましくは、分子がインターフェース上に蓄積（吸着）するか又は大量の別の相の体積中に直接に吸着されるか（吸収）のいずれかの全ての過程を包含する。他の分子を蓄積又は吸着する材料は、（吸着／吸収）性又は（吸着／吸収）収着剤と呼ばれる。収着が起こるまで、分子は収着性、従って、吸着／吸収、又は収着物質／吸収物質と呼ばれる。更に、物理収着と化学収着の間で区別が付けられる。物理収着では、例えば、静電相互作用、双極子間相互作用、又はファンデルワールス力のような収着剤と収着性の間に物理的結合が存在する。他方、化学収着では、化学結合は、一般的に、より高い温度の影響下で形成され、従って、初めてそれに続く反応を可能にする（触媒原理）。特に水分子の濃度を見れば、これは、収着剤の性質に応じて物理吸着又は吸収である。相対湿度に応じて、水分子は、単層又は多層コーティングのいずれかとして表面上に吸着し、又は個々の分子として又は吸収剤によって水クラスターに取り上げることができる。収着等温線の得られるパターンから、どのタイプの収着特性が恐らく存在するかについて結論を引き出すことができる。ヒステリシスが起こる場合に、多孔質収着剤が存在したと仮定することができ、その孔隙サイズは、収着等温線の形状によってより正確に決定することができる。孔隙径は、IUPACにより分類される。

10

#### 【0212】

浸透Pは、一般的に、物質が固体を通じて移動する過程として定義される。第1の段階において、物質の収着が起こり、続いて物質が材料の他方側で脱着するまで固体を通じて拡散する。浸透係数も、水蒸気の場合に、特定の期間内に標準化区域及び公知の層厚のサンプルを通じて浸透する水の量として定義されて材料の物質定数と呼ばれる。それは、選択された温度及び測定中に存在する水分勾配、並びに周囲圧力に常に関連する。

#### 【数1】

30

$$P_{[T, A, r, h]} = \frac{\text{水の量} \cdot \text{サンプルの層厚}}{\text{単位時間} \cdot \text{サンプル面積}} \left[ \frac{g \cdot mm}{d \cdot m^2} \right]$$

#### 【0213】

浸透速度により、一方では、蒸気浸透特性は、特定の調べた対象に基づいて、1日当たりに交換される水の量（g/d）として与えられる。それは、温度、相対湿度、及び空気圧のような一般的な測定条件の下で特定のサンプルに対して、すなわち、固定サンプル寸法及び層厚／壁厚に対して浸透を定量化する。浸透速度は、サンプルの理論的及び実験的浸透値間で行うべき直接比較及び1組の同様のサンプル内の比較を可能にする。パッケージング材料の製造工程のために均一な壁厚又は層厚がない時に、実験的に決定された浸透速度を使用することは特に有利であり、浸透速度の計算は、受け入れ難い誤差をもたらし得、又は他方では理論推定値に対して困難な形状の区域サイズを決定する必要があり得ることを意味する。

40

#### 【0214】

プリスター内への蒸気浸透は、主としてフィルム材料の性質及び厚みによって決定される。しかし、詳細な観察に関して、例えば、プリスター空洞の寸法、密封縁の幅、シールの性質、及び温度、密封圧力、及び時間のような密封パラメータセット、のような浸透速度に影響を与える更に別の因子を識別することができる。それ自体非常に確実に密封されたアルミニウムプリスターの場合に、ある程度の量の水分が、上部フィルムと下部フィル

50

ムの間の接着層を通じて又はシールを通じて空洞に入ることに注意しておくべきである。他のプリスター材料において、この側面は、ウェルにおける水分均衡に対しては完全に独立であり、従って、あらゆる計算において無視することができる。

#### 【0215】

特定の材料を通る蒸気の浸透速度  $P$  又は浸透係数  $P$  は、材料中の水の拡散係数 ( $D_w$ ) 及び飽和溶解度 ( $S$ ) が既知である場合にも計算することができる。以下の物理的相関が適用される。

#### 【数2】

$$P(r.h., T) = D_w(r.h., T) \cdot S(r.h., T)$$

10

ここで、

$P$  は、浸透速度であり、  
 $D_w$  は、拡散係数であり、  
 $S$  は、飽和溶解度であり、  
 $r.h.$  は、相対湿度であり、  
 $T$  は、温度である。

#### 【0216】

この式は、特に、浸透速度又は浸透係数の可能な水分依存性を考慮に入れる。それは、収着及び可能な拡散、並びに浸透に対する浸透速度及び活動エネルギーを DVS 測定によって決定するのに使用される。

20

#### 【0217】

製品及びパッケージング開発における従来の手順は、医薬品認可機構が要求する方法に基づいている。製剤 / 製品は、典型的には、異なる気候条件下で異なるパッケージング構成における安定性に関して試験される。適切なパッケージングは、それらの安定性研究の結果を使用して、すなわち、試行錯誤で決定される。特に、純粋に従来の手法で、相対湿度及び実際にパッケージングにおける製品の安定性は、予め決定することはできないが、安定性研究の進行にわたって、すなわち、対応する時間遅延の後のみ確定される。

#### 【0218】

これに対して、SyndPD 概念において、すなわち、ここで提案する本発明による SyndPD モデルを使用して、完全に新しい手法が取られる。純粋なパッケージングデータ（初期水分含有量、浸透）及び純粋な製品データ（製品特定の選択された気候条件の収着等温線下の開放貯蔵における安定性）は収集されて、数学的概念によって結びつけられる。このようにして、あらゆる望ましいパッケージング構成において相対湿度及び特に製品安定性をアブリオリに計算することができる。それらの結果に基づいて、製品に合わせた最も可能なパッケージングが識別され、その後のパッケージング安定性試験は、1 又は複数の候補に限定される。不適切なパッケージング構成は、こうして直ちに除外される。更に、重要な安定性区域も、SyndPD 概念によって予め識別される。これに代えて又はこれに加えて、SyndPD 概念は、特に、安定性に関連付けられたか又はそれに対して重要な領域又は区域を回避することができるよう、パッケージング概念を適応できるようにする。特に、適切なパッケージング材料（ホイル）を選択することができ、プリスターの形状を適応させることができ、物質 3 を事前調整（例えば、乾燥）することができ、及び / 又は特にそれを用いてパッケージング処理を行う前に、パッケージング材料を事前調整（例えば、乾燥）することができる。

30

#### 【0219】

本発明により、物質 3 の及び / 又はそれぞれのパッケージング材料の事前調整は、安定性指標 1 及び / 又は適切なパッケージングシステムを決定するために考慮することができる。

40

#### 【0220】

本発明により、例えば、相対湿度、温度、又は紫外線のような外部影響に対する製品の反応は、明確に、作動時間の関数として化学的及び特に物理的製品特性の変化により解析

50

的に計算することができる。製品の個々の「指紋」を開放貯蔵データで収集すると、計算は、近似解を必要とせず機能パラメータ相關の前提も必要としない。SynPDは、非常に広く適用可能である汎用数学的 / 物理的手順であり、すなわち、理論的にはその影響因子が既知の全ての安定性パラメータに意図的に開発される。SynPDを使用して予め計算された製品に対する安定性データは、高い情報量を呈し、それによって作動時に製造及びパッケージング工程、並びに処理時間を最適化することができるが、貯蔵条件及び使用中の時間も予め決定することができる。その結果、本方法によって開発された準備は、より有利な開発時間をもたらし、製薬業者に対する開発リスクを最小にしてユーザに対する安定性を増大させることができる。

## 【0221】

10

製品安定性のSynPDモデル化及び実施される演算処理に必要なデータは、図3に詳細に説明されており、それらの理論的背景は、以下の段落により完全に説明される。

## 【0222】

実験的に収集された値は、特に、開放貯蔵データ、並びに好ましくは製品の動的蒸気吸着(DVS, dynamic vapor sorption)によって決定された浸透データ13及び吸着等温線14又は吸着データである。

## 【0223】

動的蒸気吸着は、特に、水と物質の間の化学量論的モル比を決定するのに適切である。一方、水和又は脱水が起こる湿度ステージを正確に決定することができ、他方、こうして交換された水の量は、最も近いマイクログラムまで正確に決定することができる。同時に、重要な相対湿度での動力学的傾向に関する情報が得られる。更に、より高い価数の水和物の形成が徐々に又は一段階で起こるか否かを調査した物質の吸着等温線14からそれを推論することができる。

20

## 【0224】

これまでに使用した方法との基本的相違は、最後の解析において製品安定性の原因を共有する全ての影響因子が、必要とされる正確な詳細さで互いに個別に解析的に特徴付けられる点である。このようにして、他の成分からの影響により汚染されていない各個々の成分に関する最大情報量が得られる。この手法の利点は、全体のシステムの弱点を早期に識別して改善することができる点であり、こうして進行中のプロジェクトにおいて時間と費用を節約する。

30

## 【0225】

実験的に収集することができ、それに基づいてその後のモデル化を実施することができる3つのデータブロックは、以下により詳細に説明する。

## 【0226】

好ましくは、製品に対する開放貯蔵データが決定され、好ましくは、測定され、それに対して一般的に安定性には重要な全ての製品特性又はそれらの選択を使用することができる。SynPDコンピュータシミュレーションに対する個々の製品パラメータの安定性のための更に別の判断基準は、第1に最も正確な測定可能性であり、第2に、例えば、相対湿度、温度、紫外線、酸素(濃度及び/又は吸収)、及び/又は溶媒(濃度及び/又は吸収)のような他の外部パラメータへの依存性である。

40

## 【0227】

SynPDモデル化のために、破断力と崩壊時間の2つの物理的パラメータ及び活物質の放出の化学的パラメータを試験することが特に好ましい。従来の安定性調査と比べて、安定性データの生成は、好ましくは、1次パッケージ内で又は固定された時間間隔でのいずれでもなく、完全に異なる計画によって実施される。開放貯蔵概念は、図2の表に例示的に示されている。

## 【0228】

好ましくは、使用するパッケージング材料に対して、吸着及び浸透速度を収集し、ここから、水分均衡及びパッケージングへの単位時間当たりの水分侵入を全所要時間にわたって計算することができる。データは、Moccon測定から直接的に又はDVS結果を評価

50

することによって間接的に得ることができ、好ましくは、パッケージングに対する浸透実験によってこれに加えて支持される。得られる浸透速度は、好ましくは、製品安定性のために S y n P D モデル計算にフィードされる。

#### 【 0 2 2 9 】

好ましくは、同じく D V S 測定を使用して決定することができるパッケージング構成要素及び製品の収着及び脱着特性が使用される。収着等温線を使用して、パッケージングの時点で存在する両構成要素中の含水量を決定する。製品及びパッケージングを通る水分侵入は、重要なことに、システム全体としての初期水分含有量の要因になる。

#### 【 0 2 3 0 】

特に、例えば、乾燥剤によるボトルに対するモデル計算は、製品の収着等温線、ボトル材料の収着等温線、乾燥剤の収着等温線及びボトルに収容された空気の収着等温線を組み込んでいる。ブリスターの場合に、それは、好ましくは、上部及び下部フィルムの収着等温線、熱溶融性接着剤の収着等温線、ブリスター中の空気の収着等温線、製品の収着等温線、又は物質 3 ( それらは、次に、異なる構成要素から構成される場合がある ) の収着等温線である。

#### 【 0 2 3 1 】

更に広い情報の範囲は、特に、調査した材料の収着容量及び収着動力学に加えて、特に好ましくは、収着曲線の進展から推論される。特に、等温線の形状及び特性ヒステリシスの進展を使用して、組み込まれた水の性質に関して結論を引き出し、好ましくは、安定性指標 4 、パラメータ 6 及び / 又は適合性指標 1 の決定の際に考慮に入れるか、又はそれに使用される。

#### 【 0 2 3 2 】

突然の急な水の取込又は放出と関係がある収着等温線 1 4 における顕著な点は、潜在的に製品に対して重要な相対湿度を示している。それらの区域において、異なる製品特性を注意深くモニタすることが望ましく、これは、次に、開放貯蔵調査を実施する時に貯蔵湿度の選択において重要な役割を果たす。そのような情報も、好ましくは、安定性指標 4 、パラメータ 6 、及び / 又は適合性指標 1 を決定する時に考慮に入れるか、又はそれを使用する。

#### 【 0 2 3 3 】

従来の実施された安定性調査とは対照的に、製品は、 S y n P D 概念による手順において開放貯蔵調査を受ける。それによって、選択され、定められた気候条件下でルーズ製品 ( loose product ) を開放的に貯蔵し、解析では、与えられたパッケージングによって妨げられない気候に対する材料の直接反応を決定することができるようになっている。

#### 【 0 2 3 4 】

このようにして、純粋な製品特性の指紋が得られ、これは、いずれのパッケージングの影響も全く受けない。しかし、これは、必要に応じて、試験手順中に追加で得られる製品と、異なるパッケージング材料との間の互換性に関する情報の可能性を排除しない。

#### 【 0 2 3 5 】

更に、従来の安定性試験と比べて、開放貯蔵概念は、好ましくは、相対湿度又は含水量及び温度の影響を互いに独立に調査することができるよう構成される。

#### 【 0 2 3 6 】

最初に、例えば、非常に乾燥した及び湿った極端な条件に加えて、 2 5 で収着等温線 ( 図 2 の第 1 の線を参照 ) により各製品に対して個々に決定された他の貯蔵湿度を選択する。理想的には、例えば、収着及び脱着サイクルにおける相転移のような全ての重要な範囲は網羅され、製品が意図的に貯蔵されて注意すべき水分段階の下及び上で解析を受けるようになっている。

#### 【 0 2 3 7 】

原則として、十分な精度、正確さ、頑強性を有する測定によって決定することができ、かつ気候又は紫外線又は酸素濃度のような外部影響に依存する全ての化学的又は物理的製

10

20

30

40

50

品特性は、後の S y n P D モデル化に対して測定パラメータとして適切である。

**【 0 2 3 8 】**

サンプリングのための時間は、製品特性により動的に選択される（図 2 の最後から 2 番目の行を参照）。パラメータが有意に変化する場合に、短い間隔でサンプルを取るのに対して、値が安定化している時はサンプルを取る頻度が次第に少なくなる。

**【 0 2 3 9 】**

後のコンピュータモデルは、それらのデータに基づいており、それによって変動値の場合の小さい分布及び高い情報密度は、その後のシミュレーション計算の精度に対して有利であることを示していることに注意しなければならない。25 での解析の結果が、それらの貯蔵水分含有量の関数と見られる場合に、一定温度での製品特性に対する相対湿度単独の影響が検出可能になる。同時に、傾向及び重要な区域は早期に識別され、大いに注意を払ってモニタすることができる。受け入れ難いパラメータ値が、ある湿度系列で製品に対して繰返し得られると直ちに、サンプル解析におけるそれらの継続を停止することができ、その結果、それらの水分条件の生成は、適切なパッケージング材料の選択によって後で回避されるはずである。

10

**【 0 2 4 0 】**

本発明の 1 つの態様により、製品パラメータに対する温度の影響をこれに加えて調査しなければならない。40 の温度は、当局がいずれの場合も 40 / 75 r . h . におけるストレス安定性を要求するので好ましい選択肢であると思われる。製品に対する温度単独の独特な効果は、最大に、すなわち、問題になっている温度で 1 % r . h . 未満（図 2 の第 2 のコラムの矢印）の貯蔵湿度含有量で、乾燥しているサンプルで観察することができる。それらの条件下で、製品は、極端に低い、事実上無視することができる含水量を有し、その結果、一定のままの全ての他の条件を用いたサンプル中のパラメータの変化は、温度の変化（この場合 25 から 40 に又はその逆も同様である）に帰着させることができるようになる。

20

**【 0 2 4 1 】**

水分が同時に製品中に存在している間に温度の影響を調べるためにには、サンプル中の含水量は、好ましくは、温度パラメータのみが変化するように（第 2 の線に説明する図 3 を参照）一定に保たれる。これは、サンプル中の潜在的な反応物質として直接に利用可能な水分子の数が、活物質又は製品の安定性に非常に重要であるという所見を可能にする。従って、水分子の数が一定のままである時に、製品に対して温度条件を変化させる効果に関して明確な表明を行うことができる（図 2 を参照。矢印によってマークされている。）。

30

**【 0 2 4 2 】**

好ましくは、D V C 測定からの収着等温線により、40 での製品中の含水量が 25 との比較によって変化しない正確な相対湿度が選択される。これを達成するために、図 7 に示すように、25 の収着曲線から始まって、40 曲線に水平の線を引き（両温度での一定の含水量に対応する）、交差位置に属する相対湿度を x 軸で読み取る。例えば、40 では、40 % の相対湿度ではなく 45 % の相対湿度を選択することができ、又は 60 % の相対湿度ではなく 65 % の相対湿度を選択することができる。サンプルの変換及び貯蔵が、図 2 に示す全てのコラムに対して実施されると、ようやく、増加する水レベルにおける製品に対する湿度及び温度の相互作用を評価することができる（左から右への個々のコラムの比較）。この手順は、異なる第 1 及び第 2 の温度に適用することができ、従って、25 は、一般的に第 1 の温度とすることことができ、40 は、第 2 の温度とすることができます。

40

**【 0 2 4 3 】**

有利なことに、開放貯蔵する時に、製品は、考えられる所定の相対湿度と直接に接触状態になり、装填に対する反応を直ちに観察することができる。この段階においても、後のパッケージング構成の第 1 の要件を定めるために、同時に異なる気候条件又は気候領域に対する製品挙動を評価することが可能である。しかし、従来の手法を使用して異なる浸透

50

特性のパッケージング内の安定性に関して製品を試験する場合に、重要な又は損傷を与える相対湿度の達成は、完全に異なる時点で設定される。例示的に 25° で 60% r.h. の重要な湿度を取ると、PVC ブリスターにおいて、この極端な湿度に達するまでの期間は、僅かに数日である。PVC - PVdC ブリスターにおいて、この同じ水分レベルは、1か月後達成され、3層の PVC - PVdC - PVC ブリスターにおいて、それは 5 か月後に達成され、Aclar (登録商標) ブリスターにおいて、それは 10.5 か月後によく達成される。

#### 【0244】

SynPD 概念において、温度及び水分の影響は、好ましくは、製品安定性に対する決定的因素を明確に識別することができるよう、互いに個別に調査される。この目的のために、温度は、最初に一定に保たれ、貯蔵湿度のみが変化する。重要な及び最適の水分範囲、並びに製品パラメータに対する進展傾向を有する相対湿度が初期段階で特徴付けられる。後の段階において、2つの影響の相互作用も検査される。温度のみが変化するが、製品中の水分含有量は、収着等温線により一定に保たれる。すなわち、温度変動が製品によって耐えられるか又は所定の含水量の関数としてのみ重要になるか否かを見分けることができる。その結果、全ての気候帯における作動が何ら問題なく可能であるか否か又は追加の測定を行う必要があるか否かは、初期段階から推定することができる。これに対し、複数の気候帯による従来の貯蔵は、2つのパラメータ、すなわち、温度及び湿度が同時に変化し、従って、同等の高い情報量による製品解析ができない。同様に、貯蔵は、個々の点で選択された気象条件の下でのみ行われ、そのためにその後の製品の挙動は、困難を伴いかつ限られた信頼性を有する以外は評価することができない。

#### 【0245】

SynPD 概念の別の利点は、動的時間間隔に対してサンプリングを選択することである。その結果、顕著な変化が製品で起こる重要な時間は、高いデータ密度で非常に正確に検出される。それらの製品データは、それらが、変化の過程が起こる速度及びこれによりどの時間窓を利用可能であるかに関して有用な情報を提供するので、製造、販売、貯蔵、及び使用に関連する。ICH ガイドライン Q1A 及び WHO ガイドラインによる 3 か月間隔で厳密に固定されたサンプリングを用いると、同等の情報内容を達成することはできない。このサンプリング方式がこの例に適応されたとすれば、受け入れ難い損傷は、PVC 及び PVC - PVdC ブリスターに対する 3 か月の貯蔵後にのみ検出されると考えられるが、製品がもはや仕様を満たさないことは最初の 1 か月内に見出されないであろう。

#### 【0246】

更に、SynPD 概念による安定性計算は、製品の個々の開放貯蔵データを使用し、従って、近似又はデータ外挿の必要はないので、信頼できるかつ権威ある結果を提供する。この概念はまた、全ての測定可能な製品パラメータに普遍的に適用可能である。更に、アレニウスストレス試験が、高温で収集された製品データに適用される時に、これは、有意に低い貯蔵温度に対して外挿することができる。この手順は、誤差を起こしやすい場合があり、特に、ある事前調整の下で、すなわち、排他的に熱的に制御された化学反応において許容されるに過ぎない。他の影響因子は、誤った前提が製品安定性に関して行われかねないので、最初から注意深く除外しなければならない。

#### 【0247】

プロジェクトにおける SynPD 概念の適用はまた、有利な費用対効果比を有する。明らかに、材料及び人件費、すなわち、プロジェクトの初期段階における費用は、最初はより高いが、プロジェクトに関する情報及びデータ密度に基づいて、提案への途中の更に別の手続きを最適に制御する。最適パッケージングは、パッケージング安定性調査の開始前に既に決定され、不適切な候補は、確実に除外することができるので、高価格の試行錯誤ループは、プロジェクトのこの段階で回避することができ、緊急を要する逆戻りの危険性を大幅に最小にする。経験から言うと、これは、各安定性試験に対して約 150 万米ドルの費用を表している。

#### 【0248】

10

20

30

40

50

浸透モデルは、パッキング時に、貯蔵中に、又は準備保管中に、特に、それを患者が使用する間の、パッケージングシステム内の水分収支をシミュレートするように機能する。

#### 【0249】

コンピュータモデルの設定は、一方では、定められた時間間隔でパッケージングを通る水分の侵入を決定する実験的に得られる浸透データ13を必要とする。同じく含まれるものは、製品、パッケージング、及びあらゆる乾燥剤の収着等温線14であり、その収着容量により、初期水分含有量及び水分の更に別の進展は決まる。この例において貯蔵中のパッケージングにおいて増加すると想定される相対湿度の進展をシミュレートするために以下の手順を使用する。浸透は一方向に制限されないので、逆水分勾配も考慮され得ることに注意しなければならない。

10

#### 【0250】

好ましくは、第1の段階において、適合性指標1を計算するために、個々の物質3のパッケージV内で得られる初期水分含有量又は水の総量を決定する。パッケージV中の初期水分含有量を決定するために、好ましくは、特定のパッケージング状態に応じてパッケージングの時点で存在する全てnの個々の成分中の水の量を合計する。

#### 【数3】

$$r.h._{start} = \frac{\sum_{i=1}^n m_{i actual}(H_2O)}{\sum_{i=1}^n m_{i 100\%}(H_2O)} [\%] \text{ at } T [{}^\circ C]$$

$$\text{where: } \sum_{i=1}^n m_{i start}(H_2O) = m_0$$

20

含水量は、貯蔵湿度及び温度が既知である場合に、材料の収着等温線から直接に導出される。

#### 【0251】

考慮に入れるべき個々の構成要素は、好ましくは、全ての製品構成要素、上部及び下部フィルムのような全てのパッケージング構成要素、ポーチ及び任意的に乾燥剤、及びブリスター空洞中の空気の残りの容積中の水の量である。実際に存在する水の合計は、パッケージング研究の開始時に結果として相対湿度を与える100%飽和で可能な最大値の合計で割り算される。これに代えて又はこれに加えて、構成要素の非線形収着等温線を含む方程式系を解く。

30

#### 【0252】

好ましくは、特に次に、開始時間t i = 0に存在する水分勾配は、パッケージVを取り囲む貯蔵湿度又は相対湿度及びパッケージ中に存在する初期湿度の差から決定される。それらの関数として、次にt 0における浸透速度の値を計算することができ、これは、固定期間 t 中に現在のパッケージングを通じて移送される水の量 m を示している。以下に示すような相対湿度への浸透速度の線形依存性は、多数の測定によって確認されており、過去において調査した全てのフィルム材料に有効である（線形近似に対して、これに代えて又はこれに加えて、非線形性を考慮することができる）。

#### 【数4】

40

$$P = k \cdot \frac{r.h. [\%]_{outside} - r.h. [\%]_{inside,t_0}}{100} \left[ \frac{\mu g}{\Delta t} \right]$$

ここで、

P は、現在存在している水分勾配における浸透速度、

k は、100%の水分勾配における浸透速度、

t 0 は、開始時間、

r . h . は、相対湿度である。

#### 【0253】

t 中に記録された湿度 m は、システム中の全ての吸収剤構成要素、すなわち、製品

50

、パッケージング材料、乾燥剤、及び空洞中の残りの空気量にわたって、それらの収着容量に従って全体として分配される。

#### 【0254】

時間  $t_0 + t$  ( $t = \text{時間差}$ ) で一定に維持された温度  $T$  における新しい相対湿度は、 $(m_0 + m)$  を 100% 飽和の水の最大可能総量で割ることによって最終的に計算される。現存している水分勾配を使用して、次に、時間  $t_0 + t$  に適用することができる浸透速度を決定することができ、こうして、同時に新しい演算サイクルを開始する。反復演算ループは、観察期間に達するまで又はシステム全体がその外部の湿度と熱力学的平衡状態になるまで繰り返される。

#### 【0255】

説明した浸透モデルは一般的に有効であり、かつ適切な数学的適応化後には、非線形収着等温線又は指数関数的又は段階的に延びるものと共に使用することもできる。計算に使用する反復過程は、非常に骨の折れる工程となる、又はあるタイプの関数では更に不可能であると考えられる微分も積分関数も見出す必要もないという利点を有する。

#### 【0256】

以下に例示的に示すように、このようにして、湿度及び製品安定性に関する多くの疑問に答えることができる。モデル 15 を使用して、パッケージ化された製品の初期水分含有量、期間当たりのパッケージングへの水分の侵入、各吸収性の個々の成分にわたる浸透水の分布、特に、各時点における製品の含水量及び選択された気候条件下で全体としてシステムを通して相対湿度の進展を計算することができる。

#### 【0257】

例えば、貯蔵湿度の関数としてパッケージング構成の総平衡を達成するのに要する時間、又は製品のための重要な相対湿度に達するのに要する時間は、予め計算することができる。従って、パッケージング研究の開始前にもかかわらず、考えられる保存可能期間にわたる製品を安定した状態に保つブリスターのタイプを識別することができる。その結果、事前選択ブリスターのみが、その後の安定性調査に含まれ、こうして材料、スタッフ定員、及び時間を節約する。

#### 【0258】

同時に、シミュレーションは、高価なブリスターが厳密には必要か否か又はより高い浸透特性を有するより安い変形が依然として製品を十分に保護するか否かを示している。更に、モデルを使用して、どのタイプの乾燥剤が最も実質的に作用するか、どのサイズ又はオーバーサイジングが必要で有用であるかを決定することができる。製品が、識別された湿度限界よりも低い必要がない場合に、水分前処理シリカゲルが含まれる。シリカゲルが、製品を乾燥させ過ぎず、かつ定められた温度通路内のその保存可能期間を通して製品を安定化させる依然として十分な残留吸収能を有するパッケージング湿度は、モデルにおいて決定することができる。

#### 【0259】

更に、バルク品物パッケージング又は再パッケージング工程のために時間尺度を計算する可能性が存在する。後者は、周囲湿度が、対応する期間にわたる全ての個々の成分に影響を与える、例えば、製造中の機械の遮断の場合に関連している。モデル計算を使用して、どの程度まで製品、フィルム材料、又は乾燥剤を依然として使用することができるか又はそれらを直ちに廃棄する必要があるか否かを説明することは可能である。

#### 【0260】

コンピュータモデルの目標は、少なくとも最後の解析において、最適な程度まで感湿製品を保護し、最良に可能な調節されたパッケージング構成を迅速かつ明確に識別することである。

#### 【0261】

本発明において、パッケージング材料又はパッケージングシステム 2 自体を通る水分の侵入及び / 又は特にボトル中の湿度に対する空気圧の変化の影響を、特に安定性指標 4、1 又は複数のパラメータ 6、又は S y n P D モデル 14 を決定する時に考慮に入れる。

10

20

30

40

50

**【 0 2 6 2 】**

以前に公開された浸透モデルと比べて、S y n P D シミュレーション計算は、好ましくは、パッケージにおける湿度の進展のモデル化に限定されない。好ましくは、異なるパッケージング構成における物理的 / 化学的製品特性は、解析的に事前に計算されており、このようにして、製品の安定性は、実際に実施されるパッケージング研究の前に数学的に予想される。

**【 0 2 6 3 】**

定められた寸法のプリスターに対する浸透モデルの結果は、好ましくは、開放貯蔵調査からの製品データを用いて計算される。

**【 0 2 6 4 】**

同じく独立に実施することができる本発明の態様により、物質 3 の超曲面は、開放貯蔵試験を使用して決定される。好ましくは、物質 3 の劣化の安定性又は安定性指標 4 に対応する変数は、影響因子、特に、相対湿度又は温度又はその両方及び / 又は何らかの他の周囲条件、及び貯蔵時間、の関数として超曲面として表され、検出されるか又は解釈される。

**【 0 2 6 5 】**

影響因子、特に相対湿度又は温度又はその両方、及び / 又は他の周囲条件の進展は、貯蔵時間又は期間にわたって影響因子のパターンとして記録され、登録され、又は考慮に入れることができ、又はその逆も同様である。このパターンを超曲面上に射影することにより、物質の安定性 3 又は適合性指標を決定することができる。本段階は、何らグラフィック表現なく対応する方式に実施される。

**【 0 2 6 6 】**

例示的に、例えば、25°で 10 ~ 60% r . h . の異なる相対湿度に例えれば露出され、好ましくは、I C H 又はW H O 安定性ガイドラインによって定められた時間間隔で解析されている製品の活物質の分解を使用する。

**【 0 2 6 7 】**

特に、純粹な開放貯蔵データを有する純粹なパッケージングデータは、製品安定性を予想するために計算される。

**【 0 2 6 8 】**

2つのデータセットのパターン 6 及び安定性指標 4 は、特に、グラフ説明図で個々の計算段階をモニタすることができるために、3次元形態及び / 又は超曲面として更に別の処理のために表わされ、及び / 又は外挿及び / 又は内挿することができる。

**【 0 2 6 9 】**

特に好ましくは、分解の程度の2次元開放貯蔵データは、第3の軸線、つまり相対湿度にわたって時間の関数としてこれに加えて展開される。それらのデータは、図形に存在する必要はないが、表又はマトリックスなどに提示することができる。

**【 0 2 7 0 】**

好ましくは、プリスターにおける湿度進展のパターンは、好ましくは、計算によって決定される。

**【 0 2 7 1 】**

一段階では、分解データは、例えば、後の測定時間で分解された活物質の明らかにより低い割合のような予め測定値の非物理的シーケンスを滑らかにするために、当て嵌め関数により最初に当て嵌められる。最小二乗誤差を用いて当て嵌められたデータは、必ずしも最良、例えば、高次の多項式の関数ではなく、近似曲線は、主として物理的に / 化学的に合理的である必要があることに注意しなければならない。しかし、最小二乗誤差の方法による補間が好ましい。

**【 0 2 7 2 】**

平滑化の結果は、任意的に、図表、表、ファイル、又はデータベースなどに入れられ、格納されるか又は組み込まれ、又は安定性指標 4 、パラメータ 6 、S y n P D モデル 1 4 、及び / 又は適合性指標 1 の一部を形成する。

10

20

30

40

50

## 【0273】

好ましくは、マトリックス又は超曲面は、特に、格子構造を通じて全ての近似曲線を互いに接続し、個々の測定系列間の物理的に／化学的に最も合理的な相関を説明する R e n k a - C l i n e 格子化方法を使用して計算される。この目的のために、異なるパラメータに関する補間は、特に、温度、湿度、時間、及び／又は他の周囲条件を使用して提供することができる。

## 【0274】

元の測定値に対する近似曲線が貯蔵期間後に導出されるか又は微分される場合も好ましい。

## 【0275】

より意味のあるデータベースを生成するために、これに加えて、適切な数の中間格子線又は補間点又は線などは、時間により選択されるか又は決定され及び／又は同じく微分される。この手順には、格子を生成するように選択された R e n k a - C l i n e 格子化方法を使用することが許容され、元のデータに自己相似の湾曲パターンを計算する。

10

## 【0276】

好ましくは、プリスター又は他のパッケージングは、どの相対湿度が時間内のある時点でパッケージング中に存在するかをその浸透速度の関数として決定する。蒸気濃度の知識により、特に、この時点で存在する導出値は、好ましくは、関連の導出グラフから得られる。

## 【0277】

20

実施形態において、蒸気濃度、例えば、25 で 40% r . h . は、約半月後に存在する。(40% r . h . 測定系列の) 導出グラフにおける(0 . 5月) 値において、分解のための導出値は、次に、読み取ることができる。同じ手順は、ここでもまた、導出値がプリスターの時間／湿度プロフィールを使用して対応する時間に関連している他の相対湿度に対して使用される。

## 【0278】

こうして得られるこの新しい(グラフィック)パターンは、その後に時間により積分され、考慮中の調査パラメータの初期値に追加される。得られる曲線は、数学的に時間による部分積分を表している：

## 【数5】

30

$$\int (\partial h / \partial (t)) \delta t.$$

## 【0279】

ここに説明するグラフィックベースの工程と同様に、測定された分解データ又は安定性指標4は、好ましくは、相対湿度により完全に又は部分的に微分かつ積分される。これを行うために、特に、定められた貯蔵時間に対応し、湿度軸の方向に延びる格子線又はパターンなどは、相対湿度に従って導出されることが好ましい。

## 【0280】

好ましくは及びより具体的には、その後に、この場合にそれぞれの測定時間におけるパッケージング内の相対湿度に関連している導出値がここでもまた得られる。相対湿度によるデータ系列の積分は、別の部分積分をもたらす：

40

## 【数6】

$$\int (\partial h / \partial (r h)) \delta r h.$$

## 【0281】

好ましくは、特に続いて、2つの部分積分は、活物質分解の初期値に追加され、これは、以下の関数：

## 【数7】

$$h(t) = \int (\partial h(t, r h(t)) / \partial t) dt =$$

$$\int (\partial h / \partial (t)) \delta t + \int (\partial h / \partial (r h)) \delta r h$$

を得るために理想的には「ゼロ」である。この関数は、好ましくは、S y n P D シミュレーション計算の結果を表し、好ましくは、分解のパターン、すなわち、特定の気象条件下

50

で貯蔵時間に依存するこのパッケージング候補内の製品安定性を説明する。結果は、好ましくは、適合性指標 1 の一部であり又はその指標を形成する。

#### 【 0 2 8 2 】

$h$  又は  $h(t)$  は、好ましくは物質 3 の劣化であり又はそれに対応し、又は安定性指標 4 又はその一部であり又はそれに対応する。

#### 【 0 2 8 3 】

2 つの影響因子である相対湿度及び / 又は貯蔵時間による微分及び積分は、調査している製品パラメータが相対湿度及び貯蔵時間の両方に依存している時に特に有利である。単に 1 つの特定のストレス因子が製品の変化を実際にトリガするとした場合は、この 1 つの因子に対してのみ、微分及び積分計算を実施すれば十分であるとすることができる。 10

#### 【 0 2 8 4 】

好ましくは、グラフで見たシミュレーション結果は、製品特性のマトリックス表面又は超曲面の上へのパッケージングの時間 / 湿度プロフィールの垂直射影、平行射影、及び / 又は正射影を構成する。

#### 【 0 2 8 5 】

製品が、パッケージングにおいて絶えず増大する分解を受ける場合に、物質 3 の安定性のパターン又は進展は、特に超曲面と同じ平面に位置する。このようにして、定められた条件下の製品の挙動は、超曲面でシミュレート又は計算することができる。

#### 【 0 2 8 6 】

パッケージングシステム 2 を使用してパッケージ化された状態の物質 3 の安定性の決定は、たとえグラフ又は区域などを示していないなくても、上述のようにグラフィックに行うことができる。更に、物質 3 の分解の程度を決定するための代わりの手順も可能である。 20

#### 【 0 2 8 7 】

曲線パターンによると、分解した活物質の割合は、 $10\% r.h. / 25$  の最終湿度がパッケージング内に確立される場合に、貯蔵時間にわたって約 2 %まで増加する。それに対して、ほぼ  $45\% r.h. / 25$  の開始湿度がパッケージング内において維持されるか又はたとえ実行時間にわたって依然として更に増加する場合でも、僅か 18 か月貯蔵後に、識別された 4 %の分解限界に達するか又はそれを超える。

#### 【 0 2 8 8 】

調査パラメータに対して計算された S y n P D モデル曲線、この場合は活物質の分解は、好ましくは、実際のパッケージング研究で試験される。この目的のために、製品は、計算で仮定したように同じ条件下で貯蔵して解析される。1 つの例において、18 か月の貯蔵期間の分解率は、浸透データに利用することができる 6 か月の値を使用して予め計算されたものである。 30

#### 【 0 2 8 9 】

本発明の他の態様又は段階は、好ましくは、以下を含む。

- ・ 安定性に関する変数（例えば、分解、破断力、崩壊、溶解）の識別、及び / 又は、
- ・ 影響パラメータの決定及び任意的にはそれらの相互作用（例えば、湿度、温度、時間、光、カバーする可視及び UV スペクトル、酸素濃度、溶媒（アルコール）濃度）の識別、及び / 又は、 40
- ・ 個々に及び互いに組み合わせた製品に対するそれらのパラメータの影響（貯蔵概念）の測定、及び / 又は、
- ・ 科学的にこれに基づく、安定性に関する製品特性の指紋（好ましくは、安定性指標 4 又はその一部を形成する安定性超曲面）の取得、及び / 又は、
- ・ 影響パラメータの進展（例えば貯蔵期間にわたるテストパッケージ中の相対湿度による破断力）により数学的に / 解析的にこれを明確に計算すること、
- ・ 設計に組み込まれた全ての条件（例えば、貯蔵期間の間及び使用中の全ての気候に対して、全ての販売パック中の全ての可能なパッケージング構成における破断力）の下で、及び時間内に非常に近い更に別の安定性計算を既存のデータベースに提供するパラメータ（パッケージングのタイプ、乾燥剤、製剤の僅かな変化）のその後の変化の場合に、製品の 50

安定性特性を予め計算することができること、及び／又は、

- ・一般的に適用可能な及び従って効率的な概念（例えば、分解、破断力、溶解、微粒子用量、光及び酸素に対する感度などに適用することができる設計手法による品質）の提供、及び／又は、

- ・安定性指標（4）を決定し及び／又は物質（3）の安定性を調べるために、貯蔵温度は、70 未満、好ましくは、60 未満、特に50 未満である、及び／又は、

- ・安定性指標（4）を決定するか又は物質（3）の安定性を調べるために、物質に適用される貯蔵相対湿度又は周囲条件（5）の相対湿度は、70% r . F . 未満、好ましくは、60% r . h . 未満、特に50 未満である、及び／又は、

- ・安定性指標（4）を決定するための（最大）貯蔵時間は、好ましくは、1か月、より好ましくは、2か月、特に3か月又は6か月を超える、及び／又は、

- ・パッケージングシステム（2）でパッケージ化された物質（3）の安定性は、安定性指標（4）として又はそれによってシミュレートされる、及び／又は、

- ・パッケージングシステム（2）でパッケージ化された物質（3）の安定性は、安定性影響因子の修正により、特に構成要素又は手順を変化させることによって最適にされ、パッケージングシステム（2）が特徴付けられる、及び／又は、

- ・非線形又は非線形化収着等温線又は対応する収着データ／収着特性は、近似され及び／又は使用される、及び／又は、

- ・特に、パッケージング材料及び／又は物質の湿度又は含水量に関連付けられた緩和時間は、特に開始点を決定するために考慮される、及び／又は、

- ・好ましくは、安定性指標（4）を決定するための物質（3）と特定のパッケージング材料の互換性は、パッケージング材料の部品又は部分で直接物質（3）を貯蔵することによって検査され、好ましくは、パッケージング材料の部品又は部分で貯蔵された物質（3）のサンプル及びそれなしで貯蔵された異なるサンプル（3）が検査され、調べた結果は別に比較又は考慮される、及び／又は、

- ・乾燥剤、特に特定の相対湿度に対して事前調整された乾燥剤の量は、好ましくは、（S y n P D）モデルにより決定又は推定される、及び／又は、

- ・互いに対する配置及び／又は位置及び／又はパッケージ化すべき物質3の複数の事例、例えば、プリスター又はボトルの中の錠剤は、適合性指標1及び／又はパッケージングシステム2を決定し、特に計算又はシミュレートするために考慮される、及び／又は、

- ・本発明により考慮又は決定することができる特定のパッケージングシステム2は、従ってパッケージング工程前に1又は2以上の乾燥工程及び／又は更に別の事前調整工程を含み、特に、物質3をパッケージ化するために物質3及び／又はパッケージング材料を予め乾燥して使用される、及び／又は、

- ・本発明により考慮又は決定することができる特定のパッケージングシステム2は、含む、及び／又は、

- ・本発明により考慮又は決定することができる特定のパッケージングシステム2は、2次パッケージングに封入された1次パッケージ、特にポーチ中又はボトル中のプリスターを含み、好ましくは、少なくとも1次パッケージ又はパッケージング材料と2次パッケージング又はパッケージング材料の間に乾燥剤を置く、及び／又は、

- ・安定性指標4は、超曲面を含み及び／又はその超曲面として可視化可能である、及び／又は、

- ・安定性指標4は、複数の安定性指標値11及び／又は好ましくは安定性指標値11を定める割り当て又は関数、特に3次元又は多次元関数、安定性指標値11各々、及び／又はa) 特定の周囲条件5又は安定性影響因子を、b) 劣化（指標、レベル、特性）、及びc)（貯蔵）時間に割り当て又はリンクさせる関数を含む、及び／又は、

- ・適合性指標1は、それぞれのパッケージングシステム2を用いて、好ましくは、安定性指標4に対する割り当て又は関数を（平行及び正）射影することによって、パッケージ化された物質3のb) 特定の周囲条件5又は安定性影響因子のa)（貯蔵）時間にわたる割り当て、リンクエージ、又は関数の決定により決定又は計算される、及び／又は、

10

20

30

40

50

・物質 3 の一定の含水量で開放貯蔵するために（単に温度を変化させながら又は異なる周囲条件 5 を単に変化させながら）、相対湿度は、物質 4 の絶対含水量が不变のままであり、及び／又は湿度勾配がゼロになるように適応させることができる。

これに代えて、含水量のあらゆる変化を回避又は最小にするように物質 3 を封入することが好ましく、

特に、好ましくは、少なくとも基本的には物質 3 と直接に接触状態で（拡散緊密／水密／蒸気密／アルミニウム）パッケージに物質 3 を封入し、又は物質 3 で充填されていないあらゆる容積の封入を回避することにより、

特に、物質 3 は、特に特定の含水量／湿度で、例えば、特定の相対湿度及び特定の温度（例えば、室温 25℃）で事前調整され、

物質 3 は、特に、含水量／絶対湿度が不变であるように、事前調整温度（例えば、40℃）とは異なる温度でこのようにしてパッケージ化された物質を事前調整及び貯蔵した後で、物質 3 で充填されていない容積も少なくとも本質的には全くなくパッケージ化することができ、及び／又は、

・含水量、絶対湿度、又は相対湿度に関する本発明の態様は、一般的に、物質（5）の揮発性物質又は揮発性成分に適用することができ、従って、用語「含水量」は、揮発性成分の含有量と置換することができ、及び／又は「（相対）湿度」を揮発性成分の（相対）濃度と置換することができる。

#### 【0290】

本発明の 1 つの利点は、活物質破壊及び分解反応物質のシミュレーションに対して、及び同じく製品からの活物質の放出に対して、反応機構又は反応動力学論を明確に決定する又は更に触媒機構を識別する必要はない。上述の工程は、開放貯蔵データにおいて、製品に対する全てのそれらの影響でシミュレートされる。更に、Synd Model 化は、パッケージング手段の経験に基づく選択に起因する、プロジェクトの後の段階での試行錯誤ループを防止する。従って、制御された手順を使用して、市場投入までの期間を短縮又は最適化することができる。これに加えて、異なるストレス因子に対する製品の反応は、開放貯蔵データの結果として既知であり、最も適切なパッケージングのみが安定性研究に使用され、従って、高い成功の確率でパッケージング安定性を得ることができる。

#### 【0291】

##### 参照番号のリスト

1 適合性指標

2 パッケージングシステム

3 基板

4 安定性指標

5 周囲条件

6 パラメータ

7 リンク

8 気候制御デバイス

9 測定デバイス

10 データベース

11 安定性指標値

12 パッケージングシステムデータベース

13 浸透データ

14 収着データ

15 全体モデル / Synd Model

16 レセプタクル

17 容積形成デバイス

18 閉鎖手段

S システム

T 矢印

10

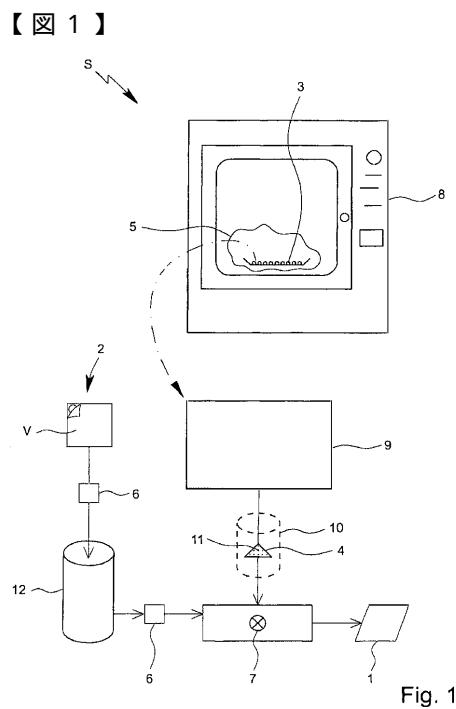
20

30

40

50

## Vパッケージ



【図2】

湿度単独の影響					
e.g.	25°C	<1% r.h. ↑	e.g. 20% r.h. ↑	e.g. 40% r.h. ↑	40°Cと 同じ含水量 ↑
		↓	↓	↓	↓
e.g.	40°C	<1% r.h. ↓	25°Cと 同じ含水量 ↓	25°Cと 同じ含水量 ↓	25°Cと 同じ含水量 ↓
		↑	↑	↑	↑
湿度の影響 ⊗ 湿度の影響					
測定間隔	- 測定間隔の動的調節 - 試験されているパラメータの強い変化を有する高湿度				
測定された変数	破壊、崩壊、溶解、分解、…				

Fig. 2

【 四 3 】

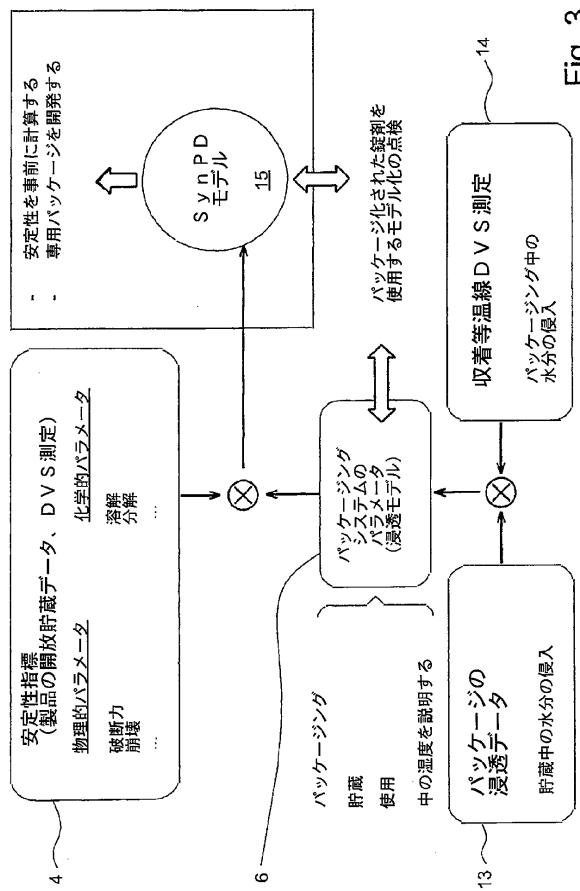


Fig. 3

【 図 4 】

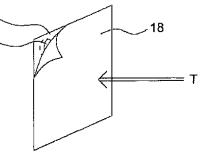


Fig. 4

【 図 5 】

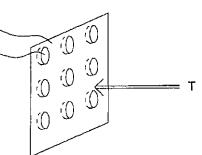


Fig. 5

〔圖 6〕

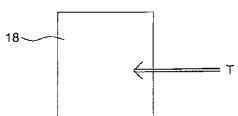


Fig. 6

【 义 7 】

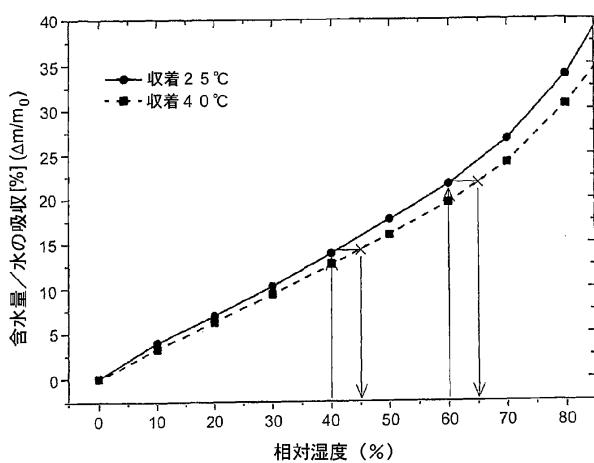


Fig. 7

---

フロントページの続き

(74)代理人 100098475

弁理士 倉澤 伊知郎

(74)代理人 100171675

弁理士 丹澤 一成

(72)発明者 バルト エードゥアルト

ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17

3 ベーリンガー イングルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング

コーポレイト パテンツ内

審査官 多田 達也

(56)参考文献 米国特許出願公開第2006/0201602(US, A1)

ALLINSON J G; DANSEREAU R J; SAKR A, THE EFFECTS OF PACKAGING ON THE STABILITY OF A MUSTURE SENSITIVE COMPOUND, INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, NL, ELSEVIER, 2001年 6月19日, VOL:221, NR:1-2, PAGE(S):49 - 56, URL, [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00670-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00670-6)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G 01 N 33 / 15