

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-2290

(P2004-2290A)

(43) 公開日 平成16年1月8日(2004.1.8)

(51) Int.Cl.⁷

C07C 29/78

B01D 1/18

B01J 2/16

C07C 31/26

F I

C07C 29/78

B01D 1/18

B01J 2/16

C07C 31/26

テーマコード (参考)

4D076

4G004

4H006

審査請求 未請求 請求項の数 22 O L (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2002-362318 (P2002-362318)

(22) 出願日 平成14年12月13日 (2002.12.13)

(31) 優先権主張番号 10161402.0

(32) 優先日 平成13年12月13日 (2001.12.13)

(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 591032596

メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
ト ベシュレンクテル ハフツングMerck Patent Gesell
schaft mit beschræ
nkter Haftungドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
ルムシュタット フランクフルター シュ
トラーセ 250Frankfurter Str. 25
0, D-64293 Darmstadt
, Federal Republic o
f Germany

(74) 代理人 100102842

弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 直接圧縮用β-マンニトールの製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 β修飾が90%を超える含有率の直接圧縮用マンニトールの製造方法を提供する。

【解決手段】 a) 第1ステップにおいて、出発原料としてのD-マンニトール水溶液、噴霧ガス、微粉状β-マンニトールおよび高温ガスを混合すること、b) 得られた微粉状生成物を、流動床に析出させ、吸収、流動化させてさらに移送することを特徴とする、β修飾含有率が90%を超える直接圧縮用マンニトールの製造方法。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 第 1 ステップにおいて、出発原料としての D - マンニトール水溶液、噴霧ガス、微粉状 β - マンニトールおよび高温ガスを混合すること、
b) 得られた微粉状生成物を、流動床に析出させ、吸収、流動化させてさらに移送すること
を特徴とする、 β 修飾含有率が 90 % を超える直接圧縮用マンニトールの製造方法。

【請求項 2】

微粉状生成物の一部を、工程に再循環させることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

得られた粉末に、1 つまたは複数の造粒ステップで、さらなる液体媒体を噴霧し、乾燥させて、さらに流動床内で移送することを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

使用するマンニトール溶液の製造のために、純度 $> 90 \%$ 、好ましくは $> 95 \%$ の D - マンニトールを使用することを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 5】

使用するマンニトール溶液の製造のために、純度 $> 98 \%$ の D - マンニトールを使用することを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 6】

ダスト成分として形成される β - マンニトールを、処理装置の生成物排出ゾーンから噴霧乾燥のステップ a) に再循環させることによって、平衡を、 β - マンニトールの形成の方向に移動させることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 7】

平均粒径が $20 \mu\text{m}$ 未満、特に平均粒径が約 $1 \sim 20 \mu\text{m}$ の範囲、好ましくは $3 \sim 15 \mu\text{m}$ の範囲の β - マンニトールを再循環させることを特徴とする、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

スターバルブ (10 A) の回転速度を制御することによって、ライン (9 A) で形成される「ダスト形態」 β - マンニトールを、微粉状 β - マンニトールとして、ファン (E) を介して粉末計量装置から再循環させることを特徴とする、請求項 6 または 7 に記載の方法。

【請求項 9】

平衡が確立された後に、平均粒径が $75 \mu\text{m}$ 未満の微粉状 β - マンニトールを再循環させることを特徴とする、請求項 1、2 および 6 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

平衡が確立された後に、微粉状の未粉碎 β - マンニトールを再循環させることを特徴とする、請求項 1、2 および 6 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

再循環させる微粉状の材料を、同時に粉末再循環のための搬送要素としても働くファン (E) 内で粉碎することによって、再循環前に、微粉碎することを特徴とする、請求項 9 または 10 に記載の方法。

【請求項 12】

スターバルブ 10 A および 10 B の回転速度を調節すること、および形成された粗大 (過大寸法) 生成物を、噴霧乾燥に再循環させる以前に、ファン (10) 内で粒径 $75 \mu\text{m}$ 未満まで粉碎することによって、 β - マンニトールを排他的に形成させることを特徴とする、請求項 1、2 および 6 ~ 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】

$40 \sim 50 \%$ D - マンニトール水溶液を、出発材料として使用し、 $60 \sim 95 ^\circ\text{C}$ の範囲の温度で霧化させることを特徴とする、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】

空気または、 N_2 および CO_2 の群から選択される不活性ガスを、噴霧ガスおよび搬送・

10

20

30

40

50

加熱ガスの両方に使用することを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

ガスを循環させて、この循環ガスを、フィルタによって粒子を除去し、凝縮器で乾燥させて、噴霧ノズルに戻すか、あるいは加熱して流動床に導入することを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

ダイナミックフィルタを用いて、ガスから粒子を除去することを特徴とする、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

使用する液体媒体が、プラントの異なる位置において、異なる組成を有することを特徴とする、請求項 3 に記載の方法。 10

【請求項 18】

噴霧圧力、噴霧量、マンニトール濃度、粉末再循環量、高温空気流および高温空気温度のパラメータを変更することによって、 $50 \sim 1000 \mu\text{m}$ の粒径を限定的に製造すること

を特徴とする、請求項 1～17 のいずれかに記載の方法。

【請求項 19】

プラントに供給する空気を、 $45 \sim 120^\circ\text{C}$ の範囲の温度に予熱し、給気量を時間当たり $1000 \sim 2000 \text{ m}^3 / \text{m}^2$ に設定することによって、廃棄空気温度を $30 \sim 50^\circ\text{C}$ の範囲の温度にすることを特徴とする、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

2 成分ノズルの噴霧圧力を $2 \sim 4$ バールの範囲に設定し、約 $80 \sim 110^\circ\text{C}$ の温度の高温ガスを、約 $1.5 \sim 3 \text{ m}^3 / (\text{水溶液 kg} \cdot \text{h})$ で 2 成分ノズルに供給することを特徴とする、請求項 18 に記載の方法。 20

【請求項 21】

粉末再循環を、 $0.2 \sim 2.0 \text{ kg} / (\text{水溶液 kg} \cdot \text{h})$ の範囲の固形物量で実行することを特徴とする、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 22】

噴霧圧力、液体量、マンニトール濃度、粉末再循環量、高温ガス流および高温ガス温度のパラメータを調節することによって、流動床に存在する粉末量を、床面積に対して $50 \sim 150 \text{ kg} / \text{m}^2$ の範囲の量に設定することを特徴とする、請求項 18 に記載の方法。 30

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、90%を超える β 修飾含有率を有する、直接圧縮用マンニトールの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

タブレットの製造においては、D-マンニトールを、有効成分のための賦形剤として使用することができる。この目的で、D-マンニトールは通常、タブレットプレス用として処理可能にすると共に、同時に有効成分の混入 (binding-in) を容易にするため 40

に、中間検査を伴う複数の処理ステップによって、微粉末形態に変換される。

【0003】

特許文献 1 には、平均直径が $5 \sim 150 \mu\text{m}$ の微細粒子の形態でマンニトールを得るための噴霧乾燥 (spray-drying) 処理が開示されている。マンニトール溶液が、高温ガス流中に霧化することによって噴霧乾燥される。得られた粒子は、適当な手段によって分離される。

【0004】

また D-マンニトールは、流動床内で粒状化することによって製造できることも開示されており、この方法においては特別な形状のインピンジメント板 (impingement plate) を介して処理空気を流して、固形物出発原料から流動床が生成される。ノ 50

ブルシステムを介して噴霧液体が、細かく分割されて流動化空間中に流入する。流動粒子は湿気を運び、表面は部分的に溶解し、粒子どうしは互いに凝着する。流動床の端部で、固形物が連続的に取り出される。同時に、その上に噴霧液体を微細に分布させた比較的少量の固形物が、取入口に供給される。フィルタシステムによって、ダストが流動床から出るのが防止されて、最も寸法の小さい粒状粒子のみが取出口で取り出される。また、この種の流動床内では、いくぶん不規則な形状を有する固体粒子が形成される。これに対応するプラントは、様々な製造業者によって販売されている。

【0005】

通常、微粉状マンニトールの製造の次には、粉末を均一な粒径分布にするための処理ステップがある。この処理ステップには、粉末の粉碎と篩分け（分級）の両方が含まれることがある。マンニトールを薬用有効成分の賦形剤として使用する場合には、製造においていかなる追加の処理ステップを設けても、それは当業者にとっては、生成物に望ましくない不純物が導入される危険性があることを意味するものである。

10

【0006】

さらに前記文献から、D - マンニトールは、多形結晶形態（polymorphic crystal form）で存在することが分かっており、それは α -、 β -、および δ - 形態である。本明細書で用いる定義および特性試験は、非特許文献1に記載された、X線構造解析（X線散乱パターン）による多形態の分類に対応している。保存時間および雰囲気状態によっては他の形態への変換も可能ではあるが、 β 型が最も安定な形態である。したがって市販用途に対しては、安定性があることから、製造においてマンニトールは直接 β 型で得るのが望ましく、それはこの場合に保存中の生成物特性の変化が最小限となるからである。

20

さらに、一方では微粉状D - マンニトールがとる多形態が、他方では個々の粒子の粒子構造が構築される過程が、微粉状D - マンニトールの圧縮特性に対して重要であることがわかっている。

【0007】

特許文献2には、微粉状D - マンニトールを δ 型から β 型に部分的または完全に変換することによって、圧縮特性の改善が得られることが記載されている。 δ 型から β 型への変換は、粉末の粒子表面を、水溶性溶剤により誘導加湿させて、その後に乾燥させることによって行われる。形成される β - マンニトールの割合は、使用する溶剤の量および乾燥工程の期間に依存する。したがって通常、生成物中には δ 型および β 型の混合物が存在する。この方法における不利な点は、変換のステップが実際の粉末製造に続く追加の処理ステップとなること、および乾燥には少なくとも8時間を要し、この間プラントに継続的に熱エネルギーを供給しなくてはならないことである。

30

【0008】

【非特許文献1】

ウォルター・レビー エル.、(Walter Levy, L.), 「Acad. Sc. Paris, t. 267 Series C, 1779」、1968年

【特許文献1】

米国特許第3145146号明細書

40

【特許文献2】

国際公開第97/38960号パンフレット

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

したがって本発明の目的は、簡単に実行可能であり、かつ直接圧縮用のマンニトールを、単一の作業ステップで β 修飾形態に製造することのできる方法を提供することである。

【0010】

【課題を解決するための手段】

この目的は、 β 修飾の含有率が90%を超える、直接圧縮用マンニトールの製造方法によって達成され、その方法は、

50

- a) 第1ステップにおいて、出発材料としてのD-マンニトール水溶液、噴霧ガス、微粉状β-マンニトールおよび高温ガスを混合させ、
b) 得られる微粉状の生成物を、流動床中に析出、吸収、流動化させて、さらに移送することを特徴とする。

【0011】

この方法の具体的な一実施態様においては、得られる粉末は、1つまたは複数の粒状化ステップにおいて、液状媒体をさらに噴霧し、乾燥させて流動床内をさらに移送させる。マンニトール溶液の製造には、純度>90%、好ましくは>95%のD-マンニトールを使用する。さらに好ましくは、純度>98%のD-マンニトールを使用する。

【0012】

意外なことには、ダスト成分として形成されるβ-マンニトールを、処理機の生成物取り出しゾーンから噴霧乾燥のステップa)に再循環させることによって、平衡点をβ-マンニトールの生成側に移動させることができる。本方法の特に好適な実施態様においては、平均粒径が20μm未満、特に平均粒径が約1~20μmの範囲、好ましくは3~15μmの範囲のβ-マンニトールを再循環させる。

ライン(9A)の粉末計量装置からの、微粉状のβ-マンニトールとして形成される「ダスト形態」のβ-マンニトールは、スターバルブ10Aの回転速度を制御することによって、ファン(E)を介して噴霧乾燥(ステップa)へと再循環される。

【0013】

平衡に達した後に、平均粒径が75μm未満の微粉状β-マンニトールを再循環させることは容易にできるが、特に未粉碎の微粉状β-マンニトールについてもそうである。使用するプラントを特別に設計することによって、再循環させる微粉状材料を、再循環以前に、ファン(E)内で粉碎することによって微粉碎することが可能であり、このファンは同時に粉末再循環の搬送要素としても作用する。

【0014】

使用するプラントのスターバルブ10Aおよび10Bの回転速度を調整し、形成された粗粒(過大寸法)の生成物を、噴霧乾燥部に再循環させる以前に、ファン(E)内で75μm未満の粒子径に粉碎することによって、β-マンニトールのみが排他的に形成される。この方法を実行するためには、40%~50%D-マンニトール水溶液を、出発材料として使用し、60~100℃の範囲の温度で霧化する。

空気または、N₂およびCO₂から選択される不活性ガスを、噴霧ガスとして、また搬送および加熱ガスとして、その両方に使用することができる。ガスは、本発明による方法においては、循環させるのが好ましく、この循環ガスは、フィルタによって粒子を取り除き、凝縮器中で乾燥して、噴霧ノズルにフィードバックするか、または加熱して流動床に導入する。

【0015】

循環ガスからは、ダイナミックフィルタを用いて粒子を取り除くのが好ましい。

本方法の具体的な一実施態様においては、使用する液体媒体はプラントの位置によって、異なる成分を有する。

本発明の方法においては、噴霧圧力、噴霧量、マンニトール濃度、再循環粉末量、高温空気流および高温空気温度の工程パラメータを変化させることによって、50~1000μmの粒径が製造可能である。

【0016】

本発明によれば、この目的でプラントに供給する空気は、45~110℃の範囲の温度に予熱され、給気量は、1時間当たり1000~2000m³/m²に設定し、廃棄空気温度を30~50℃の範囲にする。同時に、2成分ノズルの噴霧圧力は、2~4バールの範囲に設定し、約1.5~3m³/(溶液kg·h)の高温ガスが2成分ノズルに供給され、この高温ガスの温度は約70~110℃の範囲に設定する。良好な処理結果が得られるのは、固形物が0.5~2.0kg/(溶液kg·h)の範囲の量で再循環されるように調整した場合である。

10

20

30

40

50

【0017】

特にβ-マンニトール含有率が95%を超える均一な微粉状生成物が、噴霧圧力、液量、マンニトール濃度、再循環粉末量、高温空気流および高温空気温度などのパラメータを調整することによって形成され、これによって流動床に存在する粉末量は、床面積に対して50~150 kg/m²に設定される。

実験によって、適切で均一な粒径分布を有する、直接圧縮用マンニトール（DCマンニトール）を製造することのできる、純粋β-（D）-マンニトールの製造方法が発見された。この方法は、純度が98%を超えるマンニトールを使用して実行し、残部はソルビトールおよびその他の残留糖でよい。マンニトール濃度が約40~50重量%の水溶液を準備する。この溶液を、給気温度約60~95℃の温度で、噴霧乾燥プラント内で霧化して、乾燥させる。

10

【0018】

この方法は、ドイツ特許19927537号に記載されたのと同様の設備を使用するが、若干の修正を加えて実行する。この特許出願に記載された設備を用いることによって、粒径、粒径分布、水分含有率、圧縮性について、噴霧乾燥された、または粒状化された微粉生成物の特性を望みに応じて変更することは可能である。しかし、この設備に変更を加えることで、粉末再循環を介して、追加の微調整が可能となる。

【0019】

特に、本方法は噴霧乾燥プラントにおいて実施するものであり、この噴霧乾燥プラントは、

20

- a) 噴霧乾燥ユニット（B）、
- b) 流動床（A）、
- c) 液体媒体用の1つまたは複数の追加の噴霧または霧化ノズル（C）、
- e) 粉末計量装置（D）、および
- f) ファン（E）付きの粉末再循環システム（9）であって、粉末再循環のためのライン（9A）および（9B）に、スターバルブ（10A、10B）が設けられており、粉末計量装置に流入しない粉末（8）は、ダスト形態成分と粗粒成分とに分離することが可能である。

【0020】

本発明による使用プラントの噴霧乾燥ユニット（B）においては、液体媒体（5）、噴霧ガス（6）、微粉状材料（9）および高温ガス（4）を混合させる。

30

具体的な一実施態様においては、噴霧乾燥ユニット（B）は、噴霧タワー内にある後続の流動床の上方に配置する。

具体的な一実施態様においては、プラントの噴霧乾燥ユニット（B）は、同軸に配設された粉末再循環流および周囲に配置された高温ガス流と共に、熱水を用いて加熱される2成分噴霧ノズルからなる噴霧システムを備えてもよい。

【0021】

使用プラントにおいて、1つまたは複数の液体媒体（C）用の追加の噴霧または霧化ノズルを、流動床または可変位置に取り付けてもよい。流動床の後には、粉末計量装置が続く、この粉末計量装置はバルブフラップ（F）によって分離されており、生成物オーバーフロー（8）によって供給される。形成された生成物の一部は、必要であれば微粉碎（9A、10A）の後に、または微粉碎することなく（9B、10B）、ファン（E）が搬送エレメントとしてその中で働くフライコンベイングを介して、噴霧乾燥ユニット（B）中に再循環させることができる。搬送要素として作用するファン（E）は同時に、再循環された粉末に対する微粉碎ユニットとして作用することができる。

40

【0022】

噴霧乾燥した微粉状β-（D）-マンニトールの製造方法においては、

- a) 第1ステップにおいて、液体媒体、噴霧ガス、微粉状材料および高温ガスを混合させる、
- b) 既存の微粉状生成物を、流動床中に析出、吸収、流動化させ、さらに移送し、必要な

50

場合には

- c) 1つまたは複数の造粒ステップにおいて、液体媒体をさらに噴霧して、乾燥させ、
- d) 流動床内を、粉末計量装置の方向に移送し、そこから
- e) 未粉碎の微粉状材料、および／または粉碎された微粉状材料の一部を、工程中に再循環させる。

【0023】

液体媒体は、好ましくは溶液である。しかし、既製のβ-(D)-マンニトールの水性懸濁液でもよい。

本方法の具体的な一変形形態においては、再循環させる微粉状材料は、再循環前に微粉碎することができる。

使用する噴霧用、搬送用および加熱用のガスは、空気にするか、またはN₂およびCO₂から選択される不活性ガスとしてもよい。本発明によれば、このガスは循環させて、フィルタ、特にダイナミックフィルタを用いて粒子を除去し、凝縮装置内で乾燥し、噴霧ノズルに戻すか、または加熱して流動床に導入することができる。

【0024】

この方法を実行するために、プラントは初期に、充填口(3)を介して、微粉状の開始剤を装填する。チャンバ(1)を介して、噴霧乾燥スペース内に空気の流れが生成される。導入された出発材料は、空気の流れによって流動化し、排出フラップ(F)の方向に移動する。この粉末流は、コニダー(Conidur)プレートの対応する孔を通過して空気が生成されると、この方向に移動する。流動化した生成物は、単にバルブフラップ(F)を開放することによって排出することができる。プラントのこの位置に、生成物を粉末計量装置内に再循環させるか、またはフライコンベヤを介して、噴霧乾燥ユニットへと再循環させることができるようにする装置が備えられている。完成した生成物用のオーバフロー(8)は、粉末計量装置の上方の排出部に設けられている。噴霧乾燥ユニットのファン(E)は、生成物の搬送手段としても、再循環させようとする粉末材料の微粉碎ユニットとしても作用する。復帰ライン(9A、9B)からの再循環粉末材料を、対応する媒体液(5)、噴霧空気(6)、および高温空気(4)と、特別設計の噴霧乾燥ノズルを介して混合させる。

【0025】

対応する粉末または粒状材料は、流動化床に吸収(taken up)されて、すでに前述したように、さらに移送される。造粒ノズル(C)を通過するときに、噴霧ノズルに粉末再循環と共に導入されたものとは異なる成分でもよい媒体を、形成された粒子上に噴霧することができる。このようにして、さらなる造粒および粒径分布の再設定を行うことができる。チャンバ(1)からの生成物は、所望の最終水分含有率まで、コニダープレートを介して導入される空気によって乾燥される。プラントに一体化されたダイナミックフィルタ(G)は、粉末粒子が環境中に排出されるのを防止する。

【0026】

造粒ノズル(C)の代わりに、図1に示すように、1つまたは複数の噴霧ノズル、もしくは噴霧乾燥ノズル、あるいは1つ、2つまたは3つ以上のノズルをプラントの対応する位置に組みつけてもよい。これらの追加のノズルは、流動床の開始部の直前に配置するか、または後方まで移動させてもよい。最初に形成された粉末材料に1回または複数回、再噴霧をするための場所の選択も、とりわけ所望の生成物が持つべき残留水分含有率に依存する。最終噴霧の後に、特に残留水分含有率の低い生成物は、より高い残留水分含有率を有するものよりも、流動床における滞留時間が長く必要であることはいうまでもない。

【0027】

必要に応じて、様々なノズルを介して、すでに形成された粒子表面に異なる成分を塗布することが可能であり、階層構造を有する粒子を得ることができる。しかしながらこれは、より均一な粒径分布を得る役割もはたすことができる。

また空気のみを搬送媒体とすることなく、プラントを運転することも可能である。また、全プラントを、例えば窒素または二酸化炭素などの不活性ガスを循環させて運転すること

10

20

30

40

50

も可能である。

【0028】

プラントは、液量、噴霧圧力、再循環粉末量、高温ガス量、高温ガス温度、温風空気量、温風温度、その他のパラメータを個々に調整できるように設計されている。したがって、再循環粉末量、供給液量、噴霧圧力は、最終生成物の水分含有率、粒径および粒径分布に対する所望の特性に応じて固有に設定することができる。必要な場合には、粒径が50から1000 μm の間の微粉状生成物を、前述のプラントで製造することが可能である。作動モードと選択した処理パラメータに応じて、粒子は、場合によっては階層化（オニオン）構造または凝集化（agglomeration）構造をとることもある。

【0029】

粒子の形成は、特にプラントに一体化された噴霧ノズルによって制御することが可能であり、この噴霧ノズルは噴霧乾燥顆粒の製造に適している。この噴霧ノズルは、2成分噴霧ノズルからなり、熱水によって加熱可能な噴霧システム（B）であり、この噴霧システムには、2成分噴霧ノズルおよび周辺高温ガス流（5）の回りに配設した粉末再循環システム（4）が装着されている。具体的には、粉末再循環システム（9）は、2成分噴霧ノズルの回りに同軸に配設することができる。

【0030】

この噴霧システムの利点は、再循環粉末が2成分噴霧ノズルの出口で、霧化空気を介して生成される液滴と、直接的に接触するようになることである。粉末粒子が、互いに接着しないように、また表面水分を引き離すようにするために、噴霧と粉末部は、高温ガス流内に含めてある。所望の残留水分含有率を得るための、後続の乾燥は、流動床の中で行われる。

【0031】

特に、この噴霧乾燥システムの組込みによって、特定の粒径を製造することも可能である。

したがってこの噴霧乾燥システムの具体的な利点は、水分含有率、粒径および粒径分布について非常に異なる特性を有する微粉状 β -（D）-マンニトールが、設定された処理パラメータと霧化すべき液体媒体によって、生成物の後処理のためのさらなる処理ステップを必要とすることなく、単一のプラントで製造できることである。

【0032】

噴霧乾燥された物質、ここではマンニトールの特に良好なDC（直接圧縮direct compression）特性を得るためには、噴霧乾燥工程で形成される個々の粒子を凝集させるのが有利である。この目的で噴霧タワーは、流動床の上に配置される本発明の噴霧乾燥ユニット（B）の上方に垂直に配置してある。

【0033】

高温のマンニトールの水溶液は、熱水（7）によって加熱される1つまたは複数の2成分ノズル（5）、（6）を介して霧化される。生成される噴霧ジェットは、このノズルの回りに配設されたマンニトール粉末再循環システム（9）と高温ガス流（4）によって囲まれている。固形物が噴霧ジェット内で結晶化し、凝集物を形成し、流動床に吸収される。空気導入チャンバ（1）からの高温空気が、流動床を通過して流れて、凝集物を流動化する。流動床の底は、コニダプレートであり、これによって、固形物を排出方向に確実に移送すると共に、規定された流動床内での滞留時間を固形物に与える。処理装置内の生成物の滞留時間は、床の深さ、噴霧量および再循環量によって制御することができる。固形物は、直列に連結された複数の空気導入チャンバ（1）を介して移送されて、残留水分含有率0.3%未満まで乾燥される。この乾燥工程は、生成物の過熱を防ぐために、ある温度プロファイルを与えた流動床の全長を使って行われる。

【0034】

湿気を含み、かつダストを含む流動化空気は、ダイナミックフィルタ（G）を介して清浄化されて、廃棄空気チャンバ（2）を介して排出される。ダイナミックフィルタは、圧縮空気のパルスを用いて定期的に清浄化される。清浄化されたダストは、噴霧ゾーンからの

10

20

30

40

50

噴霧と結合し、固形物が壁に付着したり焼き付いたりするのを防止する。

乾燥した固形物は、2重振り子フラップ（F）またはその他の排出システムを介して、再循環用の計量システム（D）内に落下する。排出された生成物は、任意選択で分級システムを介して、さらに処理することができる。形成された過大寸法粒子（および過小寸法粒子）は、粉末再循環システム（9）の上方のファン（E）内で粉碎し、過小寸法粒子、すなわち粒径が $75\mu\text{m}$ 未満、特に $40\mu\text{m}$ 未満のダスト形態のマニトール粉末と共に、噴霧乾燥装置中に再循環させることができる。

【0035】

最終生成物（8）として、副流が取出口から排出される。生成物は、篩を通して分級し、過大寸法粒子または残留材料、すなわち粗大粉末成分を、粉碎ファン（9A）の吸引側を介して再循環させ、粉碎し、かつ処理に戻すことが可能である。これによって、とりわけ生成物の損失を最小化することができる。

噴霧乾燥ユニットのファン（E）は、再循環させようとする生成物の移送（固形物の圧力側（9B）への導入）と、再循環された粉末材料の微粉碎ユニット（固形物の吸引側（9A）への導入）との両方の役割を果たす。2つの固形物の副流は、例えばスターバルブ（10A、10B）の回転速度を介して制御することができる。復帰ライン（9）から再循環された粉末材料は、前述のように、対応する媒体液体（マニトール溶液）、噴霧空気（6）、高温空気（4）と特別設計の噴霧乾燥ノズルを介して混合される。

【0036】

送気は、処理装置の生成物排出ゾーンから、ファン（E）に供給される。この方法によって、微細なダスト（ $<15\mu\text{m}$ ）が生成物から同時に除去される（空圧分級）。同時に、この微細ダストの除去は、微細ダストを除去したこの生成物を使用することによってより大きなタブレット硬度が達成できるという効果がある。

副流9Bの場合には、任意選択で、過大寸法粒子（残留材料）を、工程の制御を改善するためにスターバルブ10B後に、篩にかけて再循環システムから取り出す。これらの過大寸法粒子（残留材料）は、吸引側で粉碎ファン（E）または別の微粉碎機械中に導入し、粉碎して処理工程に戻してもよい。

【0037】

前述のように、凝集物の品質、すなわち生成物の品質を、濃度、噴霧圧力、温度、噴霧量、再循環粉末量、主空気量、ダスト抽出、床深さ、その他のプラントパラメータを介して制御することができる。流動床上方における噴霧ノズルの高さの低下〔（B）→（C）〕によって、粒子構造を凝集物（ベリー（berry）構造）から顆粒（オニオン（onion）構造）へと変換することが可能となる。ノズルを可能な限り低い位置に配設（造粒ノズル（C））することで、充填ポート（3）を介して粉末再循環（9）を行うことができる。直接圧縮用の生成物を連続的に得るために、粒子構造および修飾、粒径分布、水分含有率、密度などを監視しなくてはならない。圧縮用の最良の製品は、マニトールが微細な針状構造で結晶化する場合に得られることがわかっている。

【0038】

その他のマニトール修飾によってマニトール粉末が汚染されると、圧縮特性が悪化する。特に、 α -マニトールは圧縮性、達成可能なタブレットの硬度値およびタブレットの表面品質に悪影響を及ぼすことがわかっている。本発明による方法によって製造された生成物においては、 β 修飾の含有率が重量で95%、特に98%を超えるマニトール中に、上記の α -マニトールは検出されない。

【0039】

実験によると、一定の良好な圧縮特性を有する純粋の β -マニトールを得るためには、噴霧乾燥工程の設定パラメータを維持、監視する必要があることがわかった。

本発明によれば、純度 $>90\%$ 、特に好ましくは純度 $>95\%$ 、さらに好ましくは純度 $>98\%$ のD-マニトールの出発原料を用いるのが好ましい。この出発原料は、40~50%の水溶液の形態で利用され、60~95℃の範囲の温度で、プラント中に霧化される。この溶液は、霧化の以前に、好ましくは70~85℃、特に好ましくは75から80℃

の範囲に加熱するのが好ましい。

【0040】

本発明によれば、異なるマンニトール濃度を有する溶液を、プラントの異なる位置において利用することが可能である。これによって、流動床の上方の、生成物の排出の方向にある噴射ノズルに、流動床の始端に位置する噴射ノズルよりも高いマンニトール濃度の溶液を充填するのが適切であることが証明された。したがって重量で60%のマンニトール濃度を有する溶液を、流動床の端部で使用するが、これに対して粉末再循環の2成分ノズルは、好ましくは約40～50%水溶液で作動させるのが好ましい。このようにして、生成物特性に、所望の意味で影響を与えることが可能であり、この工程において正確にプラントパラメータを観察することが必要である。

10

【0041】

噴霧圧力、液量、粉末再循環量、高温空気流および高温空気温度のパラメータの変更によって、50から1000 μm の間に粒径を特定して設定することができる。

本発明によれば使用するプラントのパラメータは、均一な生成物を得るために以下のように設定する必要があることがわかった。

2成分ノズルの噴霧圧力は、2～4バールの範囲、好ましくは2.5～3.5バールの範囲に設定する必要がある。

2成分ノズルに供給される高温ガスの量は、約1.5から3 $\text{m}^3 / (\text{溶液 kg} \cdot \text{h})$ が約80～110℃の温度で移送されるように調節する必要がある。比較的低い温度を使用する場合には、高温ガスの供給量が比較的高いときに、良好な生成物品質が得られることがわかってい

20

る。本発明によれば粉末再循環は、固形物の再循環は固形物量が、0.2～2.0 $\text{kg} / (\text{溶液 kg} \cdot \text{h})$ の範囲で、好ましくは0.5～1.5 $\text{kg} / (\text{溶液 kg} \cdot \text{h})$ の範囲で実行するように設定することが必要である。この工程は、固形物再循環が0.5～1.0 $\text{kg} / (\text{溶液 kg} \cdot \text{h})$ の範囲であるときに最も好適である。

【0042】

工程を実行するために、予熱された空気をプラントに供給する必要がある。このプラントに供給された空気が45～120℃の範囲の温度に予熱されている場合に、良好な結果が得られる。本発明による工程においては、給気が、65～110℃の範囲の温度であるのが好ましい。良好な圧縮特性を有する β -マンニトールの形成に対して、給気の温度が70～110℃の範囲にあるのが特に好適である。本発明によれば、供給される給気量は、時間当たり1000～2000 m^3 / m^2 、特に時間当たり1200～1700 m^3 / m^2 をプラントに供給するように調節する必要がある。

30

【0043】

その他のパラメータセットと組み合わせて、プラントの空気流が、廃棄空気温度が30～50℃の範囲になるように設定される場合に、好適な工程条件となる。

工程条件を、流動床に位置する粉末量が、床面積に対して50～150 kg / m^2 の量に設定されるように調節するのが好ましいことがさらにわかった。粉末量が、床面積に対して80～120 kg / m^2 の範囲である場合に特に好適である。

具体的には選択された粒径を有する粉末を特定して再循環させることによって、工程を制御することが可能であることがわかった。

40

【0044】

プラントの図からわかるように、粉末再循環は、流動床からの粉末を取り出すことと、仕上げ、すなわち結果的に得られた生成物の篩い分けおよびパッケージングによる粒径の均質化中に形成される非常に微細に分割された粉末成分を再循環させることの、両方によって実行することができる。

再循環に先立って、比較的大きな粒子断面を有する粉末を噴霧乾燥ユニットのファン(E)内で微粉碎することも可能である。前述のように、粉末流は、スターバルブ(10A、10B)の回転速度を調整することによって制御することができる。再循環させようとする粉末を、再循環前に所望の粒径に粉碎するために、スターバルブ10A(B)の回転速

50

度は、ファンを介して粉碎と共に再循環が行われるように設定する必要がある。

【0045】

実験によると、ファン（E）で粉碎された再循環粉末の平均粒径が75 μm 未満であれば、 β -マンニトール形成の方向に平衡を移動させることができることがわかった。再循環粉末の平均粒径が40 μm 未満の場合に、 β -マンニトールが特に好適に形成される。意外なことに、粒径が20 μm 未満の粉末を再循環させることによって、 β 成分の割合が90%を超えるマンニトール粉末が得られることがわかった。さらに意外なことに、具体的には処理装置の生成物排出ゾーンで形成されて、通常は生成物から除去される、いわゆるダスト成分の再循環によって、特に β 成分の割合の高い均一な生成物ができることがわかった。ダスト成分の平均粒径は、約1~20 μm の範囲、特に3から15 μm の範囲にある。さらに、再循環されたダストは、処理装置の噴霧ゾーンを安定動作させることがわかった。

【0046】

ファン（E）における粉碎は、これらの粒径は特別な努力によってのみ得られるので、プラントのライン（9A）で形成される、粉末計量装置からの「ダスト形態」の生成物成分は、スターバルブ10Aの回転速度を粉碎によって制御することによって、特に工程の開始部において、噴霧乾燥部に再循環させるのが好ましい。同時にスターバルブ10Bの回転速度を減少させることによって、粗大マンニトール成分の再循環が低減される。意外にも、純度が95%を超える β -マンニトールを形成する方向の平衡に達した後に、ファン内で75 μm 未満の粒径に粉碎された粉末が同様に再循環される場合には、工程を安定して継続することができることがわかった。

【0047】

このようにして、意外にも、スターバルブ10Aおよび10Bの回転速度の適切な調節によって形成された「ダスト成分」を排他的に再循環させることによって、噴霧乾燥工程を、 β -マンニトールのみが形成されるように設定することが可能である。形成されたマンニトール粉末の比較的粗粒分（いわゆる過大寸法粒子）は、その後に平衡を移動させる危険なしに、工程に再循環させることができる。これは、長期間運転における特に微細分割された噴霧ミストが壁面に凝着するのを避けることができ、工程の中断を防止することができる。これは、長期運転において微細に分割された噴霧ミストが、プラントの壁に凝着することを回避して、工程の中断を防止することができる利点がある。

【0048】

工程パラメータを適切に選択することによって、 β -マンニトールの含有率が90%を超える生成物の製造が可能になる。製造される生成物品質を連続的に監視することによって、その割合を、 β 修飾の含有率が95%を超えるまでに容易に増大させることができる。

【0049】

特に、上記のプラントパラメータが、最適値に設定されて、他の工程パラメータが監視される場合には、本発明による方法によって得られる生成物は、以下の特性を有するマンニトールである。

- 直接圧縮用マンニトール
 - β -マンニトールの純度 > 98%
 - かさ密度 350~500 g/l
 - 残留水分含有率 < 0.3%
 - 粒子分布： $X_{50} = 200 \mu\text{m}$: < 10% < 53 μm + < 15% > 500 μm
 - $X_{50} = 300 \mu\text{m}$: < 10% < 100 μm + < 10% > 850 μm
 - $X_{50} = 450 \mu\text{m}$: < 5% < 100 μm + < 10% > 850 μm
- マンニトールの様々な修飾は非常に類似しているために、通常分析において測定される融点に基づいてDSC内で区別することができない。同定は、例えばX線またはNIRSによってのみ可能である。

【0050】

しかし、最終の生成物で得られるタブレット硬度値によって、市販生成物と重大な差異が

あることが明らかである。微粉状マンニトール内の比較的高い β 修飾の含有率を有する市販の製品と比較して、本発明に従って製造された β -マンニトールにおいては、45～70%高い硬度値を有するタブレットが得られる。

本発明をさらに理解するための説明として、記載した噴霧乾燥プラントの一般フローチャート（図1）を次に示し、それと共に本発明の権利保護の範囲にある実施例を示す。但し、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0051】

【発明の実施の形態】

明細書に記載し、フローチャートで示した構成要素を参照すれば、当業者であれば、市販の個々の構成要素を選択することによって本方法を実行するための適当なプラントを製造することは、容易に可能である。当業者に対しては言うまでもないことであるが、上記の本発明の方法におけるパラメータを調整かつ変更することのできる、追加の電気および機械的制御ユニットを、プラントの運転用に実装する必要がある。

以下に示す様々な等級のDC β -マンニトールの製造についての実施例は、本発明をより詳細に説明するのに役立つものである。

【0052】

実施例1

平均粒径 $X_{50} = 200 \mu\text{m}$ のDC β -マンニトールの製造

製造には、噴霧乾燥プラントに、約 70 kg/m^2 の β -マンニトールを床として充填する。（この初期に導入する床は、できる限り所望の生成物特性を有することが必要である。利用可能な床材料が、その他の特性を有する場合には、プラントは、平衡が所望の方向に移動するまでは、緩やかな条件で始動しなくてはならない。）

【0053】

プラントは、約 70°C の温度で、流動化および給気として $1200 \text{ m}^3/\text{m}^2 \text{ h}$ で運転される（プラントの始動の前に、プラント内に十分なダストがあることを確認する必要がある。ダストは、粉末計量装置（D）、吸引側再循環システム（9A）および計量装置（10A）を経由し、ファン（E）を用いて、かつ通過して生成し、プラントに吹き込むことができる。）十分なダストがプラント内に存在するときには、再循環の計量（10A）を低減し、マンニトール溶液の霧化を開始する。霧化された溶液は、濃度が約40%であり、温度が約 75°C である。約3バールの噴霧圧力（噴霧媒体は空気）において、プラント内で約 $45 \text{ kg/m}^2 \text{ h}$ の溶液が霧化される。約 $0.5 \text{ kg}/(\text{溶液 kg} \cdot \text{h})$ の固形物が、粉末計量装置（D）を経由する再循環システム（9、10）を介して噴霧ゾーンに再循環される。スターホイール（10A、10B）は、十分な量の生成物（9A、10A）がファン（E）内で常に粉碎され、未粉碎の生成物（9B、10B）と共にプラント内に返送されるように設定される。

【0054】

プラント内の水の蒸発によって、床温度として約 $35 \sim 40^\circ\text{C}$ の平衡が形成される。廃棄空気温度は約 $30 \sim 33^\circ\text{C}$ である。（廃棄空気ができる限り飽和していることを保証する必要がある（相対湿度で約80～90%）。これは工程の効率およびマンニトールの結晶化過程に対して有利である。）このようにして、最良の結晶構造と最高純度のマンニトールの β 修飾が得られる。ファン（E）がその給気を生成物排出ゾーンから取り入れ、かつ排出される生成物が空気圧分級のためにダストがないために、直接圧縮に優れた特性を有する β -マンニトールが、生成物排出口（8）で得られる。所望の粒径分布を有するDC β -マンニトールを得るために、排出バルブ（F）の後、すなわち生成物取出口（8）および粉末計量装置（D）の以前で、篩にかけてもよい。再循環させようとする（9B、10B）生成物から過大寸法粒子を篩い分けることは、これらが噴霧ゾーンに蓄積して流動床内で問題を発生させる可能性があるために、工程にとっても有利である。篩い分けされた過小寸法および過大寸法粒子は、ファン（E）の吸引側に供給し、粉碎して、他の再循環側副流（9A、10A、9B、10B）と共に、工程中に戻してもよい。このようにして、生成物損失を最少化すると共に、工程は、追加のダスト再循環（粉碎された生成物

）を通じてより安定に進行する。

【0055】

実施例 2

平均粒径 $X_{50} = 300 \mu\text{m}$ を有する DC β - マンニトールの製造

実施例 1 で記載したように、製造時には、噴霧乾燥ユニットに約 $100 \text{ kg} / \text{m}^2$ の β - マンニトールを床として充填し、始動させる。

【0056】

プラントは約 85°C で、流動化および給気として $1500 \text{ m}^3 / \text{m}^2 \text{ h}$ で運転される。霧化しようとするマンニトール溶液は、約 80°C の温度で、重量で約 45% の濃度である。約 3 バールの噴霧圧力で（噴霧媒体は空気）、約 $65 \text{ kg} / \text{m}^2 \text{ h}$ の溶液がプラント内で霧化される。スターホイール（10A、10B）は、十分な量の生成物（9A、10A）がファン（E）内で常に粉碎され、未粉碎の生成物（9B、10B）と共にプラント内に返送されるように、設定される。プラント内における水分の蒸発によって、約 40°C の床温度の平衡が形成される。廃棄空気温度は、約 $35 \sim 40^\circ\text{C}$ である。この廃棄空気は、できる限り確実に飽和させる必要がある（相対湿度が約 $80 \sim 89\%$ ）。再循環させようとする（9B、10B）生成物からの過大寸法粒子は、篩い分けするが、これはこれらが噴霧ゾーン内にさらに蓄積されて、流動床において問題を起こすためである。篩い分けされた過小寸法粒子および過大寸法粒子は、ファン（E）の吸引側に供給され、粉碎される。これらの粒子は、その他の再循環固形物の副流（9A、10A、9B、10B）と共に、工程中に再供給される。

【0057】

実施例 3

平均粒径 $X_{50} = 450 \mu\text{m}$ の DC β - マンニトールの製造

実施例 1 において述べたように製造時には、噴霧乾燥プラントには、約 $120 \text{ kg} / \text{m}^2$ の β - マンニトールを床として充填する。プラントは、約 100°C の温度で、流動化および給気は $1700 \text{ m}^3 / \text{m}^2 \text{ h}$ で運転される。

高温ガスは、噴霧ゾーンに約 $1.6 \text{ m}^3 / (\text{溶液} \text{ kg} \cdot \text{h})$ の量で供給される。これらのすべてのパラメータが設定されたとき、マンニトール溶液の霧化を開始できる。

【0058】

溶液は、約 90°C の温度において、重量で約 50% のマンニトール濃度を有する。噴霧圧力約 3.5 バールにおいて（噴霧媒体は空気）、約 $100 \text{ kg} / \text{m}^2 \text{ h}$ の溶液がプラント内で霧化される。約 $0.8 \sim 1.0 \text{ kg} / (\text{溶液} \text{ kg} \cdot \text{h})$ の固形物が、再循環システム（9、10）を介する粉末計量装置（D）を介して噴霧ゾーンに再循環される。スターホイール（10A、10B）は、十分な量の生成物（9A、10A）がファン（E）内で常に粉碎され、未粉碎の生成物（9B、10B）と共に、プラント内に返送されるように設定される。

【0059】

プラント内の水分の蒸発によって、約 $40 \sim 45^\circ\text{C}$ の床温度の平衡が形成される。廃棄空気の温度は約 $40 \sim 45^\circ\text{C}$ である。廃棄空気は、できる限り確実に飽和させる必要がある（相対湿度で約 $80 \sim 90\%$ ）。

再循環させようとする（9B、10B）生成物からの過大寸法粒子は、これらが噴霧ゾーンに蓄積されて、流動床に問題を生じるために、篩い分けする。篩い分けされた過大寸法および過小寸法粒子は、ファン（E）の吸引側に供給されて、粉碎される。これらは、その他の再循環された固形物の副流（9A、10A／9B、10B）と共に工程中に戻される。

【図面の簡単な説明】

【図 1】図 1 は、 β 修飾成分が 98% を超える生成物の、倍率 500 倍の SEM 写真である。

【図 2】本方法を実行するのに使用する噴霧乾燥プラントの一実施態様の全体フローチャートである。

10

20

30

40

50

【符号の説明】

- 1 空気導入チャンバ
- 2 加熱装置
- 3 充填口
- 4 高温給気
- 5 液体供給
- 6 噴霧空気
- 7 加熱媒体
- 8 生成物
- 9 粉末（9 A 微粉碎粉末（ダスト）、9 B粗粒粉末）
- 10 粉末再循環の調整用のスターバルブ（10 Aおよび10 B）
- A 流動床装置
- B 噴霧乾燥ユニット
- C 造粒ノズル
- D 粉末計量装置
- E 粉末再循環用ファン
- F バルブフラップ
- G ダイナミックフィルタ

10

【図 1】

図 1



【図 2】

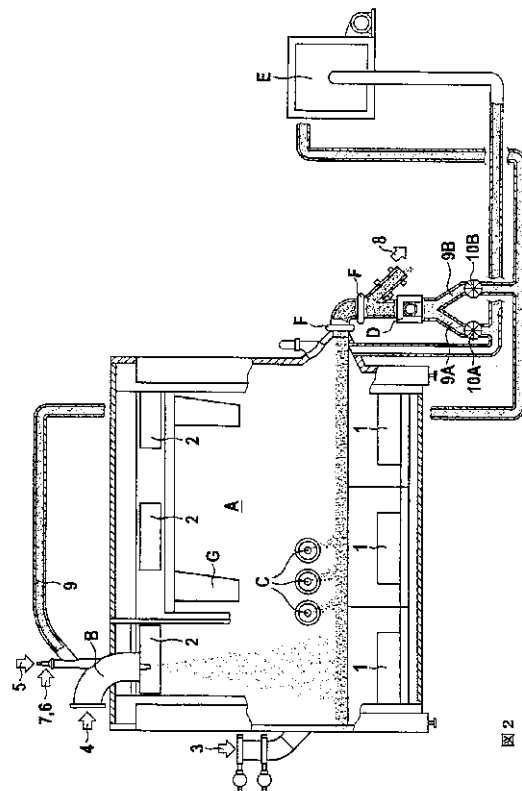


図 2

フロントページの続き

(72)発明者 マルティン・エルドマン

ドイツ連邦共和国 デー— 6 4 2 9 3 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 2
5 0

(72)発明者 ウォルター・ハム

ドイツ連邦共和国 デー— 6 4 2 9 3 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 2
5 0

Fターム(参考) 4D076 AA14 BA24 CD50 EA02Z EA12Z EA14Z EA16Z FA18 JA03

4G004 KA01

4H006 AA02 AD15 BB31 FE11 FG60