

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5761520号
(P5761520)

(45) 発行日 平成27年8月12日 (2015. 8. 12)

(24) 登録日 平成27年6月19日 (2015. 6. 19)

(51) Int. Cl.	F I
B 0 1 J 2/22 (2006. 01)	B 0 1 J 2/22
B 0 7 B 7/08 (2006. 01)	B 0 7 B 7/08
A 2 3 L 1/00 (2006. 01)	A 2 3 L 1/00 D
A 6 1 J 3/06 (2006. 01)	A 6 1 J 3/06 E

請求項の数 23 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2011-533938 (P2011-533938)	(73) 特許権者	511106020
(86) (22) 出願日	平成21年11月4日 (2009. 11. 4)		ポリバイオテック エスアールエル
(65) 公表番号	特表2012-507389 (P2012-507389A)		イタリア, アイ-00133 ローマ,
(43) 公表日	平成24年3月29日 (2012. 3. 29)		エディフィシオ ピーピー1, エスエ
(86) 国際出願番号	PCT/IT2009/000498		ヌシー, ヴィア デッラ リチエルカ
(87) 国際公開番号	W02010/052748		サイエンティフィカ
(87) 国際公開日	平成22年5月14日 (2010. 5. 14)	(74) 代理人	100107456
審査請求日	平成24年9月28日 (2012. 9. 28)		弁理士 池田 成人
(31) 優先権主張番号	RM2008A000596	(74) 代理人	100148596
(32) 優先日	平成20年11月5日 (2008. 11. 5)		弁理士 山口 和弘
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)	(74) 代理人	100123995
			弁理士 野田 雅一
		(72) 発明者	ポリティ, ジョヴァンニ
			イタリア, アイ-00040 アリッチ
			ャ ローマ, 43, ヴィア ローザ
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ガス流における乾式造粒

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

微粒子の圧縮を行うことが可能な圧縮チャンバ（3）を有する圧縮手段と、圧縮された前記微粒子から造粒を行うことが可能な造粒機（5）を有する造粒手段と、ガス流に微粒子を随伴させることによって、微粒子を許容可能な顆粒から分離するように適応された分別手段とを備える、粉体状バルクから顆粒を製造するための乾式造粒装置において、

前記ガス流が、圧縮チャンバ（3）の上側部分に配置された1つの開口部（4）から前記装置内に入り、造粒機（5）を通して分別デバイス（12）に引き込まれ、前記分別デバイス内で前記微粒子から前記良好な顆粒の分離が行われ、

前記分別デバイス（12）が、前記分別デバイスの上側部分においてパイプラインによってフィルタなしサイクロン（11）に接続され、前記分別デバイス（12）では、一連の弁または他の適切な手段（24A、24B）によって、前記良好な顆粒の収集時に前記良好な顆粒を放出するための前記分別デバイスの開口部から空気または他のガスが前記分別デバイス内に入らないようにしながら、前記良好な製造顆粒がビン（6）に収集される間に、前記微粒子が前記キャリアガス流に随伴され、供給ビンからの顆粒化される前記粉体状バルクとともに、フィルタなしサイクロン（11）に搬送され、

前記フィルタなしサイクロン（11）が、前記フィルタなしサイクロンの上側部分において、安全フィルタシステム（8A）を通して前記ガス流を生じさせる吸引ファン（15）に接続され、前記フィルタなしサイクロンでは、渦流が前記粉体状バルクおよび前記微粒子を下方にある拡張ビン（8）内に引き込み、前記安全フィルタシステムでは、粉体状

10

20

バルクに比べて非常に軽いガスから粉体状バルクの潜在的な残留物が除去され、

前記拡張ビン（８）の底部が、容器（１０）に接続され、前記容器から、圧縮される材料がフィーダボックスへ流れ落ち、前記フィーダボックスから、前記材料が前方に押し出されて、ロールが前記粉体状バルク及び前記微粒子をリボンに圧縮する前記圧縮チャンバ（３）に入り、

これによって、圧縮される前記粉体状バルク（１）、および再度圧縮される前記微粒子が、前記キャリアガス流と同じ流れ方向を有し、前記プロセス中に前記装置内に入るガスの全量が厳しく制御可能であることを特徴とする、乾式造粒装置。

【請求項２】

ガスが供給され、粉体状バルクから顆粒を製造するための乾式造粒装置であって、前記造粒デバイス（５）に、発振または回転ハンマーおよびふるいが設けられ、前記分別デバイス（１２）が、ガス分離機であって、底部にある開口部（２２）を通して前記ガス分離機を離れる前記許容可能な顆粒を、開口部（２１）を通して前記キャリアガス流により随伴される微粒子から分離するためのガス分離機である、請求項１に記載の乾式造粒装置。

10

【請求項３】

前記開口部（２１）の位置が、前記開口部（２１）から排気される前記ガス流の強度を制御するために変更可能である、請求項２に記載の乾式造粒装置。

【請求項４】

ガスが供給され、粉体状バルクから顆粒を製造するための乾式造粒装置であって、前記分別デバイス（１２）において、前記許容可能な顆粒が、重力作用により前記ビン（６）に流れ落ち、および／または、螺旋構造の助けを借りて輸送される、請求項１に記載の乾式造粒装置。

20

【請求項５】

ガスが供給され、粉体状バルクから顆粒を製造するための乾式造粒装置であって、前記拡張ビン（８）の容量が、前記サイクロン（１１）の容量の少なくとも５～１０倍であり、圧縮される塊が前記容器（１０）を離れたとき、前記ガス流が前記拡張ビン（８）の下方に配置された前記開口部から前記フィーダボックス内に入らないようにするために、前記拡張ビン（８）と前記容器（１０）との間の弁（９Ａ）と、前記容器（１０）と前記フィーダボックスとの間の弁（９Ｂ）とが交互に動作する、請求項１～４のいずれか一項に記載の乾式造粒装置。

30

【請求項６】

ガスが供給され、粉体状バルクから顆粒を製造するための乾式造粒装置であって、前記分別チャンバ内で起こる静電気現象を制御するために、前記分別チャンバ（１２）の周辺に電磁場が作られる、請求項１～５のいずれか一項に記載の乾式造粒装置。

【請求項７】

ガスが供給され、粉体状バルクから顆粒を製造するための乾式造粒装置であって、前記分別デバイス（１２）に、前記許容可能な顆粒の通路用の前記開口部（２２）から前記分別デバイスにガスが入らないようにするための手段が設けられる、請求項２に記載の乾式造粒装置。

【請求項８】

前記ガス流が、吸引ファンにより、または速度制御手段が設けられた送風機および吸引ファンの組み合わせにより方向付けられる、請求項１に記載の乾式造粒装置。

40

【請求項９】

前記ガスが、前記圧縮チャンバのゾーンに配置された開口部から前記システム内に入る空気、または窒素や他の不活性ガスである、請求項１に記載の乾式造粒装置。

【請求項１０】

前記ガスが、前記圧縮チャンバのゾーンに配置された開口部から前記システム内に入る、圧縮空気又は圧縮ガス、加熱空気又は加熱ガス、乾燥空気又は乾燥ガス、または加湿空気又は加湿ガスである、請求項１に記載の乾式造粒装置。

【請求項１１】

50

前記流入ガスの量が、前記ファン（１５）の回転速度によって制御されることを特徴とする、請求項１～１０のいずれか一項に記載の前記装置を通して粉体状バルクから顆粒を製造するための方法。

【請求項１２】

前記ファン（１５）の回転速度が、適切なガス量を一定に維持するために制御されることを特徴とする、請求項１～２、４、及び７～１０のいずれか一項に記載の前記装置を通して粉体状バルクから顆粒を製造するための方法。

【請求項１３】

前記開口部（２２）を通してキャリアガス流により随伴された材料の量が、前記分別デバイス（１２）の電磁場の強度を変動させながら制御されることを特徴とする、請求項２又は７に記載の前記装置を通して粉体状バルクから顆粒を製造するための方法。

【請求項１４】

前記顆粒の分離が、前記分別デバイス（１２）の軸線に沿った前記開口部（２１）の位置に依存することを特徴とする、請求項２又は３に記載の前記装置を通して粉体状バルクから顆粒を製造するための方法。

【請求項１５】

許容可能な顆粒から微粒子を分離するために適切な接続された、圧縮手段、造粒手段、及び分別手段を通して圧縮、顆粒化、および分別を行うステップを含む、ガス流に入った粉体状バルクから顆粒を継続的に製造するための乾式造粒方法において、

前記圧縮手段は、前記圧縮を行うステップにおいて前記粉体状バルクをリボンに圧縮し、前記造粒手段は、前記顆粒化を行うステップにおいて前記リボンを顆粒と微粒子に破碎し、前記分別手段は、前記分別を行うステップにおいて前記微粒子を前記顆粒から分離し、

前記方法は、前記圧縮手段の最上部のガス入口にガスを流すステップと、前記分別手段において拒絶された前記微粒子を、前記ガス流によって、前記分別手段から、前記圧縮手段の最上部の前記ガス入口以外の前記圧縮手段の開口部を介して前記圧縮手段の内部に運ぶステップとを備え、前記圧縮手段を通る前記ガスの方向が、前記圧縮手段を通して流れる前記粉体状バルクのものと同じであり、前記造粒手段及び前記分別手段を通る前記ガスの方向が、前記造粒手段及び前記分別手段を通して流れる前記微粒子のものと同じであることを特徴とする、方法。

【請求項１６】

前記ガスが、空気、または窒素や他の不活性ガスである、請求項１５に記載の方法。

【請求項１７】

前記ガスが、供給される圧縮空気又は圧縮ガス、加熱空気又は加熱ガス、乾燥空気又は乾燥ガス、または加湿空気又は加湿ガスである、請求項１５に記載の方法。

【請求項１８】

前記ガス流が、前記圧縮手段及び前記造粒手段に存在することを特徴とする、請求項１５に記載の方法。

【請求項１９】

前記分別手段において拒絶された前記微粒子が、再度圧縮されるために前記分別手段から拡張ビン付きのフィルタなしサイクロンを介して前記圧縮手段の内部まで前記ガス流により運ばれ、

前記圧縮手段、造粒手段、及び分別手段内を流れるガスの量を制御するために、前記拡張ビン付きの前記フィルタなしサイクロンと、前記拡張ビンと前記圧縮手段との間に設けられた、交互に動作するように構成された一連の２つの弁との組み合わせが、前記ガスを前記粉体状バルクと分離するために使用されることを特徴とする、請求項１８に記載の方法。

【請求項２０】

前記分別手段内を流れる前記ガスが、前記微粒子から前記顆粒を分離するために使用される、請求項１９に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記分別手段を通じたシステムの外側からのガスの流入が、制御され、または完全に回避される、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

圧縮される前記粉体状バルクが、パイプラインを介して前記分別手段に接続された供給ビンから前記拡張ビン付きの前記フィルタなしサイクロンへ、次いで、圧縮されるためにフィーダボックスを介して前記圧縮手段の圧縮チャンバへ空気圧で運ばれる、請求項 1 9 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

水への崩壊性、および／または、製造された顆粒の錠剤化への圧縮性は、前記圧縮手段、造粒手段、及び分別手段内を流れる前記微粒子に影響を与える摩擦電気効果に関係し、それにより、前記微粒子のそのような摩擦電気効果が、前記圧縮手段、造粒手段、及び分別手段内を流れる前記ガスの量を増加又は減少させることによって、及び、前記圧縮手段、造粒手段、及び分別手段のいくつかの部分の外側に位置する一つ又は複数の電磁デバイスを使用することによって、増大又は制限されうることが達成されることを特徴とする、請求項 1 5 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、適切に誘導されたガス流を利用して、基本的に乾燥した環境において顆粒を製造するための方法および装置に関する。特に、本発明は、錠剤の重要な品質（特に、崩壊性および溶出性）を向上し制御するために有効に使用可能な顆粒の製造に関する。

20

【0 0 0 2】

本発明において提案されるシステムは、これまで特に製薬目的（錠剤への圧縮やカプセル充填に使用する顆粒の調製、別々に処理される A P I ／賦形剤の物理的特性の改良、または単純にある特定の製薬処方に関する問題を解決する目的）として開発されてきたが、化学工業や食品産業においても使用されうる（特に、栄養補助製品、食品、懸濁液、溶液などのための顆粒の調製）。

【0 0 0 3】

本明細書では、主に、錠剤に圧縮される顆粒を調製するための、製薬産業における本発明の使用について考慮する。

30

【背景技術】

【0 0 0 4】

当該技術分野において知られているように、均一の許容可能な錠剤を得るために、錠剤化されるバルクは均質でなければならず、錠剤化プロセス中に分離せず、さらに、良好な流動性を備えたものでなければならない。これが、造粒が使用される最も一般的な理由である。

【0 0 0 5】

A P I の品質および使用する賦形剤に応じて、造粒は、錠剤化されるバルクすべて（一般に、個別に添加する必要がある潤滑剤を除く）、または調合物に使用されている材料の一部のみに関係する。

40

【0 0 0 6】

近年、最も使用されている造粒システムは、いわゆる、湿式造粒である。

【0 0 0 7】

湿式造粒（例えば、流動層造粒や高せん断ミキサでの造粒）では、水および／またはアルコールを使用し、（特に、古くは）メタノール、イソプロパノール、塩化メチレンなどの物質を使用する必要がある。

【0 0 0 8】

湿式造粒の結果は、ダストおよびバルクサイズの縮小、顆粒の流動性、バルクの均質性の点で非常に良好である場合が多かった（そして現在でもそうである）。時にはバルクを

50

錠剤にする圧縮性も、湿式造粒技術のおかげで非常に改善されてきた。

【0009】

しかしながら、いくつかの湿式プロセスの安定性の問題（プロセスの検証が困難であることをも意味する）、および錠剤の品質の問題（有効期間、硬度、崩壊時間など）を含む深刻な問題が明らかになった。これはまた、顆粒化されたバルクの最終的な含水量が、非顆粒化バルクの全含水量と異なる場合が多いことも理由として挙げられる。さらに、小さなバッチ（パイロットバッチ）の結果（顆粒の品質、すなわち、流動性、均質性、多孔性、および粒度分布）は、生産バッチの結果と異なる場合が多い。これは、造粒結果に影響を及ぼすパラメータの数により、湿式造粒プロセスの拡大化が非常に困難であるということから生じる。

10

【0010】

前もって造粒せずに乾燥バルク（すなわち、API および賦形剤）を錠剤に圧縮可能な錠剤製剤は、製薬産業の目標および課題である。実際、このようないわゆる直接圧縮プロセスは、理論的には、最良の方法である（特に、経済的理由で）。しかしながら、直接圧縮は、多くの場合APIが非常に小さい低流動性の粒子からなるのに対して、賦形剤が高流動性のものである場合は特に、多くのプロセスに適用できない。この事実により、錠剤化段階で分離が生じうる。

【0011】

直接圧縮による取扱いが不可能または困難である場合、乾式造粒が有効な代替法となる。

20

【0012】

乾式造粒プロセスは、当該技術分野において、顆粒化される粉体を（必要に応じて）最初に混合した後、例えば、ロール圧縮の場合、2つの回転ロールの間に粉末を通して高密度化する方法として述べられる。次に、このような圧縮から得られたリボンまたはフレークが、フレーク破砕機および／またはふるい造粒機により顆粒に破砕される。

【0013】

圧縮ローラや他の高密度化デバイスへの均質供給、ふるい造粒機でのダストの形成の回避、均一なリボン形成のための圧縮力の制御、過圧縮（錠剤の溶出速度にも悪影響を及ぼしうる）の回避などを目的として、多数のデバイスが作製されてきた。それにもかかわらず、標準的な乾式造粒（例えば、ロール圧縮）の結果として、製造された顆粒状のバルクは、一般に、ふるい造粒機のふるい目の開きサイズに応じた大きな顆粒（直径1～2mm）と、非常に小さな（直径数マイクロメートルの）軽粒子とともに時として高密度な顆粒とが同時に存在するため均質ではない。この事実は、フレーク破砕および／または顆粒化プロセスを経る上でほとんど当然の結果であり、材料の流動性が低下し、および錠剤化段階中にバルクの分離（すなわち、より高密度の顆粒が、低密度のものより速く流れる）が生じ、錠剤の均一性が低下するため、結果的に完成バッチが不合格になる。

30

【0014】

当該技術分野における乾式造粒に関する上述した問題を解消するために、小粒子／微粒子、および時には、標準的なロール圧縮システム（すなわち、圧縮機およびふるい造粒機）で製造される最大粒子を、振動スクリーンを用いて残りの顆粒から機械的に分離（separate）する技術的デバイスもいくつか知られている。この分離プロセスは、一般に、複雑であり（大きなサイズのふるいが一般に必要とされる）、音が大きく、問題が多い。実際、スクリーン分離機（separator）において、例えば、直径500μm未満のふるい目の開きを使用することは、非常に困難である。これは、よく知られている物理現象により、顆粒状の材料に、（ある程度、材料に依存するが）付着傾向があることで、ふるい目の開きが詰まり、全プロセスの阻止または製造されたバルク品質を悪化させる場合が多い。

40

【0015】

振動スクリーンの一例は、米国特許出願公開第20030187167号（図1Aを参照）に示されているものである。

50

【0016】

図から明らかなように、過大粒子および微粒子が、再度、圧縮され乾式顆粒化されるように収集および輸送される。製造物（すなわち、過大粒子および微粒子からの良好な粒子）を分離するために、振動が必要となる。このプロセスは、新しい材料が、再利用される粒子に継続的に添加される場合、かつふるい目の開きが塞がれていなければ、継続的でありうる。図1Aの再利用システムは、機械的な水平方向および垂直方向のねじを含む。

【発明の概要】

【0017】

振動スクリーン分離機を使用する代わりに、ガス流を用いて許容可能な顆粒から微細なダスト粒子を分離できる。

10

【0018】

この分離の1つの例は、国際公開第99/11261号に開示されており、ここで、空気ジェットシステムが装備されたMinox MTS 1 200タイプのふるいが使用されている。空気は、ふるいの下に水平方向に固定された回転多孔ブレードから上向きに逃げる。この作用によって、微粒子は、粗粒子から吹き払われ、圧力下の作用によって、ふるいを通してレシーバへ下向きに吸い込まれる。

【0019】

このような種類の粒子分離は、ふるい造粒機の下にMinox装置を配置することによって、圧縮プロセスに適用されることができ、フレーク／リボンが顆粒状に破碎され、スクリーンにかけられる。この場合、ふるい造粒機のスクリーンの目の開きは、許容可能な粒子の最大寸法サイズを表す開口寸法を有するものでなければならない。この装置は、再度圧縮されるように空気圧で（すなわち、空気流を介して）または機械的に粒子を運ぶことによって、非常に小さな粒子が「再利用」可能でありながら、「許容可能な」顆粒を収集する。国際公開第99/11261号には、許容可能な粒子の最小サイズは、 $125\mu\text{m}$ で示されている。これは、Minox装置のスクリーンの目の開きが $125\mu\text{m}$ のサイズであることを意味する。粒子の最大サイズは、 $2.0\sim 1.0\text{mm}$ として示されている。国際公開第99/11261号に示されているように、上述したMinox装置に適用されるふるいは、アモキシシリン三水和物粉体の造粒をローラ圧縮機タイプのChilsonator 4L×10D（ロール直径： 25.4cm ）を用いて、適用ロール圧力 1100psi を行う場合、非常に大きな直径（ 120cm ）を有する。

20

30

【0020】

上述した空気分離の結果は、顆粒化される材料の品質および圧縮圧力に非常に関係するように思われる一方で、プロセス効率（すなわち、1時間当たりの生産量）は、スクリーンの目の開きの寸法、スクリーンの直径、スクリーンを通る空気量からも影響を受ける可能性がある。粘着性の材料の場合、および／または、スクリーンの目の開きが小さすぎる場合、および／またはスクリーンの直径が十分な大きさにない場合、および／または適用されたロール圧力が非常に小さい場合に、さまざまな問題が予測されうる。

【0021】

空気分離の別の例は、英国特許出願公開1567204号に示されており、ここでは、空気と混合されたダスト粒子が、円筒状の中空本体の誘導螺旋に接線方向に導入され、エアクションの円筒状表面の壁に沿って誘導される。微細材料は、放出パイプを介して軸方向に円筒状の中空本体から離れるのに対して、粗材料は、粗材料放出パイプに発生する（図1Bを参照）。図から明らかなように、英国特許出願公開第1567204号において、円筒状表面（4）には、流体流入パイプ（1）から分散チャンバ（2）を介して空気が誘導される放出開口（3）が備えられる。最終材料は、流動材料用の放出パイプ（8）を介して軸方向に円筒状の中空本体（5）から離れるのに対して、粗材料は、粗材料放出パイプ（9）に発生する。

40

【0022】

国際公開第2008/056021号においても、ガス流に微粒子を投入することで顆粒から微粒子を分離する乾式造粒方法が提供されている。このような特許出願によれば、

50

ガス流は、分別チャンバを通して方向付けられてもよく、少なくとも一部の微粒子を顆粒から分離する。次に、微粒子は、すぐに再処理するためにシステムに戻されてもよく、または、後で再処理するために容器内に置かれていてもよい。国際公開第2008/056021号に記載されている分別チャンバは、ガス流を分別手段に誘導する手段と、動作中の圧縮塊を置くための手段と、例えば、再処理するために、ガス流に含まれる除去された微粒子を分別手段から誘導するための手段とを備えてもよい。同特許出願に提示されている図面の1つは、本出願の図1Cに提示されているものであり、微粒子からの顆粒の分離は、開口および誘導螺旋が装備された円筒状表面(401)で生じる。材料は、開口から導入され(405)、微粒子は、開口(409)から流出し、顆粒は、放出パイプを介してチャンバを出る(407)。空気が、開口から流入し(406)、開口からチャンバを出る(408)。同特許出願において説明されているように、「ふるいの格子サイズに依存する代わりに、本発明の分別デバイスは、移動中の圧縮塊から微粒子を運ぶガス流の能力に依存する。許容可能な顆粒サイズの決定は、ガス流の力に対して重力と(他の力、例えば、機械的な力および遠心力とともに)均衡することによって達成される。」このような分離システムにおいて、ガス流の流れ方向は、圧縮塊の流れ方向に反した成分を有するものでなければならない。

10

【0023】

ガス分離機が使用される乾式造粒プロセスにおいて得られる顆粒の品質は、一般に、流動性の面と製造されたバルクの均質性の面で良好であるとされる。特に、国際公開第99/11261号において、他の利点の中でも、「主要薬物粒子への剤形の崩壊が可能なこと、次に、結合剤が使用されないために高い溶出速度を可能にする」プロセスが提示されている。国際公開第2008/056021号において、顆粒の多孔性(主として低圧縮圧力を用いて得られる)が、錠剤の崩壊性および引張強度にとって非常に関連した重要性を有するものとされるプロセスが提示されている。同じ国際公開第2008/056021号において、(第23頁第4～6行目において)同特許出願は、「以下の特性、すなわち、高引張強度、高薬物負荷、少量の潤滑剤、迅速な崩壊時間、保管期間への不感受のうち少なくとも2つまたは3つを有してもよい」錠剤を提供することが主張されている。

20

【0024】

同じ国際公開第2008/056021号によれば、本発明のプロセスの製品は、顆粒の拡大の最終的な影響とともに、摩擦電気現象による影響を受ける。国際公開第2008/056021号において、このような凝集現象は、分別デバイスにおいて起こるとされ、キャリアガスが許容顆粒の流れとは異なる方向に流れるという事実による(国際公開第2008/056021号、第42頁第19～24行、第43頁第21～22行、および第44頁第1～2行)。

30

【0025】

先行技術において、良好な流動性、良好な多孔性、およびいくつかの特定の場合において、より大きなサイズの顆粒を得るために、乾式造粒システム(例えば、上述した国際公開第99/11261号および同第2008/056021号に記載)においてガスが使用される場合、使用されるガスの量は、処理される材料の密度およびシステムの構造(例えば、ふるいの寸法、圧縮力、造粒機の効率など)に主として関係する以下のパラメータにより調整されなければならないことは明らかである。上述した空気分離機システムにおいて使用されるガスの要求量は、いくつかの実験後、造粒において使用されるすべての他のパラメータ、例えば、顆粒密度やシステム効率などを考慮しながら、「事後に」選択されなければならないことは明らかである。使用するガスの量のあらゆる変動は、例えば、顆粒状バルクの均質性、顆粒の多孔性、すべてのシステムの効率、およびバルクの流動性などの結果を伴って、造粒システムの均衡不足を生じる可能性がある。この理由から、実際に既知の先行技術に提示された乾式造粒方法の中に、「事前に」選択されるパラメータ、すなわち、他の造粒パラメータの選択が依存する最も重要なパラメータとして造粒プロセスで使用されるガス量を規定しているものはない。

40

【0026】

50

先行技術において、主として、顆粒状バルクの均質性、顆粒の多孔性、全システムの効率、バルクの流動性を保証する造粒結果を得るという目的のためだけに、ガス流の方向も考慮に入れられる。

【0027】

粉体状バルクを運ぶガス流に関係する現象（例えば、摩擦帯電現象）は、主として、爆発の危険性や、帯電した顆粒の潜在的な発生（製造物の流動性に悪影響を及ぼしうる）を回避する明白な必要性により、一般に、好ましくない事態として見なされている。国際公開第2008/056021号に示されているように、いずれにせよ、摩擦帯電は、顆粒の拡大（enlargement）を高めうる。

【0028】

本発明者によれば、粉体状バルクを運ぶガス流に関係する現象は、特に、顆粒および錠剤の崩壊性および錠剤の生物学的利用性の観点から、顆粒の最終品質に多くの好ましい影響を与えうる。このような好ましい影響は、革新的な造粒システムを用いて得られ、ガスの品質および方向は厳密に制御され、システムにおいて非常に重要なパラメータとして見なされる。本発明におけるガス流の重要性により、本出願人は、この革新的な造粒システムを「空力造粒システム」として規定しうる。

【0029】

国際公開第2008/056021号に教示されていることとは本質的に対照的に、本発明によれば、摩擦電気効果による顆粒の拡大は、分別デバイスにのみ、または特に分別デバイスに関わるのではなく、キャリアガスが許容顆粒の流れとは異なる方向に流れるということに本質的に依存しない。本発明者は、このような顆粒の拡大が、ガスに接した状態にある装置のあらゆる部品において潜在的に関わるものであり、乾式造粒プロセスの終了後、製造されたバルクが混合されるときに最終状態に及ぶと考えている。また、本発明によれば、摩擦電気効果は、電磁場を利用すれば、必要に応じて制御可能である。

【0030】

また、国際公開第2008/056021号に教示されていることと基本的に異なるが、本発明によれば、顆粒の多孔性は、圧縮チャンバに入る粉体が帯電されるということから高められる。これは、標準的なプロセスに必要なものより少し高く圧縮圧力が調整されていても、造粒ステージで多孔性顆粒を作るのに適したリボンを生じさせうるということを意味する。

【0031】

顆粒の多孔性は、国際公開第2008/056021号に必要とされるものとは対照的に、本発明に適合した装置において、ガス流が圧縮チャンバにも、造粒機デバイスにも入るという事実からも高められる。

【0032】

本発明によれば、本発明に適合した製造方法において得られるバルクから作られた、製造された顆粒および錠剤の多くの重要な品質は、造粒ステージにおいて使用されるガスの品質に直接関係する。このような品質は、主として、水への顆粒の崩壊性、錠剤の硬度、および錠剤の生物学的利用性にも関連する。

【0033】

本発明により、粉体状バルクから顆粒を作るために、ガス流の影響下で動作する乾式造粒方法および装置が提供される。製造された顆粒は、品質が、プロセスにおいて使用されるガス流の方向および量に直接関係することを特徴とする。本発明では、製造装置のすべての部品においてガスの流れ（量および方向）を制御するのに必要な技術についても記載する。

【0034】

本発明者は、バルクを空気圧で運び、顆粒から「ダスト」粒子や小さな粒子を分離するためにキャリアガスも使用する乾式造粒プロセス（例えば、国際公開第99/11261号、英国特許出願公開1567204号、国際公開第2008/056021号）において、ガス流の方向および量は、特に、結果の均質性、安定性、および再現性の観点で、製

10

20

30

40

50

品の最終品質に対して非常に高い重要度を有することを発見した。このように、錠剤化ステージで、バルクは、プロセス中に使用されたガスの量およびガスの流れの方向に、結果の良し悪し（錠剤の硬度、崩壊性、破碎性、生物学的利用性など）が左右されうる。

【0035】

本発明によれば、標準的な乾式造粒デバイス（例えば、ロール圧縮機および造粒機）および、好ましくは（非限定的に）、微粒子から顆粒を分離するためだけでなく、システムのほぼすべての部品内の材料を輸送し、製造されるバルクの最終品質の均質性および再現性を保証するためのキャリアとして使用される負性ガス流を用いて、基本的には、水または他の液体がない固体バルクを乾式造粒する方法が提供される。

【0036】

また、本発明により、粉体状バルクを輸送し、許容可能な顆粒から微細なダスト粒子を分離するために使用されるガス流が、一定の流れ、および造粒システム内を移動する粉体状バルクの方向と同じ方向を有する乾式造粒装置が提供される。

【0037】

本発明によれば、製造された顆粒の品質を流動性の面で保証し、ガス流の方向を制御するために、プロセスにおいて、特殊なガス分別デバイスが使用される。

【0038】

バルクの均質性を保証するために、粒度分布の面で、プロセスは、好ましくは、円錐状ハンマーふるい造粒機を使用する。

【0039】

ガス流の流れ方向を保証するために、補償ガスは、圧縮チャンバに設置された開口を通過してシステム内に誘導され、分別デバイスは、許容製造品が装置から離れるとき、システム内の起こり得るガスの戻りを回避または制限するような形状にされる。

【0040】

プロセスのすべての段階においてガス流の流れの安定性を保証するために、サイクロン／拡張ビンの特別な組み合わせと弁システムが使用される。

【0041】

標準ガス流により望ましくない電荷を発生しうる取り扱いにくい特殊な材料について最終バルクの品質を保証するために、場合によっては、予め加湿や加熱をした状態で、特殊なガスが使用されうる。

【0042】

電荷の防止、制限、または増大のために、電磁場が使用されうる。

【0043】

このプロセスは、典型的に、連続的なプロセスとして行われ、製薬、化学、および他の産業において使用可能なほぼすべての粉体物質（APIおよび／または賦形剤、またはAPIのみ）に容易に適応されうる。

【0044】

ガス流は、乾式造粒／圧縮チャンバの上側部分に配置された1つの所定のポイントからシステムに入る空気または別のガス（例えば、窒素、加湿空気／ガス、乾燥空気／ガス、加熱空気／ガス、圧縮空気／ガス、二酸化炭素、希ガスなど）を含みうる。

【0045】

このプロセスが、造粒場所の環境において本質的に空気を必要としない点は、本発明の別の非常に重要な態様である。「室内」空気は、別のガスや、加湿、加熱、または乾燥空気／ガスで容易に補償されることができ、これにより、非常に顕著な物質でも乾式造粒が可能となり、および／または、造粒の結果に乾燥、暖熱、または加熱プロセス条件が好ましい場合に製品の品質を高めることが可能となる。

【0046】

ある特定のプロセスにおいて、乾式造粒／圧縮チャンバの上側部分に位置するポイントを通過して供給される圧縮空気／ガスを最終的に使用することで、システムのある部品内でのバルクの流れが向上しうる。このプロセスの終了後、同じ圧縮空気／ガスは、乾燥洗浄

10

20

30

40

50

デバイスおよびパイプラインに容易に使用されうる。

【図面の簡単な説明】

【0047】

【図1A】過大粒子および微細粒子が、再度圧縮され乾式造粒されるように収集および輸送される造粒システム（米国特許出願公開第20030187167号）を示す。

【図1B】流体流入パイプ1から分散チャンバ2を介して空気が誘導される放出開口3が円筒状表面4に装備された分別デバイス（英国特許出願公開第1567204号）を示す。

【図1C】国際公開第2008/056021号に記載された分別デバイスの1つを示す。

【図2A】顆粒化されるバルクが、供給ビン1からスクリーフーダボックス2に流れ落ち、そこから前方に押し出されて、ロールがバルクをリボンに圧縮する圧縮チャンバ3に入る、標準的な乾式造粒デバイス（ロール圧縮機）の図を示す。

【図2B】吸引ファン7から生じた負性ガス流が、供給ビン1から、フィルタおよびフィルタ洗浄用のエアショックが設けられた空気分離機8まで圧縮される材料を運ぶ、ガス誘導型の標準的な乾式造粒デバイス（ロール圧縮機）の図を示す。

【図3A】本発明において使用されうる装置のいくつかの詳細を示す。

【図3B】本発明の要求に対応した例示的な分別デバイスを示す。

【図3C】本発明の要求に対応した別の例示的な分別デバイスを示す。

【図4】本発明による方法および装置を示す。

【発明を実施するための形態】

【0048】

本発明は、適切なフレーク破碎機および造粒機（好ましくは、Quadro Comilのようなコンカルミル）が設けられた市販の乾式造粒デバイス（例えば、Alexanderwerk Type WP 50N/75）を使用する。これらのすべてのデバイスは、市販されており、例えば、添付の図2Aに示すように、標準的な乾式造粒システムとして機能しうる。図2Aにおいて、造粒されるバルクは、供給ビン1からスクリーフーダボックス2へ流れ落ち、そこから前方に押し出されて圧縮チャンバ3に入り、圧縮チャンバ3でロールがバルクをリボン状に圧縮する。次に、リボンは、フレーク破碎機デバイス4で破碎され、小さなフレークは、フレーク破碎機デバイス4から、一般に、発振または回転ハンマーおよびふるいが設けられた造粒デバイス5に流れ落ちる。次に、製造された顆粒は、ビン6に収集される。先行技術において知られているように、このような顆粒は、一般に、均質的ではなく、この不均質性が、錠剤化ステージで問題を生じうる。

【0049】

本発明によれば、上述した造粒デバイスは、好ましくは、負性のガス流を生成するシステム（パイプライン、吸引ファン、ガス分離機、弁、分別デバイス、必要であれば、電磁場）に接続されなければならない。ガス流は、造粒される粉体を運び、特殊な分別デバイスにおいて、より小さい粒子から許容可能な顆粒を分離可能であり、製造されたバルクの流動性を高める。本発明はまた、ガス流の流れおよびその方向を一定に保つために必要な技術を提供する。

【0050】

本発明により動作しうる装置が、請求項1に記載の装置であり、添付の図4に表されている。

【0051】

ガスは、圧縮チャンバ3の最上部に配置された開口4からシステムに入り、造粒機5、分別デバイス12、特殊サイクロン11、およびフィルタシステム8Aを通して、ファン15に流れ、ここは、負性のガス流の場合、ガスの流れの起源に位置する。

【0052】

このようなシステムにおいて、圧縮されるバルク1、再度圧縮される微粒子、および圧縮されたバルクは、キャリアガスと同じ流れ方向を有する。システムに入るガスの量は、

10

20

30

40

50

本発明の後半に示す特別な技術的解決法により、ガスショックなしにプロセスのあらゆる瞬間で一定に保たれうる。

【0053】

環境への不透過性 (i m p e r m e a b i l i t y) は完全または部分的であるため、本発明の装置の構造により、標準空気とは異なるガスを使用することもできる。これは、バルクが酸素に対して反応しやすければ、または乾燥空気／ガスが良好な製造結果を与えれば、留意すべき重要なことである。また、場合によっては、加湿空気／ガスまたは高温空気／ガスの使用は、製品に有益でありうる。

【0054】

このシステムで使用される管の直径は、一般に、すべての装置の寸法に関係する。通常、一般的なバッチ (1 0 0 ~ 1 0 0 0 k g) の製薬製造には、管の直径は約 5 0 m m であり、管の材料は、ステンレス鋼または他の製薬的に許容可能なプラスチック材料でありうる。洗浄の必要性に合わせて、パイプラインは、ステンレス鋼が使用される場合、非常に短い部品 (それぞれおよそ 1 m)、または他の場合では、短い部品 (およそ 2 m) で構成されなければならない。パイプラインの材料を選択する際、粉末状バルクがラインを通して運ばれるときに発生する摩擦電気効果に及ぼす影響を忘れてはならない。この選択は、特に、処理される材料の種類に依存する。一般に、アース接続されたプラスチック材料が、さまざまな目的のほとんどに適している。

【0055】

補償ガス 4 の供給源の位置および開口は、発生したガス流の方向にも量にも非常に大きな影響を有することは明らかである。さらに、本発明による補償ガスの供給源の位置は、システムにおいて、例えば、必要であれば、窒素、二酸化炭素、希ガス、加湿空気／ガス、乾燥空気／ガス、加圧空気／ガスなどから構成されうる補償ガスの導入を可能にし、容易にする。このような可能性は、当該技術分野において既知の他のガス誘導型の同等のシステム (例えば、国際公開第 2 0 0 8 / 0 5 6 0 2 1 号、同第 9 9 / 1 1 2 6 1 号、および英国特許出願公開第 1 5 6 7 2 0 4 号) において達成できない (または達成されるが、大きな問題がある)。

【0056】

本発明によれば、ガス補償／入口開口 4 の位置はまた、乾式造粒システムのすべてが、ガス流から影響を受ける可能性を与える。この影響は、摩擦電気効果を考慮する際、さらには、圧縮チャンバ 3 内および造粒機デバイス 5 内に生じた状況を考慮する際に重要であり、好ましくは、真空形態のガスが流れることで、ダストの存在が減少し、圧縮バルクを分別デバイス内へ流れやすくなる。

【0057】

さらに、本発明者は、圧縮チャンバ内および製造バルクのものと同一方向にガスの流れが存在することで、フレークの品質が高まりうると考えている。

【0058】

国際公開第 2 0 0 8 / 0 5 6 0 2 1 号 (図 1 A および図 1 B) において、補償ガスの供給源は、理論的に、圧縮チャンバおよび造粒機デバイスを通じたガスの流れを不可能にする場所 (数字 1 0 5 で示す) に設置される。これは、ガス流が、圧縮デバイスの最も重要な部分と実際にまったく接触しないことを意味する。明らかに、国際公開第 2 0 0 8 / 0 5 6 0 2 1 号において、同特許公報において説明されているように、特に、顆粒を小さな粒子から分離し、(必須ではないが) バルクを運ぶために、ガス流が使用される。

【0059】

国際公開第 9 9 / 1 1 2 6 1 号および英国特許出願公開第 1 5 6 7 2 0 4 号におけるガスの流れの機能および方向に関して、国際公開第 2 0 0 8 / 0 5 6 0 2 1 号と同じことが言える。

【0060】

本発明によれば (図 4)、粉体を高密度化するための機械 (通常、ロール圧縮機) (スクリーフィーダー 2 および圧縮チャンバ 3) において、使用される圧縮圧力は、当

10

20

30

40

50

該技術分野において既知のように、顆粒化されるバルクの品質から決定される。実際、高圧を避ける必要があっても、さらには、低圧が好まれる場合であっても、リボンやフレークに圧縮されるために、材料の中には、他よりも高い圧縮圧力を要するものがある。本発明のこの態様は、本質的に、多孔性顆粒を得るために、粉体に低圧縮力が適用されなければならない国際公開第2008/056021号に提示されたものと異なる。

【0061】

低圧力を使用しようとする代わりに、圧縮性が低い困難な材料の場合でも、本発明者は、造粒機5およびガス流内の応力に耐えうる良好なリボンおよび顆粒を得るために、良好な製剤を使用することがよいと考える。

【0062】

さらに、本発明によれば、顆粒の多孔性は、圧縮チャンバに入る粉体の一部が帯電されることに関連して高められ、これは、標準的なプロセスに必要なものより少し高くに調整された場合でも、圧縮圧力が、造粒ステージで多孔性顆粒を作るのに適したリボンを作りうることを意味する。

【0063】

本発明によれば、リボンは、フレーク破砕機において小さな部分に破砕された後、造粒機5内に「吸い込まれ」、造粒機5では、フレーク部分が破砕されて顆粒になる。本発明において好ましい造粒機は、Quadro Comilのようなコニカルミルである。

【0064】

乾燥圧縮システムにおいてこのようなタイプの造粒機を使用することは、一般に、これらの圧縮デバイスにおいて一般的ではなく、真空は、部分的に使用されたり、まったく使用されなかったりする。実際、適切な方向に向けられた適切な強さのガス流がなく、ガス分別デバイスがなければ、コニカルミルは、多くのダストを生じ、圧縮されたフレーク部分に応力をかけうる。

【0065】

対照的に、本発明に適合した装置においてコニカルミルを使用すると、顆粒の形状がより丸くなることや、圧縮圧力がより高いことにより、最終的にフレーク片があまり軟らかくないという場合でも、目の開きが非常に細かいふるいを使用できるという意味で、顆粒の品質および造粒機の効率を高めることができる。また、目の開きが細かいものを使用することで、バルクの均質性を高めることもできる。

【0066】

当業者に明らかなように、ガス流の方向が、分別デバイスへ上から下に向けられることで、コニカルミルを最良に利用することができる。

【0067】

例えば、国際公開第2008/056021号、同第99/11261号、および英国特許出願公開第1567204号に提示されているもののような他の装置においてコニカルミルを使用することは、特に、このような特許出願に対して想定され／必要とされているガス流の方向により、極めて困難である。

【0068】

本発明によれば、このプロセスにおいて、製造された顆粒の品質を流動性の面で保証するために、およびガス流の方向および量を制御するために、微粒子から顆粒を分離するための特殊なガス分離機12（図4）が使用される。

【0069】

本発明において好ましいタイプのガス分離機（いわゆる、分別デバイス）は、シリンダもしくはコーン、またはそれらの組み合わせを含む。

【0070】

本発明によれば、分別デバイス内に入るガスの量は、システム内を循環するガス流の全量にあまり影響を及ぼさないように厳しく制御されなければならない。この理由のために、適切な分別デバイスは、例えば、図3Bに示すものであってもよく、同図において、補償ガスは、粉体状バルク20とともに、分別デバイス内に「吸い込まれ」、分別デバイス

10

20

30

40

50

において、微細粒子（またはその一部）が、キャリアガス 21 により随伴され（entrained from）、他の材料とともに造粒システムの開始点まで運ばれ再処理され、その一方で、許容顆粒は、重力作用で落下し、および／または、場合によっては、螺旋構造 23 の助けを借りながら、下方に輸送される。最終製品は、補償ガスが放出開口 22 からシステム内に入らないようにするための弁 24 A、24 B が設けられてもよい開口 22 を通って分別デバイスを離れ、これは、キャリアガスが標準空気（例えば、窒素ガス、乾燥、加熱、または加湿空気／ガス）以外のものであれば好ましいものでありうる。キャリアガスが標準大気であれば、放出開口は、ごく少量の空気がシステム内に入るようにするために制御されてもよく、この量は、粉体の品質および螺旋構造の動作から生じた乱流の強度に依存する。

10

【0071】

当該技術分野において既知のように、例えば、デバイスの適合性およびガス放出開口（21）の位置のような他のパラメータは、この分別デバイスの効率に影響を及ぼしうる。

【0072】

本発明によれば、本発明に適切なものでありうる分別デバイスには他にも多くの代替物がある。特に、結果の再現性に関する本発明の原理に適合するために、これらのデバイスは、継続的で均等なガス流で動作し、顆粒放出開口からシステム内に最終的に入る補償ガスの量を厳密に制御しなければならない。1つの例が、添付の図 3 C に提示されたものであり、同図には、英国特許出願公開第 1567204 号に示すデバイスが、本発明の要件に適合されており、補償ガスは、粉体状バルク 20 とともに、分別デバイス内に吸い込まれ、分別デバイスにおいて、微細粒子（またはその一部）が、キャリアガス 21 により随伴され再処理され、その一方で、許容顆粒は、螺旋構造 23 の助けを借りて、顆粒放出開口 22 に輸送される。最終製品は、開口 22 を通って分別デバイスから離れ、開口 22 には、補償ガスが放出開口 22 から入らないようにするための一連の 2 つの弁 24 A、24 B が設けられてもよく、これは、キャリアガスが標準空気（例えば、窒素ガスまたは加湿空気／ガス）以外のものであれば好ましいものでありうる。キャリアガスが標準大気であれば、放出開口は、ごく少量の空気がシステム内に入るようにするために制御されてもよく、この量は、粉体の品質および螺旋構造の動作から生じた乱流の強度に依存する。当該技術分野において既知のように、例えば、デバイスの適合性およびガス放出開口 21 の位置のような他のパラメータは、この分別デバイスの効率に影響を及ぼす可能性がある。

20

30

【0073】

図 3 C に示すデバイスおよび他の同等のデバイスは、必要に応じて、または有用な場合、電磁場に接続され得、当業者であれば、電磁場の位置および接続を容易に計画できる。電磁場は、分別デバイス内および／またはシステム内を移動する粒子の電荷を良好に調整するために、場合によっては、いくつかの特定の材料に対して有用でありうる。

【0074】

典型的に、当該技術分野において、図 2 B に示すような乾式造粒システム内に真空が作り出されうる。吸引ファン 7 から生じる負性ガス流は、供給ビン 1 から、フィルタおよびフィルタ洗浄用のガスショックが設けられたガス分離機 8 まで圧縮される材料を運ぶ。弁 9 の開口により、システムを制御することができる。特に、ガス分離機 8 の下方に配置された弁は、空気運搬中に閉じられ、フィルタの洗浄時のみ開かれる。このようなシステムにおいて、ガス流を生じさせる補償ガスは、好ましくは、供給ビンに配置された開口部から得られる必要がある。

40

【0075】

このような乾式造粒システムは、図 2 B に示すように、継続的、場合によっては、何日にもわたって動作しうるということが明らかである。本発明の背景において説明したように、顆粒の品質（特に、流動性）は、例えば、振動スクリーン（米国特許出願公開第 20030187167 号）、または空気ジェットシステムが装備されたふるい（国際公開第 99/11261 号）を用いて高められうる。これらの分離機デバイスは、継続的な造粒プロセスの一部として、造粒機 5 の下方に直接設置され（図 2 B を参照）、または製造バルクの

50

品質を向上させるために、プロセスの終了位置で使用されうる。

【0076】

本発明によれば、継続的、均等のものであり、全プロセスの間中、乾式造粒システムのすべてにおいて同じ方向に常に移動するガス流を有するために、図2Bに示すシステムに、特別な技術が導入されなければならない。特に、本発明によれば、ガス／バルク分離機としてフィルタの使用を本質的に制限するだけで、フィルタ8の洗浄中のシステム内でのガスの流れの中断、およびフィルタ領域から下方にあるスクリーフィーダボックスへの材料の放出が回避されうる。これは、危険領域では、フィルタをサイクロン／拡張ビンの特別な組み合わせと交換し、システムサイクロン／拡張ビンの下方に設置される弁システムを用いる場合に可能である。

10

【0077】

危険領域でフィルタなしサイクロンを使用することは、製薬産業においてまったく一般的なことではなく、フィルタがないと、製品が大きな無駄になりうる（粉体粒度に応じて、この無駄は10～20%にもなりうる）と考えられる。本発明によれば、この無駄は、上述したサイクロン／拡張ビンの特別な組み合わせ、およびシステムサイクロン／拡張ビンの下方に設置される弁のシステムが使用される場合、最小限に制限される。

【0078】

継続的、均等のものであり、全プロセスの間中、乾式造粒システムのすべてにおいて同じ方向に常に移動するガス流を有するために、本発明の記述的な部分は非常に重要であるため、図3Aを参照しながら、このような技術的な解決策について説明する。図3Aにおいて、技術領域に発生した負性ガス流7は、粉体状バルク1をサイクロン11内に随伴し、渦流が、粉体および他の粒子を下方にあるビン8内に引き込む。粉体に比べて非常に軽いガスは、安全フィルタシステム8Aを通して技術領域に吸い込まれ、粉体の残留物があれば、残留物がガスから除去される。

20

【0079】

本発明者は、いわゆる、拡張ビン8がサイクロンの少なくとも5～10倍大きく、補償ガスがスクリーフィーダビン10の部分からシステム内に入らないようにするために弁9Aおよび9Bのシステムが動作する場合、フィルタシステム8Aに引き込まれた粉体量が、一般に、粉末状バルクの粒度に応じて、1%未満（ほとんどの場合、0.1～0.4%）であることを観察した。このシステムに好ましい弁は、星形のタイプのものである（いわゆる、回転弁）。このような弁は、重いものではなく、電気エネルギーを必要とせず、交互に180°回転する（製造業者は、例えば、C O . R A、L u c c a、I t a l y）。図3Aに示す領域における他の技術的な解決策は、安全フィルタシステム8Aの圧力制御および容器13に収集された材料の使用に関する。主として、粉体状バルクの物理的な品質および処理される材料のコストに関係するこのような解決策は、先行技術において容易に見出しうる。

30

【0080】

国際公開第2008/056021号において可能性として記載されている「ほぼ」均一なガス流量での継続的な動作（例えば、同出願の図1aおよび図1bを参照）は、補償ガスが明らかに一定ではないため（ガスが弁109から、そして造粒チャンバにありうる臨時開口から、時折システム内に入りうる）、実現は困難である。さらに、中間容器（国際公開第2008/056021号の図1aおよび図1bの107）の唯一の明白な機能は、国際公開第2008/056021号において、サイクロン（106）で分離される粉体を収容することである。いわゆる、拡張ビン（本発明の図3Aを参照）がないと、サイクロンが、適切な拡張ビンをもたなければ、ガス分離機として正しく働かないという意味で、国際公開第2008/056021号に記載されているシステムに問題が生じうる。この事実がガス流の安定性に及ぼす結果は、当業者に明らかであろう。

40

【0081】

粉体状バルクは、ガス流で運ばれる場合、摩擦電気効果により電子交換から影響を受ける。移動粒子と、空気圧システムのパイプラインおよび他の部品との間のこのような電子

50

交換は、生じた電位差が非常に高くなり、爆発や火災を発生してしまう事態にもなりかねないため、化学産業および製薬産業において非常によく知られている効果である。この理由から、ガス流が移動する固体粒子に対して使用される場合、非常に慎重に接地接続することが、システムの異なる部品に要求される。

【0082】

先行技術において知られているように、ガス流で粉体状バルクを運ぶ間に発生する電荷の極性および強度は、特に、粉体状バルクおよび搬送システム（例えば、パイプライン）に使用されている材料の物理特性および化学特性（特に、粒度）、表面の粗さ、搬送ガスの温度、種類、および強度に依存する。搬送ガスの移動方向も摩擦電気現象の非常に重要な特性であり、このような方向が、移動粒子のものと対照的であれば（例えば、国際公開第2008/056021号のように）、搬送時に発生する電荷の強度は、粒子がガス流と同じ方向に移動する場合とは異なる。

10

【0083】

粉体および他の粒子がガス流で移動される乾式造粒プロセスにおいて、静電気は、静電電荷が危険な状況を生じうるだけでなく、粒子の放出が、造粒プロセスのすべての段階において完了しないため、関連した役割を担う。これは、基本的に、ガスで作動する乾式造粒システムにおいて作られる顆粒は、ガス流の影響を受けることなく作られた顆粒の特性とは異なる特性を有することを意味する。このような特性は、特に、製薬応用において、錠剤への顆粒の圧縮性、顆粒および錠剤の崩壊性および溶出性に関する。

20

【0084】

本発明者によれば、粉体がシステムを通ることで生じる上述した摩擦電気効果は、顆粒のサイズを拡大する最終的な効果であるだけでなく（国際公開第2008/056021号）、錠剤への顆粒の圧縮性に直接影響を及ぼすとともに、錠剤および顆粒の崩壊性および溶出性を高める重要な効果である。

【0085】

理論から制限されるものではなく、本発明者は、粉体状バルクがガス流で、本発明に適合する装置内に運ばれるとき、製品内の粒子の多くは、わずかな双極子の形態を長時間保つと考えている。

【0086】

本発明により実行される乾式造粒プロセスが終ると、双極子は、顆粒状バルクの表面に非常によく視認できる場合が多い（顆粒は線状の長連鎖のように互いに連結するものもあれば、明らかな電荷を示すものもある）。

30

【0087】

製造されたバルクを連続混合することにより、顆粒は、多くの場合、非常に多孔性の表面を示しながら、明らかに電氣的に安定した位置を見つける。

【0088】

このようにして、本発明によれば、摩擦電気効果による顆粒の拡大は、分別デバイスだけで起きるのではなく（国際公開第2008/056021号にて想定されているように）、バルクが移動中のガスと接触する装置のあらゆる部分で潜在的に生じ、乾式造粒プロセスの終了後、顆粒間の新しい構造の結果として（多少帯電した構造）、製造されたバルクが混合されるとき最終状態に達する。

40

【0089】

バルクの混合後、各顆粒の全電荷が、明らかに中性であっても（すなわち、正でも負でもない）、顆粒状バルクの流動性は、より大きな粒子が非常に小さな粒子に引き付けうるという事実から高められうる。同じ理由から、本発明の装置において調製されたバルクの流動性は、顆粒状バルクが少量の残留ダスト粒子とともに混合されるときあまり変化しない。このような粒子は、例えば、添付の図3Aの13に示すものでありうる。

【0090】

バルクの組成に応じて、錠剤化ステージで、上述した帯電粒子が存在すると、本発明による装置において発生した粒子として、一般に、より大きな錠剤圧縮力を使用されなけれ

50

ばならず、また、錠剤排出力が非常に強くてもよいという意味で、顆粒を錠剤に圧縮することがより困難である。この事実は、粒子内に存在する電荷の抵抗で説明できる。

【0091】

それにもかかわらず、製造された錠剤は、異なる乾式造粒システムで調製されたバルクを使用して得られた錠剤より、主として硬度が良好である。

【0092】

これは、本発明者によれば、ガス流の助けにより得られた顆粒の特定の構造に依存しうる。

【0093】

本発明による乾式造粒装置および異なる種類の製薬許容可能なAPIおよび／または賦形剤、または賦形剤のみを使用して行ったすべての実験において、製造されたバルクは、良好な流動性および良好な均質性を示し、これは、本発明者によれば、本発明において使用される特殊なガス分離機、システム内のガスの流れ（量および方向）の制御可能性、および（多くの場合）コニカルミルの使用によるものである。

10

【0094】

本発明によれば、顆粒を作るために使用される圧縮圧力は重要であり、主として、バルク製剤に関係する。これは、当該技術分野において既知のように、乾式造粒プロセスにおいて、確定厚さのフレークをどうにかして作るために、確定バルクを圧縮するための圧縮圧力は、可能な限り低く調整されるべきであることを意味する。

【0095】

20

また、本発明によれば、圧縮チャンバにおいて作られたリボンの多孔性に及ぼす摩擦電気効果も考慮に入れる必要がある。

【0096】

また、本発明による乾式造粒装置を使用して行われた多くの実験により、製造されたバルクの錠剤への圧縮性は、プロセスに使用されるガスの量に依存して、ほぼ良好であることが示された。

【0097】

他の実験において、本発明による乾式造粒装置で作られたバルクから圧縮された錠剤が、同じバルク製剤に対して、プロセスで使用されるガスの量に依存して、非常に高速か、または非常に低速で水に崩壊することが示された。

30

【0098】

このような観察の結果として、本発明者は、乾式造粒プロセスにおいて、バルクと接触した状態の装置のすべての部品に関して、ガス流の量、品質、および方向が、顆粒および錠剤の品質に直接影響を及ぼすことがあるパラメータで、この理由から、結果の均質性、安定性、および再現性を保証するために厳密な制御が必須であると考えている。

【0099】

（添付図面の説明）

図1Aは、過大粒子および微細粒子が、再度圧縮され乾式造粒されるように収集および輸送される造粒システム（米国特許出願公開第20030187167号）を示す。製品を分離するために（すなわち、過大粒子および微細粒子から良好な粒子を分離するために）、ふるいデバイスに振動が必要とされる。図1Aの再利用システムは、機械的な水平方向および垂直方向のねじを含む。

40

【0100】

図1Bは、流体流入パイプ1から分散チャンバ2を介して空気が誘導される放出開口3が円筒状表面4に装備された分別デバイス（英国特許出願公開第1567204号）を示す。最終材料は、流動材料用の放出パイプ8を介して軸方向に円筒状の中空本体5から離れるのに対して、粗材料は、粗材料放出パイプ9に発生する。

【0101】

図1Cは、国際公開第2008/056021号に記載された分別デバイスの1つを示す。このデバイスにおいて、微粒子からの顆粒の分離は、開口および誘導螺旋が装備され

50

た円筒状表面（４０１）で起こる。材料は開口から誘導され（４０５）、微粒子は開口（４０９）から出て、顆粒は、放出パイプを介してチャンバから離れる（４０７）。ガスは、開口から流入し（４０６）、開口からチャンバを離れる（４０８）。

【０１０２】

図２Ａは、顆粒化されるバルクが、供給ビン１からスクリーフィーダボックス２に流れ落ち、そこから前方に押し出されて、ロールがバルクをリボンに圧縮する圧縮チャンバ３に入る、標準的な乾式造粒デバイス（ロール圧縮機）の図を示す。その後、リボンはフレック破碎デバイス４で破碎され、そこから小さなフレックは、一般に、発振または回転ハンマーおよびふるいが設けられた造粒デバイス５に流れ落ちる。その後、製造された顆粒は、ビン６に収集される。先行技術において既知のように、このような顆粒は、一般に、均質性のものではないため、錠剤化ステージで問題を引き起こす可能性がある。

10

【０１０３】

図２Ｂは、吸引ファン７から生じた負性ガス流が、供給ビン１から、フィルタおよびフィルタ洗浄用のエアショックが設けられた空気分離機８まで圧縮される材料を運ぶ、ガス誘導型の標準的な乾式造粒デバイス（ロール圧縮機）の図を示す。弁９の開口により、システムを制御することができる。特に、空気分離機８の下方に配置された弁は、空気運搬中に閉じられ、フィルタの洗浄時のみ開かれる。このようなシステムにおいて、ガス流を生じさせる補償ガスは、好ましくは、供給ビンに配置された開口部から得られる必要がある。

【０１０４】

20

図３Ａは、本発明において使用されうる装置のいくつかの詳細を示す。技術領域に発生した負性ガス流７は、粉体状バルク１をサイクロン１１内に引き込み、渦流が、粉体および他の粒子を下方にあるビン８内に引き込む。粉体に比べて非常に軽いガスは、安全フィルタシステム８Ａを通して技術領域に吸い込まれ、粉体の残留物があれば、残留物がガスから除去される。拡張ビン８がサイクロンの少なくとも５～１０倍大きく、補償ガスがシステム内に入らないようにするために弁９Ａおよび９Ｂのシステムが動作する場合、フィルタシステム８Ａに吸い込まれた粉体量は、非常に少ない（処理される粉体状バルクの粒度に応じて、およそ０．１～０．４％）。

【０１０５】

図３Ｂは、本発明の要求に対応した例示的な分別デバイスを示す。このような分別デバイスにおいて、補償ガスは、粉体状バルク２０とともに、分別チャンバ内に吸い込まれ、分別チャンバにおいて、微細粒子（またはその一部）が、キャリアガス２１により随伴され、他の材料とともに、造粒システムの開始点まで運ばれ再処理され、その一方で、許容顆粒は、重力作用下で落下し、および／または、任意である螺旋構造２３の助けを借りて下方に輸送される。最終製品は、補償ガスが放出開口２２からシステム内に入らないようにするための弁が設けられてもよい開口２２を通して分別デバイスを離れ、これは、キャリアガスが標準空気（例えば、窒素ガスや加湿空気）以外のものであれば好ましいものでありうる。キャリアガスが標準大気であれば、放出開口は、ごく少量の空気がシステム内に入るようにするために制御されてもよく、この量は、粉体の品質および螺旋構造（使用時）の動作から生じた乱流の強度にも依存する。

30

40

【０１０６】

図３Ｃは、本発明の要求に対応した別の例示的な分別デバイスを示す。このような分別デバイスにおいて、補償ガスは、粉体状バルク２０とともに、分別デバイス内に吸い込まれ、分別デバイスにおいて、微細粒子（またはその一部）が、キャリアガス２１により随伴され再処理され、その一方で、許容顆粒は、螺旋構造２３の助けを借りて、顆粒放出開口２２に輸送される。最終製品は、補償ガスが放出開口２２から入らないようにするための弁２４Ａ、２４Ｂが設けられてもよい開口２２を通して分別デバイスを離れ、これは、キャリアガスが標準空気（例えば、窒素ガスまたは加湿空気）以外のものであれば好ましいものでありうる。キャリアガスが標準大気であれば、放出開口は、ごく少量の空気がシステム内に入るようにするために制御されてもよく、この量は、粉体の品質および螺旋構

50

造の動作から生じた乱流の強度に依存する。

【0107】

図4は、本発明による方法および装置を示す。ガスは、圧縮チャンバ3の一部に配置された開口4からシステムに入り、造粒機5、分別デバイス12、特殊サイクロン11、およびフィルタシステム8Aを通して吸引ファンへ引き込まれ、ガス流を生じさせる。

【0108】

このようなシステムにおいて、圧縮されるバルク1、再度圧縮される微粒子、および圧縮されたバルクは、キャリアガスと同じ流れ方向を有する。本発明の装置の構造は、完全または部分的な不透過性により、標準空気とは異なるガスを使用することも可能である。これは、例えば、バルクが酸素に感応性がある場合など、留意すべき重要なことである。

10

【図1A】

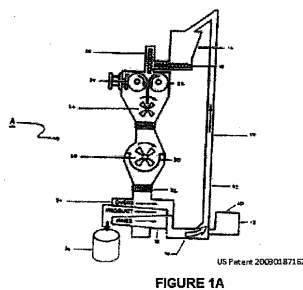


FIGURE 1A

【図1B】

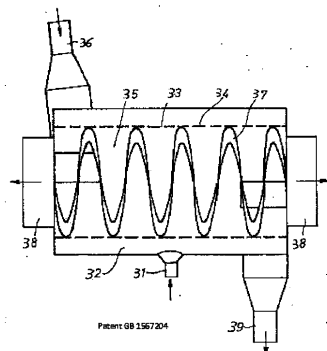
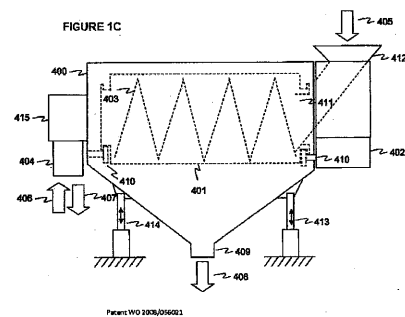


FIGURE 1B

【図1C】



【図2A】

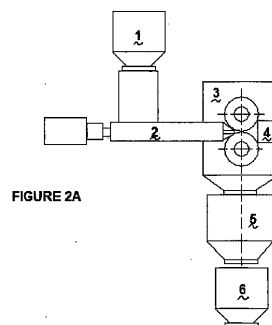
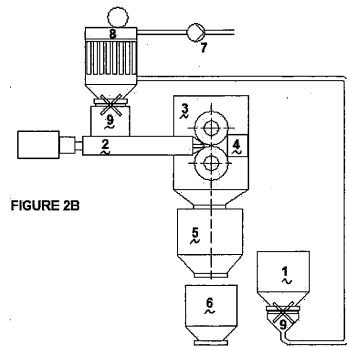
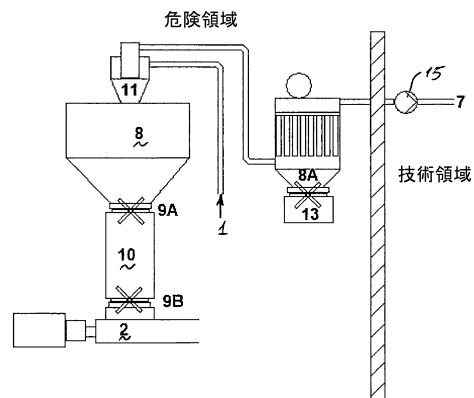


FIGURE 2A

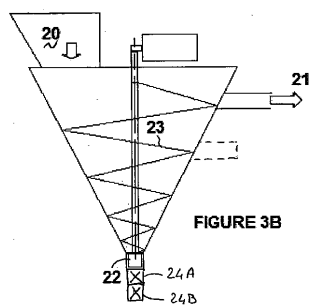
【図 2 B】



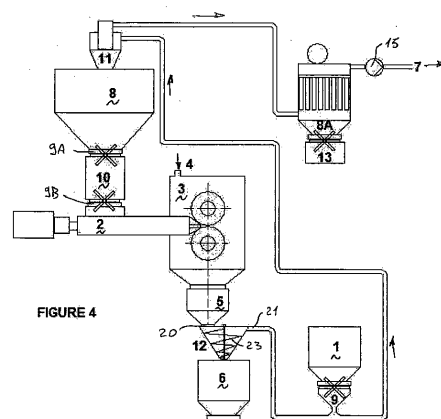
【図 3 A】



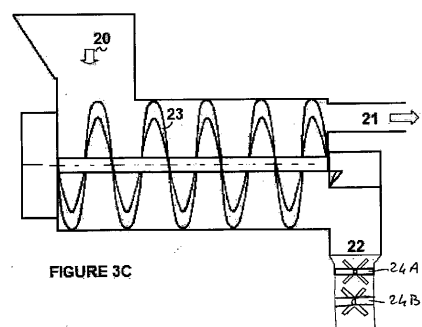
【図 3 B】



【図 4】



【図 3 C】



フロントページの続き

審査官 原 賢一

(56)参考文献 特開昭52-123448 (JP, A)
特表2010-508929 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

B01J	2/00-2/30
B07B	7/00-7/12
A23L	1/00
A23P	1/00-1/08
A61J	3/02-3/10
B02C	17/00-17/24