

(19)



(11)

EP 1 844 924 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
17.10.2007 Patentblatt 2007/42

(51) Int Cl.:
B30B 11/08 (2006.01) B30B 11/00 (2006.01)
B30B 15/30 (2006.01)

(21) Anmeldenummer: **07005438.2**

(22) Anmeldetag: **16.03.2007**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL PL PT RO SE SI SK TR
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL BA HR MK YU

(72) Erfinder:
• **Schmidt, Ingo**
21493 Schwarzenbek (DE)
• **Andersen, Ines**
23558 Lübeck (DE)

(30) Priorität: **12.04.2006 DE 102006017196**

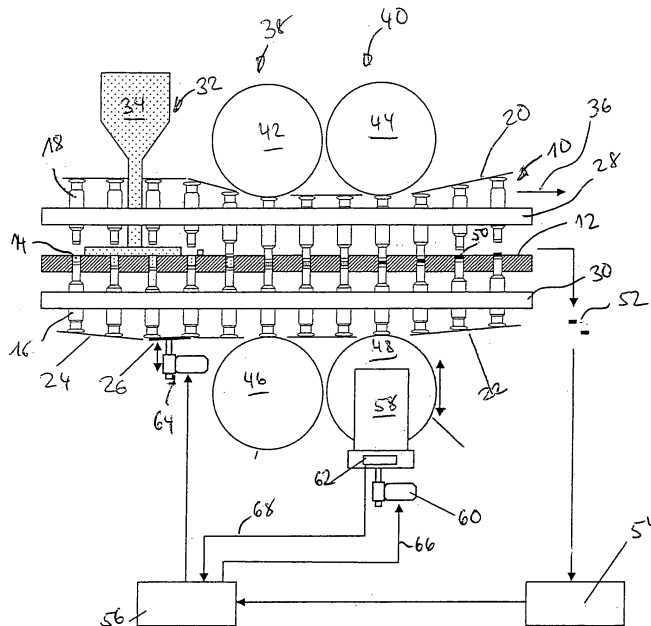
(74) Vertreter: **Hauck Patent- und Rechtsanwälte**
Neuer Wall 41
20354 Hamburg (DE)

(71) Anmelder: **Fette GmbH**
21493 Schwarzenbek (DE)

(54) **Verfahren zur Regelung der Wirkstoffmenge von Tabletten während der Produktion in einer Rundläufertablettenpresse**

(57) Verfahren zur Regelung der Wirkstoffmenge von Tabletten während der Produktion in einer Rundläufertablettenpresse, welche eine Matrizenscheibe mit Matrizenbohrungen, den Matrizenbohrungen zugeordnete Ober- und Unterstempel, eine Befüllstation, eine Dosierkurve für die Unterstempel in der Befüllstation, mindestens eine Druckstation mit mindestens einer oberen und einer unteren Druckrolle, wobei mindestens die untere Druckrolle mittels einer Druckrollenstellvorrichtung bezüglich der anderen Druckrolle verstellbar ist, eine Dosierkurvenstellvorrichtung zur Höhenverstellung der

Dosierkurve, eine Preßkraft-Meßvorrichtung an der Druckstation, einen Steuer- und Bedienrechner und eine Wirkstoffmeßvorrichtung aufweist, gekennzeichnet durch folgende Verfahrensschritte: während der Tablettenproduktion wird die Wirkstoffmenge von Tabletten gemessen und Werte für die Wirkstoffmenge werden im Steuer- und Bedienrechner mit einem vorgegebenen Wirkstoff-Sollwert verglichen und nach Maßgabe der Abweichung der gemessenen Wirkstoffmenge vom Wirkstoff-Sollwert wird die Dosierkurve verstellt.



EP 1 844 924 A2

Beschreibung

[0001] Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Regelung der Wirkstoffmenge von Tabletten während der Produktion in einer Rundläufertablettenpresse nach dem Patentanspruch 1.

[0002] Rundläufertablettenpressen sind allgemein bekannt; ein Rotor mit gegebenenfalls segmentierter Matrizenscheibe enthält Bohrungen auf einem Teilkreis, welchen Unter- und Oberstempel zugeordnet sind, die mittels Kurvenelementen in ihrer Stellung gesteuert werden. In einer Druckstation, die mindestens eine obere und eine untere Druckrolle aufweist, wird mit Hilfe der Stempel das in die Matrizenbohrung eingefüllte Preßmaterial zu einer Tablette verpreßt (wenn vorstehend und nachstehend von einer Tablette gesprochen wird, muß dies nicht notwendigerweise eine pharmazeutische Tablette sein, sondern kann ein Preßling aus einem beliebigen Preßmaterial sein, das bestimmte Wirkstoffe oder Inhaltsstoffe enthält, die bei der Anwendung eine Wirkung entfalten). Üblicherweise müssen die produzierten Tabletten bestimmte Qualitätsanforderungen erfüllen, wie z.B. Gewicht, Härte, Höhe usw. Es ist bekannt, in externen Prüfgeräten, die neben einer Tablettenpresse angeordnet werden oder auch in entfernten Labors Proben der Tablettenproduktion zur Prüfung auf die einzelnen Kriterien vorzunehmen. Da die Meßzeiten pro Tablette im Verhältnis zum Ausstoß einer Tablettenpresse (100 Tabletten pro Sekunde) relativ lang sind, können nur Stichproben geprüft werden.

[0003] Die Befüllung der Matrizenbohrungen bzw. der Bohrungen von Segmenten erfolgt über ein geeignetes Füllsystem, z.B. einen Füllschuh, wobei die Menge des Preßmaterials in den Matrizenbohrungen von der Stellung der Unterstempel abhängt. Es ist daher bekannt, in einer Station im Bereich der Füllstation eine Dosierkurve vorzusehen, welche die Position der Unterstempel vorgibt und damit die in der Matrizenbohrung aufnehmbare Menge. Soll diese geändert werden, erfolgt über eine geeignete Verstellvorrichtung eine Verstellung der Dosierkurve.

[0004] Die Stempel werden in der Druckstation mit einer vorgegebenen Kraft gegen das Preßmaterial gedrückt. Diese Kraft wird gemessen. Es ist auch bekannt, die Preßkraft dadurch auf einem vorgegebenen Wert zu halten, daß die gemessenen Preßkraftwerte mit einem Sollwert verglichen werden. Weicht der gemessene Preßkraftwert (üblicherweise Maximalwert) von dem Sollwert ab, wird die Dosierkurve verstellt, um die eingefüllte Menge zu erhöhen oder zu verringern. Auf diese Weise wird die Tablette mit einem konstanten Gewicht von zumeist konstanter Höhe (Steghöhe) erzeugt. Die Regelung der Preßkraft erfolgt über einen geeigneten Regelkreis, der den Steuer- und Bedienrechner der Tablettenpresse einschließt. Es ist allgemein bekannt, derartige Tablettenpressen mit einem Steuer- und Bedienrechner zu betreiben.

[0005] Ein wesentliches Qualitätskriterium bei der Pro-

duktion von Tabletten ist deren Wirkstoffmenge und/oder die Menge an Zusatzstoffen. Dies gilt insbesondere für pharmazeutische Tabletten. Es muß sichergestellt sein, daß die Tabletten eine konstante Wirkstoffmenge aufweisen. Auch für diesen Fall ist bekannt, Stichproben zu nehmen und den Wirkstoffgehalt zu messen.

[0006] Es gibt verschiedene Meßverfahren zur Messung des Wirkstoffgehalts von Tabletten, wie etwa HPLC (High Performance Liquid Chromatography), NIRS (Near Infrared Spectroscopy) oder LIF (Laser-Induzierte-Fluoreszenzspektroskopie).

[0007] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Tabletten mit Hilfe einer Rundläufertablettenpresse zu schaffen, mit dem ermöglicht wird, die Wirkstoffmenge der Tabletten entweder absolut oder relativ zum Tablettengewicht innerhalb vorgegebener Grenzen während der Produktion automatisch konstant zu halten.

[0008] Diese Aufgabe wird durch die Merkmale des Patentanspruchs 1 gelöst.

[0009] Bei der Erfindung wird die Wirkstoffmenge gemessen und mit einem Mengen-Sollwert verglichen. Bei einer Abweichung vom Sollwert wird über das Füllmaterial entweder mehr oder weniger Wirkstoff pro Matrizenbohrung zugegeben, etwa durch Verstellung der Dosierkurve.

[0010] Die Veränderung der Füllmenge hat eine Veränderung der Preßkraft zur Folge, denn während der Tablettenproduktion werden die Preßkräfte an der unteren bzw. oberen Druckrolle gemessen, und der Steuer- und Bedienrechner vergleicht in an sich bekannter Weise die Preßkraft-Meßwerte mit einem vorgegebenen Preßkraft-Sollwert. Nach einer Ausgestaltung der Erfindung erfolgt eine Verstellung der unteren Druckrolle über die zugeordnete Druckrollenverstellvorrichtung nach Maßgabe der Abweichung der gemessenen Wirkstoffmenge vom Sollwert. Die daraufhin gemessene Preßkraft weicht dann von ihrem Sollwert ab. Diese Abweichung verstellt die Füllmenge, bis die Preßkraftabweichung vom Sollwert wieder etwa Null ist. Mit anderen Worten, nach Maßgabe der Abweichung der gemessenen Wirkstoffmenge vom Wirkstoff-Sollwert wird die untere oder obere Druckrolle verstellt, wobei eine zu geringe Wirkstoffmenge eine Verstellung der Druckrollen voneinander fort und eine zu hohe Wirkstoffmenge eine Verstellung der Druckrollen aufeinander zu bewirkt, und wobei nur eine Druckrolle verstellt zu werden braucht.

[0011] Schwankungen des Wirkstoffanteils innerhalb der zu verpressenden Pulvermenge können durch vorgelagerte Mischprozesse, den Abfüllprozeß in kleinere Gebinde oder durch Entmischungen verursacht werden, letztere beispielsweise durch Vibrationen direkt in der Tablettenpresse. Da es einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen dem Gewicht einer Tablette und deren Wirkstoffmenge gibt, läßt sich somit über eine Veränderung der Preßmaterialdosierung in den Matrizenbohrungen des Rotors eine Veränderung der absoluten Wirkstoffmenge der Tabletten herbeiführen. Die Folge ist unter

Umständen eine zunehmende Gewichtsveränderung der Tabletten, um den Mangel oder den Überschuß an Wirkstoffmenge auszugleichen.

[0012] Bei der Erfindung kann die Wirkstoffmenge etwa mit einem Online-Meßgerät bestimmt werden, beispielsweise nach der NIRS oder der LIF Methode. Bei laufender Produktion werden die Proben-tabletten automatisch dem Wirkstoffprüfgerät zugeführt. Dort wird der Wirkstoff gemessen, digitalisiert und als aktuellen Istwert über eine beliebige Rechnerschnittstelle auf den Steuer- und Bedienrechner der Maschine übermittelt. Nach einem Soll-/Istwert Vergleich kann dieser automatisch eine notwendige Korrektur der Dosiermenge des Preßmaterials durchführen, indem z.B. die Position einer Druckrolle in der Druckstation verändert wird und sich damit ein anderer Preßkraft-/Istwert einstellt. Die Abweichung zwischen Soll- und Istwert der Preßkräfte wird durch eine entsprechende Korrektur der höhenverstellbaren Dosierkurve ausgeglichen.

[0013] Dies hat zur Folge, daß sich das Gewicht der Tabletten verändert und damit auch deren Wirkstoffmenge. Die Preßkraft und damit die Härte der Tabletten wird jedoch konstant gehalten.

[0014] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung ermittelt die Wirkstoffmeßvorrichtung auch das Gewicht der Tabletten, und der Steuer- und Bedienrechner vergleicht das Verhältnis Wirkstoffmenge zu Gewicht mit einem vorgegebenen Verhältnis-Sollwert für Wirkstoffgehalt und Gewicht. Damit läßt sich das Gewicht und somit die Wirkstoffmenge der Tablette relativ zum Gewicht über die beschriebene Regelung einstellen.

[0015] Nach einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung erfolgt die Messung der Wirkstoffmenge innerhalb der Tablettenpresse, z.B. mit den bereits genannten Verfahren.

[0016] Die Erfindung wird nachfolgend anhand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert.

[0017] Die einzige Figur zeigt schematisch einen Teil einer Rundlaufpresse zur Herstellung von Tabletten mit einer Regelung auf den Wirkstoffgehalt der Tabletten.

[0018] In der Figur ist ein abgewickelter Rotor 10 einer Rundläufertablettenpresse schematisch dargestellt. Er enthält eine Matrizenscheibe 12 mit Matrizenbohrungen 14 denen jeweils ein Unterstempel 16 und eine Oberstempel 18 zugeordnet ist. Die Preßstempel werden durch einzelne Führungskurvenelemente 20 bzw. 22 geführt. Sie sollen im einzelnen nicht beschrieben werden mit Ausnahme eines Füllkurvenelements 24 und eines Dosierkurvenelements 26. Der Rotor 10 enthält außerdem Stempelführungen 28 bzw. 30. Dem Rotor ist eine Füllstation 32 zugeordnet, die Preßmaterial 34 nacheinander in einzelne Matrizenbohrungen 14 füllt. Derartige Vorrichtungen sind allgemein bekannt und sollen nicht näher beschrieben werden. Das Füllkurvenelement 24 für die Unterstempel 16 sorgt dafür, daß während des Befüllens die Unterstempel eine vorgegebene Position haben. Das Dosierkurvenelement 26 führt zu einem minimalen Anheben der Unterstempel nach dem Befüllvor-

gang, wodurch die endgültige Menge, die von den Matrizenbohrungen 14 aufgenommen werden soll, vorgegeben wird. In Produktionsrichtung, die durch einen Pfeil 36 angedeutet ist, sind hinter der Füllstation 32 zwei Druckstationen 38 bzw. 40 angeordnet, jede mit einer oberen Druckrolle 42 bzw. 44 und einer unteren Druckrolle 46 bzw. 48. 38 ist mithin die Vordruckstation und 40 die Hauptdruckstation. Mit Hilfe der Druckstationen 38, 40 wird das Preßmaterial 34 in den Matrizenbohrungen 14 zu einer Tablette gepreßt. In Produktionsrichtung nach der Hauptdruckstation 40 werden die Oberstempel 18 zurückgefahren, und die Tabletten 50 mit Hilfe der Unterstempel 16 und der Auswerferkurve 22 ausgestoßen. Anschließend erfolgt ein Abstreifen von der Oberseite der Matrizenplatte 12, was jedoch nicht gezeigt ist.

[0019] Bei 52 soll angedeutet werden, daß eine oder einige der produzierten Tabletten 50 zu einem Wirkstoff und/oder Gewichtsprüfgerät 54 abgezweigt werden. Die digitalisierten Werte für Wirkstoffmenge der Tabletten und deren Gewicht aus dem Gerät werden auf einen Steuer- und Bedienrechner 56 gegeben, der im übrigen auch sonst den Betrieb der Tablettenpressen steuert bzw. regelt.

[0020] Die Druckrollen 42, 44 und 46 sind in den Figur stationär gezeichnet. Normalerweise sind die Druckrollen höhenverstellbar ausgeführt. Die Druckrolle 48 ist in einer Führung 58 ebenfalls höhenverstellbar gelagert und kann mit Hilfe einer Druckrollenstellvorrichtung 60 gegenüber der oberen Druckrolle 44 verstellt werden, um etwa die Steghöhe einer Tablette zu ändern und/oder die Preßkraft zu variieren.

[0021] Der unteren Druckrolle 48 ist außerdem eine Preßkraft-Meßvorrichtung 62 zugeordnet, deren Werte digitalisiert auf den Steuer- und Bedienrechner 56 gegeben werden.

[0022] Das Dosierkurvenelement 26 ist mit Hilfe einer Dosierkurvenstellvorrichtung 64 ebenfalls in der Höhe verstellbar. Dadurch ist die in die Matrizenbohrungen 14 einzufüllende Preßmaterialmenge veränderbar.

[0023] In dem Steuer- und Bedienrechner 56 wird der Wert für die gemessene Wirkstoffmenge mit einem Sollwert verglichen. Weicht der gemessene Wert vom Sollwert ab, wird nach Maßgabe der Regelabweichung über die Funktionslinie 66 ein Signal auf die Druckrollenstellvorrichtung 60 gegeben, die die Druckrolle verstellt. Die Preßkraft-Meßvorrichtung mißt dadurch eine veränderte Preßkraft. Diese Messung wird über die Funktionslinie 68 auf den Steuer- und Bedienrechner 56 gegeben. Der Steuer- und Bedienrechner vergleicht den gemessenen Preßkraft-Wert mit einem Preßkraft-Sollwert. Bei einer Abweichung wird nach Maßgabe der Regelabweichung ein Stellsignal auf die Dosierkurvenstellvorrichtung 64 gegeben, wodurch die in die Matrizenbohrungen 14 eingefüllte Menge geändert wird. Ist die Wirkstoffmenge zu gering, wird über die Stellvorrichtung 58 die Druckrolle 48 nach unten verfahren. Dadurch verringert sich die Ist-Preßkraft. Die Regelabweichung der Preßkräfte, welche im Bedienrechner 56 festgestellt

wird, führt zu einer Verstellung der Dosierkurve 26, wodurch die Ist-Preßkraft sich wieder der Soll-Preßkraft annähert. Bei zu großer Wirkstoffmenge wird in umgekehrter Weise verfahren, d.h. es erfolgt eine Verstellung der Druckrolle 48 nach oben. Die sich daraufhin einstellende Preßkraftdifferenz führt zu einer Verringerung des eingefüllten Materials, sodass sich wiederum Ist- und Soll-Preßkraft einander nähern.

[0024] Wie bereits erwähnt, kann die Wirkstoffmenge absolut gemessen und geregelt werden. Es ist jedoch auch möglich, das Verhältnis zum Gewicht und somit den Wirkstoffanteil zu messen und zu regeln.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Regelung der Wirkstoffmenge von Tabletten während der Produktion in einer Rundläufer-tablettenpresse, welche eine Matrizenscheibe mit Matrizenbohrungen, den Matrizenbohrungen zugeordnete Ober- und Unterstempel, eine Befüllstation, eine Dosierkurve für die Unterstempel in der Befüllstation, mindestens eine Druckstation mit mindestens einer oberen und einer unteren Druckrolle, wobei mindestens die untere Druckrolle mittels einer Druckrollenverstellvorrichtung bezüglich der anderen Druckrolle verstellbar ist, eine Dosierkurvenverstellvorrichtung zur Höhenverstellung der Dosierkurve, eine Preßkraft-Meßvorrichtung an der Druckstation, einen Steuer- und Bedienrechner und eine Wirkstoffmeßvorrichtung aufweist, **gekennzeichnet durch** folgende Verfahrensschritte:

während der Tablettenproduktion wird die Wirkstoffmenge von Tabletten gemessen und Werte für die Wirkstoffmenge werden im Steuer- und Bedienrechner mit einem vorgegebenen Wirkstoff-Sollwert verglichen und nach Maßgabe der Abweichung der gemessenen Wirkstoffmenge vom Wirkstoff-Sollwert wird die Dosierkurve verstellt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** während der Tablettenproduktion die Preßkräfte an der unteren und/oder oberen Druckrolle gemessen werden, und der Steuer- und Bedienrechner die Meßwerte mit einem vorgegebenen Preßkraft-Sollwert vergleicht, bei einer Abweichung der gemessenen Wirkstoffmenge vom Sollwert wird die untere Druckrolle nach Maßgabe der Abweichung verstellt und nach Maßgabe der Regelabweichung der Preßkraftwerte die Dosierkurve verstellt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Wirkstoffmeßvorrichtung auch das Gewicht der Tabletten mißt und der Steuer- und Bedienrechner das Verhältnis einer gemesse-

nen Wertwirkstoffmenge zum Gewicht mit dem Verhältnis eines vorgegebenen Sollwerts für die Wirkstoffmenge zum Gewicht vergleicht.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Messung der Wirkstoffmenge in der Tablettenpresse durchgeführt wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Messung der Wirkstoffmenge und gegebenenfalls des Gewichts der Tabletten in einem externen Gerät durchgeführt wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Messung des Wirkstoffgehalts nach der NIRS oder LIF Methode durchgeführt wird.

