

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5537755号
(P5537755)

(45) 発行日 平成26年7月2日(2014.7.2)

(24) 登録日 平成26年5月9日(2014.5.9)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 29/78 (2006.01)
C07C 31/26 (2006.01)C07C 29/78
C07C 31/26

請求項の数 10 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2003-556370 (P2003-556370)
 (86) (22) 出願日 平成14年12月13日 (2002.12.13)
 (65) 公表番号 特表2005-513151 (P2005-513151A)
 (43) 公表日 平成17年5月12日 (2005.5.12)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2002/014202
 (87) 國際公開番号 WO2003/055834
 (87) 國際公開日 平成15年7月10日 (2003.7.10)
 審査請求日 平成17年12月13日 (2005.12.13)
 審判番号 不服2010-18763 (P2010-18763/J1)
 審判請求日 平成22年8月20日 (2010.8.20)
 (31) 優先権主張番号 101 61 402.0
 (32) 優先日 平成13年12月13日 (2001.12.13)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesellschaft mit beschraenkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 テー-64293 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 O, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic of Germany
 (74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】直接圧縮可能な α 型マンニトールの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

直接圧縮可能な $50 \sim 1000 \mu\text{m}$ の粒径を有する α 型マンニトールの製造方法であつて、

a) 98%を超える純度を有するD-マンニトール水溶液、噴霧ガス、粉末状 α 型マンニトールおよび高温ガスを混合し、ここで、空気、または、 N_2 および CO_2 からなる群から選択される不活性ガスが、噴霧ガス、ならびに搬送および加熱ガスのいずれとしても用いられ、

ここで、

$45 \sim 60\%$ のD-マンニトール水溶液を出発原料として用い、そして、 $60 \sim 95$ の範囲の温度で霧化し、

プラントに供給する空気を、 $45 \sim 120$ の範囲の温度に予熱し、かつ、供給される給気の量が毎時 $1000 \sim 2000 \text{ m}^3 / \text{m}^2$ であり、 40 を超える範囲の廃棄空気温度を得、

二成分ノズルの噴霧圧力を $2 \sim 4$ バールの範囲に設定し、そして、 $80 \sim 110$ の温度を有する $1.5 \sim 3 \text{ m}^3 / (\text{溶液 kg} \cdot \text{h})$ の高温ガスを二成分ノズルに供給し、

b) 得られた粉末状生成物を流動床に降下させ、流動床に取り込ませ、流動化させてさらに移送し、

ここで、

床に対して $50 \sim 150 \text{ kg} / \text{m}^2$ の範囲の量に設定し、

10

20

かつ

c) 处理機の生成物廃棄ゾーンにおいてダスト画分として形成された $1 \sim 20 \mu\text{m}$ の範囲の平均粒径を有する粉末状 型マンニトールを、噴霧乾燥の工程 a) に再循環させ、結晶平衡を 型マンニトール形成側へ移動させる、平衡が達成された後、 $75 \mu\text{m}$ 未満の平均粒径を有する粉末状 型マンニトールをグラインドし、再循環させる、
ここで、

粉末再循環を、固体物 $0.2 \sim 2.0 \text{ kg} / (\text{溶液 kg} \cdot \text{h})$ の量で行う
 ことを特徴とする、前記方法。

【請求項 2】

d) 1 または 2 以上の造粒工程において、得られた粉末にさらなる液体媒体を噴霧し、
 乾燥して、流動床にさらに移送する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の製造方法。 10

【請求項 3】

平衡が達成された後、粉末状のグラインドされていない 型マンニトールを再循環させることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

a) 噴霧乾燥ユニット (B) 、
 b) 流動床 (A) 、
 c) 液体媒体用の 1 または 2 以上の追加の噴霧または霧化ノズル (C) 、
d) 粉末計量装置 (D) 、および
e) ファン (E) 付きの粉末再循環システム (9) であって、粉末再循環のためのライン (9 A) および (9 B) に、スターバルブ (10 A, 10 B) が設けられており、粉末計量装置に流入しない粉末 (8) は、ダスト形態画分と粗画分とに分離することが可能であるもの、
 を備えた噴霧乾燥プラントにおいて製造を実施する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

ライン (9 A) で形成された「ダスト形態」の 型マンニトールを、噴霧乾燥 (工程 a) に、粉末計量装置から、粉末状 型マンニトールとして、ファン (E) を介して、スターバルブ (10 A) の回転速度を制御することにより再循環させることを特徴とする、請求項 4 に記載の方法。 30

【請求項 6】

再循環する粉末状材料を、同時に粉末再循環用の搬送要素として機能するファン (E) においてグラインドすることにより、再循環の前に粉碎することを特徴とする、請求項 4 または 5 に記載の方法。

【請求項 7】

スターバルブ 10 A および 10 B の回転速度の制御、および、形成された粒径 $75 \mu\text{m}$ 未満の粗生成物の、噴霧乾燥への再循環前のグラインディングにより、 > 95 重量 % の型マンニトール含量を有する生成物を形成することを特徴とする、請求項 4 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

ガスを循環させ、そして、循環ガスからフィルタにより粒子を除去し、循環ガスを凝縮器で乾燥し、そして、噴霧ノズルに戻し、または加熱して流動床に導入することを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。 40

【請求項 9】

ダイナミックフィルタを用いてガスから粒子を除去することを特徴とする、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

用いるさらなる液体媒体が、噴霧乾燥の工程 a) において用いられる D - マンニトール水溶液と異なる組成を有することを特徴とする、請求項 2 ~ 9 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】**【0001】**

本発明は、90重量%を超える 型含量を有する、直接圧縮可能なマンニトールの製造方法に関する。

【0002】

錠剤の製造においては、D-マンニトールを、有効成分のための賦形剤として使用することができる。この目的で、D-マンニトールは通常、錠剤プレス用に処理可能にすると共に、同時に有効成分の結合(binding-in)を容易にするために、中間検査を伴う複数の処理工程によって、粉末状または顆粒形態に変換される。

【0003】

US 3,145,146 Aには、平均直径が5~150 μm の微細粒子の形態でマンニトールを得るための噴霧乾燥法が開示されている。マンニトール溶液は、高温ガス流中で霧化することによって噴霧乾燥される。得られた粒子は、適切な手段によって分離される。記載された方法は、様々な結晶型の混合物を与える。

【0004】

また粉末状D-マンニトールは、流動床で造粒することによって固形出発原料から製造できることも開示されており、ここでは特別な形状の衝突板(impingement plate)を介して処理空気を流し、流動床を形成する。噴霧液体は、ノズルシステムを介して、細かく分割されて流動化空間に流入する。流動粒子は湿気を帯び、表面は部分的に溶解し、粒子同士は互いに凝着する。流動床の端部で、固形物が連続的に取り出される。同時に、その上に噴霧液体を微細に分布させた比較的少量の固形物が、取入口に供給される。フィルタシステムによって、ダストが流動床から出るのが防止され、最小の寸法の粒状粒子のみが取出口で取り出される。また、このタイプの流動床内では、いくぶん不規則な形状を有する固体粒子が形成される。対応するプラントは、様々な製造業者によって販売されている。

【0005】

通常、粉末状マンニトールの製造の次には、均一な粒径分布の粉末を得るための処理工程がある。この処理工程は、粉末のグラインディング(grinding)と篩分け(分級)の両方を含むことができる。マンニトールを医薬有効成分の賦形剤として使用する場合には、製造における任意の追加の処理工程は、当業者にとっては、生成物に望ましくない不純物が導入され得る危険性を意味する。

【0006】

さらに文献から、D-マンニトールが、多形な結晶形態(polymorphic crystal form)で存在し得ることが分かっており、それらは、、、および型であり得る。本明細書で用いる定義および特性決定は、Walter Levy, L.; Acad. Sc. Paris, t. 267 Series C, 1 779 (1968)に記載された、X線構造解析(X線散乱パターン)による多形形態の分類に対応している。型が最も安定な形態であるが、保管時間および周囲条件によっては他の形態への転移も可能である。したがって、市販用途については、その安定性により、マンニトールは型で得るのが本来望ましい。なぜならこの場合、保管による生成物の特性の変化が最小限となるからである。

【0007】

さらに、一方では粉末状D-マンニトールが存在している多形形態が、他方では個々の粒子の粒子構造が構築される方法が、粉末状D-マンニトールの圧縮特性について重要であることがわかっている。これはまた、有効成分が均一に分布した錠剤を得る可能性に、重大な影響を有する。

【0008】

WO 97/38960 A1には、粉末状D-マンニトールを型から型に部分的または完全に転移させることによって、圧縮特性の改善がもたらされることが記載されている。型から型への転移は、粉末の粒子表面の水溶性溶剤または水による誘導加湿(targeted wetting)と、その後の乾燥によって行われる。形成される型マンニトールの割合は、使用す

10

20

30

40

50

る溶剤の量および乾燥操作の時間に依存する。したがって通常、生成物中には 型および型の混合物が存在する。

【0009】

この方法において不利なのは、転移が実際の粉末製造に続く追加の処理工程となること、および乾燥には少なくとも8時間要し、この間プラントに継続的に熱エネルギーを供給しなくてはならないことである。

上記の および 型に対して、型マンニトールは一般的に融解物から単離されていた。この方法は、労働およびエネルギー集約的である。この方法で得られた生成物は、貧弱な圧縮特性を有する。

【0010】

したがって、本発明の目的は、簡単に実行可能な、直接圧縮可能な 型マンニトールの製造方法を提供することである。

本発明の目的はまた、それによって、第1の工程で直接圧縮可能な 型マンニトールを製造し、これを、引き続く処理工程で、有効成分を含む製剤に組み込み、そして、有効成分を均一かつ安定的に結合するために、簡易な方法で 型マンニトールに転移することができる方法を提供することである。

【0011】

この目的は、したがって、90%を超える 型の含量を有する、直接圧縮可能な 型マンニトールの製造方法によって達成され、ここで、

a) 第1工程において、出発原料としてのD-マンニトール水溶液、噴霧ガス、粉末状 型マンニトールおよび高温ガスを混合し、

b) 得られた粉末状生成物を、流動床中に降下させ、取り込ませ、流動化させ、さらに移送し、そして、

c) 形成された粉末状生成物の一部を、処理に再循環させる。

この方法の具体的な態様においては、得られた粉末は、1または2以上の造粒工程において、さらなる液状媒体を噴霧され、乾燥させて流動床においてさらに移送する。

マンニトール溶液の製造には、>90%、好ましくは>95%の純度を有するD-マンニトールを用いる。特に好ましくは、>98%の純度を有するD-マンニトールを用いる。

【0012】

驚くべきことに、ダスト画分(dust fraction)として形成される 型マンニトールを、処理機の生成物排出ゾーンから噴霧乾燥の工程a)に再循環させることによって、平衡を 型マンニトール形成側に移動させることができる。本方法の特に好適な態様においては、20μm未満の平均粒径を有する、特に約1~20μmの範囲、好ましくは3~15μmの範囲の平均粒径を有する 型マンニトールを再循環させる。

形成された「ダスト形態」 型マンニトールの、粉末状 型マンニトールとしての、ライン(9A)の粉末計量装置から噴霧乾燥(工程a)への再循環は、ファン(E)を介して、スターバルブ(star valve)10Aの回転速度を制御することによって行う。

【0013】

平衡が達成された後、平均粒径が75μm未満の粉末状 型マンニトールを容易に再循環させることができる。

使用するプラントを特別に設計することによって、再循環させる粉末状材料を、再循環の前に、ファン(E)内でグラインドすることによって粉碎することが可能であり、このファンは同時に粉末再循環の搬送要素としても機能する。

使用するプラントのスターバルブ10Aおよび10Bの回転速度を調整し、形成された粗の(過大な)生成物を、噴霧乾燥部に再循環させる前に、ファン(E)内で75μm未満の粒径にグラインドすることによって、型マンニトールが専ら形成される。

【0014】

この方法を実行するためには、少なくとも>45%、好ましくは>50%のD型マンニトール水溶液を出発原料として用い、60~95の範囲の温度で霧化する。

10

20

30

40

50

空気または、 N_2 および CO_2 からなる群から選択される不活性ガスを、噴霧ガス、ならびに搬送および加熱ガスのいずれとしても用いることができる。本発明による方法においては、ガスは循環させるのが好ましく、この循環ガスは、フィルタによって粒子を取り除き、凝縮器で乾燥して、噴霧ノズルに戻すか、または加熱して流動床に導入する。

循環ガスからは、ダイナミックフィルタを用いて粒子を取り除くのが好ましい。

本方法の具体的な態様においては、用いる液体媒体はプラントの異なる箇所において、異なる組成を有する。

【0015】

本発明の方法においては、噴霧圧力、噴霧量、マンニトール濃度、再循環粉末量、高温空気流および高温空気温度の処理パラメータを変えることによって、 $50 \sim 1000 \mu m$ の粒径を特定的に製造することができる。

この目的のために、プラントに供給する空気は、本発明によれば、 $45 \sim 110$ の範囲の温度に予熱され、給気量は、毎時 $1000 \sim 2000 m^3 / m^2$ に設定し、少なくとも 40 、好ましくは $40 \sim 60$ の範囲の廃棄空気温度を得る。同時に、二成分ノズル (two-component nozzle) の噴霧圧力は、 $2 \sim 4$ バールの範囲に設定し、約 $1.5 \sim 3 m^3 / (溶液 kg \cdot h)$ の高温ガスが二成分ノズルに供給されるようにし、高温ガスの温度は約 $80 \sim 110$ の範囲に設定する。良好な処理結果が得られるのは、再循環が固体物 $0.2 \sim 2.0 kg / (溶液 kg \cdot h)$ の範囲の量で行われるように、粉末の再循環を調整した場合である。

【0016】

型マンニトール含量が $> 95\%$ であり、特に均一な粉末状生成物の形成は、噴霧圧力、液量、マンニトール濃度、再循環粉末量、高温空気流および高温空気温度などのパラメータを調整することによって行われ、ここで、流動床に存在する粉末量は、床に対して $50 \sim 150 kg / m^2$ の範囲に設定される。

【0017】

実験を通じて、好適で均一な粒径分布を有する直接圧縮可能な (directly compressible) マンニトール (DC マンニトール) を製造することのできる、純粋な 型 (D) - マンニトールの製造方法が見出された。この方法は、純度が 98% を超えるマンニトールを使用して行われる。残部はソルビトールおよびその他の残留糖 (residual sugar) であってもよい。マンニトール含量が少なくとも約 45 重量 % の水溶液を調製する。通常は、 $45 \sim 60$ 重量 % のマンニトール含量を有する溶液を用いる。調製した溶液を、給気温度約 $60 \sim 110$ の温度で、噴霧乾燥プラント内で霧化して、乾燥させる。この処理工程のために、好ましくは 50 重量 % を超えるマンニトール含量を有する水溶液を用いる。実験を通じて、ある条件下では、 60 重量 % を超えるマンニトールを含む溶液を用いることも可能であり、 > 95 重量 % の 型 マンニトール含量を有する生成物が得られる。

【0018】

この方法は、DE 1 99 27 537 に記載されたのと同様のプラントを使用するが、若干の改変を加えて実行する。本特許出願に記載されたプラントを用いることによって、粒径、粒径分布、水分含量および圧縮性について、噴霧乾燥または造粒された粉末状生成物の特性を望みに応じて変更することは本来可能である。しかし、このプラントに変更を加えることで、粉末再循環を介して、追加の微調整が可能となる。

【0019】

特に本方法は、

- a) 噴霧乾燥ユニット (B) 、
- b) 流動床 (A) 、
- c) 液体媒体用の 1 または 2 以上の追加の噴霧または霧化ノズル (C) 、
- d) 粉末計量装置 (D) 、および
- e) ファン (E) 付きの粉末再循環システム (9) であって、粉末再循環のためのライン (9A) および (9B) に、スターバルブ (10A, 10B) が設けられており、粉末計量装置に流入しない粉末 (8) は、ダスト形態画分と粗画分とに分離することが可能で

10

20

30

40

50

あるもの、
を備えた噴霧乾燥プラントにおいて実施する。

【0020】

本発明により用いられるプラントの噴霧乾燥ユニット(B)においては、液体媒体(5)、噴霧ガス(6)、粉末状材料(9)および高温ガス(4)を混合させる。

具体的な態様においては、噴霧乾燥ユニット(B)は、噴霧塔内に、後続の水平な流動床の垂直上方に配置する。

具体的な態様においては、プラントの噴霧乾燥ユニット(B)は、同軸に配設された粉末再循環流および周囲の高温ガス流を有する、熱水を用いて加熱される二成分噴霧ノズルからなる噴霧システムを備えてよい。

10

【0021】

用いるプラントにおいて、1または2以上の液体媒体(C)用の追加の噴霧または霧化ノズルを、流動床に取り付けることができ、またそれは可変位置であってもよい。流動床の後には、粉末計量装置(D)が続き、これはバルブフラップ(F)によって分離されており、生成物のオーバフロー(8)によって供給される。形成された生成物の一部は、必要であれば粉碎(9A、10A)の後に、または粉碎することなく(9B、10B)、ファン(E)が搬送エレメントとしてその中で働くフライコンベイング(fly conveying)を介して、噴霧乾燥ユニット(B)に再循環させることができる。搬送要素として機能するファン(E)は同時に、再循環粉末に対する粉碎ユニットとして機能することができる。

20

【0022】

噴霧乾燥した粉末状型(D)-マンニトールの製造方法においては、

- a) 第1工程において、液体媒体、噴霧ガス、粉末状材料および高温ガスを混合させ、
- b) 既存の粉末状生成物を、流動床中に降下させ、取り込ませ、流動化させ、さらに移送し、そして、所望により
- c) 1または2以上の造粒工程において、液体媒体をさらに噴霧して、乾燥し、
- d) 流動床内を、粉末計量装置の方向に搬送し、そこから
- e) グラインドされていないおよび/またはグラインドされた粉末状材料の一部を、処理に再循環させる。

【0023】

30

液体媒体は、好ましくは溶液である。しかしながら、それは、事前に形成した型(D)-マンニトールの水性懸濁液でもよいが、これはその調製後直ちに霧化しなければならない。なぜなら、型(D)-マンニトールは、水の存在下では不安定であり、型に転移するからである。

本方法の特定の変法においては、再循環させる粉末状材料は、再循環前に粉碎することができる。

用いる噴霧用、搬送用および加熱用のガスは、空気であってもよく、またはN₂およびCO₂からなる群より選択される不活性ガスであってもよい。本発明によれば、このガスは循環させることができ、それは、フィルタ、または特にダイナミックフィルタ(dynamic filter)を用いて粒子を除去し、凝縮器で乾燥し、噴霧ノズルに戻すか、または加熱して流動床に導入する。

40

【0024】

本方法を実行するために、プラントには初期に、充填ポート(3)を介して、粉末状の出発原料を投入する。チャンバ(1)を介して、噴霧乾燥スペース内に空気の流れが生成される。導入された出発原料は、この空気の流れによって流動化し、排出フラップ(F)の方向に移動する。この粉末流は、コニダー(Conidur)プレートの対応する孔を通過して空気流が生成されると、この方向に移動する。流動化した生成物は、単にバルブフラップ(F)を開放することによって排出することができる。プラントのこの箇所に、生成物を粉末計量装置内か、または、フライコンベヤを介して噴霧乾燥ユニットのいずれかへ再循環させることを可能にする装置が備えられている。完成した生成物用のオーバフロー(

50

8) は、粉末計量装置の上方の排出部に設けられている。噴霧乾燥ユニットのファン(E)は、生成物の搬送手段としても、再循環させる粉末材料の粉碎ユニットとしても機能する。

【0025】

復帰ライン(9A、9B)からの再循環粉末材料を、対応する媒体液(5)、噴霧空気(6)、および高温空気(4)と、特別設計の噴霧乾燥ノズルを介して混合させる。対応する粉末または粒状材料は、流動床に取り込まれ、すでに前述したように、さらに移送される。造粒ノズル(C)を通過するときに、噴霧ノズルに粉末再循環と共に導入されたものとは異なる組成ができることがあるさらなる媒体を、形成された粒子上に噴霧することができる。このようにして、さらなる造粒および粒径分布の再設定を行うことができる。チャンバ(1)からの生成物は、所望の最終水分含量まで、コニダープレートを介して導入される空気によって乾燥される。プラントに一体化されたダイナミックフィルタ(G)は、粉末粒子が環境中に排出されるのを防止する。

10

【0026】

図1に示すような造粒ノズル(C)の代わりに、1または2以上の噴霧ノズル、もしくは噴霧乾燥ノズル、あるいは代替的に1のみ、2または3以上のノズルをプラントの対応する箇所に設置することができる。これらの追加のノズルは、流動床の開始部に直接配置するか、またはさらに後方まで移動させてもよい。最初に形成された粉末材料に1回または2回以上再噴霧をするための場所の選択はまた、とりわけ所望の生成物が持つべき残留水分含量にも依存する。最終噴霧の後に、特に残留水分含量の低い生成物は、より高い残留水分含量を有するものよりも、流動床における滞留時間が長く必要であることはいうまでもない。

20

【0027】

所望により、様々なノズルを介して、すでに形成された粒子表面に異なる組成物を塗布することが可能であり、階層構造を有する粒子を得ることができる。しかしながらこれは、より均一な粒径分布を達成する役割も果たすことができる。

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

30

【0028】

プラントは、液量、噴霧圧力、再循環粉末量、高温ガス量、高温ガス温度、温風量、温風温度などのパラメータを個々に調整できるように設計されている。したがって、再循環粉末量、供給液量、噴霧圧力を、最終生成物の水分含量、粒径および粒径分布に関する所望の特性に応じて特定的に設定することができる。所望により、50～1000 μmの粒径を有する粉末状生成物を、前述のプラントで製造することができる。手順と選択した処理パラメータとに応じて、粒子は、場合によっては層状(オニオン)構造または凝集構造をとることができる。

【0029】

粒子の形成は、特にプラントに一体化された噴霧ノズルによって制御することが可能であり、噴霧乾燥顆粒の製造に適している。この噴霧ノズルは、二成分噴霧ノズルからなる噴霧システム(B)であり、熱水によって加熱可能であり、二成分噴霧ノズルの周りに配設した粉末再循環システム(9)が取り付けられ、高温ガス流(4)に取り囲まれている。具体的には、粉末再循環システム(9)は、二成分噴霧ノズルの周りに同軸に配設することができる。

40

【0030】

この噴霧システムの利点は、再循環粉末が二成分噴霧ノズルの出口で、霧化空気を介して生成される液滴と、直ちに接触することになることである。粉末粒子が、互いに接着しないように、また表面水分を除去することができるよう、噴霧と、粉末再循環を有する噴霧ノズルの粉末部とを高温ガス流内に含める。所望の残留水分含量への後続の乾燥は、流動床で行われる。

50

【0031】

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

したがってこの噴霧乾燥システムの特別の利点は、水分含量、粒径、粒径分布、バルク密度および粒子構造について非常に異なる特性を有する粉末状 型 (D) - マンニトールを、設定された処理パラメータおよび霧化すべき液体媒体に依存して、生成物の後処理のためのさらなる処理工程なしに、単一のプラントで製造できることである。

【0032】

噴霧乾燥物質、ここでは 型 (D) - マンニトールの特に良好な DC (直接圧縮) 特性を得るために噴霧乾燥工程で形成される個々の粒子を凝集させるのが有利である。この目的で噴霧塔は、流動床の垂直上方に、本発明の噴霧乾燥ユニット (B) の上に配置してある。可能なプラント設計の図示した変形態様においては、流動床は好ましくは水平になるように作られており、そこで生成物は設定された気流によって出口に移送される。

10

【0033】

高温のマンニトールの水溶液は、熱水 (7) によって加熱される 1 または 2 以上の二成分ノズル (5)、(6) を介して霧化される。生成される噴霧ジェットは、このノズルの回りに配設されたマンニトール粉末再循環システム (9) と高温ガス流 (4) によって囲まれている。固体物が噴霧ジェット内で結晶化し、凝集物を形成し、流動床に取り込まれる。空気導入チャンバ (1) からの高温空気が、流動床を通過して流れて、流動床を流動化する。流動床の底部は、コニダープレートであり、これによって、固体物を排出方向への特定的な移送が保証されると共に、固体物の流動床における定まった滞留時間をもたらす。処理機内の生成物の滞留時間は、床の深さ、噴霧量および再循環量によってさらに制御することができる。固体物は、直列に連結された複数の空気導入チャンバ (1) を介して移送されて、<0.3% の残留水分含量まで乾燥される。この乾燥操作は、生成物の過熱を防ぐために、ある温度プロファイルにある流動床の全長にわたって行われる。

20

【0034】

湿気を含み、かつダストを含む流動化空気は、ダイナミックフィルタ (G) を介して清浄化されて、廃棄空気チャンバ (2) を介して排出される。ダイナミックフィルタは、圧縮空気のパルスを用いて定期的に清浄化される。洗い落とされたダストは、噴霧ゾーンからの噴霧ミストと結合し、固体物が壁に付着したり焼き付いたりするのを防止する。

30

乾燥した固体物は、2重振り子フラップ (F) またはその他の排出システムを介して、再循環用の計量システム (D) 内に落下する。排出された生成物は、任意に分級システムを介して、さらに処理することができる。形成された過大粒子 (および過小粒子) は、粉末再循環システム (9) の上方のファン (E) 内でグラインドし、過小粒子、すなわち 7.5 μm 未満、特に 4.0 μm 未満の粒径を有するダスト形態のマンニトール粉末と共に、噴霧乾燥装置中に再循環させることができる。

【0035】

副流は、最終生成物 (8) として排出部から排出される。生成物は、篩を通して分級することができ、過大粒子 (残留材料または粉末粗画分) を、グラインディングファン (9A) の吸引側を介して再循環させ、グラインドし、かつ処理に戻すことができる。これによって、とりわけ生成物の損失を最小化することができる。

40

噴霧乾燥ユニットのファン (E) は、再循環させようとする生成物の搬送 (固体物の圧力側 (9B) への導入) と、再循環粉末材料の粉碎ユニット (固体物の吸引側 (9A) への導入) との両方の役割を果たす。2つの固体物の副流は、例えばスター・バルブ (10A)、(10B) の回転速度を介して制御することができる。復帰ライン (9) からの再循環粉末材料は、すでに前述のように、対応する媒体液 (マンニトール溶液) (5)、噴霧空気 (6) および高温空気 (4) と、特別設計の噴霧乾燥ノズルを介して混合される。

【0036】

送気は、処理機の生成物排出ゾーンから、ファン (E) に供給される。この方法によって、微細なダスト (< 15 μm) が生成物から同時に除去される (空圧分級)。同時に、

50

この微細ダストの除去は、微細ダストを除去したこの生成物を使用することによってより大きな錠剤硬度値が達成できるという効果がある。

副流 9 B の場合には、過大粒子（残留材料）を、処理の制御を改善するためにスターバルブ 10 B の後に、篩にかけて再循環システムから選別除去するという選択肢がある。これらの過大粒子（残留材料）は、吸引側でグラインディングファン（E）または別の粉碎機械中に導入し、グラインドして処理に戻すことができる。

【0037】

すでに前述のように、凝集物の品質、したがって生成物の品質を、濃度、噴霧圧力、温度、噴霧量、再循環粉末量、主空気量、ダスト抽出、床深さなどのプラントパラメータを介して制御することができる。流動床上方の噴霧ノズルの高さの低下 [(B) (C)] によって、粒子構造を凝集物（ベリー（berry）構造）から顆粒（オニオン構造）へと変換することが可能となる。ノズルの可能な限り低い配設（造粒ノズル（C））により、充填ポート（3）を介して粉末再循環（9）を行うことができる。直接圧縮可能な生成物を連続的に得るために、粒子構造および型の両方、粒径分布、水分含量、密度などを監視しなくてはならない。圧縮用の最良の生成物は、マンニトールが微細な針状構造で結晶化する場合に得られることが見出された。

【0038】

実験によって、一定の良好な圧縮特性を有する純粋の 型 マンニトールを得るために噴霧乾燥処理の設定されたパラメータを維持および監視する必要があることが示された。

製剤の製造において、DC 型 マンニトールは、有効成分と共に混合器中で均質化し、そして、直ちに圧縮し、錠剤を形成することができる。凝集または造粒の中間工程とそれに引き続く分級および乾燥が省かれる。 型 の 型 への転移は、水の添加および滞留時間によって制御することができる。あるいくつかの有効成分の場合、この転移は、それらがマンニトールの粒子構造内に結合するという利点を有する。

【0039】

本発明によれば、用いられる出発原料は、好ましくは純度 > 90%、特に好ましくは純度 > 95%、そして、極めて特に好ましくは純度 > 98% の D - マンニトールである。この出発原料は、> 40 ~ 50% の水溶液の形態で利用され、60 ~ 95 の範囲の温度で、プラント中に霧化される。この溶液は、霧化の前に、70 ~ 95、特に 75 ~ 90 の範囲に加熱するのが好ましい。

【0040】

本発明によれば、異なるマンニトール濃度を有する溶液を、プラントの異なる箇所において利用することが可能である。このようにして、流動床の上方の、生成物の排出の方向にある噴射ノズルに、流動床の開始部に位置する噴射ノズルよりも高いマンニトール濃度の溶液を充填するのが適切であることが証明された。したがって、溶液全体に基づいて 60 重量% のマンニトール濃度を有する溶液を、流動床の終末部で使用することができるが、これに対して粉末再循環を有する二成分ノズルは、少なくとも 45 重量% の水溶液で作動させるのが好ましい。このように、生成物特性に、所望の意味で再び影響を与えることが可能であり、この手順において正確にプラントパラメータを観察することが必要である。

【0041】

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

本発明によって用いられるプラントのパラメータは、均一な生成物を得るために以下のように設定する必要があることがさらに見出された。

二成分ノズルの噴霧圧力は、2 ~ 4 バールの範囲、好ましくは 2.5 ~ 3.5 バールの範囲に設定すべきである。

二成分ノズルに供給される高温ガスの量は、約 1.5 ~ 3 $\text{m}^3 / (\text{溶液 kg} \cdot \text{h})$ が約 80 ~ 110 の温度で移送されるように調節すべきである。比較的低い温度を用いる場

10

20

30

40

50

合には、高温ガスの供給量が比較的高いときに、良好な生成物品質が得られることがわかっている。

本発明によれば、粉末再循環は、固体物の再循環が、固体物 $0.2 \sim 2.0 \text{ kg} / (\text{溶液 kg} \cdot \text{h})$ の範囲で、好ましくは固体物 $0.5 \sim 1.5 \text{ kg} / (\text{溶液 kg} \cdot \text{h})$ の範囲で実行されるように設定すべきである。この処理は、固体物再循環が固体物 $0.5 \sim 1.0 \text{ kg} / (\text{溶液 kg} \cdot \text{h})$ の範囲であるときに特に好適である。

【0042】

処理を実行するために、予熱された空気をプラントに供給する必要がある。このプラントに供給された空気が $45 \sim 120$ の範囲の温度に予熱されている場合に、良好な結果が得られる。本発明による処理においては、給気が、 $65 \sim 110$ の範囲の温度を有するものが好ましい。良好な圧縮特性を有する 型マンニトールの形成において、送入される給気の温度が $70 \sim 110$ の範囲にある場合が特に好適である。10

本発明によれば、供給される給気量は、毎時 $1000 \sim 2000 \text{ m}^3 / \text{m}^2$ 、特に毎時 $1200 \sim 1700 \text{ m}^3 / \text{m}^2$ をプラントに供給するように調節すべきである。

【0043】

他のパラメータセットと組み合わせて、空気流が、廃棄空気温度が 40 を超える範囲になるようにプラントに送入されている場合に、好適な処理条件となる。

処理条件を、流動床に位置する粉末量が、床に対して $50 \sim 150 \text{ kg} / \text{m}^2$ の量に設定されるように調節するのが好ましいことがさらに証明された。粉末量が、床面積に対して $80 \sim 120 \text{ kg} / \text{m}^2$ の範囲である場合に特に好適である。20

特に、選択された粒径を有する粉末を特定的に再循環させることによって、処理を制御することが可能であることも見出された。

【0044】

プラント図（図1）からわかるように、粉末再循環は、流動床からの粉末の取出しと、仕上げ、すなわち得られた生成物の篩い分けおよびパッケージングによる粒径の均質化の最中に形成される非常に微細に分割された粉末画分の再循環との両方によって実行することができる。

再循環に先立って、比較的大きな粒子断面を有する粉末を噴霧乾燥ユニットのファン（E）内で粉碎することも可能である。前述のように、粉末流は、スターバルブ（10A、10B）の回転速度を調整することによって制御することができる。したがって、再循環させようとする粉末を、再循環前に所望の粒径にグラインドするためには、スターバルブ10A（B）の回転速度は、再循環が、ファンを介してグラインディングと共に行われるように設定すべきである。30

【0045】

実験によって、ファン（E）でグラインドされた再循環粉末の平均粒径が $75 \mu\text{m}$ 未満であれば、型マンニトール形成側に平衡を移動させ得ることが示された。再循環粉末の平均粒径が $40 \mu\text{m}$ 未満の場合に、型マンニトールが特に好適に形成される。意外なことに、 $20 \mu\text{m}$ 未満の粒径を有する粉末を再循環させることによって、型画分の割合が 90% を超えるマンニトール粉末が得られることが見出された。とりわけ意外なことに、特に、処理機の生成物排出ゾーンで形成され、通常は生成物から除去される、いわゆるダスト画分の再循環によって、型成分の割合が特に高い均一な生成物が得られることが見出された。ダスト画分の平均粒径は、約 $1 \sim 20 \mu\text{m}$ の範囲、特に $3 \sim 15 \mu\text{m}$ の範囲にある。さらに、再循環からのダストにより、処理機の噴霧ゾーンにおける安定した動作が得られることが見出された。40

【0046】

ファン（E）におけるグラインディングでは、これらの粒径は特別な努力によってしか得られないので、プラントのライン（9A）で形成される、粉末計量装置からの「ダスト形態」の生成物画分は、スターバルブ10Aの回転速度をグラインディングにより制御することによって、特に処理の開始部において、噴霧乾燥部に再循環させるのが好ましい。同時にスターバルブ10Bの回転速度を減少させることによって、マンニトール粗画分の50

再循環が低減される。

意外にも、純度が95%を超える 型マンニトールを形成する方向に平衡が達成された後に、ファン内で75μm未満の粒径にグラインドされた粉末が同様に再循環される場合には、処理を安定して継続できることがわかった。

【0047】

このようにして、意外にも、開始時のスターバルブ10Aおよび10Bの回転速度の調節によって、形成された「ダスト画分」を専ら再循環させることにより、噴霧乾燥処理を、型マンニトールのみが形成されるように設定することが可能である。形成されたマンニトール粉末の比較的粗画分（いわゆる過大粒子）は、その後に平衡を移動させる危険なしに、再度処理に再循環させることもできる。これは、長期運転において特に微細に分割された噴霧ミストが、プラントの壁に凝着することを回避することができ、および、処理の中止を防止することができる利点がある。

【0048】

処理パラメータを適切に選択することによって、90%を超える 型の含量を有する生成物の製造が可能になる。製造される生成物品質を絶えず監視することによって、その画分を、95%を超える 型の含量まで容易に増大させることができる。

【0049】

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

直接圧縮可能なマンニトール

型の純度 > 95%

かさ密度 350 ~ 500 g / l

残留水分含量 < 0.3%

粒子分布 : $X_{50} = 200 \mu m : < 10\% < 53 \mu m + < 15\% > 500 \mu m$

$X_{50} = 300 \mu m : < 10\% < 100 \mu m + < 10\% > 850 \mu m$

$X_{50} = 450 \mu m : < 5\% < 100 \mu m + < 10\% > 850 \mu m$

【0050】

マンニトールの種々の型は非常に類似しているために、分析において通常測定される融点に基づいてDSCで区別することができない。同定は、例えばX線またはNIRSによってのみ可能である。

しかし、得られた生成物で達成される錠剤硬度値によって、市販製品と重大な差異があることは明らかである。粉末状マンニトールにおいて比較的高い 型の含量を有する市販の製品と比較して、本発明に従って製造された 型マンニトールによって、45~70%高い硬度値を有する錠剤が得られる。

【0051】

D C 型マンニトールの保管中は、雰囲気は必ず乾燥していなければならない。D C 型マンニトールの保管は、PE袋と内蔵の乾燥剤を有するWPC内で行うのが有利である。なぜなら、PE袋は水蒸気に透過性ではないからである。湿気は、マンニトールの 型を 型へと転移させる。上述の条件下では、何年にもわたってD C 型マンニトールを保管することが可能である。

実験によって、型のマンニトールに比べ、型マンニトールは湿気を加えることにより簡単に 型に転移させ得ることがさらに見出された。この目的のために、水を添加し、当該添加およびこの処理工程における滞留時間を介して 型マンニトールの 型マンニトールへの転移を制御する。ここで、水を多過ぎる量で、あまりに早期に加えると、マンニトール粒子が変化する可能性があることに注意する必要がある。

【0052】

有効成分の均一な結合のために、直接圧縮可能な 型マンニトール製造後の最初の工程で、有効成分を適切な混合器に導入し、型マンニトールと均質化する。

製剤の製造において、D C 型マンニトールを混合器で有効成分と均質化し、直ちに圧

10

20

30

40

50

縮して、錠剤を形成することができる。型から型への転移は、水の添加および滞留時間を介して制御することができる。あるいくつかの有効成分の場合、この転移は、それらがマンニトールの粒子構造内に結合しているため有利である。

【0053】

よりよい理解のため、および、本発明を説明するために、記載した噴霧乾燥プラントの一般的なフローチャート(図1)を以下に示し、それと共に本発明の権利保護の範囲にある例を示す。

明細書中に記載し、フローチャートで示した構成要素を参照すれば、当業者であれば、市販の個々の構成要素を選択することによって本方法を実行するための適切なプラントを製造することは、容易に可能である。当業者に対しては言うまでもないことであるが、本発明の方法におけるパラメータを記載されたとおりに調整し、変更することができるよう 10 に、追加の電気的および機械的制御ユニットの両方を、プラントの運転のために設置する必要がある。

【0054】

よりよい理解のため、および、本発明を説明するために、直接圧縮可能な型マンニトールの製造、および型の型への転移により有効成分がマンニトールに結合している説明的な製剤の例を以下に示す。例およびフローチャートの両方とも、本出願の保護範囲をこれらのみに限定するのには不適切である。なぜなら、プラント設計において非常に広い種類の変更を行い、そして、プラントのそれぞれの部品を同等の作用を有する装置で置き換えることは、当業者には容易に可能だからである。また、当業者には、与えられた例を適切な方法で、変更された形態で行い、所望の結果を同様に達成することも容易に可能である。 20

以下の様々な等級のDC型マンニトールの製造についての例は、本発明をより詳細に説明するのに役立つものである。

【0055】

例

例1

X₅₀ = 200 μmの平均粒径を有するDC型マンニトールの製造

製造には、噴霧乾燥プラントに、約70kg/m²の型マンニトールを床として充填する。(この初期に導入する床は、できる限り所望の生成物特性を有するべきである。利用可能な床材料が、別の特性を有する場合には、プラントは、平衡が所望の方向に移動するまでは、緩やかな条件で始動しなくてはならない。) 30

【0056】

プラントは、流動化および供給空気として1200m³/m²hで、90°を超える温度にて運転する(プラントの始動の前に、プラント内に十分なダストがあることを確認する必要がある。ダストは、粉末計量装置(D)、吸引側再循環システム(9A)および計量装置(10A)を介し、ファン(E)を介し/用いて生成し、そして、プラントに吹き込むことができる)。十分なダストがプラント内に存在するときには、再循環の計量(10A)を低減し、マンニトール溶液の霧化を開始する。霧化された溶液は、濃度が約45%であり、温度が約75°である。約3バールの噴霧圧力(噴霧媒体は空気)において、プラント内で約45kg/m²hの溶液を霧化する。固体物約0.5kg/(溶液kg·h)は、粉末計量装置(D)を経由する再循環システム(9、10)を介して噴霧ゾーンに再循環させる。スターホイール(10A、10B)は、十分な量の生成物(9A、10A)がファン(E)内で常にグラインドされ、グラインドされていない生成物(9B、10B)と共にプラント内に返送されるように設定する。 40

【0057】

プラント内の水の蒸発によって、45°を超える床温度で平衡が形成される。廃棄空気温度は40°を超える。(廃棄空気ができる限り飽和していることを保証する必要がある。これは処理の効率およびマンニトールの結晶化過程に対して有利である)。このようにして、最良の結晶構造と最高純度のマンニトールの型が得られる。ファン(E)がその 50

給気をプラント (A) のバルブフランプ (F) の前の生成物排出ゾーンから取り入れ、そして、排出される生成物がこのように空気圧分級によりダストを有しないために、直接圧縮に優れた特性を有する 型マンニトールが、生成物排出部 (8) で得られる。所望の粒径分布を有する DC 型マンニトールを得るために、排出バルブ (F) の後、すなわち生成物取出部 (8) および粉末計量装置 (D) の前で、篩にかけてもよい。再循環させようとする生成物 (9B、10B) から過大粒子を篩い分けることはまた、そうしなければこれらが噴霧ゾーンに蓄積して流動床内で問題を発生させる可能性があるために、本処理にとって有利である。篩い分けされた過小および過大粒子は、ファン (E) の吸引側に供給し、グラインドして、他の再循環固体物副流 (9A、10A、9B、10B) と共に、処理に戻してもよい。このようにして、生成物損失を最少化すると共に、処理は、追加のダスト再循環 (グラインドされた生成物) を通じてより安定に行われる。

【0058】

例 2

X₅₀ = 300 μm の平均粒径を有する DC 型マンニトールの製造

例 1 で記載したように、製造時には、噴霧乾燥ユニットに約 100 kg / m² の 型マンニトールを床として充填し、始動させる。

プラントは、90 を超える温度で、流動化および供給空気として 1500 m³ / m² h で運転する。霧化しようとするマンニトール溶液は、約 50 % の濃度で、約 80 ~ 90

の温度である。約 3 バールの噴霧圧力で (噴霧媒体は空気)、約 65 kg / m² h の溶液をプラント内で霧化する。スターホイール (10A、10B) は、十分な量の生成物 (9A、10A) がファン (E) 内で常にグラインドされ、グラインドされていない生成物 (9B、10B) と共にプラント内に返送されるように設定する。プラント内における水分の蒸発によって、約 45 の床温度で平衡が形成される。廃棄空気温度は、約 40 ~ 45 である。これは、できる限り確実に飽和させる必要がある。再循環させようとする生成物 (9B、10B) からの過大粒子は、篩い分けするが、これは、そうしなければこれらが噴霧ゾーン内にさらに蓄積して、流動床において問題を起こすためである。篩い分けされた過小粒子および過大粒子は、ファン (E) の吸引側に供給され、グラインドされる。これらは、他の再循環固体物副流 (9A、10A、9B、10B) と共に、処理に戻される。

【0059】

例 3

X₅₀ = 450 μm の平均粒径を有する DC 型マンニトールの製造

例 1 に記載したように、製造時には、噴霧乾燥プラントには、約 120 kg / m² の 型マンニトールを床として充填する。プラントは、約 100 の温度で、流動化および供給空気として 1700 m³ / m² h で運転する。

高温ガスは、噴霧ゾーンに約 1.6 m³ / (溶液 kg · h) の量で、約 100 の温度にて供給する。これらのすべてのパラメータを設定したならば、マンニトール溶液の霧化を開始できる。

【0060】

溶液は、約 90 ~ 100 の温度において、55 重量 % を超える濃度を有する。約 3.5 バールの噴霧圧力において (噴霧媒体は空気)、約 100 kg / m² h の溶液をプラント内で霧化する。固体物約 0.8 ~ 1.0 kg / (溶液 kg · h) の床 / 生成物を、粉末計量装置 (D) を経由し、再循環システム (9、10) を介して噴霧ゾーンに再循環させる。スターホイール (10A、10B) は、十分な量の生成物 (9A、10A) がファン (E) 内で常にグラインドされ、グラインドされていない生成物 (9B、10B) と共に、プラント内に返送されるように設定する。

【0061】

プラント内の水分の蒸発によって、約 40 ~ 50 の床温度で平衡が形成される。廃棄空気の温度は約 40 ~ 45 である。廃棄空気は、できる限り確実に飽和させる必要がある。

10

20

30

40

50

再循環させようとする生成物 (9 B 、 10 B) からの過大粒子は、そうしなければこれらが噴霧ゾーンに蓄積して、流動床に問題を生じるために、篩い分けする。篩い分けされた過大および過小粒子は、ファン (E) の吸引側に供給されて、グラインドされる。これらは、その他の再循環固体物副流 (9 A 、 10 A / 9 B 、 10 B) と共に処理に戻される。

【図面の簡単な説明】

【0062】

【図1】処理を行うために用いられる噴霧乾燥プラントの可能な態様の一般化されたフローチャートを示した図である。

【符号の説明】

【0063】

1 空気導入チャンバー

2 加熱装置

3 充填ポート

4 高温給気

5 給液

6 噴霧空気

7 加熱媒体

8 生成物

9 粉末

(9 A 微細に分割された粉末 (ダスト) 、 9 B 粗粉末)

10 粉末再循環調整用のスターバルブ (10 A および 10 B)

A 流動床装置

B 噴霧乾燥ユニット

C 造粒ノズル

D 粉末計量装置

E 粉末再循環用のファン

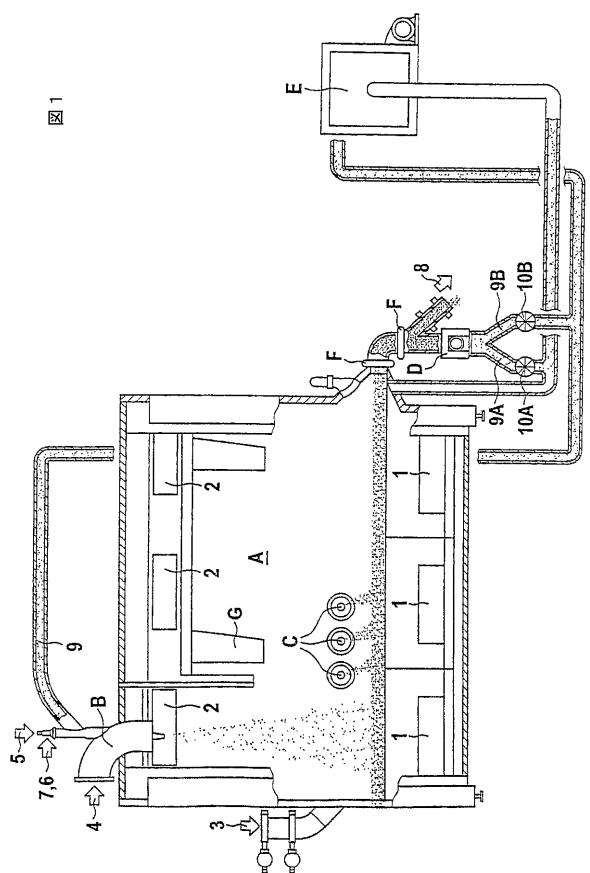
F バルブフラップ

G ダイナミックフィルタ

10

20

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 エルドマン,マルティン

ドイツ連邦共和国 64521 グロス-ゲラウ、ズデテンシュトラーセ 12 デ-

(72)発明者 ハム,ウォルター

ドイツ連邦共和国 64331 ヴァイテルシュタット、ダルムシュタッター ラントシュトラーセ 18

合議体

審判長 井上 雅博

審判官 木村 敏康

審判官 唐木 以知良

(56)参考文献 特表2000-508668 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 29/78