

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4504221号
(P4504221)

(45) 発行日 平成22年7月14日(2010.7.14)

(24) 登録日 平成22年4月30日(2010.4.30)

(51) Int.Cl. F I
GO 1 N 21/35 (2006.01) GO 1 N 21/35 Z

請求項の数 10 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2005-40457 (P2005-40457)	(73) 特許権者	504161803 フェット・ゲーエムベーハー
(22) 出願日	平成17年2月17日(2005.2.17)		F e t t e G m b H
(65) 公開番号	特開2005-233959 (P2005-233959A)		ドイツ連邦共和国、デー・21493 シュバルツェンベーク、グラバウエル・シュトラーセ 24番地
(43) 公開日	平成17年9月2日(2005.9.2)		
審査請求日	平成18年7月11日(2006.7.11)	(74) 代理人	100093056 弁理士 杉谷 勉
(31) 優先権主張番号	102004008321.5	(72) 発明者	イエーゲン・ヒンツペーター
(32) 優先日	平成16年2月20日(2004.2.20)		ドイツ連邦共和国、デー・21493 シュバルツェンベーク、アウベナス・シュトラーセ 15
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 錠剤品質査察方法およびそれを用いた回転式タブレットプレス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

上部ラムと下部ラムとを備えたロータと、

ダイスを含むダイプレートと、

上部ラムおよび下部ラム用のカムシステムと、

少なくとも1つの圧縮ステーションと、

圧縮を必要とする粉末の装填システムと

を圧縮室内に配置した回転式タブレットプレスでの錠剤製造において、錠剤の化学的および/または機械的性質をチェックする錠剤品質査察方法であって、

パルス発生器によって決定された近赤外線分光またはレーザー蛍光分光センサに対するダイス位置に応じて機械コンピュータが測定手順を開始した後で上部ラムがダイスから退出した後、その錠剤の少なくともいくつかの化学的および/または機械的データを圧縮室内の近赤外線分光またはレーザー蛍光分光センサであって、ダイプレートの上方で、かつ、ダイスの上方に固定配置される近赤外線分光またはレーザー蛍光分光センサによって得ることを特徴とする錠剤品質査察方法。

【請求項2】

圧縮を要する粉末の特性を、さらなる近赤外線分光またはレーザー蛍光分光センサによって圧縮室内でチェックすることを特徴とする請求項1に記載の錠剤品質査察方法。

【請求項3】

圧縮を要する粉末を、装填システム、ダイス内、装填システムへ延びた導管、および供

10

20

給ホッパの少なくとも1つ以上においてチェックすることを特徴とする請求項2に記載の錠剤品質査察方法。

【請求項4】

チェックされた特性データから平均値または標準偏差を計算することを特徴とする請求項1から3のいずれかに記載の錠剤品質査察方法。

【請求項5】

錠剤の化学的および/または機械的データが制限値または限界範囲を超える場合、回転式タブレットプレスを止めることを特徴とする請求項1から4のいずれかに記載の錠剤品質査察方法。

【請求項6】

錠剤の化学的および/または機械的データが設定値から逸脱する場合、回転式タブレットプレスの個々の機能のための閉ループシステムが生産プロセスを最適化するために起動することを特徴とする請求項1から4のいずれかに記載の錠剤品質査察方法。

【請求項7】

近赤外線分光またはレーザー蛍光分光センサによって、ダイス内にある圧縮済みの錠剤を測定することを特徴とする請求項1から請求項6のいずれかに記載の錠剤品質査察方法。

【請求項8】

近赤外線分光またはレーザー蛍光分光センサは、上部ラムがダイスから十分に隔離することで確保されるスペースに取り付けられていることを特徴とする請求項1から請求項7のいずれかに記載の錠剤品質査察方法。

【請求項9】

上部ラムと下部ラムとを備えたロータと、
ダイス(16)を含むダイプレートと、
上部ラムおよび下部ラム用のカムシステムと、
少なくとも1つの圧縮ステーションと、
圧縮を必要とする粉末の装填システムと
を圧縮室内に配置した回転式タブレットプレスであって、
機械コンピュータ(42)および/または補助コンピュータ(40)に接続した近赤外線分光、またはレーザー蛍光分光センサ(36)が前記圧縮室内であって、ダイス(16)の目盛環の近くでダイプレート(14)の上方に固定配置され、パルス発生器(46)がロータ(12)の軸と関連して設けられ、パルス発生器(46)の位置信号へセンサ信号の割り当てのために前記機械コンピュータ(42)に接続していることを特徴とする回転式タブレットプレス。

【請求項10】

機械コンピュータ(42)に接続したさらなる近赤外線分光、またはレーザー蛍光分光センサ(50、52、54および56)が、供給ホッパ(28)および/または装填システム(32)に、および/または装填システムの近くのダイプレート(14)の上方に配置されていることを特徴とする請求項9に記載の回転式タブレットプレス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、回転式タブレットプレスで錠剤を製造する際の品質査察のための方法およびそれを用いた回転式タブレットプレスに関する。

【背景技術】

【0002】

回転式タブレットプレスは周知であり、製薬産業で広く使用されている。それは、回転縦軸心まわりで通常駆動されるロータと、上下のラム、ダイス、ダイプレートおよびカムシステム、そして少なくとも1つの圧縮ステーションを有する。ロータの回転時に、カムシステムは上下のラムを目盛環上に垂直に位置決めする。そして、ロータが回転する間に

10

20

30

40

50

、攪拌ブレード装置または充填シューなどの適当な装填システムによって、圧縮されるべき粉末が連続的にダイスに装填される。さらに、ロータの目盛環上に予備および主要プレッシャローラが配置され、それによって、圧縮されるべき物質が錠剤状に圧縮される。エジェクタカムによって作動する下部ラムが錠剤をダイスから放出する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

しかしながら、このような構成を有する従来例の場合には、次のような問題がある。

錠剤は品質基準を満たさなければならない。例えば、それらは重量、硬度、破断抵抗、錠剤高さ、作用物質含有量、作用物質リリース、分散性、破碎性、孔隙率、表面、含水率などを含む。生成された錠剤を無作為抽出する方法で品質査察を行なうことが公知である。それらは試験所で適切な試験装置を使用してテストされる。これは多大な手作業と時間消費を伴う。プロセス修正が行なわれるまで長時間が経過する。従来の測定手順（HPC L手順）による場合、作用物質と添加剤の量的留分の測定には数時間あるいは数日もかかる。

10

【0004】

いわゆるオンライン工程制御を行なうことも既に公知である。タブレットマシンのすぐ近くに適当な試験装置が設置される。錠剤の流れから無作為サンプルが自動的に取られ、試験装置に供給され、個別化され、測定される。これは、コンピュータインタフェース経由で試験装置から機械コンピュータへ自動的にプロセスに介入をすることを許容する。この手順は、生成された錠剤のほんの一部だけを試験することを助け、重量、破断抵抗、高さなど少数の品質パラメータのチェックを可能にするのみである。別の公知の手順は、品質基準をチェックするために、タブレットプレス中の個々の錠剤に対する圧縮力の測定を利用する。公知のように、圧縮力は破壊性、錠剤重量および錠剤硬度の尺度である。生成された各錠剤のチェックが可能である。しかしながら、その欠点は、製薬産業の調合規定を全面的に満たすことのない間接的測定手順を使用することである。それは、作用物質の特定、作用物質含有量、分散性、孔隙率、添加剤含有量などの重要な品質パラメータを検知しない。

20

【0005】

この発明は、このような事情に鑑みてなされたものであって、オンラインで使用され、錠剤をすべてチェックでき、錠剤を破壊する必要なしで多くの重要な品質パラメータを検知することが可能な、錠剤品質査察方法およびそれをを用いた回転式タブレットプレスを提供することを目的とする。

30

【課題を解決するための手段】

【0006】

この目的はクレーム1の特徴によって達成される。

【0007】

発明方法では、位置信号発生器（position generator）によって決定された圧縮室の少なくとも1つの近赤外線センサまたはレーザー蛍光センサが設けられたダイス位置の錠剤について機械コンピュータが測定手順を開始した後で、上部ラムがダイスから退出した後、その錠剤の少なくともいくつかの化学的または機械的特性データを近赤外線センサまたはレーザー蛍光センサによって得る。いわゆる近赤外線分光（NIR）またはレーザー蛍光分光（LIF）は、錠剤を含む薬剤の特性を決定するための公知の測定手順である。その適用には、光または照射源と、存在する光またはそのスペクトルからの所望のデータを記録し送信する受光器が必要である。

40

【0008】

発明方法では、上部ラムと下部ラムとを有する1対の圧縮ラムが錠剤を圧縮し、上部ラムがダイスから退出した後で、個々の錠剤またはそれらの位置に割り振られた圧縮室内の近赤外線分光、またはレーザー蛍光分光センサが測定を行う。しかし、錠剤は、ダイプレートに対して静止したままであることを要し、ダイプレートの表面にばらの状態で置かれ

50

てはならない。センサは例えば錠剤の表面と、さらにこの部分の周面の一部を検出することができる。測定は反射手順または透過手順のいずれかによって行なわれる。透過手順は、錠剤が厚すぎるか、直径が大きすぎる場合は常に適用不可となろう。既に述べたように、測定手順は回転式タブレットプレスの作業用に設けられた機械コンピュータによって開始される。

【0009】

ロータ軸上に配置されたパルス発生器 (pulse generator) は、例えば、最小角度までダイス周縁の位置を、したがってセンサに対する各ダイスの位置をも正確に決定することに役立つ。各錠剤についての測定値、つまりその周波数スペクトルは機械コンピュータまたはこれに接続した補助コンピュータによって記録され、計量化学などの公知の方法で評価される。錠剤の機械的および/または化学的性質、例えば作用物質の特定、作用物質含有量、添加剤の含有量、密度、硬度、破断抵抗、孔隙率などの適当な測定可能な品質パラメータ、に関する測定の結果は、平均値および/または標準偏差を得る統計計算の実行、表示および/またはデータログ取り、あるいは限界範囲を超える場合に回転式タブレットプレスを停止させるのに使用される。さらに、機械内のプロセスの最適化に寄与する閉ループシステムの起動のために、設定値からの品質データの偏差を利用するが、このために統計計算を使用してもよい。例えば作用物質含有量、密度、硬度、破断抵抗、孔隙率などについての設定値からの品質データの偏差を、ロータ速度、装填システム速度、装填深さ、錠剤ランドの高さ、挿入深さなど機械設定パラメータの最適化を実行するために利用することができる。

【0010】

発明のひとつの観点によれば、圧縮を要する粉末を圧縮する前に、その作用物質の特定、作用物質含有量、添加剤含有量、含水率、温度などの適当なパラメータを監視する。そして、設定値からの偏差が生じる場合、それらを表示することができる。それが限界範囲から外れる場合、回転式タブレットプレスを止めることができる。この場合、供給ホッパ、供給管 (装填システムへ延びた導管)、または装填システム (充填シュー) 自体にセンサを取り付けてもよい。また、粉末が装填されているダイスの上方にセンサを取り付けて、ダイス内を監視 (チェック) できるようにしてもよい。機械コンピュータまたは補助コンピュータに与えられる測定結果は、表示したり、データログを取ったり、所定の限界範囲を超える場合に機械を止めるのに使用することができる。さらに、それらを統計的に処理したり、回転式タブレットプレスの調整に利用してもよい。

【発明の効果】

【0011】

この発明によれば、従来の品質管理方法と比較して、迅速で非破壊の測定方法を可能にする。それは個々の錠剤のチェックを可能にする。しかし、ある量だけの錠剤をチェックすることも可能である。測定結果が非常に早く得られるから、迅速なプロセス最適化が適当な閉ループシステムによって可能になる。他の利点は、生成された錠剤を直ちに出荷できるということである。従来方法では、錠剤の製造と出荷の間に多かれ少なかれ長い時間間隔が生じる。本発明は、品質パラメータの限界範囲を超える場合あるいは錠剤の出荷時に、生産プロセスを非常に早く中断することを可能にする。加工費が低減すると同時に、プロセスの安全性が全体的に高められる。発明の方法とは別に、個々のパラメータに関する正確な結果をもたらす従来のサンプル測定を行なうことができることが理解されよう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

以下、図面を参照してこの発明の実施例を説明する。

図1は、実施例1に係る回転式タブレットプレスの回路構成図であり、図2は、回転式タブレットプレスの詳細図である。

【0013】

図2には以下で簡単に説明する機械の圧縮室の概略が示されている。図2では、縦軸心 (図示せず) まわりで回転駆動されるロータ12の一部が示されている。ロータ12は個

10

20

30

40

50

々のダイス16を含むダイプレート14を備え、各ダイス16は対応する1対の圧縮ラム、つまり上部ラム18と下部ラム20を有する。ロータ12が回転すると、上部ラム18、下部ラム20は、ラム各々の位置を設定する静止カム要素22と相互作用する。1対の予備プレッシャローラ24と1対の主要プレッシャローラ26が図2に示されている。粉末30を圧縮するために、プレッシャローラ24、26は、公知のようにそれらの間に設けられた圧縮ローラの助けを使用する。粉末30は供給ホッパ28によって供給され、供給ホッパ28は粉末30を充填シュー32へ供給する。充填シュー32は所定の粉末バッチ量を個々のダイス16に順次装填し、粉末バッチ量はダイス16内の下部ラム20の位置によって決定される。これも公知である。

【0014】

図2に近赤外線分光、またはレーザー蛍光分光センサ36が示され、それはダイプレート14の上方でダイス16の目盛環の上方に固定配置される。各上部ラム18がダイス16から十分に隔離して、センサ36のための十分なスペースが確保されている位置にセンサ36が取り付けられる。一方、圧縮済みの錠剤38はダイス16内にあり、したがって所定位置のままにある。

【0015】

既に述べたように、公知の手順に従って作動するそのようなセンサ36は、錠剤38について多数の品質基準をチェックすることを可能にする。

【0016】

図1はセンサ36を示す。それは、図2に示された要素を収容する回転式タブレットプレス10の圧縮室に位置する。センサ36は補助コンピュータ40に接続され、補助コンピュータ40は回転式タブレットプレス10用の機械コンピュータ42と協働する。そのような機械コンピュータ42は回転式タブレットプレス10の作動の制御および調整用として公知である。機械コンピュータ42はサービスコンピュータ44と協働し、サービスコンピュータ44は補助コンピュータ40とも接続している。ロータ12の軸(図示せず)は、機械コンピュータ42に信号を与えるパルス発生器46を備える。パルス発生器46は例えば公知の角度エンコーダであり、それは、ロータ12の個々のダイス16(図2)の位置決定のための小さな角度インクリメントで適切な信号を機械コンピュータ42に与える。センサ36によって決定されたデータは補助コンピュータ40で評価され、機械コンピュータ42へ入力されて、各ダイス16において圧縮された個々の錠剤38に対応づけられる。逆に、機械コンピュータ42は補助コンピュータ40での位置依存の評価手順を開始させる。ある種の決定したデータの表示がサービスコンピュータ44上で行なわれる。

【0017】

図2から明らかのように、回転式タブレットプレス10は対応するセンサをさらに備える。1つのセンサ50は供給ホッパ28に関連している。別のセンサ52は供給ホッパ28から充填シュー32への装填管に関連している。充填シュー32はそれと関連するセンサ54を備える。第4のセンサー56は充填シュー32のすぐ下流に位置する。各センサ50~56も近赤外線分光、またはレーザー蛍光分光センサであり、上記方法で粉末30をチェックすることを可能にする。

【0018】

センサ50~56は、単純化のために図1でセンサ60として組み合わせられる。明白のように、センサ60も評価のために補助コンピュータ40に接続している。

【0019】

図示のセンサのいかなる組合せも実施可能なことが理解される。さらに、いかなる組合せも従来の測定と組み合わせることができる。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】実施例に係る回転式タブレットプレスの回路構成図である。

【図2】回転式タブレットプレスの詳細図である。

10

20

30

40

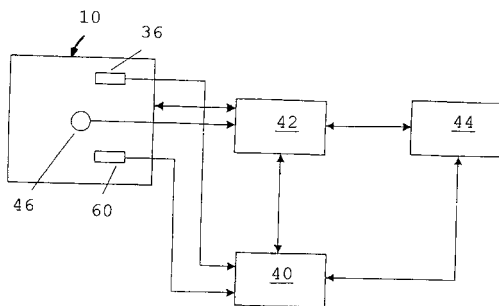
50

【符号の説明】

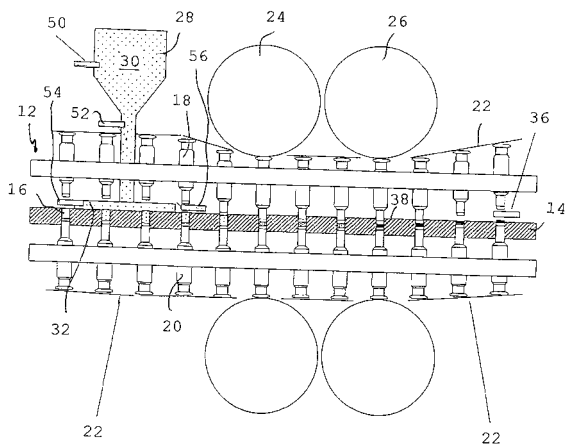
【0021】

- 10 ...回転式タブレットプレス
- 12 ...ロータ
- 16 ...ダイス
- 14 ...ダイプレート
- 18 ...上部ラム
- 20 ...下部ラム
- 28 ...供給ホッパ
- 30 ...粉末
- 32 ...充填シュー
- 36 ...センサ
- 38 ...錠剤
- 42 ...機械コンピュータ
- 46 ...パルス発生器

【図1】



【図2】



フロントページの続き

- (72)発明者 インゴ・シュミット
ドイツ連邦共和国、D - 2 1 4 9 3 シュバルツェンベク、トルゲローバー・シュトラッセ 3
エフ
- (72)発明者 ウルリッヒ・ガトマン
ドイツ連邦共和国、D - 2 2 1 4 7 ハンブルク、パラセルサス・シュトラッセ 1 9
- (72)発明者 イェルク・ガエデッケ
ドイツ連邦共和国、D - 2 1 5 0 2 ゲースタヒト、リースダール 4 エー
- (72)発明者 ベーナー・ジーフェルト
ドイツ連邦共和国、D - 2 1 4 6 5 ベントルフ、ザヒセンリンク 3 9 アー

審査官 横井 亜矢子

- (56)参考文献 特開昭61-054435(JP,A)
特開2002-139444(JP,A)
特表2003-521707(JP,A)
特表2001-504217(JP,A)
特開平09-206358(JP,A)
特開昭62-187598(JP,A)
特開平06-273318(JP,A)
実開平04-047895(JP,U)
特開2000-258345(JP,A)
特表2003-519793(JP,A)
Ronald W.Miller, The use of near infra red technology to map roller compaction process
ing applications, IBA Proc Inst Briquet Agglom Conf, 1999年11月, Vol.26, Page.1
7-26
Soon M.Han et al., Determination of SB 216469-S during tablet production using near-in
frared reflectance spectroscopy, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 199
6, Vol.14/No.12, Page.1681-1689
Chee Kong Lai et al., Nondestructive and On-line Monitoring of Tablets Using Light-Ind
uced Fluorescence Technology, AAPS PharmSciTech, 2003年11月13日, Page.1-10

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 21/00 - 21/74
G01N 21/84 - 21/958
G01N 33/00 - 33/46
B30B 11/00 - 11/34
JSTPlus(JDream2)
JMEDPlus(JDream2)
JST7580(JDream2)