(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: **0 261 358**
B1

(12) # EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag der Patentschrifft: **21.03.90**

(51) Int. Cl. [5]: **B 30 B 11/00,** G 07 C 3/14 // A61J3/10

(21) Anmeldenummer: **87111291.8**

(22) Anmeldetag: **05.08.87**

(54) **Verfahren zur Qualitätssicherung bei der Herstellung von Tabletten.**

(30) Priorität: **23.08.86 DE 3628757**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
30.03.88 Patentblatt 88/13

(45) Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
21.03.90 Patentblatt 90/12

(84) Bennante Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB IT LI

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A-0 086 059
DE-B-2 742 571
FR-A-2 510 887
GB-A-1 152 061
GB-A-1 399 381
GB-A-2 123 989
US-A-2 893 635
US-A-3 741 697

ELEKTROTECHNIK, Band 59, Nr. 4, 18. Februar 1977, Seiten 16-18, Würzburg, DE; K.-E. HUHN: "Senkt die Prüfkosten"

(73) Patentinhaber: **Wilhelm Fette GmbH**
Postfach 1180 Grabauerstrasse 24
D-2053 Schwarzenbek (DE)

(72) Erfinder: **Hinzpeter, Jürgen, Ing.grad.**
Aubenasstrasse 15
D-2053 Schwarzenbek (DE)

(74) Vertreter: **Minetti, Ralf, Dipl.-Ing.**
Ballindamm 15
D-2000 Hamburg 1 (DE)

EP 0 261 358 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

LIBERGRAF, STOCKHOLM 1990

Beschreibung

Bei der Herstellung Arzneimitteln in Tablettenform ist das Gewicht der Tabletten in vorgeschriebenen Grenzen einzuhalten. Dafür sind die Tabletten zur Kontrolle zu Wiegen. Das Wiegen ist jedoch ein relativ zeitaufwendiger Arbeitsgang. Aus diesem Grund ist das Wiegen jeder einzelnen hergestellten Tablette wirtschaftlich nicht möglich. Bei der Feststellung von Fehlern im Gewicht der Tabletten kommt eine Einflußnahme auf die Herstellung der Tabletten auch viel zu spät, wenn eine Tablettiermaschine beispiels weise 200 000 Tabletten pro Stunde produziert. In der Praxis wird deshalb auf anderem Wege das Gewicht der Tabletten mittelbar überprüft. Dabei wird davon ausgegangen, daß bei gleicher volumetrischer Füllung einer Matrize, in der einer Tablette gepreßt wird, und einem Zusammenpressen auf gleiche Steghöhe sich eine gleiche Preßkraft einstellt. Diese Preßkraft läßt sich fortlaufend bei der Herstellung messen, so daß die Preßkraft jeder einzelnen Tablette festgestellt und ausgewertet werden kann. Dabei können die Tabletten, deren Preßkraft die geforderte Toleranz über- oder unterschreitet, einzeln aussortiert werden. Zusätzlich weisen bekannte Tablettiermaschinen Einrichtungen zur Nachregelung auf, durch welche Veränderungen der Preßkraftwerte durch Verändern der Füllgutmenge wieder ausgeglichen werden. Es reicht jedoch nicht aus, allein über die gemessenen Preßkraftwerte auf das Gewicht der Tabletten zu schließen. Vielmehr ist es notwendig, die Relation zwischen Preßkraft und Gewicht der Tabletten in gewissen Zeitabständen zu überprüfen. Das geschieht bei bekannten Tablettiermaschinen durch das Ziehen einer Probe von Tabletten, die gewogen werden. Dafür wird beispielsweise von 20 als probe gezogenen Tabletten der Gewichts-Istwert mit dem GewichtsSollwert verglichen und dokumentiert. Diese Werte gelten als repräsentativ für eine Produktionsmenge von beispielsweise 100 000 Tabletten.

Stimmen Ist- und Sollwert nicht überein, so wird die Tablettiermaschine entsprechend der Abweichung vom Mittelwert nachgeregelt und das Tablettengewicht wieder auf den Sollwert gebracht.

Bei diesem Vorgehen und einer möglichen Aussortierung einzelner Tabletten läßt sich aber nicht mit absoluter Sicherheit aussagen, daß sich keine Tablette mit einer erheblichen Gewichtsabweichung zwischen den produzierten Tabletten befindet. Die wenigen "Ausreißer", das heißt Tabletten, deren Gewicht signifikant vom Gewicht der übrigen Tabletten abweicht, haben kaum einen Einfluß auf die Qualität der Produktionsmenge von beispielsweise 100 000 Tabletten, weil sie weder den statistischen Mittelwert noch die relative Standartabweichung wesentlich beeinflussen.

Zu berücksichtigen ist weiterhin, daß die Überwachung bei der Herstellung von Tabletten durch die Kontrolle der Preßkraft voraussetzt, daß eine gleichgroße Füllung der Matrizen vorhanden ist und ein in seiner Beschaffenheit gleichbleibendes Material Anwendung findet, um zu gleichen Ergebnissen zu kommen. In der Praxis ergeben sich jedoch gelegentlich Schwankungen in der Beschaffenheit des Materials, die sich nicht unmittelbar auf die Preßkraft auswirken, jedoch auf das Gewicht der Tabletten. Auch deshalb ist eine zusätzliche Kontrolle des Gewichtes der Tabletten probeweise zweckmäßig. Dabei ist davon auszugehen, daß die Gewichtstoleranz so klein wie möglich innerhalb vorgegebener Grenzwerte bleibt.

Problematisch ist es, wenn sich zufällig ein oder mehrere "Ausreißer" in der gezogenen Probe von 20 Tabletten befindet, denn diese führen dazu, daß die gesamte Dokumentation des zugehörigen Produktionsloses 100 000 Tabletten verfälscht und als schlechter ausgewiesen wird, als sie in Wirklichkeit ist. Von besonders schwerwiegenden Nachteilen ist es darüber hinaus, wenn der durch Ausreißer verfälschte Mittelwert des Tablettengewichtes der gezogenen Probe für eine Nachregelung der Tablettiermaschine benutzt wird, denn dann tritt der vermeintliche Fehler im nächsten Produktionslos mit umgekehrten Vorzeichen tatsächlich auf.

Wird also beispielsweise eine Probe von 20 Tabletten gezogen, die eine Falschtablette bzw. Ausreißer enthält, durch dessen höheres Gewicht der Mittelwert der 20 Tabletten um 1 % höher liegt als bei 20 fehlerfreien Tabletten, und erfolgt dementsprechend eine Nachregelung der Tablettiermaschine auf einen Mittelwert, der um 1 % niedriger liegt als zuvor, so weichen alle nachfolgend hergestellten 100 000 Tabletten jeweils um 1 % vom Sollwert ab.

Aufgabe der Erfindung ist es, diese Nachteile zu vermeiden. Dafür sieht die Erfindung vor, daß vor einer Nachregelung der Tablettiermaschine die Gewichte der einzelnen Tabletten der Probe gemessen und verglichen werden und daß bei Ermittlung einer oder mehrerer im Gewicht vom Sollwert wesentlich abweichender Tabletten der Probe die Statistik durch Korrekturrechnung berichtigt und der berichtigte Wert zur Nachregelung benutzt wird.

Bei diesen Verfahren werden zur Überprüfung die Tabletten des Probeloses auf Ausreißer untersucht, deren Gewichtsgröße wesentlich abweicht von den Gewichten der übrigen Tabletten, damit in der Rechnung eliminiert bleiben und keine Berücksichtigung finden für eine Nachregelung, die durch sie verfälscht werden würde. Eine Nachregelung findet erst statt, wenn eine Vielzahl von Tabletten der Probe über einem gewissen Grenzwert oder unterhalb eines anderen Grenzwertes liegt. Auch kann eine Nachregelung stattfinden, wenn die Tabletten zwischen zwei Toleranzgrenzen sich in ihrem Wert einer Grenze stark nähern. Unabhängig davon erfolgt fortlaufend die an sich bekannte Preßkraftüberwachung.

Werden beispielsweise als ein Probelos 20 Tabletten entnommen, die ein Gewicht haben sollen von 1 Gramm, und wiegen von diesen 20

Tabletten 19 Tabletten jeweils 1 Gramm, während eine Tablette 1,1 Gramm wiegt, so würde daß zu einem Mittelwert führen, der 0,5 % über dem Sollwert liegt bzw. 5 mg pro Tablette. Würde diese einzelne Tablette nicht berücksichtigt in einer Korrekturrechnung, so würden die danach hergestellten Tabletten jeweils 5 mg weniger wiegen als sie es sollten, mit anderen Worten, würde bei Nichtbeachtung des Ausreißers, das heißt einer Nachregelung ohne Korrektur der Rechnung zu einem Mindergewicht von 5 mg der nachfolgend hergestellten Tabletten führen. Durch den für die Auswertung und die Dokumentation der Ergebnisse vorgesehenen Rechner kann die einzelne als Ausreißer geltende Tablette unberücksichtigt bleiben oder mit einem Bruchteil ihres Wertes berücksichtigt werden nach bekannten statistischen Berechnungsverfahren. Danach ist festzustellen, ob der sich ergebende Mittelwert eine Nachregelung erforderlich macht oder nicht.

Wird nur ein oder werden - je nach Größe der Probe - wenige Ausreißer im Probelos gefunden, so wird die sich dadurch eventuell ergebende Verfälschung der Statistik durch geeignete Korrekturrechnungen, z. B. Shapiro-Wilks-Test oder Nalimov-Test, das heißt bekannte Rechenverfahren der Statistik, korrigiert und die berichtigten Werte zur Nachregelung und Dokumentation benutzt. Anderenfalls wird die gesamte Probe verworfen und unverzüglich eine neue, vorzugsweise doppelt so große Probe genommen und entsprechend ausgewertet. Werden verhältnismäßig viele Ausreißer gefunden, so wird grundsätzlich eine neue mindest doppelt so große Probe genommen.

Ist die Probe doppelt so groß wie die vorausgehende, so ist die Sicherheit größer hinsichtlich der Anzahl vorhandener Ausreißer. Dabei ist auch zu berücksichtigen, daß beim Auftreten vieler Ausreißer im Rahmen einer gezogenen Probe dies auf einer momentanen Betriebsstörung beruhen kann, wie beispielsweise einer kurzzeitigen Brückenbildung im Auslauftrichter des Füllgutes bei der fortlaufenden Abgabe des Füllgutes in die Matrizen.

Zweckmäßigerweise erfolgt die Überprüfung sowie die eventuell nötige Korrekturrechnung oder die Anforderung einer zweiten Probe automatisch durch einen Rechner, der auch die statistische Auswertung durchführt und dessen Datenausgang automatisch zu einer etwaigen Nachregelung und für eine Dokumentation der ermittelten Werte herangezogen wird.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Qualitätssicherung bei der Herstellung von Tabletten, bei dem während der Herstellung der Tabletten Proben gezogen werden, die aus einer Vielzahl von Tabletten bestehen, deren gemeinsamer Gewichts-Istwert mit dem Gewichts-Sollwert verglichen wird, und bei dem die Tablettiermaschine entsprechend der Abweichung zwischen Istwert und Sollwert nachgeregelt wird, um das Tablettengewicht auf den Sollwert zu bringen, wobei vor einer Nachregelung der Tablettiermaschine die Gewichte der einzelnen Tabletten der Probe gemessen und verglichen werden, dadurch gekennzeichnet, daß bei Ermittlung einer oderer mehrerer im Gewicht vom Sollwert wesentlich abweichender Tabletten der Probe die Statistik durch Korrekturrechnung berichtigt und der berichtigte Wert zur Nachregelung benutzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß bei einer Ermittlung einer oder mehrerer im Gewicht vom Sollwert wesentlich abweichender Tabletten der Probe die gesamte Probe nicht für eine Nachregelung benutzt und vor einer Nachregelung der Tablettiermaschine eine weitere Probe gezogen und verwertet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als weitere Probe eine Probe gezogen wird, deren Tablettenanzahl dem doppelten oder mehrfachen der ersten Probe entspricht.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die statistische Auswertung der Meßergebnisse sowie eine automatische Korrekturberechnung oder Anforderung einer zweiten Probe durch einen Rechner erfolgt, dessen Datenausgang mit einer Einrichtung zur Nachregelung der Füllgutmenge verbunden ist.

Claims

1. Quality control method in the manufacture of tablets for which, during the manufacturing of tablets, samples are taken which consist in a multitude of tablets, the weight actual value of which is compared to the weight nominal value and for which the tablet manufacturing machine is readjusted according to the deviation between the actual value and the nominal value to bring the tablet weight to the nominal value, whereby the weight values of the individual tablets of the sample are measured and compared to each other before the tablet manufacturing machine is readjusted, characterized in that, when determinating one or several tablets of the sample with a considerable deviation of weight relative to the nominal value, the statistics are corrected by a correcting calculation and that the corrected value is used for the readjustment.

2. Method according to claim 1, characterized in that, when determinating one or several tablets of the sample with a considerable deviation of weight relative to the nominal value, the whole sample is not used for a readjustment and that a further sample is taken and exploited before the tablet manufacturing machine is readjusted.

3. Method according to claim 2, characterized in that a sample is taken as further sample, the

number of tablets of which is the double or a multiple of the first sample.

4. Method according to claim 1, characterized in that the statistical exploitation of the measuring results as well as an automatical correcting calculation or the demand for a second sample are performed by a computer, the data output of which is connected to a device to readjust the filling material quantity.

Revendications

1. Méthode pour assurer la qualité dans la fabrication de comprimés dans laquelle, pendant la fabrication des comprimés, on prélève des échantillons qui sont constitués par une multitude de comprimés dont la valeur effective commune du poids est comparée avec la valeur de consigne du poids et pour laquelle la machine de production des comprimés est rajustée conformément à l'écart entre la valeur effective et la valeur de consigne pour amener le poids du comprimé à la valeur de consigne, les poids des différents comprimés de l'échantillon étant mesurés et comparés avant que la machine de production des comprimés ne soit rajustée, caractérisée en ce que, lors de la détermination d'un ou de plusieurs comprimés de l'échantillon dont le poids varie considérablement de la valeur de consigne, la statistique est corrigée par un calcul de correction et que la valeur corrigée est utilisée pour le rajustage.

2. Méthode selon la revendication 1, caractérisée en ce que, lors de la détermination d'un ou de plusieurs comprimés de l'échantillon dont le poids varie considérablement de la valeur de consigne, l'ensemble de l'échantillon n'est pas utilisé pour le rajustage de la machine de fabrication des comprimés et qu'un autre échantillon est prélevé et exploité, avant que la machine de production des comprimés ne soit rajustée.

3. Méthode selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'un échantillon, dont le nombre de comprimés est le double ou un multiple du premier échantillon, est prélevé comme autre échantillon.

4. Méthode selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'exploitation statistique des résultats de mesure ainsi qu'un calcul de correction automatique ou la demande d'un second échantillon sont effectués par un ordinateur dont la sortie de données est reliée à un dispositif de rajustage de la quantité de substance à remplir.