

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. März 2004 (11.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/020648 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C12P 19/02**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/008515

(22) Internationales Anmeldedatum:
1. August 2003 (01.08.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 40 778.9 30. August 2002 (30.08.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ERDMANN, Martin**
[DE/DE]; Sudetenstrasse 12 D, 64521 Gross-Gerau (DE).
HAMM, Walter [DE/DE]; Darmstädter Landstrasse 18,
64331 Weiterstadt (DE). **SCHWARZ, Eugen** [DE/DE]; In-
nenwerkstrasse 12, 83512 Wasserburg (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF ALPHA-MANNITE WHICH IS DIRECTLY COMPRESSIBLE INTO
TABLETS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON DIREKT TABLETTIERBAREM ALPHA-MANNIT

(57) Abstract: The invention relates to a method for the production of mannite which has an α modification of more than 90 % and
which is directly compressible into tablets.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von direkt tablettierbarem Mannit mit
einem Gehalt an α -Modifikation von mehr als 90 %.



WO 2004/020648 A1

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON DIREKT TABLETTIERBAREM ALPHA-MANNIT

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
direkt tablettierbarem Mannit mit einem Gehalt an α -Modifikation von
mehr als 98 Gew.-%.

10 Zur Herstellung von Tabletten kann als Trägermaterial für einen
Wirkstoff D-Mannit eingesetzt werden. Dazu wird üblicherweise D-
Mannit durch mehrere Verfahrensschritte mit entsprechenden
Zwischenkontrollen in eine Pulver- bzw. Granulatform übergeführt,
um es für die Tablettierpressen handhabbar zu machen und
gleichzeitig eine Wirkstoffeinbindung zu ermöglichen.

15 Aus US 3,145,146 A ist ein Sprühtrocknungsverfahren bekannt,
wodurch Mannit in Form feiner Partikel erhalten wird mit einem
durchschnittlichen Durchmesser von 5 bis 150 μm . Eine Mannit-
Lösung wird durch Versprühen in einen Heißgasstrom
sprühgetrocknet. Die erhaltenen Partikel werden durch geeignete
Maßnahmen abgetrennt. Durch das beschriebene Verfahren wird
20 ein Gemisch verschiedener Kristallmodifikationen erhalten.

Zur Herstellung von pulverförmigem D-Mannit ist auch die
Granulierung in einem Wirbelbett bekannt, worin der
Prozeßluftstrom einen speziell geformten Anströmboden
25 durchströmt, und dabei eine Wirbelschicht aus festem Startmaterial
erzeugt. Die Sprühflüssigkeit gelangt durch ein Düsensystem
feinverteilt in den Wirbelraum. Die wirbelnden Partikel werden
benetzt, die Oberfläche angelöst, und die Partikel haften
zusammen. Am Ende des Wirbelbettes wird kontinuierlich Feststoff
30 entnommen. Gleichzeitig wird am Eingang eine geringere Menge
Feststoff zugeführt, auf den Sprühflüssigkeit fein verteilt wird. Ein
Filtersystem bewirkt, daß kein Staub das Wirbelbett verläßt und
nur am Ausgang Granulatpartikel entnommen werden, die eine
Mindestgröße aufweisen. Auch in einem solchen Wirbelbett bilden
35 sich Feststoffpartikel, die mehr oder weniger statistisch geformt

sind. Entsprechende Anlagen werden durch verschiedene Hersteller vertrieben.

5 Üblicherweise schließt sich an die Herstellung eines pulverförmigen Mannits eine Verfahrensstufe an, durch die ein Pulver mit einer gleichförmigen Partikelgrößenverteilung erhalten wird. Diese Verfahrensstufe kann sowohl ein Mahlen als auch ein Sieben (Klassieren) des Pulvers einschließen. Im Fall der Verwendung von Mannit als Trägermaterial für pharmazeutische Wirkstoffe stellt für den Fachmann jeder zusätzliche
10 Verfahrensschritt in der Herstellung eine mögliche Gefahr dar, unerwünschte Verunreinigungen in das Produkt einzutragen.

Aus der Literatur ist weiterhin bekannt, dass D-Mannit in polymorphen Kristallformen vorliegen kann, diese können die α -, β - und δ -Form sein. Die hier benutzten Definitionen und
15 Charakterisierungen entsprechen der in : Walter Levy, L.; Acad. Sc. Paris, t. 267 Series C, 1779, (1968) gegebenen Klassifikation der polymorphen Formen durch Röntgenstrukturanalyse (X-ray diffraction pattern). Die β -Form ist die stabilste Form, obwohl
20 Umwandlungen in die anderen Formen in Abhängigkeit von der Lagerzeit und den Bedingungen der Umgebung möglich sind. An sich ist es daher wünschenswert, für kommerzielle Anwendungen Mannit aufgrund seiner Stabilität in seiner β -Form zu erhalten, da sich die Produkteigenschaften in diesem Fall am wenigsten durch
25 Lagerung ändern.

Es ist weiterhin bekannt, dass es einerseits für die Tablettiereigenschaften des pulverförmigen D-Mannits von Bedeutung ist, in welcher polymorphen Form es vorliegt und
30 andererseits in welcher Weise die Kornstruktur der einzelnen Partikel aufgebaut ist. Dieses hat auch einen entscheidenden Einfluss auf die Möglichkeit, Tabletten zu erhalten, in welchen die enthaltenen Wirkstoffe homogen verteilt sind.

35 Durch WO 97/38960 A1 wird beschrieben, dass sich verbesserte Tablettiereigenschaften durch eine teilweise oder völlige

Umwandlung des pulverförmigen D-Mannits aus der δ -Form in die β -Form ergeben. Die Umwandlung von der δ -Form in die β -Form wird hervorgerufen, durch gezielte Benetzung der Partikeloberflächen des Pulvers mit einem wasserlöslichen Lösungsmittel oder Wasser und durch anschließendes Trocknen. Der prozentuale Anteil an gebildetem β -Mannit ist abhängig von der eingesetzten Lösungsmittelmenge und der Dauer des Trocknungsvorgangs. Üblicherweise ist daher im Produkt ein Gemisch aus δ -und β -Form vorhanden.

Nachteilig ist an diesem Verfahren, dass sich die Umwandlung als zusätzlicher Verfahrensschritt an die eigentliche Pulverherstellung anschließt und die Trocknung mindestens 8 Stunden erfordert, wobei der Anlage kontinuierlich Wärmeenergie zugeführt werden muß.

Im Gegensatz zu den beschriebenen δ -und β -Modifikationsformen wird α -Mannit bisher hauptsächlich aus der Schmelze gewonnen. Dieses Verfahren ist arbeits- und energieintensiv. Das so gewonnene Produkt hat auch schlechte Tablettiereigenschaften.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein einfach durchführbares Verfahren zur Herstellung von direkt tablettierbarem α -Mannit zur Verfügung zu stellen.

Aufgabe der Erfindung ist es auch, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, durch das in einem ersten Schritt direkt tablettierbares Mannit hergestellt wird, welches in nachfolgenden Verfahrensschritten in wirkstoffhaltige Formulierungen eingearbeitet wird und zur homogenen und stabilen Einbindung des Wirkstoffs in einfacher Weise in β -Mannit umgewandelt wird.

Die Lösung der Aufgabe erfolgt daher durch ein Verfahren zur Herstellung von direkt tablettierbarem α -Mannit mit einem Gehalt an α -Modifikation von mehr als 90 %, indem

- a) in einem ersten Schritt als Edukt eine wässrige D-Mannit-Lösung, Sprühgas, pulverförmiges α -Mannit und Heißgas

- in einer Sprühtrocknungseinheit (B) zusammengeführt werden,
- b) das entstehende pulverförmige Produkt in ein Wirbel- oder Fließbett (A) fällt, aufgenommen, fluidisiert und weitertransportiert wird und
- 5 c) eine Teilmenge des entstehenden pulverförmigen Produkts in den Prozess zurückgeführt wird und gegebenenfalls
- d) in einer besonderen Ausführungsform des Verfahrens das entstehende Pulver in einem oder mehreren
- 10 Granulierungsschritt(en) mit weiterem flüssigen Medium besprüht, getrocknet und im Fließ- oder Wirbelbett weitertransportiert wird.

Zur Herstellung der Mannit-Lösung wird D-Mannit mit einer Reinheit von >90 %, vorzugsweise von >95 % verwendet. Insbesondere bevorzugt wird D-Mannit mit einer Reinheit von >98 % verwendet.

- 15 Überraschenderweise lässt sich das Gleichgewicht hin zur Bildung von α -Mannit verschieben, indem das als Staubanteil anfallende α -Mannits aus der Produktaustragszone des Prozessors in den Schritt a) der Sprühtrocknung rückgeführt wird. Besonders vorteilhaft gestaltet sich
- 20 das Verfahren, indem α -Mannit mit einer durchschnittlichen Partikelgröße kleiner 20 μm , insbesondere mit durchschnittlicher Partikelgröße im Bereich von etwa 1 bis 20 μm , vorzugsweise im Bereich von 3 bis 15 μm , zurückgeführt wird.

- 25 Die Rückführung des "staubförmigen" α -Mannits, das aus der Pulverdosieranlage in der Leitung (9A) als pulverförmiges α -Mannit anfällt, erfolgt durch Steuerung der Drehzahl der Zentralschleuse 10A über den Ventilator (E) in die Sprühtrocknung (Schritt a).

- 30 Nach der Einstellung des Gleichgewichts ist es ohne weiteres möglich, pulverförmiges α -Mannit mit einer durchschnittlichen Partikelgröße kleiner als 75 μm rückzuführen.

- 35 Die besondere Ausgestaltung der verwendeten Anlage ermöglicht es, dass das zurückgeführte pulverförmige Material vor der Rückführung

durch Vermahlen im Ventilator (E), der gleichzeitig als Förderorgan für die Pulverrückführung dient, zerkleinert wird.

5 Durch Regelung der Drehzahlen der Zellradschleusen 10A und 10B der verwendeten Anlage und durch Vermahlen des anfallenden grobkörnigen (Überkorn) Produkts im Ventilator (E) auf Partikelgrößen kleiner 75 μm vor der Rückführung in die Sprühtrocknung erfolgt ausschließlich Bildung von α -Mannit.

10 Zur Durchführung des Verfahrens wird eine wässrige, mindestens >45%-ge, vorzugsweise > 50%-ge D-Mannit-Lösung als Edukt eingesetzt und mit einer Temperatur im Bereich von 60 bis 100 °C versprüht.

15 Sowohl als Sprühgas als auch als Träger- und Heizgas kann Luft oder ein Inertgas ausgewählt aus der Gruppe N_2 und CO_2 verwendet werden. Das Gas wird im erfindungsgemäßen Verfahren vorzugsweise im Kreislauf geführt und das im Kreislauf geführte Gas durch Filter von Partikeln befreit, im Kondensator getrocknet und erneut den
20 Sprühdüsen zugeführt bzw. aufgeheizt und in das Fließbett eingeführt.

Vorzugsweise wird das im Kreis geführte Gas mit Hilfe von Dynamikfiltern von Partikeln befreit.

25 In einer besonderen Ausführungsform des Verfahrens weisen die verwendeten flüssigen Medien an verschiedenen Stellen der Anlage unterschiedliche Zusammensetzungen auf.

30 Durch Variation der Verfahrensparameter, Sprühdruk, Sprühmenge, Mannitkonzentration, zurückgeführte Pulvermenge, Heißluftstrom und Temperatur der Heißluft lassen sich im erfindungsgemäßen Verfahren gezielt Partikelgrößen zwischen 50 bis 1000 μm herstellen.

35 Zu diesem Zweck wird erfindungsgemäß die der Anlage zugeführte Luft auf eine Temperatur im Bereich von 45 – 110 °C vorgewärmt und die zugeführte Zuluftmenge im Bereich von 1000 – 2000 m^3/m^2 pro Stunde

geregelt, wodurch sich die Ablufttemperatur im Bereich von *über 40 °C* einstellt. Gleichzeitig wird der Sprühdruck der Zweistoffdüsen im Bereich von 2 – 4 bar eingestellt so dass etwa 1,5 bis 3 m³/(h kg Lösung) Heißgas der Zweistoffdüse zugeführt werden, wobei die
5 Temperatur des Heißgases im Bereich von etwa 80 bis 110 °C eingestellt wird. Gute Verfahrensergebnisse werden erhalten, wenn die Pulverrückführung so geregelt wird, dass eine Rückführung in einer Menge im Bereich von 0,5 – 2,0 kg Feststoff/(h kg Lösung) erfolgt.

10 Eine besonders gleichförmige Bildung von pulverförmigem mit einem von α -Mannitgehalt >95% erfolgt durch Einstellung der Parameter, Sprühdruck, Flüssigkeitsmenge, Mannitkonzentration, zurückgeführte Pulvermenge, Heißluftstrom und Temperatur der Heißluft, wodurch die im Wirbel- oder Fließbett befindliche Pulvermenge auf eine Bettmenge
15 im Bereich von 50 – 150 kg/m² Bett eingestellt wird.

Durch Versuche wurde ein Verfahren zur Herstellung von reinem α -(D)-Mannit gefunden, durch das direkt tablettierbares Mannit (DC-Mannit) mit geeigneter homogener Partikelgrößenverteilung herstellbar ist. Zur
20 Durchführung des Verfahrens wird Mannit mit einer Reinheit von über 98% eingesetzt, wobei der Rest Sorbit und andere Restzucker sein können. Es wird eine wässrige Lösung mit einem Mannitgehalt von mindestens 45 Gew.-% hergestellt. Diese Lösung wird mit einer Zulufttemperatur von ca. 60 – 110 °C in einer Sprühtrocknungsanlage
25 versprüht und getrocknet. Vorzugsweise wird für diesen Verfahrensschritt eine wässrige Lösung mit einem Mannit-Gehalt von mehr als 50 Gew.-% verwendet. Durch Versuche wurde gefunden, dass auch die Verwendung von Lösungen mit mehr als 60 Gew.-% Mannit unter geeigneten Bedingungen möglich ist und Produkte mit einem α -
30 Mannit-Gehalt von >95% erhalten werden.

Zur Durchführung des Verfahrens wird eine wie in DE 1 99 27 537 beschriebenen Anlage eingesetzt, die jedoch leicht verändert wurde. Mit der in dieser Patentanmeldung beschriebenen Anlage ist es an sich
35 möglich, die Eigenschaften von sprühgetrockneten bzw. granulierten, pulverförmigen Produkten nach Wunsch hinsichtlich Korngröße,

Korngrößenverteilung, Feuchte und Tablettierfähigkeit zu variieren. Die Veränderungen der Anlage ermöglichen es jedoch eine zusätzliche Feinregulierung durch die Pulverrückführung.

- 5 Insbesondere erfolgt die Durchführung des Verfahrens in einer
Sprühtrocknungsanlage, welche
a) eine Sprühtrocknungseinheit (B)
b) ein Fließbett (A)
c) eine oder mehrere zusätzliche Sprüh- oder Zerstäubungsdüsen
10 für flüssige Medien (C)
d) einem Pulverdosergerät (D) und
e) einer Pulverrückführung (9) mit Ventilator (E) aufweist,
wobei die für die Pulverrückführung vorgesehenen Leitungen (9A)
und (9B) mit Zentralschleusen (10A, 10B) versehen sind und das
15 nicht in die Pulverdosierung eintretende Pulver (8) in eine
staubförmige und eine grobkörnige Fraktion getrennt werden kann.

- In der Sprühtrocknungseinheit (B) der erfindungsgemäß verwendeten
Anlage werden flüssiges Medium (5), Sprühgas (6), pulverförmiges
20 Material (9) und Heißgas (4) zusammengeführt.

Eine besondere Ausführungsform besteht darin, daß sich in einem
Sprühturm eine Sprühtrocknungseinheit (B) senkrecht über einem sich
anschließenden waagerechten Wirbelbett befindet.

- 25 In einer speziellen Ausführungsform kann die Sprühtrocknungseinheit
(B) der Anlage ein Sprühsystem enthalten, das aus einer mit
Heißwasser beheizten Zweistoff-Sprühdüse mit koaxial angeordneter
Pulverrückführung und Heißgasumströmung besteht.

- 30 In der verwendeten Anlage können im Fließbett auch örtlich variabel
eine oder mehrere zusätzliche Sprüh- oder Zerstäubungsdüsen für
flüssige Medien (C) angebracht sein. An das Fließbett schließt sich eine
durch eine Schleusenklappe (F) abgetrennte Pulverdoseranlage (D)
an, welche durch einen Produktüberlauf (8) gespeist wird. Eine
35 Teilmenge des gebildeten Produkts kann über eine Flugförderung, in
der ein Ventilator (E) als Förderorgan dient, gegebenenfalls nach

Zerkleinerung (9A,10A) oder unzerkleinert (9B, 10B) in die Sprühtrocknungseinheit (B) zurückgeführt werden. Der als Förderorgan wirkende Ventilator (E) kann gleichzeitig als Zerkleinerungseinheit des rückgeführten Pulvers dienen.

5

Die Durchführung des Verfahrens zur Herstellung von sprühgetrocknetem pulverförmigen α -(D)-Mannit erfolgt, indem

10

a) in einem ersten Schritt ein flüssiges Medium, Sprühgas, pulverförmiges Material und Heißluft zusammengeführt werden,

b) das bestehende pulverförmige Produkt in ein Fließbett fällt, aufgenommen, fluidisiert und weitertransportiert wird und gegebenenfalls

15

c) in einem oder mehreren Granulierungsschritt(en) mit weiterem flüssigen Medium besprüht, getrocknet

d) und im Fließbett in Richtung der Pulverdosiervorrichtung gefördert wird, von welcher aus

20

e) eine Teilmenge ungemahlen und/oder gemahlen als pulverförmiges Material in den Prozeß zurückgeführt wird.

25

Bei dem flüssigen Medium handelt es sich vorzugsweise um eine Lösung. Es kann aber auch eine wässrige Suspension von bereits gebildetem α -(D)-Mannit sein, die jedoch umgehend nach ihrer Herstellung versprüht werden muß, da α -(D)-Mannit in Gegenwart von Wasser instabil ist und sich in die β -Form umlagert.

30

Eine besondere Variante des Verfahrens besteht darin, daß das zurückgeführte pulverförmige Material vor der Rückführung zerkleinert werden kann.

35

Als Sprüh-, Träger- und Heizgas kann Luft oder ein Inertgas ausgewählt aus der Gruppe N_2 und CO_2 verwendet werden. Das Gas kann erfindungsgemäß im Kreislauf geführt werden, wobei es durch Filter oder speziell mit Hilfe von Dynamikfiltern von Partikeln befreit

wird, im Kondensator getrocknet und erneut den Sprühdüsen zugeführt bzw. aufgeheizt und in das Fließbett eingeführt wird.

5 Zur Durchführung des Verfahrens wird zu Beginn die Anlage mit pulverförmigem Startermaterial über den Einfüllstutzen (3) beschickt. Über die Kammern (1) wird im Sprühtrocknungsraum ein Luftstrom erzeugt. Das eingeführte Startermaterial wird durch diesen Luftstrom fluidisiert und bewegt sich in die Richtung der Austragsklappen (F). Der
10 Pulverstrom erhält diese Bewegungsrichtung bei Erzeugung des Luftstroms durch eine entsprechende Perforation des Conidurbodens. Das fluidisierte Produkt läßt sich durch einfaches Öffnen der Schleusenklappen (F) austragen. An dieser Stelle der Anlage sind Vorrichtungen geschaffen, die es ermöglichen, entweder das Produkt in eine Pulverdosieranlage oder über eine Flugförderung zur
15 Sprühtrocknungseinheit zurück zu führen. Am Austrag über die Pulverdosieranlage befindet sich ein Überlauf (8) für das Fertigprodukt. Der Ventilator (E) der Sprühtrocknungseinheit dient sowohl als Fördermittel für das Produkt als auch als Zerkleinerungseinheit für zurückzuführendes Pulvermaterial. Zurückgeführtes Pulvermaterial der
20 Rückführungsleitung (9A, 9B) wird durch die besondere Ausgestaltung der Sprühtrocknungsdüse mit den entsprechenden Medien Flüssigkeit (5), Sprühluft (6) und Heißluft (4) zusammengeführt. Das entsprechende Pulver bzw. Granulat wird vom Fließbett aufgenommen und, wie bereits oben beschrieben, weitertransportiert. Beim Passieren
25 der Granulationsdüsen (C) kann weiteres Medium, welches eine andere Zusammensetzung haben kann als das in die Sprühdüse mit Pulverrückführung eingebrachte, auf die gebildeten Partikel gesprüht. Auf diese Weise kann ein weiteres Granulieren und eine erneute Einstellung der Korngrößenverteilung erfolgen. Das Produkt aus den
30 Kammern (1) wird durch Luft, welche über die Conidurböden eingeschleust wird, auf die gewünschte Endfeuchte getrocknet. Durch in die Anlage integrierte Dynamikfilter (G) wird ein Austrag von Pulverpartikeln in die Umgebung verhindert.

35 Statt der Granulationsdüsen (C), wie in Abbildung 1 dargestellt, können an der entsprechenden Stelle der Anlage ein oder mehrere Sprühdüsen oder Sprühtrocknungsdüsen oder auch nur eine, zwei oder mehr als

5 drei Granulationsdüsen angebracht sein. Diese zusätzlichen Düsen können sich direkt am Anfang des Fließbettes oder weiter nach hinten verschoben befinden. Die Wahl des Ortes, an dem das ursprünglich gebildete Pulvermaterial erneut ein- oder mehrere Mal(e) besprüht wird, ist u.a. auch davon abhängig, welche Restfeuchte das gewünschte Produkt haben soll. Es versteht sich von selbst, daß ein Produkt mit besonders niedriger Restfeuchte nach dem letzten Besprühen eine längere Verweilzeit im Wirbelbett erforderlich macht als eines mit höherer.

10 Je nach Wunsch können durch die verschiedenen Düsen unterschiedliche Zusammensetzungen auf die bereits gebildeten Partikeloberflächen aufgebracht werden, so daß Partikel mit einem schichtförmigen Aufbau erhalten werden können. Es kann aber auch dazu dienen, eine gleichmäßigere Kornverteilung zu erzielen.

Weiterhin kann die Anlage nicht nur mit Luft als Trägermedium betrieben werden. Es ist auch möglich, die gesamte Anlage im Kreislauf mit einem Inertgas, wie z.B. Stickstoff oder Kohlendioxid, zu fahren.

20 Die Anlage ist so ausgestaltet, daß die Parameter Flüssigkeitsmenge, Sprühdruck, rückgeführte Pulvermenge, Heißgasmenge, Heißgastemperatur, Warmluftmenge, Warmlufttemperatur usw. individuell regelbar sind. Daher lassen sich die zurückgeführte Pulvermenge, die eingespeiste Flüssigkeitsmenge und den Sprühdruck gezielt einstellen je nach gewünschten Eigenschaften hinsichtlich der Feuchte, der Korngröße und der Korngrößenverteilung des Endproduktes. Je nach Wunsch können in der beschriebenen Anlage pulverförmige Produkte hergestellt werden mit Partikelgrößen zwischen 50 und 1000µm. Je nach Fahrweise und gewählten
30 Verfahrensparametern können die Partikel einen schichtförmigen (Zwiebelstruktur) Aufbau oder je nach eine Agglomeratstruktur aufweisen.

35 Besonders gesteuert werden kann die Bildung der Partikel durch eine in die Anlage integrierte Sprühdüse, welche geeignet ist, sprühgetrocknete Granulate herzustellen. Bei dieser Sprühdüse handelt

es sich um ein Sprühsystem (B), welches aus einer mit Heißwasser beheizbaren Zweistoff-Sprühdüse [(1), (2), (3)] besteht, die wiederum mit einer um die Zweistoff-Sprühdüse angeordneten Pulverrückführung (4) und einer Heißgasumströmung (5) ausgestattet ist. Im Spezialfall
5 kann die Pulverrückführung (4) koaxial um die Zweistoff-Sprühdüse angeordnet sein.

Vorteil dieses Sprühsystems ist, daß rückgeführtes Pulver unmittelbar am Austritt der Zweistoff-Sprühdüse mit den über die Zerstäubungsluft
10 erzeugten Flüssigkeitströpfchen in Kontakt kommt. Damit die Pulverpartikel nicht verkleben und die Oberflächenfeuchte abgeführt werden kann, ist das Sprüh- und Pulverteil der Sprühdüse mit Pulverrückführung in einen Heißgasstrom eingeschlossen. Die Nachtrocknung auf die gewünschte Restfeuchte findet im Fließbett
15 statt.

Insbesondere auch durch den Einbau dieses Sprühtrocknungssystems ist es möglich, gezielt bestimmte Partikelgrößen herzustellen.

Ein besonderer Vorteil dieses Sprühtrocknungsverfahrens besteht
20 daher darin, dass sich in einer einzigen Anlage ohne weitere Verfahrensschritte zur Nachbehandlung des Produkts in Abhängigkeit von den eingestellten Verfahrensparametern und von den verwendeten zu versprühenden flüssigen Medien pulverförmiges α -(D)-Mannit mit sehr unterschiedlichen Eigenschaften hinsichtlich Feuchte, der
25 Korngröße, der Korngrößenverteilung, Schüttdichte und Kornstruktur herstellen lässt.

Um besonders gute DC-Eigenschaften (DC = direkt tablettierbar) des
30 sprühgetrockneten Stoffes zu erhalten, hier α -(D)-Mannit, ist es vorteilhaft, in der Sprühtrocknung gebildete Einzelpartikel zu agglomerieren. Zu diesem Zweck befindet sich senkrecht über dem Wirbelbett ein Sprühlturm über der erfindungsgemäßen Sprühtrocknungseinheit (B). In der dargestellten Variante des möglichen Anlagenaufbaus ist das Wirbel- bzw. Fließbett waagrecht
35 liegend konstruiert, worin das Produkt durch den eingestellten Luftstrom zum Ausgang transportiert wird.

Die heiße wäßrige Mannitlösung wird über eine oder mehrere Zweistoffdüse(n) (5) (6), die mit Heißwasser (7) beheizt wird (werden), versprüht. Der erzeugte Sprühstrahl wird von einer um diese Düse angeordneten Mannit-Pulverrückführung aus (9) und Heißgas (4) umströmt. Der Feststoff kristallisiert in dem Sprühstrahl aus, bildet Agglomerate und wird vom Fließbett aufgefangen. Das Fließbett wird von heißer Luft aus den Lufteinführungskammern (1) durchströmt und fluidisiert. Der Boden des Fließbettes ist als Conidurboden ausgestaltet, der für den gezielten Transport des Feststoffes zum Austrag sorgt. Mit Hilfe des Conidurbodens lässt sich eine definierte Verweilzeit des Feststoffes im Fließbett einstellen. Durch die Betthöhe, Sprüh- und Rückführmenge kann weiterhin die Verweilzeit des Produkts im Prozessor gesteuert werden. Der Feststoff wird über mehrere in Reihe geschalteten Lufteinführungskammern (1) transportiert und auf eine Restfeuchte $<0,3\%$ getrocknet. Der Trocknungsvorgang erfolgt über die Länge des Fließbettes in einem bestimmten Temperaturprofil, um eine Überhitzung des Produktes zu vermeiden.

Die mit Wasser beladene und staubhaltige Wirbelluft wird über Dynamikfilter (G) gereinigt und durch die Abluftkammern (2) abgeführt. Die Dynamikfilter werden mit Druckluftstößen regelmäßig abgereinigt. Der abgereinigte Staub bindet die Sprühnebel aus der Sprühzone und verhindert Anbackungen an den Wänden.

Der getrocknete Feststoff fällt über Doppelpendelklappen (F) oder andere Austragssysteme in ein Dosiersystem der Rückführung (D). Das ausgetragene Produkt kann wahlweise über ein Klassiersystem weiter aufgearbeitet werden. Das entstehende Überkorn (- und Unterkorn) kann über die Pulverrückführung (9) im Ventilator (E) gemahlen und zusammen mit dem Unterkorn (staubförmiges Mannitpulver mit Korngrößen kleiner $75\text{ }\mu\text{m}$, insbesondere kleiner $40\text{ }\mu\text{m}$, in den Sprühtrockner rückgeführt werden.

Ein Teilstrom wird am Austrag als fertiges Produkt (8) ausgeschleust. Das Produkt kann über ein Sieb klassiert werden, wobei das Überkorn (Remanenz, bzw. grobkörnige Pulveranteil) über die Saugseite des Mahlventilators (9A) rückgeführt, gemahlen und wieder in den Prozeß

zurückgegeben werden kann. Dadurch werden u. a. die Produktverluste minimiert.

5 Der Ventilator (E) der Sprühtrocknungseinheit dient sowohl als Fördermittel für zurückzuführendes Produkt (Feststoffaufgabe druckseitig (9B)) als auch als Zerkleinerungseinheit für rückgeführtes Pulvermaterial (Feststoffaufgabe saugseitig (9A)). Die beiden Feststoffteilströme werden z.B. über die Drehzahl der Zellradschleusen (10A, 10B) gesteuert. Zurückgeführtes Pulvermaterial der
10 Rückführungsleitungen (9) wird, wie oben bereits beschrieben, durch die besondere Ausgestaltung der Sprühtrocknungsdüse mit den entsprechenden Medien Flüssigkeit (Mannitlösung) (5), Sprühluft (6) und Heißluft (4) zusammengeführt.

15 Aus der Produktaustragszone des Prozessors wird die Zuluft dem Ventilator (E) zugeführt. Auf diese Art und Weise wird gleichzeitig aus dem Produkt der Feinstaub ($<15\mu\text{m}$) entfernt (pneumatische Klassierung). Gleichzeitig hat die Entfernung dieses Feinstaubes den Effekt, dass bei Verwendung dieses von Feinstaub befreiten Produkts
20 höhere Tablettenhärten erreicht werden können.

Bei dem Teilstrom 9B besteht nach der Zellradschleuse 10B die Option, das Überkorn (Remanenz) aus der Rückführung abzusieben, um das Verfahren besser steuern zu können. Dieses Überkorn (Remanenz) kann saugseitig dem Mahlventilator (E) oder einer anderen
25 Zerkleinerungsmaschine zugegeben, gemahlen und wieder dem Prozeß zugeführt werden.

Wie oben schon angedeutet, lässt sich die Qualität der Agglomerate und damit des Produktes über die Anlagenparameter wie
30 Konzentration, Sprühdruk, Temperatur, Sprühmenge, Pulverrückführungsmenge, Hauptluftmenge, Staubabsaugung, Betthöhe usw. steuern. Durch eine Reduzierung der Höhe der Sprühdüse [(B)→(C)] über dem Fließbett ist es möglich, die Kornstruktur von einem Agglomerat (Beerenstruktur) in ein Granulat
35 (Zwiebelstruktur) zu überführen. Bei der tiefstmöglichen Anordnung der Düsen (Granulationsdüsen (C)) kann die Pulverrückführung (9) über

den Einfüllstutzen (3) erfolgen. Um kontinuierlich ein direkt tablettierbares Produkt zu erhalten, müssen sowohl die Kornstrukturen, aber auch Modifikation, Korngrößenverteilung, Wassergehalt, Dichte, usw. überwacht werden. Es wurde gefunden, dass das beste
5 tablettierbare Produkt erhalten wird, wenn Mannit in einer feinen Nadelstruktur auskristallisiert.

In Abb.1 ist eine REM-Aufnahme eines Produkts mit einem Anteil an α -Modifikation von mehr als 98% in einer 500-fachen Vergrößerung
10 wiedergegeben.

Durch Versuche wurde gefunden, dass es notwendig ist, die eingestellten Parameter des Sprühtrocknungsprozesses einzuhalten und zu überwachen, um ein gleichbleibend, gut tablettierbares, reines α -Mannit zu erhalten.
15

Zur Herstellung einer Formulierung wird das DC α -Mannit in einem Mischer mit dem Wirkstoff homogenisiert und kann sofort tablettiert werden. Man spart sich die Zwischenschritte der Agglomeration oder Granulation mit anschließender Klassierung und Trocknung. Durch die
20 Mengenzugabe von Wasser und durch die Verweilzeit kann man die Umwandlung der α -Modifikation in die β -Modifikation steuern. Diese Umwandlung hat bei einigen Wirkstoffen den Vorteil, daß sie in die Kornstruktur des Mannits eingebunden werden.

Erfindungsgemäß wird vorzugsweise als Edukt D-Mannit mit einer Reinheit >90%, insbesondere bevorzugt mit einer Reinheit von >95% und ganz besonders bevorzugt mit einer Reinheit >98%, eingesetzt. Dieses Edukt wird als wässrige >45%-ge Lösung eingesetzt und in die Anlage mit einer Temperatur im Bereich von 60 bis 95 °C versprüht.
25 Vorzugsweise wird die Lösung vor dem Versprühen auf eine Temperatur im Bereich von 70 bis 95 °C, insbesondere von 75 bis 90°C, erwärmt.
30

Erfindungsgemäß können an verschiedenen Stellen der Anlage Lösungen mit unterschiedlichen Mannitkonzentrationen eingesetzt
35 werden. So hat es sich als sinnvoll erwiesen, Sprühdüsen oberhalb des Fließbetts in Richtung des Produktaustrags mit Lösungen mit höheren

Mannitkonzentrationen zu beschicken als Sprühdüsen, welche sich am Anfang des Fließbetts befinden. Es kann daher zum Ende des Fließbetts hin eine Lösung mit einer Mannitkonzentration von etwa 60 Gew.-% bezogen auf die Gesamtlösung eingesetzt werden, wohingegen die Zweistoffdüse mit Pulverrückführung bevorzugt mit einer mindestens 45 Gew.-%-igen wässrigen Lösung betrieben wird. Auf diese Weise können die Produkteigenschaften nochmals im gewünschten Sinn beeinflusst werden, wobei bei dieser Fahrweise die Anlagenparameter genau zu beachten sind.

Durch Variation der Parameter, Sprühdruk, Flüssigkeitsmenge, zurückgeführte Pulvermenge, Heißluftstrom und Temperatur der Heißluft lassen sich gezielt Partikelgrößen zwischen 50 bis 1000 µm einstellen.

Weiterhin wurde gefunden, dass die Parameter der erfindungsgemäß verwendeten Anlage folgendermaßen eingestellt werden müssen, um ein gleichbleibendes Produkt zu erhalten:

Der Sprühdruk der Zweistoffdüsen ist im Bereich von 2 – 4 bar einzustellen, vorzugsweise wird im Bereich von 2,5 bis 3,5 bar gearbeitet.

Die der Zweistoffdüse zugeführte Menge Heißgas ist so zu regulieren, dass etwa 1,5 bis 3 m³/(h kg Lösung) mit einer Temperatur von etwa 80 bis 110 °C gefördert werden. Es wurde gefunden, dass bei höherer Heißgaszufuhr eine bessere Produktqualität erhalten wird, wenn mit niedrigerer Temperatur gearbeitet wird.

Die Pulverrückführung ist erfindungsgemäß so einzustellen dass eine Feststoffrückführung im Bereich von 0,2 – 2,0 kg Feststoff/(h kg Lösung) erfolgt. Vorzugsweise wird im Bereich von 0,5 bis 1,5 kg Feststoff/(h kg Lösung) gearbeitet. Besonders günstig gestaltet sich der Prozess, wenn die Feststoffrückführung im Bereich von 0,5 bis 1,0 kg Feststoff/(h kg Lösung) liegt.

Zur Durchführung des Verfahrens muss in die Anlage vorgewärmte Luft eingespeist werden. Gute Ergebnisse werden erzielt, wenn die der Anlage zugeführte Luft auf eine Temperatur im Bereich von 45 – 120

- °C vorgewärmt wird. Günstig ist es für den erfindungsgemäßen Prozess, wenn die Zuluft eine Temperatur im Bereich von 65 bis 110 °C aufweist. Besonders vorteilhaft für die Bildung eines α -Mannitpulvers mit guten Tablettiereigenschaften ist es, wenn die Temperatur der eingespeisten Zuluft im Bereich von 70 bis 110 °C liegt.
- Die zugeführte Zuluftmenge ist erfindungsgemäß so zu regeln, dass 1000 – 2000 m³/m² pro Stunde, insbesondere 1200 bis 1700 m³/m² pro Stunde, in die Anlage eingespeist werden.
- In Verbindung mit den übrigen eingestellten Parametern liegen günstige Verfahrensbedingungen vor, wenn der Luftstrom in der Anlage so geführt wird, dass sich die Ablufttemperatur im Bereich von mindestens 40°C einstellt.
- Weiterhin hat es sich als günstig herausgestellt, die Verfahrensbedingungen so zu regulieren, dass sich die im Wirbel- oder Fließbett befindliche Pulvermenge auf eine Bettmenge von 50 – 150 kg/m² Bett einstellt. Besonders günstig ist es, wenn die Bettmenge im Bereich von 80 – 120 kg/m² Bett liegt.
- Es wurde auch gefunden, dass sich der Prozess insbesondere durch gezielte Rückführung eines Pulvers mit ausgewählter Partikelgröße steuern lässt.
- Wie aus dem Anlagenschema zu erkennen ist, kann eine Pulverrückführung sowohl durch Pulverentnahme aus dem Fließbett als auch durch Rückführung einer sehr feinteiligen Pulverfraktion, welche bei der Konfektionierung, d. h. Homogenisierung der Partikelgröße durch Siebung und Abfüllung des hergestellten Produkts anfällt, erfolgen.
- Es ist auch möglich, vor der Rückführung vorab Pulver mit größeren Partikelquerschnitten im Ventilator (E) der Sprühtrocknungseinheit zu zerkleinern. Wie oben bereits angedeutet, kann der Pulverstrom durch die Einstellung der Drehzahl der Zellschleusen (10A, 10B) gesteuert werden. Um vor der Rückführung rückzuführendes Pulver auf die gewünschte Partikelgröße vorab zu vermahlen, ist dementsprechend

die Drehzahl der Zellradschleuse 10A (B) so einzustellen, dass eine Rückführung über den Ventilator unter Vermahlung erfolgt.

5 Versuche haben gezeigt, dass das Gleichgewicht zur Bildung von α -Mannit hin verschoben werden kann, wenn die durchschnittliche Partikelgröße des rückgeführten, im Ventilator (E) gemahlten Pulvers kleiner als 75 μm ist. Insbesondere erfolgt bevorzugt die Bildung von α -Mannit, wenn die durchschnittliche Teilchengröße des rückgeführten Pulvers geringer als 40 μm ist. Überraschend wurde gefunden, dass
10 durch Rückführung eines Pulvers mit Teilchengrößen kleiner 20 μm Mannitpulver mit einem Anteil an α -Fraktion von mehr als 90 % erhalten wird. Besonders überraschend wurde gefunden, dass insbesondere durch die Rückführung des sogenannten Staubanteils, der in der Produktaustragszone des Prozessors anfällt und
15 üblicherweise aus dem Produkt entfernt wird, zu einem gleichmäßigen Produkt mit einem besonders hohen Anteil an α -Fraktion führt. Die durchschnittliche Partikelgröße des Staubanteils liegt im Bereich von etwa 1 bis 20 μm , insbesondere im Bereich von 3 bis 15 μm . Außerdem wurde gefunden, dass der Staub aus der Rückführung zu einer stabilen
20 Fahrweise in der Sprühzone des Prozessors führt.

Da durch Vermahlen im Ventilator (E) diese Partikelgrößen sich nur mit besonderem Aufwand erzielen lassen, wird insbesondere zu Beginn der Durchführung des Verfahrens bevorzugt der "staubförmige"
25 Produktanteil aus der Pulverdosieranlage, der in der Anlage in der Leitung (9A) anfällt, durch Steuerung der Drehzahl der Zellradschleuse 10A durch Vermahlen in die Sprühtrocknung rückgeführt. Durch gleichzeitige Drosselung der Drehzahl der Zellradschleuse 10 B wird eine Rückführung grobkörnigen Mannitanteils reduziert.

30 Überraschenderweise wurde gefunden, dass im Prozess nach Einstellung des Gleichgewichts in Richtung der Bildung von α -Mannit in einer Reinheit von mehr als 95 % der Prozess stabil weitergeführt werden kann, wenn ebenfalls das im Ventilator auf eine Partikelgröße von kleiner 75 μm vermahlene Pulver rückgeführt wird.

35

5 Auf diese Weise ist es überraschenderweise möglich, zu Beginn den Sprühtrocknungsprozess durch alleinige Rückführung des anfallenden "Staubanteils" durch Regelung der Drehzahlen der Zellradschleusen 10A und 10B so einzustellen, dass die alleinige Bildung von α -Mannit erfolgt. Anschließend kann auch der anfallende grobkörnigere Anteil (das sogenannte Überkorn) des gebildeten Mannitpulvers wieder in den Prozess rückgeführt werden, ohne eine Verschiebung des Gleichgewichts zu riskieren. Dieses hat den Vorteil, dass ein Anhaften der besonders feinteiligen, Sprühnebels an den Wänden der Anlage im 10 Dauerbetrieb vermieden werden kann, und Störungen des Prozessablaufs unterbunden werden können.

Durch geeignete Wahl der Verfahrensparameter lässt sich ein Produkt mit einem Gehalt an α -Modifikation von mehr als 90 % herstellen. 15 Durch ständige Kontrolle der hergestellten Produktqualität lässt sich der Anteil ohne weiteres auf einen Gehalt an α -Modifikation auf über 95 % steigern.

20 Insbesondere bei optimaler Einstellung der oben beschriebenen Anlagenparameter und Kontrolle der übrigen Verfahrensparameter wird im erfindungsgemäßen Verfahren ein Mannit als Produkt mit folgenden Eigenschaften erhalten:

- direkt tablettierbares Mannit
- Reinheit der α -Modifikation > 95%
- 25 - Schüttdichte 350 – 500 g/l
- Restfeuchte < 0,3%
- Partikelverteilung: x_{50} bei 200 μm : <10% <53 μm + <15% >500 μm
 x_{50} bei 300 μm : <10% <100 μm + <10% >850 μm
 x_{50} bei 450 μm : < 5% <100 μm + <10% >850 μm

30 Da die unterschiedlichen Modifikationen des Mannits sehr ähnlich sind, lassen sie sich nicht aufgrund ihrer in der Analytik üblicherweise gemessenen Schmelztemperaturen in der DSC unterscheiden. Die Identifizierung ist ausschließlich z.B. mittels X-Ray oder NIRS möglich.

35 Aufgrund der mit dem hergestellten Produkt erzielten Tablettenhärten lassen sich jedoch deutliche Unterschiede zu handelsüblichen

Produkten feststellen. Im Vergleich zu einem handelsüblichen Produkt, welches einen relativ hohen Anteil an α -Modifikation im pulverförmigen Mannit aufweist, werden mit dem erfindungsgemäß hergestellten α -Mannit Tabletten mit etwa 45 bis 70 % höheren Tablettenhärten erhalten.

Während der Lagerung von DC α -Mannit muß darauf geachtet werden, daß die Atmosphäre trocken ist. Es ist von Vorteil, die Lagerung des DC α -Mannits in einem WPK mit PE-Beutel und integriertem Trockenmittel vorzunehmen, da PE-Beutel nicht wasserdampfundurchlässig sind. Feuchtigkeit wandelt die α -Modifikation des Mannits in die β -Modifikation um. Unter den beschriebenen Bedingungen ist jedoch eine mehrjährige Lagerung des DC α -Mannits möglich, wobei die α -Modifikation beständig ist.

Durch Versuche wurde weiterhin gefunden, dass im Vergleich zu der δ -Form des Mannits sich α -Mannit in einfacher Weise durch Zugabe von Feuchtigkeit in die β -Form umwandeln lässt. Zu diesem Zweck wird Wasser aufgegeben, um durch die Mengenzugabe und der Verweilzeit bei diesem Prozeßschritt die Umwandlung des α -Mannits in die des β -Mannits zu steuern. Dabei muß man darauf achten, daß die Mannitpartikel bei zu großer und schneller Wasserzugabe sich verändern können.

Zur homogenen Einbindung von Wirkstoffen wird nun in einem ersten Schritt nach der Herstellung des direkt tablettierbaren α -Mannits der Wirkstoff in einem geeigneten Mischer eingebracht und mit dem α -Mannit homogenisiert.

Zur Herstellung einer Formulierung wird das DC α -Mannit in einem Mischer mit dem Wirkstoff homogenisiert und kann sofort tablettiert werden. Durch die Mengenzugabe von Wasser und durch die Verweilzeit kann man die Umwandlung der α -Modifikation in die β -Modifikation steuern. Diese Umwandlung hat bei einigen Wirkstoffen den Vorteil, daß sie in die Kornstruktur des Mannits eingebunden werden.

Fig. 1 zeigt ein verallgemeinertes Fließschema einer möglichen Ausführungsform einer zur Durchführung des Verfahrens eingesetzten Sprühtrocknungsanlage, in der die gegebenen Ziffern und Buchstaben die folgenden Bedeutungen haben:

5

1 Lufteinführungskammern

2 Heizvorrichtungen

3 Einfüllstutzen

4 Heißluftzufuhr

10

5 Flüssigkeitszufuhr

6 Sprühluft

7 Heizmedium

8 Produkt

9 Pulver

15

(9A feinteiliges Pulver (Staub), 9B grobkörniges Pulver)

10 Zellradschleuse (10A und 10B) zur Regelung der Pulver-
rückführung

A Fließbettapparat

B Sprühtrocknungseinheit

20

C Granulationsdüsen

D Pulverdosiergerät

E Ventilator zur Pulverrückführung

F Schleusenklappen

G Dynamikfilter

25

Anhand der in der Beschreibung genannten und den in dem Fließschema gegebenen Komponenten ist es dem Fachmann ohne weiteres möglich, zur Durchführung des Verfahrens durch Auswahl im Handel erhältlicher Einzelkomponenten eine entsprechende Anlage zu erstellen. Es versteht sich für den auf dem Fachgebiet tätigen Fachmann von selbst, dass zum Betrieb der Anlage sowohl zusätzliche elektrische als auch mechanische Regelungseinheiten eingebaut werden müssen, um die Parameter im erfindungsgemäßen Verfahren, wie beschrieben, regeln und variieren zu können.

35

Zum besseren Verständnis und zur Verdeutlichung der Erfindung werden im folgenden ein allgemeines Fließschema (Fig. 1) der beschriebenen Sprühtrocknungsanlage und Beispiele gegeben zur Herstellung des direkt tablettierbaren α -Mannits als auch für
5 beispielhafte Formulierungen, in denen der Wirkstoff durch Umwandlung der α -Modifikation in die β -Form im Mannit gebunden wird. Sowohl die Beispiele als auch das Fließschema sind nicht geeignet, den Schutzbereich der vorliegenden Anmeldung nur auf diese einzuschränken, da es dem Fachmann ohne weiteres möglich ist,
10 verschiedenste Variationen im Aufbau der Anlage vorzunehmen und einzelne Teile der Anlage durch gleichwirkende Einrichtungen zu ersetzen. Auch ist es ihm ohne weiteres möglich, die gegebenen Beispiele in geeigneter Weise in abgeänderter Form durchzuführen und ebenfalls zu dem gewünschten Ergebnis zu kommen.

15

Beispiele

Beispiel 1

20

Herstellung eines DC α -Mannits mit einem mittleren Korn $X_{50} = 200 \mu\text{m}$

Die Sprühtrocknungsanlage wird zur Vorbereitung mit ca. 70 kg/m^2 α -Mannit als Bett befüllt. (Dieses vorgelegte Bett sollte möglichst die gewünschten Produkteigenschaften haben. Falls das zur Verfügung
25 stehende Bettmaterial andere Eigenschaften besitzen sollte, so muss man die Anlage schonend anfahren, bis sich das Gleichgewicht in die gewünschte Richtung verschoben hat.)

Als Wirbel- und Zuluft wird die Anlage mit $1200 \text{ m}^3/\text{m}^2 \text{ h}$ bei einer Temperatur von *über* 90° C betrieben. (Vor dem Anfahren der Anlage ist darauf zu achten, dass ausreichend Staub in der Anlage vorhanden
30 ist. Es kann über die Pulverdosisierung (D), der saugseitigen Rückführung (9A) und Dosierung (10 A) über den / mit dem Ventilator (E) Staub erzeugt und in die Anlage geblasen werden.) Ist genug Staub in der Anlage, wird die Dosierung (10 A) der Rückführung reduziert
35 werden, und es wird mit dem Versprühen von Mannitlösung begonnen. Die versprühte Lösung hat eine Konzentration von ca. 45% und eine

Temperatur von ca. 75° C. Bei einem Sprühdruck von ca. 3 bar (Sprühmedium ist Luft.) werden ca. 45 kg/m² h Lösung in der Anlage versprüht. Über die Pulverdosisierung (D) werden ca. 0,5 kg Feststoff/(h kg Lösung) über die Rückführung (9, 10) in die Sprühzone rückgeführt. Die Zellräder (10 A, 10 B) werden so geregelt, so dass immer eine ausreichende Menge Produkt (9A, 10A) im Ventilator (E) gemahlen und mit dem ungemahlenen Produkt (9B, 10 B) wieder in die Anlage gefördert wird.

In der Anlage bildet sich durch die Verdunstung des Wassers ein Gleichgewicht mit einer Bettemperatur von über 45° C. Die Ablufttemperatur beträgt über 35° C. (Es ist darauf zu achten, dass die Abluft möglichst gesättigt ist. Dies ist von Vorteil sowohl für den Wirkungsgrad des Prozesses als auch für den Kristallisationsvorgang des Mannits. Auf diese Art und Weise erhält man die beste Kristallstruktur und die reinste α -Modifikation des Mannits. Da der Ventilator (E) seine Zuluft aus der Produktaustragszone vor den Schleusenklappen (F) der Anlage (A) holt, und somit das ausgetragene Produkt durch die pneumatische Klassierung staubfrei ist, erhält man am Produktaustrag (8) das α -Mannit mit hervorragenden Eigenschaften für die direkte Tablettierung. Um DC α -Mannit mit der gewünschten Korngrößenverteilung zu erhalten, kann es nach der Austragsschleuse (F), d. h. vor dem Produktaustrag (8) und der Pulverdosisierung (D), gesiebt werden. Es ist für den Prozess von Vorteil, auch das Überkorn aus dem rückzuführenden Produkt (9 B, 10 B) auszusieben, da dieses sich sonst in der Sprühzone weiter anreichert und im Fließbett Probleme bereiten kann. Das ausgesiebte Unter- und Überkorn kann saugseitig dem Ventilator (E) zugeführt, gemahlen werden, und zusammen mit den anderen rückgeführten Feststoffteilströmen (9A, 10 A, 9B, 10 B) wieder dem Prozess zugeführt werden. Auf diese Art und Weise werden die Produktverluste minimiert, und der Prozess läuft durch die zusätzliche Staubrückführung (gemahlenes Produkt) stabiler.

Beispiel 2

Herstellung eines DC α -Mannits mit einem mittleren Korn $X_{50} = 300 \mu\text{m}$

Wie in Beispiel 1 beschrieben wird die Sprühtrocknungsanlage zur Vorbereitung mit ca. 100 kg/m^2 α -Mannit als Bett befüllt und angefahren.

- 5 Als Wirbel- und Zuluft wird die Anlage mit $1500 \text{ m}^3/\text{m}^2 \text{ h}$ bei einer Temperatur von über 90° C betrieben. Die zu versprühende Mannit-Lösung hat eine Konzentration von ca. 50% bei einer Temperatur von ca. $80\text{-}90^\circ \text{ C}$. Bei einem Sprühdruk von ca. 3 bar (Sprühmedium ist Luft) wird eine Lösungsmenge von ca. $65 \text{ kg/m}^2 \text{ h}$ in der Anlage versprüht. Die Zellräder (10 A, 10 B) werden so geregelt, dass immer
- 10 eine ausreichende Menge Produkt (9A, 10A) im Ventilator (E) gemahlen und mit dem ungemahlenen Produkt (9B, 10 B) wieder in die Anlage gefördert wird. In der Anlage bildet sich durch die Verdunstung des Wassers ein Gleichgewicht mit einer Betttemperatur von ca. 45° C . Die Ablufttemperatur beträgt ca. $40\text{-}45^\circ \text{ C}$. Es ist darauf zu achten, dass
- 15 die Abluft möglichst gesättigt ist. Das Überkorn aus dem rückzuführenden Produkt (9B, 10 B) wird ausgesiebt, da dieses sich sonst in der Sprühzone weiter anreichert und im Fließbett Probleme bereitet. Das ausgesiebte Unter- und Überkorn wird saugseitig dem Ventilator (E) zugeführt und gemahlen. Es wird zusammen mit den
- 20 anderen rückgeführten Feststoffteilströmen (9 A, 10 A, 9 B, 10 B) wieder dem Prozess zugeführt.

Beispiel 3

Herstellung eines DC α -Mannits mit einem mittleren Korn $X_{50} = 450 \text{ }\mu\text{m}$

- 25 Wie in Beispiel 1 beschrieben, wird die Sprühtrocknungsanlage zur Vorbereitung mit ca. 120 kg/m^2 α -Mannit als Bett befüllt. Als Wirbel- und Zuluft wird die Anlage mit $1700 \text{ m}^3/\text{m}^2 \text{ h}$ bei einer Temperatur von ca. 100° C betrieben.
- 30 Das Heißgas wird in einer Größenordnung von ca. $1,6 \text{ m}^3/(\text{h kg Lösung})$ bei einer Temperatur von ca. 100° C der Sprühzone zugeführt. Sind alle diese Parameter eingestellt, kann mit dem Versprühen von Mannitlösung begonnen werden.
- 35 Die Lösung hat eine Konzentration von über 55 Gew.-% bei einer Temperatur von ca. $90\text{-}100^\circ \text{ C}$. Bei einem Sprühdruk von ca. 3,5 bar (Sprühmedium ist Luft.) wird eine Lösungsmenge von ca. $100 \text{ kg/m}^2 \text{ h}$

in der Anlage versprüht. Über die Pulverdosierung (D) wird über die Rückführung (9, 10) Bett/Produkt von ca. 0,8 - 1,0 kg Feststoff/(h kg Lösung) in die Sprühzone rückgeführt. Die Zellräder (10A, 10B) werden so geregelt, so dass immer eine ausreichende Menge Produkt (9A, 10A) im Ventilator (E) gemahlen und mit dem ungemahlene Produkt (9B, 10 B) wieder in die Anlage gefördert wird.

In der Anlage bildet sich durch die Verdunstung des Wassers ein Gleichgewicht mit einer Betttemperatur von ca. 40-50° C. Die Ablufttemperatur beträgt ca. 40-45° C. Es ist darauf zu achten, dass die Abluft möglichst gesättigt ist.

Das Überkorn aus dem rückzuführenden Produkt (9 B, 10 B) wird ausgesiebt, da dieses sich sonst in der Sprühzone anreichert und im Fließbett Probleme bereitet. Das ausgesiebte Unter- und Überkorn wird saugseitig dem Ventilator (E) zugeführt und gemahlen. Es wird zusammen mit den anderen rückgeführten Feststoffteilströmen (9A, 10 A / 9B, 10 B) wieder dem Prozess zugegeben.

20

25

30

35

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von direkt tablettierbarem Mannit mit einem Gehalt an α -Modifikation von mehr als 90 %, dadurch gekennzeichnet, dass
- 5 a) eine wässrige D-Mannit-Lösung, Sprühgas, pulverförmiges α -Mannit und Heißgas in einer Sprühtrocknungseinheit (B) zusammengeführt werden, wobei sowohl als Sprühgas als auch als Träger- und Heizgas Luft oder ein Inertgas ausgewählt aus der Gruppe N_2 und CO_2 verwendet wird,
- 10 b) das entstehende pulverförmige Produkt in ein Wirbel- oder Fließbett (A) fällt, aufgenommen, fluidisiert und weitertransportiert wird und
- 15 c) eine Teilmenge des entstehenden pulverförmigen Produkts in den Prozess zurückgeführt wird und gegebenenfalls
- d) das entstehende Pulver in einem oder mehreren Granulierungsschritt(en) mit weiterem flüssigen Medium besprüht, getrocknet und im Fließ- oder Wirbelbett (A) weiter transportiert wird
- 20
2. Verfahren gemäß der Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Staubanteil in der Produktaustragszone des Prozessors anfallendes α -Mannits in den Schritt a) der Sprühtrocknung zurückgeführt wird und das Kristallisationsgleichgewicht hin zur
- 25 Bildung von α -Mannit verschoben wird.
3. Verfahren gemäß Anspruch 2 dadurch gekennzeichnet, dass α -Mannit mit einer durchschnittlichen Partikelgröße kleiner $20\ \mu m$, insbesondere mit durchschnittlicher Partikelgröße im Bereich von etwa 1 bis $20\ \mu m$, vorzugsweise im Bereich von 3 bis $15\ \mu m$, zurückgeführt wird.
- 30
4. Verfahren gemäß der Ansprüche 2 und 3 dadurch gekennzeichnet, dass das "staubförmige" α -Mannit, das in der Leitung (9A) anfällt, aus der Pulverdosieranlage als
- 35

pulverförmiges α -Mannit durch Steuerung der Drehzahl der Zellradschleuse (10 A) über den Ventilator (E) in die Sprühtrocknung (Schritt a)) rückgeführt wird.

- 5 5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung der eingesetzten Mannit-Lösung D-Mannit mit einer Reinheit von >90 %, vorzugsweise von >95 % verwendet wird.
- 10 6. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung der eingesetzten Mannit-Lösung D-Mannit mit einer Reinheit von >98 % verwendet wird.
- 15 7. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass nach der Einstellung des Gleichgewichts pulverförmiges α -Mannit mit einer durchschnittlichen Partikelgröße kleiner als 75 μm rückgeführt wird.
- 20 8. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass nach der Einstellung des Gleichgewichts pulverförmiges unvermahlenes α -Mannit rückgeführt wird.
- 25 9. Verfahren gemäß (der) Anspruch(e) 7 und/oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass das zurückgeführte pulverförmige Material vor der Rückführung durch Vermahlen im Ventilator (E), der gleichzeitig als Förderorgan für die Pulverrückführung dient, zerkleinert wird.
- 30 10. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass durch Regelung der Drehzahlen der Zellradschleusen 10A und 10B und durch Vermahlen des anfallenden grobkörnigen Produkts im Ventilator (E) auf Partikelgrößen kleiner 75 μm vor der Rückführung in die Sprühtrocknung die alleinige Bildung von α -Mannit erfolgt.
- 35

11. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass eine wässrige mindestens 45%-ge D-Mannit-Lösung als Edukt eingesetzt wird und mit einer Temperatur im Bereich von 60 bis 100 °C versprüht wird.
- 5
12. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Gas im Kreislauf geführt wird und das im Kreislauf geführte Gas durch Filter von Partikeln befreit wird, im Kondensator getrocknet und erneut den Sprühdüsen zugeführt bzw. aufgeheizt und in das Fließbett eingeführt wird.
- 10
13. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Gas mit Hilfe von Dynamikfiltern von Partikeln befreit wird.
- 15
14. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 13, dadurch gekennzeichnet, dass die verwendeten flüssigen Medien an verschiedenen Stellen der Anlage unterschiedliche Zusammensetzungen aufweisen.
- 20
15. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass durch Variation der Parameter Sprühdruk, Sprühmenge, Mannitkonzentration, zurückgeführte Pulvermenge, Heißluftstrom und Temperatur der Heißluft gezielt Partikelgrößen zwischen 50 bis 1000 µm hergestellt werden.
- 25
16. Verfahren gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die der Anlage zugeführte Luft auf eine Temperatur im Bereich von 45 – 120 °C vorgewärmt wird und die zugeführte Zuluftmenge im Bereich von 1000 – 2000 m³/m² pro Stunde zugeführt wird, wodurch sich die Ablufttemperatur im Bereich von über 40 °C einstellt.
- 30
17. Verfahren gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Sprühdruk der Zweistoffdüsen im Bereich von 2 – 4 bar eingestellt wird und etwa 1,5 bis 3 m³/(h kg Lösung) Heißgas mit einer Temperatur etwa 80 bis 110 °C der Zweistoffdüse zugeführt werden.
- 35

18. Verfahren gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Pulverrückführung in einer Menge im Bereich von 0,2 – 2,0 kg Feststoff/(h kg Lösung) erfolgt.
- 5 19. Verfahren gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass durch Einstellung der Parameter, Sprühdruk, Flüssigkeitsmenge, Mannitkonzentration, zurückgeführte Pulvermenge, Heißluftstrom und Temperatur der Heißluft die im Wirbel- oder Fließbett
- 10 befindliche Pulvermenge auf eine Bettmenge im Bereich von 50 – 150 kg/m² Bett eingestellt wird.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

1 / 2

FIG. 1

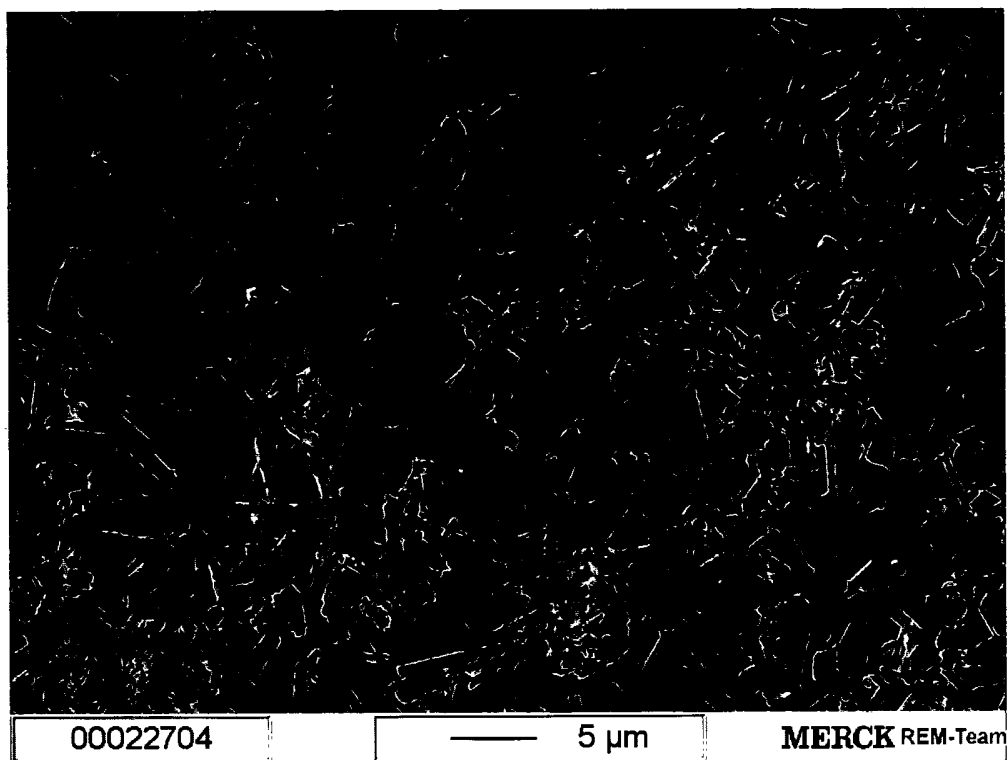
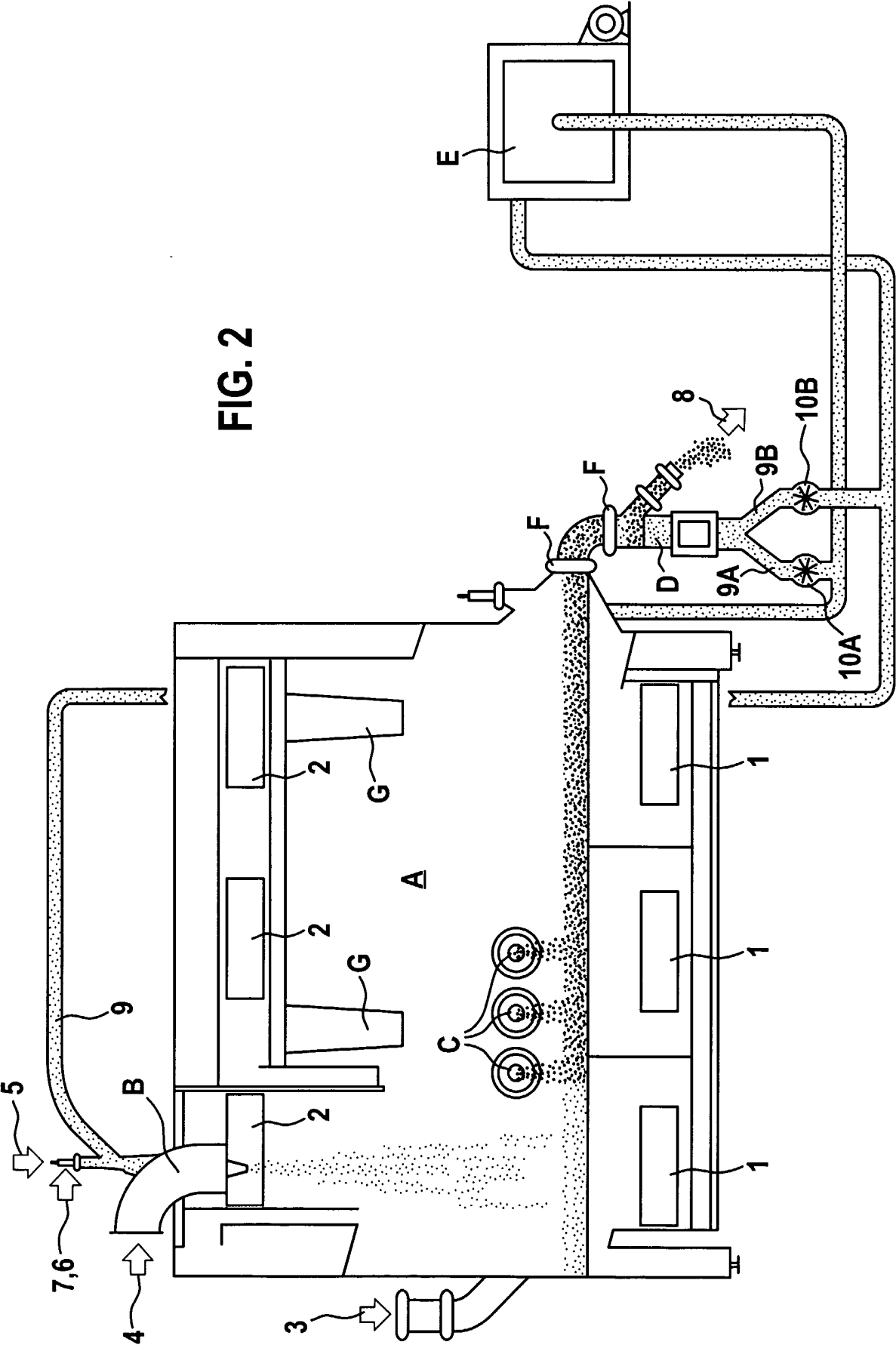


FIG. 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08515

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12P19/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 165 511 A (SCHWARZ EUGEN ET AL) 26 December 2000 (2000-12-26) claims 1-6 column 2, line 26 -column 3, line 59 examples 1-4,11 ---	1-19
A	US 3 145 146 A (LIEBERMAN HERBERT A ET AL) 18 August 1964 (1964-08-18) cited in the application claims 1-3,8 column 1, line 11 -column 2, line 55 examples 1,2,7-9 --- -/--	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 December 2003

Date of mailing of the international search report

02/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schifferer, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08515

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 196 17 487 A (MERCK PATENT GMBH) 6 November 1997 (1997-11-06) claims 1,3-5 page 2, line 1 -page 2, line 22 page 2, line 53 -page 3, line 2 page 3, line 17 -page 3, line 42 page 3, line 48 -page 3, line 60 -----	1-19
A,P	US 2003/114717 A1 (HAMM WALTER ET AL) 19 June 2003 (2003-06-19) claims 1-18 figure 2 paragraphs '0001!-'0059!, '0071!-'0089!, '0095!-'0113! -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/08515

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6165511	A	26-12-2000	DE 19615418 A1 AT 210971 T CA 2252609 A1 CN 1216466 A CZ 291589 B6 DE 59705894 D1 DK 896528 T3 WO 9739739 A2 EP 0896528 A2 ES 2169385 T3 HU 9903757 A2 ID 17384 A JP 2000508668 T KR 2000005444 A PT 896528 T RU 2184535 C2 SI 896528 T1	23-10-1997 15-01-2002 30-10-1997 12-05-1999 16-04-2003 31-01-2002 08-04-2002 30-10-1997 17-02-1999 01-07-2002 28-03-2000 24-12-1997 11-07-2000 25-01-2000 28-06-2002 10-07-2002 30-06-2002
US 3145146	A	18-08-1964	GB 974917 A	11-11-1964
DE 19617487	A	06-11-1997	DE 19617487 A1 AT 243025 T CA 2253386 A1 CN 1216919 A DE 59710309 D1 DK 904059 T3 WO 9741835 A1 EP 0904059 A1 HU 9903613 A2 ID 18516 A JP 2000509400 T KR 2000010709 A RU 2180560 C2	06-11-1997 15-07-2003 13-11-1997 19-05-1999 24-07-2003 06-10-2003 13-11-1997 31-03-1999 28-03-2000 16-04-1998 25-07-2000 25-02-2000 20-03-2002
US 2003114717	A1	19-06-2003	DE 10161402 A1 WO 03053896 A1 WO 03055834 A2 EP 1319644 A1	18-06-2003 03-07-2003 10-07-2003 18-06-2003

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12P19/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12P A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 6 165 511 A (SCHWARZ EUGEN ET AL) 26. Dezember 2000 (2000-12-26) Ansprüche 1-6 Spalte 2, Zeile 26 -Spalte 3, Zeile 59 Beispiele 1-4,11 ---	1-19
A	US 3 145 146 A (LIEBERMAN HERBERT A ET AL) 18. August 1964 (1964-08-18) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-3,8 Spalte 1, Zeile 11 -Spalte 2, Zeile 55 Beispiele 1,2,7-9 --- -/--	1-19

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Dezember 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/01/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schifferer, H

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 196 17 487 A (MERCK PATENT GMBH) 6. November 1997 (1997-11-06) Ansprüche 1,3-5 Seite 2, Zeile 1 -Seite 2, Zeile 22 Seite 2, Zeile 53 -Seite 3, Zeile 2 Seite 3, Zeile 17 -Seite 3, Zeile 42 Seite 3, Zeile 48 -Seite 3, Zeile 60 -----	1-19
A,P	US 2003/114717 A1 (HAMM WALTER ET AL) 19. Juni 2003 (2003-06-19) Ansprüche 1-18 Abbildung 2 Absätze '0001!-'0059!, '0071!-'0089!, '0095!-'0113! -----	1-19

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/08515

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6165511	A	26-12-2000	DE	19615418 A1	23-10-1997
			AT	210971 T	15-01-2002
			CA	2252609 A1	30-10-1997
			CN	1216466 A	12-05-1999
			CZ	291589 B6	16-04-2003
			DE	59705894 D1	31-01-2002
			DK	896528 T3	08-04-2002
			WO	9739739 A2	30-10-1997
			EP	0896528 A2	17-02-1999
			ES	2169385 T3	01-07-2002
			HU	9903757 A2	28-03-2000
			ID	17384 A	24-12-1997
			JP	2000508668 T	11-07-2000
			KR	2000005444 A	25-01-2000
			PT	896528 T	28-06-2002
			RU	2184535 C2	10-07-2002
			SI	896528 T1	30-06-2002
US 3145146	A	18-08-1964	GB	974917 A	11-11-1964
DE 19617487	A	06-11-1997	DE	19617487 A1	06-11-1997
			AT	243025 T	15-07-2003
			CA	2253386 A1	13-11-1997
			CN	1216919 A	19-05-1999
			DE	59710309 D1	24-07-2003
			DK	904059 T3	06-10-2003
			WO	9741835 A1	13-11-1997
			EP	0904059 A1	31-03-1999
			HU	9903613 A2	28-03-2000
			ID	18516 A	16-04-1998
			JP	2000509400 T	25-07-2000
			KR	2000010709 A	25-02-2000
			RU	2180560 C2	20-03-2002
US 2003114717	A1	19-06-2003	DE	10161402 A1	18-06-2003
			WO	03053896 A1	03-07-2003
			WO	03055834 A2	10-07-2003
			EP	1319644 A1	18-06-2003