

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-505542
(P2025-505542A)

(43)公表日 令和7年2月28日(2025.2.28)

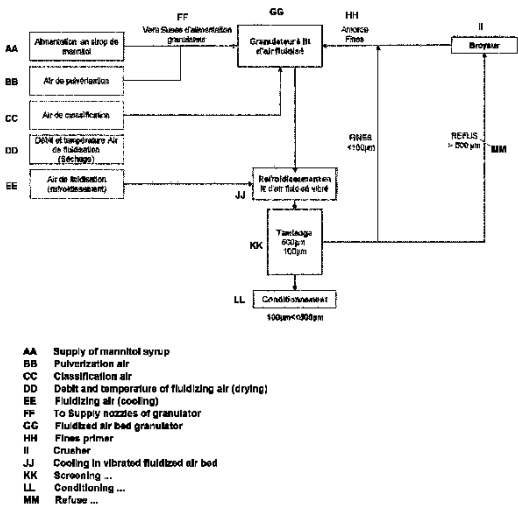
(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 31/26 (2006.01)	C 0 7 C 31/26	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	4 H 0 0 6
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全32頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号 特願2024-544993(P2024-544993)	(71)出願人 591169401 ロケット フレール ROQUETTE FRERES フランス国、エフー62136 レスト ロン、リュ・デ・ラ・オート・ロジュ 1
(86)(22)出願日 令和5年2月8日(2023.2.8)	
(85)翻訳文提出日 令和6年8月26日(2024.8.26)	
(86)国際出願番号 PCT/EP2023/025057	
(87)国際公開番号 WO2023/151868	
(87)国際公開日 令和5年8月17日(2023.8.17)	(74)代理人 100090398 弁理士 大淵 美千栄
(31)優先権主張番号 2201119	(74)代理人 100090387 弁理士 布施 行夫
(32)優先日 令和4年2月8日(2022.2.8)	(72)発明者 ボワ、バティスト フランス共和国 ラゴルグ 59253 リュ デ ベテューヌ
(33)優先権主張国・地域又は機関 フランス(FR)	(72)発明者 サロメ、アントワヌ フランス共和国 ビリー パークラウ 6 2138 リュジュール フェリー 最終頁に続く
(31)優先権主張番号 2211326	
(32)優先日 令和4年10月28日(2022.10.28)	
(33)優先権主張国・地域又は機関 フランス(FR)	
(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ 最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 直接圧縮可能なマンニトール顆粒

(57)【要約】

本発明は、圧縮可能なマンニトール顆粒及びその調製のためのプロセスに関する。本発明はまた、錠剤の調製のための、特に直接圧縮による、圧縮可能なマンニトール顆粒の使用に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

微結晶性マンニトール顆粒であって、
－前記マンニトールが、90%以上のβ-結晶含量を有し、
－前記微結晶性マンニトール顆粒が、90 μm以上かつ400 μm以下の体積平均直径D(4;3)を有し、
－前記微結晶性マンニトール顆粒が、600 g/L以上の通気密度を有し、
－前記微結晶性マンニトール顆粒が、0.50 m²/g以上の比表面積を有することを特徴とする、微結晶性マンニトール顆粒。

【請求項 2】

95%以上のβ-結晶含量を有することを特徴とする、請求項1に記載の微結晶性マンニトール顆粒。

【請求項 3】

610 g/L以上の通気密度を有することを特徴とする、請求項1又は2に記載の微結晶性マンニトール顆粒。

【請求項 4】

650 g/L以上の充填密度を有することを特徴とする、請求項1～3のいずれか一項に記載の微結晶性マンニトール顆粒。

【請求項 5】

0.60 m²/gよりも大きい比表面積を有することを特徴とする、請求項1～4のいずれか一項に記載の微結晶性マンニトール顆粒。

【請求項 6】

請求項1～5のいずれか一項に記載の微晶質性マンニトール顆粒と少なくとも1つの他の成分とを含む粉末状組成物。

【請求項 7】

請求項6に記載の粉末状組成物の直接圧縮を含む、錠剤を調製するためのプロセス。

【請求項 8】

請求項6に記載の粉末状組成物から構成されているか、又は請求項7に記載の錠剤調製プロセスによって得ることができるか、若しくは得られた錠剤。

【請求項 9】

直接圧縮賦形剤としての、カプセル、サッシュェ若しくはログを充填するための充填剤としての、及び／又は例えば、湿式若しくは乾式造粒による粉末成形における充填剤としての、請求項1～5のいずれか一項に記載の微晶質性マンニトール顆粒の使用。

【請求項 10】

マンニトールを造粒するためのプロセスであって、マンニトール溶液の流動空気床噴霧による造粒のための連続的なプロセスであり、

－造粒機流動床温度は、30℃以上かつ70℃以下であり、
－前記マンニトールの一部はリサイクルされることを特徴とする、マンニトールを造粒するためのプロセス。

【請求項 11】

リサイクル率が、前記造粒機から抽出される生成物の30～70重量%であることを特徴とする、請求項10に記載のマンニトールを造粒するためのプロセス。

【請求項 12】

前記リサイクル率が、前記造粒機から抽出される前記生成物の35重量%以上であることを特徴とする、請求項11に記載のマンニトールを造粒するためのプロセス。

【請求項 13】

リサイクルされるマンニトール粒子の前記体積平均直径D(4;3)が、20 μm以上かつ150 μm以下であることを特徴とする、請求項10～12のいずれか一項に記載のマンニトールを造粒するためのプロセス。

【請求項 14】

前記リサイクルされるマンニトール粒子の前記体積平均直径 $D(4;3)$ が $25\text{ }\mu\text{m}$ よりも大きいことを特徴とする、請求項 13 に記載のマンニトールを造粒するためのプロセス。

【請求項 15】

噴霧されるマンニトール溶液が、20重量%以上かつ50重量%以下の乾燥物質を有することを特徴とする、請求項 10～14 のいずれか一項に記載のマンニトールを造粒するためのプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、圧縮可能なマンニトール顆粒及びその調製のためのプロセスに関する。本発明はまた、錠剤の調製のための、特に直接圧縮による、圧縮可能なマンニトール顆粒の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

直接圧縮技術により、正確な量の活性成分を含有する錠剤を高速かつ比較的低コストで生産することが可能である。この技術は、錠剤の形状を与えるために、2つのパンチを用いてダイ中で粉末状組成物を強力に圧縮することからなる。適用される高圧は、粉の粒子の凝集を引き起こし、固形の錠剤を生産する。

【0003】

これらの粉末状組成物は、典型的には、賦形剤及び対象となる活性成分、例えば医薬品、獣医用、化粧品、食品、栄養補助食品、化学薬品又は農薬対象となる活性成分を含む。

【0004】

直接圧縮において最も一般的に見出される賦形剤は、希釈剤（この場合、「直接圧縮賦形剤」とも称される）、潤滑剤、（超）崩壊剤、フロー剤、pH安定剤、色素、香味剤、界面活性剤である。

【0005】

錠剤を形成することができるようにするために、圧縮される粉末状組成物は、常に少なくとも1つの直接圧縮賦形剤及び潤滑剤を含む。直接圧縮賦形剤は、錠剤の大部分の化合物であり、粉末の錠剤化能力及びフロー特性に関与する。最も一般的に使用される賦形剤は、微結晶性セルロース及びラクトースである。潤滑剤は、新たに形成された錠剤がダイから排出されることを可能にする。いくつかの錠剤プレスでは、潤滑剤は他の粉末と混合されないが、潤滑される壁上に直接噴霧される。それにより、排出によって生じる応力が制限され、ひいては、錠剤の完全性を保つことを可能にする。最も一般的に使用される潤滑剤はステアリン酸マグネシウムであり、続いてステアリン酸カルシウム及びフマル酸ステアリルナトリウムである。

【0006】

直接圧縮賦形剤は、錠剤が経時的に、特に取扱い、貯蔵及び輸送中にその完全性を保証するのに十分な硬度を有することを確実にすべきである。この硬度は、圧縮される粉末に適用される圧縮力を増加させることによって増加させることができる。圧縮力（compression force、Fc）が高いほど、得られる錠剤はより高密度でより硬質となる。しかしながら、マンニトール粉末を直接圧縮賦形剤として使用する場合、高硬度の錠剤を生産するための高圧縮力の使用には限界があり、それを超えると錠剤積層が起こる閾値 Fc がある。積層（キャッピング及びフレーキングを含む）は、2つのドーム状部分のうちの一方の中央又は始まりのいずれかにおいて、錠剤の水平方向の破碎の形態をとる。

【0007】

直接圧縮マンニトールの市場では、PARTECK（登録商標）M200（MERCK）が現在最も入手困難である。しかしながら、上で説明したように、積層現象は、PARTECK（登録商標）M200に適用される Fc が増加したときに現れ、その結果、特定の硬度を達成することができない。更により硬い錠剤を得るために使用され得るマンニト

10

20

30

40

50

ール粉末を有することが有利である。これは、例えば、錠剤製剤中の非圧縮性物質の量を増加させることを可能にする。使用される圧縮パラメータに関してより大きい自由度を与えるために、特に、圧縮プレスが備えていない場合に実行することが不可能である予備圧縮工程を回避するために、容易に積層しないマンニトール粉末を有することも有利である。積層に対する非感受性はまた、円筒形状を排除し、特に長期治療を受けている患者にとって飲み込みやすいドーム状錠剤、又は小児科及び栄養補助食品の分野において魅力的な形状（太陽、星など）を有する錠剤を開発することを可能にする。これはまた、錠剤プレスの出力、ひいては、生産性を加速する。

【0008】

本発明の主題

したがって、本発明の目的は、特に工業的錠剤生産に適合する圧縮条件下で、改善された圧縮挙動を有するマンニトール粉末を提供することである。

【0009】

本発明の特定の目的は、高度の硬度を有する錠剤を製造するために使用することができ、かつ／又は容易に積層しないマンニトール粉末を提供することである。

【0010】

本発明は、例えば、粒径、フロー又は溶解に関して、直接圧縮賦形剤に必要とされる他の特性を更に有するマンニトール賦形剤を提案することによって、上述の問題を解決することを目的とする。

【0011】

発明の提示

本発明者らは、独特の圧縮挙動を有するマンニトール顆粒を開発することに成功した。

【0012】

これらの微結晶性マンニトール顆粒は、

－マンニトールが、90%以上の結晶 β 含量を有し、

－微結晶性マンニトール顆粒が、90 μm 以上かつ400 μm 以下の体積平均直径 $D(4;3)$ を有し、

－微結晶性マンニトール顆粒が、600 g/L 以上の通気密度を有し、

－微結晶性マンニトール顆粒が、0.50 m^2/g 以上の比表面積を有することを特徴とする。

【0013】

以下の実施例から分かるように、工業的錠剤生産に適合する圧縮速度では、これらのマンニトール顆粒は、25 kN の極度の圧縮力(F_c)を適用した場合であっても積層しない。逆に、PARTECK（登録商標）M200及びPEARLITOL（登録商標）SDは10 kN の後に積層する。

【0014】

したがって、本開示のマンニトール顆粒を用いて約250 N の硬度を有する錠剤を得ることが可能であったが、PARTECK（登録商標）M200を用いた場合、最大硬度は168 N であった（図6参照）。実際、PARTECK（登録商標）M200は、約10 kN F_c までの優れた圧縮性を提供するが、それにもかかわらず、より高い F_c で積層する。最後に、本開示のマンニトール顆粒は、高 F_c でのそれらの耐性のために、最も高い硬度を提供する。

【0015】

本開示によるマンニトール顆粒は、60～400 μm の直接圧縮における使用に好適な体積平均直径 $D(4;3)$ を有する。本発明者らは、100～200 μm の範囲の顆粒を得ることにさえ成功しており、それらをほとんどの医薬品用途に特に好適なものにしている。実際、マンニトールと存在する任意の活性成分との均一な混合を保証するために、マンニトールと活性成分が同じ粒径を有することが推奨される。しかしながら、大部分の医薬品活性成分は、100～200 μm の粒径を有する。

【0016】

10

20

30

40

50

本開示によるマンニトール顆粒は、PEARLITOL（登録商標）200SDを用いて得られるものよりも低い静電荷、良好なフロー性及び低い破碎性を有し、好ましくは破碎性ではなく（実施例、セクションB）、例えばカプセル、サッシェ及びログ（ログは、一般に「スティックパック」と称される、長手方向の、通常は管状の形状を有する単回用量サッシェである）のための容器充填剤として使用するための、又は連続的な粉末混合及び投与工程を必要とする連続プロセスにおいて使用するための優れた候補となる。加えて、本開示によるマンニトール顆粒は、心地よいわずかに甘い味及び良好な溶解プロファイルを有する。これらの品質は、摂取される粉末が口腔と直接接触するサッシェ又はログにおける使用のために特に求められている。

【0017】

本開示によるマンニトール顆粒は、標準的な錠剤並びに他の錠剤、例えば口腔内崩壊錠において、典型的には少なくとも1つの（超）崩壊剤と組み合わせて圧縮賦形剤として使用することができる（実施例、セクションC）。

【0018】

本開示によるマンニトール顆粒はまた、湿式又は乾式造粒における充填剤として使用するための非常に興味深い特性を有する（実施例、セクションD）。

【0019】

これらのマンニトール顆粒は、マンニトール溶液の流動空気床における噴霧造粒の連続プロセスによって得ることができ、

- －造粒機床温度は、30℃以上かつ70℃以下であり、
- －マンニトールの一部がリサイクルされる。

【0020】

このプロセスは、粒子に優れた機械的強度を与える。その生産性は良好であり、他のプロセス、特にバッチモードで実施されるプロセスと比較して、最終特性の変動がほとんどない。

【0021】

改善された圧縮性を有するマンニトール顆粒を得ることに加えて、本発明のプロセスは、低い微粉含量を有する粉末を生産することができる（図4B参照）。1つの仮説は、これは、マンニトール顆粒がバッチ間で一貫して挙動するという更なる利点を提供するということである。微粉のパーセンテージは重量で表されると低いと知覚されるが、微粉の量の実際は数で表されると全く異なる。しかしながら、これらの微粉は、圧縮において多くの問題、すなわち、フローの欠如、非均質性、潤滑困難性、プレス目詰まり及び静電気を生じ得る。したがって、微粉含量の不十分な制御又はその変動は、マンニトール粉末の圧縮挙動に悪影響を及ぼし得る。

【0022】

したがって、本発明のプロセスの更なる利点は、これらの微粉を減少させる可能性である。実際、単純な篩い分けではこの問題は改善されず、マンニトールは、特に静電気による自己接着性を有し、篩いを非常に急速に詰まらせる。更に、大量の微粉が篩い分け中により大きい粒子に付着したままであるので、これらの微粉は効果的に除去されない。したがって、それらを除去する代わりに、それらの形成を本発明のプロセスにおいて回避することができ、一方で、最終製品について満足 of いく平均サイズを保証する。

【発明の概要】

【0023】

したがって、本発明は、その第1の目的として、微結晶性マンニトール顆粒であって、

- －当該マンニトールが、90%以上のβ-結晶含量を有し、
- －微結晶性マンニトール顆粒が、90µm以上かつ400µm以下の体積平均直径D（4；3）を有し、
- －微結晶性マンニトール顆粒が、600g/L以上の通気密度を有し、
- －微結晶性マンニトール顆粒が、0.50m²/g以上の比表面積を有することを特徴とする、微結晶性マンニトール顆粒を有する。

10

20

30

40

50

【0024】

好ましくは、当該マンニトール顆粒は、95%以上の結晶 β 含量を有する。

【0025】

好ましくは、当該マンニトール顆粒は、610 g / L以上の通気密度を有する。

【0026】

好ましくは、当該マンニトール顆粒は、650 g / L以上の充填密度を有する。

【0027】

好ましくは、当該マンニトール顆粒は、0.60 m² / g以上の比表面積を有する。

【0028】

本発明はまた、本開示によるマンニトール顆粒及び少なくとも1つの他の成分を含む粉末状組成物に関する。 10

【0029】

本発明はまた、本開示による粉末状組成物の直接圧縮を含む、錠剤を調製するためのプロセスに関する。

【0030】

本発明の対象はまた、本開示による粉末状組成物から構成されるか、又は本発明による錠剤を調製するためのプロセスによって得ることができるか、若しくは得られる錠剤である。

【0031】

本発明の別の目的は、本開示によるマンニトール顆粒の、直接圧縮賦形剤としての、カプセル、サシェ若しくはログを充填するための充填剤としての、及び／又は例えば、湿式若しくは乾式造粒による粉末成形における充填剤としての使用である。 20

【0032】

本発明はまた、マンニトールを造粒するためのプロセスであって、マンニトールの溶液を流動空気床に噴霧することによる造粒のための連続プロセスであり、
－造粒機流動床温度が、30℃以上かつ70℃以下であり、
－マンニトールの一部がリサイクルされることを特徴とする、マンニトールを造粒するためのプロセスに関する。

【0033】

好ましくは、当該プロセスにおいて、リサイクル率は、造粒機から抽出される生成物の30～70重量%である。これは、好ましくは、造粒機から抽出される生成物の更に35重量%以上である。 30

【0034】

好ましくは、当該プロセスにおいて、リサイクルされるマンニトール粒子の体積平均直径D(4;3)は、20 μm以上かつ150 μm以下である。これは好ましくは更に25 μmよりも大きい。

【0035】

好ましくは、当該プロセスにおいて、噴霧されるマンニトール溶液は、20重量%以上かつ50重量%以下の乾燥物質を有する。

【図面の簡単な説明】 40

【0036】

本発明の他の特徴、詳細、及び利点は、以下の詳細な説明を読むことによって、かつ添付の図面を分析することによって出現するであろう。

【図1】本発明によるプロセスの例示的な図を示す。

【図2】本発明によるマンニトール粉末及び比較用のマンニトール粉末の特性表である。

【図3A】本発明によるマンニトール粉末(3A、3B、3C)及び比較用のマンニトール粉末(3D、3E)の走査型電子顕微鏡写真である。

【図3B】本発明によるマンニトール粉末(3A、3B、3C)及び比較用のマンニトール粉末(3D、3E)の走査型電子顕微鏡写真である。

【図3C】本発明によるマンニトール粉末(3A、3B、3C)及び比較用のマンニトール 50

ル粉末（３Ｄ、３Ｅ）の走査型電子顕微鏡写真である。

【図３Ｄ】本発明によるマンニトール粉末（３Ａ、３Ｂ、３Ｃ）及び比較用のマンニトール粉末（３Ｄ、３Ｅ）の走査型電子顕微鏡写真である。

【図３Ｅ】本発明によるマンニトール粉末（３Ａ、３Ｂ、３Ｃ）及び比較用のマンニトール粉末（３Ｄ、３Ｅ）の走査型電子顕微鏡写真である。

【図４Ａ】本発明によるマンニトール粉末（４Ｂ）及び比較用のマンニトール粉末（４Ａ）の数による粒径分布である。

【図４Ｂ】本発明によるマンニトール粉末（４Ｂ）及び比較用のマンニトール粉末（４Ａ）の数による粒径分布である。

【図５】ＫＯＲＳＣＨ ＸＰ１シングルパンチプレスで得られた、本発明によるマンニトール粉末の圧縮曲線を示す。

【図６】本発明によるマンニトール粉末及び比較用のマンニトール粉末についての圧縮曲線を示し、錠剤は、工業用ロータリプレス（ＳＴＹＬＣＡＭ（登録商標）２００Ｒ、ＭＥＤＥＬ'ＰＨＡＲＭ）での圧縮をシミュレートするシングルパンチ開発プレスで２５錠／分の速度で調製された。

【図７】本発明によるマンニトール粉末及び比較用のマンニトール粉末についての圧縮曲線を示し、錠剤は、工業用回ロータリプレス（ＳＴＹＬＣＡＭ（登録商標）２００Ｒ、ＭＥＤＥＬ'ＰＨＡＲＭ）での圧縮をシミュレートするシングルパンチ開発プレスで４０錠／分の速度で調製された。

【発明を実施するための形態】

【００３７】

マンニトール顆粒

本発明は、第一に、微結晶性マンニトール顆粒であって、

－当該マンニトールが、９０％以上のβ－結晶含量を有し、

－微結晶性マンニトール顆粒が、 $90\mu\text{m}$ 以上かつ $400\mu\text{m}$ 以下の体積平均直径 $D(4;3)$ を有し、

－微結晶性マンニトール顆粒が、 600g/L 以上の通気密度を有し、

－微結晶性マンニトール顆粒が、 $0.50\text{m}^2/\text{g}$ 以上の比表面積を有することを特徴とする、微結晶性マンニトール顆粒に関する。

【００３８】

「マンニトール顆粒」という表現は、通常、例えば１００倍の倍率の電子顕微鏡下で観察した場合に、不規則な表面を有し、形状が変化しやすく、特に非球状に見えるマンニトール粒子を指す。

【００３９】

３０００倍の倍率で、微細な凝集結晶の微細粒子が、概して、本開示によるマンニトール顆粒の表面に見える。

【００４０】

好ましくは、本開示によるマンニトール顆粒は、ラズベリー様の外観を有する（例えば、特に倍率２００倍の図３Ａ、図３Ｂ及び図３Ｃを参照）。対照的に、図３Ｄに示されるPEARLITOL（登録商標）２００ＳＤ粒子は、マンニトール顆粒としても適格であるが、このラズベリー形状を有さず、本開示によるマンニトール顆粒よりも滑らかな表面を有する。

【００４１】

好ましくは、本開示によるマンニトール顆粒は、例えば３０００倍の倍率でほとんど多孔性を示さない。

【００４２】

「微結晶性」という表現は、典型的には、電子顕微鏡下で例えば３０００倍の倍率で観察した場合に、その表面に実質的に微結晶を有し、それよりも大きい結晶をほとんど有さない構造を指す。本開示によれば、微結晶は、長さ、幅、厚さの合計が $25\mu\text{m}$ 未満である結晶として定義することができる。微結晶は、丸い形状から細長い形状まで非常に

10

20

30

40

50

異なる形状を有することができる。本開示による顆粒は、好ましくは「非繊維状」である微細構造を有する。換言すれば、本開示の顆粒の表面上に存在する微結晶の長さ対幅の比は、好ましくは、フィラメントについて観察される比よりも低い。実際に、針状結晶が存在し得るとしても、それらは、本開示による顆粒の表面では非常に少量である。比較すると、米国特許第 6, 998, 481 (B2) 号には、針状微結晶のみが見えるので、いわゆる繊維状組織を有する顆粒の写真が提示されている。最後に、本開示によるマンニトール顆粒の微結晶は、概して無配向である。

【0043】

電子顕微鏡下及び 3000 倍の倍率で、本開示によるマンニトール顆粒は、典型的には多面体であり、規則的な表面を有し、実質的に一定の厚さを有するが、長さ及び幅が可変であり、概して、マンニトールで過飽和された溶液からの水中での単純な結晶化によって得られる、十分に個別化されたマクロ結晶から構成される、マンニトールの従来の結晶性粉末と容易に区別される。それらは、マンニトールマクロ結晶から構成される粉末の凝集によって得られるマンニトール粉末と更に区別される。これらの顆粒は構造において微結晶性ではなく、結晶は、もはや個別化された形態にはないが、依然としてはっきりと目に見え、これらの顆粒において鋭い縁として見える（このような顆粒の例は GRANUTO L (商標) F 及び S であり、その写真は ATSUSHI Kosufi らの論文「Characterization of Powder and Tablet Properties of Different Direct Compaction Grades of Mannitol Using a Kohonen Self-organizing Map and a Lasso Regression Model」. Journal of Pharmaceutical Sciences xxx (2020) 1-9）に見ることができる）。例えば、以下の実施例の節に記載されるプロセスは、マクロ結晶から構成されるマンニトール粉末（PEARLITOL (登録商標) 160C）を使用することに留意されたい。しかしながら、この粉末は、非常に少量で、プロセスのまさに開始時に初期プライマーとして使用されるに過ぎない。したがって、このマクロ結晶構造は、本開示によるマンニトール顆粒においては目に見えない。

【0044】

本開示によるマンニトール顆粒はまた、マンニトール溶液のシングルエフェクト噴霧乾燥（流動床を用いない）によって得られるマンニトール粉末とは異なり、その粒子は、微結晶性マンニトールから構成されるが、非常に滑らかな表面を有し、球状又は「変形球」の形態にあり、概して 10~50 μm の小径をなす（例えば、Eva M. Littringer ら「The morphology and various densities of spray dried mannitol」. Powder Technology 246 (2013) 193-200、特に図 1 p. 196 を参照）。それらは、よりコンパクトで規則的である粒子から構成され、多かれ少なかれ角張ったブロックの形態にあり、略配向した微結晶からなる、溶融／押出によって得られるマンニトール粉末とは更に区別される。

【0045】

本開示によるマンニトール顆粒は、典型的には、噴霧造粒プロセスによって得ることができ、プロセスマンニトール顆粒は、マンニトール溶液から形成される。したがって、代替的に又は追加的に、本開示による微結晶性マンニトール顆粒は、それらが噴霧造粒によって、特に流動床噴霧造粒プロセスによって造粒されるか、又は得られるか、又は得られる可能性があるという事実によって定義することができる。また、代替的に又は追加的に、本開示によるマンニトール顆粒は、それらが、シングルエフェクト噴霧化によって、かつ／又は溶融／押出によって、かつ／又は特にマクロ結晶から構成される粉末の凝集によって、かつ／又は乾式造粒によって得られないという事実によって定義され得る。

【0046】

本開示によるマンニトール顆粒は、マンニトールが少なくとも 90% の β -結晶形を含むという事実によっても特徴付けられる。マンニトールの結晶多形（結晶形及び割合）は

10

20

30

40

50

、赤外分光法又はX線粉末回折、優先的にはX線粉末回折を使用して、当業者によって決定され得る。例えば、以下の実施例の節に開示される方法を実施することによってこれを行うことが可能である。好ましくは、本開示によるマンニトール顆粒は、少なくとも95%、より好ましくは更に少なくとも97%、より好ましくは更に少なくとも98%、より好ましくは更に少なくとも99%、より好ましくは更に100%のβ-結晶形を含む。β-結晶形のこれらのパーセンテージは、典型的には、α、β、及びδ結晶形によって表される合計に基づいて表されることに留意されたい。

【0047】

本開示によるマンニトール顆粒は、90 μm以上かつ400 μm以下の体積平均直径D(4; 3)を有するという事実によっても特徴付けられる。この体積平均直径D(4; 3)は、好ましくは100 μm以上、好ましくは120 μm以上、好ましくは140 μm以上、好ましくは150 μm以上、好ましくは160 μm以上、好ましくは170 μm以上、好ましくは180 μm以上、又は更には190 μm以上である。好ましくは350 μm以下、好ましくは300 μm以下、好ましくは250 μm以下、好ましくは240 μm以下、好ましくは230 μm未満、好ましくは220 μm以下、好ましくは210 μm以下、又は更には200 μm以下である。例えば、約190 μm、又は約200 μmである。この体積平均直径D(4; 3)は、特に、乾式レーザ回折粒径分析器を用いて、例えば、以下の実施例の節に開示される方法に従って、当業者によって決定され得る。

10

【0048】

好ましくは、本開示によるマンニトール顆粒は、20 μm以上、好ましくは30 μm以上、好ましくは40 μm以上、好ましくは50 μm以上、好ましくは60 μm以上の数D10を有する。全般的には150 μm以下、又は更には120 μm以下、又は更には100 μm以下、又は更には80 μm以下、又は更には70 μm以下である。

20

【0049】

好ましくは、本開示によるマンニトール顆粒は、30 μm以上、好ましくは50 μm以上、好ましくは70 μm以上、好ましくは80 μm以上、好ましくは90 μm以上の数D50を有する。全般的には200 μm以下、又は更には150 μm以下、又は更には140 μm以下、又は更には130 μm以下、又は更には120 μm以下、又は更には110 μm以下、又は更には100 μm以下である。

【0050】

好ましくは、本開示によるマンニトール顆粒は、80 μm以上、好ましくは100 μm以上、好ましくは110 μm以上、好ましくは120 μm以上、好ましくは130 μm以上、好ましくは140 μm以上、好ましくは150 μm以上の数D90を有する。全般的には300 μm以下、又は更には250 μm以下、又は更には200 μm以下、又は更には190 μm以下、又は更には180 μm以下、又は更には170 μm以下、又は更には160 μm以下である。

30

【0051】

好ましくは、本開示によるマンニトール顆粒は、50 μm以上、好ましくは60 μm以上、好ましくは70 μm以上、好ましくは80 μm以上の体積D10を有する。全般的には200 μm以下、又は更には150 μm以下、又は更には120 μm以下、又は更には110 μm以下、又は更には100 μm以下である。

40

【0052】

好ましくは、本開示によるマンニトール顆粒は、100 μm以上、好ましくは120 μm以上、好ましくは140 μm以上、好ましくは150 μm以上の体積D50を有する。全般的には250 μm以下、又は更には200 μm以下、又は更には180 μm以下、又は更には170 μm以下である。

【0053】

好ましくは、本開示によるマンニトール顆粒は、200 μm以上、好ましくは250 μm以上、好ましくは260 μm以上、好ましくは280 μm以上、好ましくは300 μm以上、好ましくは310 μm以上、好ましくは320 μm以上、好ましくは330 μm以

50

上の体積 D 9 0 を有する。全般的には 4 5 0 μm 以下、又は更には 4 0 0 μm 以下、又は更には 3 8 0 μm 以下、又は更には 3 7 0 μm 以下、又は更には 3 6 0 μm 以下である。

【0054】

D 1 0、D 5 0 及び D 9 0 の数値は、それぞれ、粒子の 1 0 %、5 0 % 及び 9 0 % がより小さい粒径を有するサイズであることを想起されたい。体積による D 1 0、D 5 0 及び D 9 0 の値は、粒子のそれぞれ、1 0 体積 %、5 0 体積 % 及び 9 0 体積 % がより小さい粒径を有するサイズである。

【0055】

D 1 0、D 5 0 及び D 9 0 の数又は体積値は、特に、乾式レーザ回折粒径分析器を用いて、例えば、以下の実施例の節に開示される方法に従って、当業者によって決定され得る。

10

【0056】

本発明によるマンニトール顆粒は、それらが 6 0 0 g / L 以上の通気密度を有するという事実によっても特徴付けられる。好ましくは、この通気密度は、6 1 0 g / L 以上、好ましくは 6 2 0 g / L 以上である。全般的には 7 5 0 g / L 以下、又は更には 7 0 0 g / L 以下、又は更には 6 5 0 g / L 以下、又は更には 6 4 0 g / L 以下である。例えば、約 6 3 0 g / L 又は約 6 2 0 g / L である。

【0057】

優先的には、本開示によるマンニトール顆粒はまた、6 5 0 g / L 以上、好ましくは 7 0 0 g / L 以上、好ましくは 7 2 0 g / L 以上、好ましくは 7 3 0 g / L 以上、好ましくは 7 4 0 g / L 以上の充填密度を有する。全般的には 8 5 0 g / L 以下、又は更には 8 0 0 g / L 以下、又は更には 7 9 0 g / L 以下、又は更には 7 8 0 g / L 以下、又は更には 7 7 0 g / L 以下、又は更には 7 6 0 g / L 以下である。例えば、約 7 5 0 g / L 又は約 7 6 0 g / L である。

20

【0058】

この通気密度及び充填密度は、欧州薬局方によって推奨される方法を使用して、特に European Pharmacopoeia 10.0, 2.9.34 に記載の方法 1 : 「measurement in a graduated cylinder」に従って、当業者によって決定され得る。

【0059】

本開示によるマンニトール顆粒は、0.50 m^2 / g 以上、好ましくは 0.60 m^2 / g 以上、好ましくは 0.70 m^2 / g 以上、好ましくは 0.75 m^2 / g 以上、好ましくは 0.80 m^2 / g 以上、好ましくは 0.90 m^2 / g 以上、好ましくは 1.00 m^2 / g 以上、好ましくは 1.10 m^2 / g 以上、好ましくは 1.20 m^2 / g 以上、好ましくは 1.30 m^2 / g 以上の比表面積を有する。この比表面積は、概して、3.00 m^2 / g 以下、又は更には 2.50 m^2 / g 以下、又は更には 2.00 m^2 / g 以下である。例えば、約 1.30 m^2 / g に等しいか、又は約 1.40 m^2 / g に等しいか、又は約 1.50 m^2 / g に等しい。この比表面積は、BET 法を使用して、例えば、以下の実施例の節に開示される方法に従って、当業者によって決定され得る。

30

【0060】

本発明によるマンニトール顆粒はまた、それらが直接圧縮用のマンニトール又は「直接圧縮可能な」マンニトールであることを特徴とすることができる。「直接圧縮賦形剤」という用語も従来から使用されている。したがって、本開示によるマンニトール顆粒は、直接圧縮することができ、すなわち、事前のテクスチャリング又は物理的変換処理、例えば、乾式又は湿式造粒の事前工程などを行うことなく圧縮することができる。これは、マンニトール顆粒が、有効量の潤滑剤の存在下でのみ、直接圧縮によって十分な硬度の錠剤を形成することができることを意味すると理解される。この「有効量」は、錠剤の形成を効果的に可能にするような量であり、すなわち、典型的には、付着も結合もなく、プレスからの錠剤の排出力は、例えば 10 個の錠剤の生産において 1000 ニュートン未満である。潤滑剤のこの有効量は、概して、圧縮される粉末の総重量に対して 3 重量 % を超えない

40

50

。結合は、材料の一部がダイに付着するときに起こり、この付着は、錠剤が排出された後も残ることが想起される。結合は錠剤上で目に見え、垂直線が存在し、生成物がダイに付着したままである場所に対応する。

【0061】

満足な錠剤を形成するこの能力は、例えば、直径10mm、曲率半径9mm、及び重量400mgを有する凸状錠剤を形成するように、試験される賦形剤及び潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムからなる粉末状組成物を直接圧縮することによって決定することができる。錠剤は、ロータリプレスによって、又は例えば、以下の実施例の節で使用されるものなどの工業用ロータリプレス上での圧縮をシミュレートするシングルパンチ展開プレスによって形成することができる。プレス速度は、25錠／分又は40錠／分に設定することができる。MedelPharmのSTYL CAM圧縮シミュレータでは、これらの速度は、工業用ロータリプレスでそれぞれ、1時間当たり約150,000及び250,000個の錠剤の生産速度に対応する。

10

【0062】

得られた錠剤の硬度は、例えば、以下の実施例の項で使用されるような硬度試験機を使用して測定される。潤滑剤のみの存在下で試験される賦形剤から調製された錠剤の硬度（ニュートン（N）で表される）は、賦形剤の「錠剤化能力」と一般に称されるものを示す。

【0063】

本開示において「試験A」と称される試験によれば、試験される賦形剤の錠剤化能力は、10mmの直径及び9mmの曲率半径を有する凸状の400mg錠剤を、工業用ロータリプレス上での圧縮をシミュレートするシングルパンチ展開プレス上で調製し、次いで錠剤の硬度を測定することによって決定される。

20

【0064】

この試験Aによれば、25錠／分の速度を使用して、本開示のマニトール顆粒は、好ましくは、50N以上、好ましくは100N以上、好ましくは150N以上、好ましくは200N以上、好ましくは210N以上、好ましくは220N以上、好ましくは230N以上、又は更に240N以上の最大錠剤化能力（Fcが変動する場合、典型的には最大25kN）を有する。この最大錠剤化能力は、全般的には350N以下、又は更には300N以下、又は更には280N以下、又は更には270N以下、又は更には260N以下、又は更には250N以下である。

30

【0065】

更にこの試験Aによれば、40錠／分の速度で、この最大錠剤化能力は、好ましくは50N以上、好ましくは100N以上、好ましくは150N以上、好ましくは160N以上、好ましくは170N以上、好ましくは180N以上、更には190N以上である。この最大錠剤化能力は、全般的には350N以下、又は更には300N以下、又は更には250N以下、又は更には230N以下、又は更には210N以下、又は更には200N以下である。

【0066】

本開示によるマニトール顆粒はまた、それらが11kN超、好ましくは15kN以上、好ましくは16kN以上、好ましくは20kN以上、好ましくは24kN以上、好ましくは25kN以上のFcで積層しないという事実を特徴とすることができ、この積層評価のための錠剤は、上述の錠剤化能力の方法に従って生産される（400mg、直径10mm、曲率半径9mmの凸状錠剤が、1分当たり25又は40錠の速度を使用して、工業用ロータリプレスでの圧縮をシミュレートするシングルパンチ展開プレスで得られる）。好ましくは、本開示のマニトール顆粒は、この試験によれば全く積層しない。この試験によれば、25kNを超える力は、パンチを損傷するので、適用することができないことに留意すべきである。実際、凹形状のパンチは、縁部がより薄いので、より壊れやすく、耐え得る最大Fcもより低くなる。

40

【0067】

50

好ましくは、本開示によるマンニトール顆粒は、3～15秒、好ましくは10秒以下、好ましくは8秒以下のフローグレードを有する。通常は5秒以上、又は更には6秒以上である。このフローグレードは、欧州薬局方によって推奨される方法、例えば、「European Pharmacopoeia 7.0, 2.9.16, 「Flow」, with equipment for Figure 2.9.16. - 2」に記載されている参照方法に従って、当業者によって決定され得る。

【0068】

好ましくは、本開示によるマンニトール顆粒は砕けやすくない。この破碎性は、欧州薬局方によって推奨される方法に従って、例えば、European Pharmacopoeia 10.0, 04/2012:20941「2.9.41, Friability of Granules and Spheroids」に記載されている参照方法に従って、当業者によって決定され得る。例えば、以下の実施例の節に開示される方法を実施することによってこれを行うことが可能である。

【0069】

好ましくは、本開示によるマンニトール顆粒は、10.0nC/g未満、好ましくは8.0nC/g以下、好ましくは7.0nC/g以下、好ましくは6.0nC/g以下、好ましくは5.0nC/g以下の静電荷を有する。この静電荷は、例えば以下の実施例に開示される方法に従って、GRANUCHARGE（商標）機器を使用して、当業者によって決定され得る。

【0070】

本開示によるマンニトール顆粒はマンニトールであるが、これらの顆粒は、本発明において求められる特性に反しない限り、少量の他の成分を含んでもよい。他の成分の例は、ポリビニルピロリドン（polyvinylpyrrolidone、PVP）、カルボキシメチルセルロース（carboxymethylcellulose、CMC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（hydroxypropylmethylcellulose、HPMC）、セルロース系誘導体、アカシアガム、ゼラチン、デンプン誘導体（マルトデキストリン、トラガカントガムなど）などの結合剤、ミネラル、糖及びマンニトール以外の糖アルコールなどの炭水化物；食品添加物、色素、栄養補助食品、医薬品、獣医用又は化粧品活性成分、保存剤、安定剤である。優先的には、顆粒中の他の成分の含量、特にマンニトール以外の炭水化物の含量は、15.0%未満、優先的には10.0%未満、優先的には5.0%未満、優先的には2.0%未満、優先的には1.0%未満、更に優先的には0.5%未満であり、これらのパーセンテージは、顆粒の総重量に対する重量によって表される。

【0071】

最も優先的には、本開示によるマンニトール顆粒は、他の成分を含まない。後者の場合、これは、顆粒がマンニトールと残留不純物とのみからなることを意味する。これらに関して、本開示によるマンニトールは、優先的には、乾燥重量で95.0%超、優先的には96.0%超、優先的には97.0%超、優先的には97.5%超、優先的には98.0%超、優先的には98.5%超、最も優先的には99.0%超のマンニトール、特にD-マンニトールの豊富さを有し、残りは、典型的にはマンニトールの生産から生じる残留不純物であることに留意すべきである。不純物は、典型的には、マンニトールに関連する物質、特にソルビトール、マルチトール及びイソマルト、還元糖、ニッケル、重金属を含む。それらの含量は、例えば、欧州薬局方によって推奨される方法（例えば、参考文献「Mannitol, 01/2014:0559」に記載されている方法）に従って、当業者によって決定され得る。

【0072】

好ましくは、本開示によるマンニトール顆粒は、0.00～0.50重量%の乾燥による質量損失を有する。この乾燥による質量損失は、優先的には0.40重量%以下、優先的には0.30重量%以下である。全般的には0.05%以上、又は更には0.10%以上、又は更には0.15%以上、又は更には0.20%以上である。この乾燥による質量損失は、例えば、当業者に周知の「カールフィッシャ」法を使用して、当業者によって決

10

20

30

40

50

定され得る。

【0073】

流動空気床噴霧造粒プロセス

本発明の別の目的は、上に開示したマンニトール顆粒の製造に特に有用なマンニトール造粒プロセスであって、マンニトールの溶液を流動空気床に噴霧することによる造粒のための連続プロセスであり、

－造粒機流動床温度が30℃以上かつ70℃以下であり、

－マンニトールの一部がリサイクルされることを特徴とする、マンニトール造粒プロセスである。

【0074】

本造粒プロセスは噴霧造粒プロセスである。「凝集」プロセスとは異なり、噴霧造粒では、造粒される材料は液体形態（粉末ではない）であり、この場合はマンニトール溶液の形態である。造粒粒子は、先に得られた造粒粒子の画分をリサイクルすることによって得られたプライマー上でこの溶液を乾燥させることによって得られる。

【0075】

これもまた連続プロセスである。従来、これは、系にマンニトール溶液が供給される限り、最終生成物が連続的に回収されることを意味する。

【0076】

好ましくは、本開示によるプロセスは、初期プライミングのためのプロセス開始時に用いられ得る無視できる量のマンニトール粉末を除いて、「外因性」マンニトール粉末、すなわちマンニトール溶液によって生成されるもの以外のものを含まない。

【0077】

流動床の温度は、30℃以上かつ70℃以下である。好ましくは40℃以上であり、更に好ましくは45℃以上である。好ましくは60℃以下であり、更に好ましくは55℃以下である。例えば、約47℃又は約51℃である。

【0078】

流動化空気フローレートは、典型的には、1.0～2.0 m/s、好ましくは約1.5 m/sの床における線速度を有するように選択される。

【0079】

流動化空気温度は、典型的には、流動床温度を制御するように設定される。例えば、100℃以上かつ150℃以下である。例えば、110℃以上、更には120℃以上である。例えば、140℃以下である。例えば、約130℃である。

【0080】

好ましくは、円形流動床が使用される。

【0081】

好ましくは、噴霧されるマンニトール溶液は、20重量%以上、好ましくは30重量%以上、好ましくは35重量%以上の乾燥物質を有する。好ましくは50%以下、好ましくは45%以下、好ましくは40℃以下である。例えば、約38～約40%の範囲で選択される。

【0082】

好ましくは、噴霧されるマンニトール溶液は、マンニトールを溶液中に保つ温度（「供給温度」）で維持される。好ましくは、この供給温度は、70℃以上、好ましくは75℃以上、好ましくは80℃以上、好ましくは85℃以上である。好ましくは100℃以下、好ましくは95℃以下、好ましくは90℃以下である。例えば、約88℃に等しい。

【0083】

好ましくは、噴霧は、二流体噴霧ノズルを用いて行われる。それらの数は、通常、流動床のサイズに適合される。これらのノズルは、流動床の頂部（「頂部スプレー」）又は底部（「底部スプレー」）のいずれかに配置することができる。

【0084】

好ましくは、溶液供給速度は、流動床1 m²当たり300 kg/h以上であり、かつ流

10

20

30

40

50

動床 1 m^2 当たり 400 kg/h 以下である。好ましくは流動床 1 m^2 当たり 310 kg/h 以上、より好ましくは流動床 1 m^2 当たり 320 kg/h 以上である。好ましくは、流動床 1 m^2 当たり 380 kg/h 以下、好ましくは流動床 1 m^2 当たり 350 kg/h 以下、より好ましくは流動床 1 m^2 当たり 340 kg/h 以下である。例えば、流動床 1 m^2 当たり約 330 kg/h に等しい。

【0085】

好ましくは、噴霧圧力は 1.0 バール以上かつ 4.0 バール以下である。好ましくは、 1.5 バール以上、好ましくは 2.0 バール以上、好ましくは 2.5 バール以上である。好ましくは 3.5 バール以下、より好ましくは 3.0 バール以下である。

【0086】

好ましくは、噴霧空気温度は、 20°C 以上、かつ 100°C 以下である。好ましくは 80°C 以下、好ましくは 60°C 以下、好ましくは 50°C 以下、好ましくは 40°C 以下、好ましくは 30°C 以下である。例えば、約 25°C に等しい。

【0087】

このプロセスはリサイクルを含む連続プロセスであるので、マンニトール顆粒の画分は造粒機から連続的に抽出される。

【0088】

好ましくは、 $50\text{ }\mu\text{m}$ 以上、好ましくは $80\text{ }\mu\text{m}$ 以上、より好ましくは約 $100\text{ }\mu\text{m}$ 以上のサイズを有する粒子が抽出される。この抽出のために使用される手段（例えば分級機）が全般的にきれいなカットを得ることを可能にしない限り、より小さい粒子が依然として抽出されることが理解される。

【0089】

好ましくは、この抽出は、空気分級機排出管によって行われる。分級のための粒径閾値は、分級空気フローレートによって設定される。好ましくは、分級空気フローレートは、管内の線速度が $2.0\sim 5.0\text{ m/s}$ 、好ましくは $3.0\sim 4.5\text{ m/s}$ 、好ましくは $3.3\sim 3.8\text{ m/s}$ を有するように選択される。

【0090】

好ましくは、本発明によるプロセスは、造粒機からの抽出後にマンニトール顆粒を冷却するための工程を含む。この工程は、好ましくは、振動流動空気床を使用して行われる。

【0091】

本発明によるプロセスは、造粒されたマンニトール粒子、特に微粉をリサイクルすることを含む。リサイクルされた画分は乾燥形態で再導入される、すなわち、造粒されたマンニトール粒子は溶液中に再溶解されないが、造粒機床に直接再注入されることが理解される。リサイクルされる粒子は、典型的には、造粒機から抽出されたマンニトールに由来する。それらは、そのまま、又は粉碎後にリサイクルされる。流出空気流と共に輸送された少量の微粒子は、リサイクルシステムに再導入することもでき、例えば分級機を用いて抽出されたマンニトールに由来する粒子と比較して、全般的に非常に少量である。

【0092】

好ましくは、造粒機から抽出されたマンニトールは、微細すぎると考えられる粒子についての分離工程、及び／又は粗すぎると考えられる粒子についての分離工程、好ましくはその両方を受ける。したがって、典型的には、微細すぎると考えられる粒子は、粉碎を必要とせずにリサイクルシステムに供給される。粗すぎると考えられる粒子は、粉碎後にリサイクルシステムに供給される。好ましくは、この分離は、特に上で開示したような冷却工程の後に行われる。

【0093】

好ましくは、システムが連続的かつ安定した状態で稼働している場合、リサイクル率は、造粒機から抽出される生成物の $30\sim 70$ 重量％である。好ましくは、このリサイクル率は、 35% 以上、好ましくは 40% 以上である。好ましくは 65% 以下、好ましくは 60% 以下、好ましくは 55% 以下である。

【0094】

10

20

30

40

50

好ましくは、リサイクルされるマンニトール粒子の平均直径は、最終的に所望される粒子の平均直径よりも小さい。リサイクルされるマンニトール粒子の体積平均直径 $D(4; 3)$ は、好ましくは、 $20\text{ }\mu\text{m}$ 以上かつ $150\text{ }\mu\text{m}$ 以下である。好ましくは $25\text{ }\mu\text{m}$ より大きく、好ましくは $50\text{ }\mu\text{m}$ より大きく、好ましくは $75\text{ }\mu\text{m}$ より大きく、好ましくは $80\text{ }\mu\text{m}$ 以上である。好ましくは $150\text{ }\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $140\text{ }\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $130\text{ }\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $120\text{ }\mu\text{m}$ 以下である。

【0095】

好ましくは、この分離は、1つ以上の篩によって達成される。好ましくは、微細すぎると考えられる粒子に使用されるカットオフ閾値は、 $50\text{ }\mu\text{m}$ 以上かつ $150\text{ }\mu\text{m}$ 以下である。好ましくは $80\text{ }\mu\text{m}$ 以上、より好ましくは $90\text{ }\mu\text{m}$ 以上である。好ましくは $130\text{ }\mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $110\text{ }\mu\text{m}$ 以下である。このカットオフ閾値は、例えば約 $100\text{ }\mu\text{m}$ である。通過する画分は、典型的かつ好ましくは、そのまま（粉碎されることなく）リサイクルシステムに導入される。好ましくは、粗すぎると考えられる粒子に使用されるカットオフ閾値は、 $400\text{ }\mu\text{m}$ 以上かつ $800\text{ }\mu\text{m}$ 以下である。好ましくは $450\text{ }\mu\text{m}$ 以上である。好ましくは $700\text{ }\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $600\text{ }\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $550\text{ }\mu\text{m}$ 以下である。このカットオフ閾値は、例えば約 $500\text{ }\mu\text{m}$ である。保持された画分は、典型的かつ好ましくは、粉碎後にリサイクルシステムに導入される。

【0096】

好ましくは、これらの篩い分け操作は連続して行われる。好ましくは、篩は、最も高いカットオフから最も低いカットオフまで構成配置される。したがって、好ましくは、粗すぎると考えられる粒子を分離するための篩い分けは、微細すぎると考えられる粒子を分離するための篩い分けの前に行われる。

【0097】

粗すぎると考えられる粒子と微細すぎると考えられる粒子を分離した後に残っているマンニトールは回収し、調整することができる。

【0098】

好ましくは、統合された分級機を有するエアミルが粉碎のために使用されるが、その設定（空気フローレート、プレート速度、分級機／セレクト速度）により、システムバランスを確実にする微粉のサイズを得られることが可能となる。粉碎された粒子のサイズは、典型的には、所望の最終粒径よりも小さい。好ましくは、粉碎された粒子の体積平均直径 $D(4; 3)$ は、リサイクルされた画分について上で定義された通りである。

【0099】

好ましくは、本プロセスは、造粒を開始することができるようにするための初期プライミング工程を含む。この工程のために、粉末化マンニトールが流動床に導入される。典型的には、床の半分から全部がこのマンニトール粉末で充填される。好ましくは、このマンニトールの量は、流動床 1 m^2 当たり 300 kg 以下である。この「外因性」マンニトールは、使用されるマンニトールの総量と比較して非常に少量のマンニトールを表すことに留意されたい。例えば、24時間にわたって7トンのマンニトール顆粒を生産するために、 $200\sim 600\text{ kg}$ の粉末が使用される。典型的には、初期プライミングに使用されるマンニトールの量は、好ましくは、生産されるマンニトール顆粒の重量の10%以下であり、数日の連続生産後に0%に向かう傾向がある。以下の実施例では、結晶化マンニトール粉末（マンニトールマクロ結晶から構成される）を初期プライミングのために使用する。しかしながら、テクスチャ加工されたマンニトール、例えば噴霧化又は造粒されたマンニトールを使用することも可能である。

【0100】

本発明によるマンニトール顆粒がマンニトール以外の他の成分を含む場合、本開示による造粒プロセスは、これらの他の成分の使用を含み、これらの他の成分は、例えばリサイクルシステム若しくは追加の入口を介して乾燥形態で、かつ／又は、例えば噴霧されたマンニトール溶液を介して懸濁液及び／若しくは溶液の形態で、造粒機チャンバに導入することができる。

10

20

30

40

50

好ましい実施形態では、造粒プロセスは、

i 1) マンニトール溶液を調製することと、

i 2) マンニトール粒子が得られるまで、マンニトール溶液を流動床造粒機に噴霧することであって、流動床の温度は30℃以上かつ70℃以下である、噴霧することと、

i 3) 任意選択により、工程 i 2) からのマンニトール粒子を、好ましくは流動空気床中で冷却することと、

i 4) 工程 i 2) 又は工程 i 3) からのマンニトール粒子を篩い分けて、

− 90 μm 以上かつ 400 μm 以下の体積平均直径 D (4 ; 3) を有するマンニトール顆粒、任意選択で、

− 130 μm 未満、好ましくは 110 μm 未満、好ましくは 100 μm 未満の直径を有するマンニトール粒子 (「微粉」とも称され得る粒子)、及び／又は

− 400 μm 超、好ましくは 450 μm 超、好ましくは 500 μm 超の直径を有するマンニトール粒子 (「廃棄物」とも称され得る粒子) が得ることと、

i 5) 工程 i 4) からの微粉を工程 i 2) の流動床造粒機にリサイクルすることと、

i 6) 工程 i 4) からの廃棄物を粉碎し、それらを工程 i 2) からの造粒機にリサイクルすることと、を含む。

好ましくは、工程 i 4) のマンニトール顆粒は、本開示のマンニトール顆粒に従う。

【0101】

好ましくは、リサイクル率は上記で定義した通りである。特に、工程 i 2) からのマンニトール粒子の30〜70重量%が、工程 i 5) 及び工程 i 6) に従ってリサイクルされる。

【0102】

好ましくは、工程 i 2) から得られたマンニトール粒子の少なくとも35重量%が、工程 i 5) 及び工程 i 6) に従ってリサイクルされる。

【0103】

好ましくは、本プロセスはまた、初期プライミング工程 i 0) を含み、流動空気造粒機の床には、プロセス開始時にマンニトール粉末が供給される。典型的には、床の半分から全部がこのマンニトール粉末で充填される。

【0104】

好ましくは、リサイクルされるマンニトール粒子 (微粉及び粉碎廃棄物を含む) の体積平均直径 D (4 ; 3) は、上で定義した通りであり、特に25 μm 超である。

【0105】

粉末状組成物

本発明の対象はまた、本開示によるマンニトール顆粒と、少なくとも1つの他の成分と、を含む粉末状組成物、特に直接圧縮用の粉末状組成物である。本発明の対象はまた、本発明による造粒プロセスに従って得られた又は得ることができるマンニトール顆粒と、少なくとも1つの他の成分と、を含む、粉末状組成物、特に直接圧縮用の粉末状組成物である。

【0106】

この粉末状組成物は、優先的には、

− 30.0〜99.9%の本開示によるマンニトール顆粒と、

− 0.1〜70.0%の本開示によるマンニトール顆粒以外の成分と、からなり、百分率は重量で表され、その合計は100%に等しい。

【0107】

他の成分の例は、典型的には以下の通りである。

− 本発明のマンニトール以外の直接圧縮賦形剤又は希釈剤、例えば、(i) 直接圧縮可能な形態のソルビトール、マルチトール、キシリトール、イソマルト、ラクチトール、エリスリトール、又は本発明によるもの以外のマンニトールなどの直接圧縮可能な糖アルコール、(ii) 直接圧縮可能な形態のスクロース、デキストロース、デキストレート、ラクトース、アルロースなどの直接圧縮可能な糖、(iii) 微結晶性セルロース、(iv

10

20

30

40

50

）直接圧縮可能なミネラル；

－潤滑剤；

－分散剤又は崩壊剤、例えばデンプングリコール酸ナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロース、架橋ポリビニルピロリドン（PVP）、デンプン；

－ポリビニルピロリドン、セルロース誘導体、アカシアガム、デキストロース、ゼラチン、マルトデキストリン、デンプン、デンプン誘導体、トラガントガムなどの造粒剤；

－食品添加物、例えば香味料、酸性化剤；

－無機染料、顔料又は可溶性染料などの染料；

－フロー剤（例えば、二酸化ケイ素）、又は固着防止剤（例えば、タルク）；

－活性成分、特に医薬品、獣医用、栄養補助食品又は化粧品活性成分。

10

【0108】

崩壊剤は、その役割が錠剤の崩壊を促進し、したがって活性成分を水、消化液中に、又は口腔内崩壊錠の場合には口腔内に分散させることである賦形剤である。それらは、満足なレオロジ特性を提供しながら、活性成分の迅速な利用可能性を確実にする。いわゆる「超崩壊剤」は、天然デンプンよりも更に低い濃度で 사용할 ことができる崩壊剤である。超崩壊剤の例としては、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロース及び架橋PVPが挙げられる。

【0109】

優先的には、本開示による粉末状組成物は、本発明によるマンニトール顆粒の20%以下、好ましくは30%以下、好ましくは40%以下の含量を有し、このパーセンテージは、粉末状組成物の総重量に対する重量で表現される。このマンニトール顆粒の含量は、全般的には99%以下、又は更には90%以下、又は更には80%以下、又は更には70%以下である。

20

【0110】

概して、開示される粉末状組成物は、0.1~3.0%、好ましくは0.2~3.0%、好ましくは0.5~3.0%、好ましくは1.0~3.0%、好ましくは1.0~2.0%の潤滑剤含量を有し、これらのパーセンテージは、粉末状組成物の総重量に対する重量によって表現される。

【0111】

有利な実施形態において、特に口腔内崩壊錠の製造のための組成物の場合、開示される粉末状組成物は、崩壊剤、好ましくは超崩壊剤を含む。

30

【0112】

本明細書に開示される粉末状組成物は、錠剤を製造するために使用することができる。それらはまた、充填剤組成物、例えば、カプセル及び／又はサシェ及び／又はログ充填剤組成物であり得る。

【0113】

それらは、湿式又は乾式造粒、例えばスラギング又はローラ圧縮による乾式造粒による成形用に設計された組成物であってもよい。

【0114】

錠剤調製

40

本発明はまた、優先的にはロータリプレスを使用して、本開示による粉末状組成物を直接圧縮することを含む、錠剤を調製するためのプロセスに関する。

【0115】

錠剤

本発明の対象はまた、本発明による粉末状組成物から構成されるか、本発明による直接圧縮によって錠剤を調製するためのプロセスによって得ることができるか、又は得られた錠剤である。

【0116】

慣習的に、「錠剤」は、本開示において、粉末状組成物の直接圧縮によって得られる固体調製物を意味することが意図される。錠剤は、例えば食品、医薬品、化粧品、栄養補助

50

食品用途のためのものであり得る。それらは、舐める、噛む、飲み込むための錠剤、口腔内崩壊錠又は発泡性錠剤であり得る。これらの錠剤は、ヒト、成人若しくは小児用、又は動物用であることが意図され得る。それらは、化学又は農薬用途のための錠剤であってもよい。これらの錠剤は、単層又は多層錠剤であってもよい。本開示において、錠剤は、優先的には、湾曲した形状、言い換えれば凸状の形状を有する。

【0117】

好ましくは、本発明による錠剤は、50N以上、好ましくは75N以上、好ましくは100N以上、好ましくは150N以上、好ましくは200N以上、好ましくは210N以上、好ましくは220N以上、好ましくは230N以上、又は更には240N以上、又は更には250N以上、又は更には300N以上、又は更には350N以上の硬度を有する。この硬度は、全般的には450N以下、又は更には400N以下である。

10

【0118】

有利な実施形態では、錠剤は、嚥下困難を有する個人に使用するため、並びに／又は小児及び／若しくは高齢者に使用するため、並びに／又は嚥下障害を患う個人に使用するためのものである。

【0119】

マンニトール顆粒の使用

本発明の別の目的は、本開示によるマンニトール顆粒の、直接圧縮賦形剤としての、カプセル、サシェ若しくはログを充填するための充填剤としての、及び／又は例えば湿式若しくは乾式造粒による粉末成形における充填剤としての使用である。

20

【0120】

本発明の別の目的は、錠剤の調製のための、及び／又はカプセル、サシェ若しくはログを充填するための、及び／又は例えば連続的な錠剤、カプセル、ログ若しくはサシェ調製プロセスの、例えば連続的な粉末混合及び／若しくは投与を含む連続プロセスにおける、及び／又は例えば湿式若しくは乾式造粒による、例えばスラギング若しくはローラ圧縮による粉末成形プロセスにおける、本開示によるマンニトール顆粒の使用である。好ましくは、本開示による顆粒は充填剤として使用される。

【0121】

本発明の別の目的は、直接圧縮賦形剤として、カプセル、サシェ若しくはログに充填するための充填剤として、かつ／又は例えば湿式若しくは乾式造粒による粉末成形における充填剤としての、本開示による造粒プロセスに従って得られた、又は得ることができるマンニトール顆粒の使用である。

30

【0122】

本開示において、成分の量は、概して、重量パーセンテージで表現される。特に明記しない限り、これらの重量は、粉末状又は油性の形態の成分そのままの量である。この粉末状成分は、概して、少量の水（%水分又は「脱水による質量損失」とも呼ばれる）及びいくらかの不純物を含有する。

【0123】

反対に、本開示において、乾燥重量に言及される場合、これは無水重量を指す。

【0124】

本発明は、以下の実施例の助けを借りて、より良く理解され、これは例解的かつ非限定的であることが意図される。

40

【実施例】

【0125】

A. マンニトール粉末の調製

いくつかのマンニトール顆粒粉末を、流動空気床における噴霧造粒によって調製した。

【0126】

プロセスを図1に示すように実施した。流動床造粒機（AGT型、直径1700mm）に38%乾燥物質マンニトール溶液を供給した。プロセスの開始時に、造粒機の流動床に600kgのマンニトール粉末（約120µmの平均直径を有するマンニトール結晶（P

50

E A R L I T O L（登録商標）160C）を充填した。噴霧された溶液を円形流動床で造粒した。超音波ヘッドを有する100 μ mスクリーン及び500 μ mスクリーンを備えた3デッキA L L G A I E R T S M 2000／3タンブラースクリーン上で連続的に篩い分けを行った。100 μ mより小さい粒子（微細すぎると考えられる）は直接リサイクルし、一方、500 μ mよりも大きい粒子（粗すぎると考えられる）はP A S 500 P O I T T E M I L L 型ミルで粉碎し、次いでリサイクルシステムを介して造粒機チャンバに再導入した。100～500 μ mのカットを連続的に回収して最終製品を得た。

【0127】

プロセス条件を表1に示す。

【0128】

【表1】

[表1]

	試験1-MG1 試験2-MG2	試験3-MG3
ノズル数	3	3
ノズル位置	頂部スプレー	頂部スプレー
供給速度	750kg/h(すなわち、床1m ² 当たり330kg/h)	750kg/h(すなわち、床1m ² 当たり330kg/h)
乾燥供給物質	38%	38%
供給温度	88℃	88℃
噴霧圧力	2.5バール	2.8バール
噴霧空気温度	25℃	25℃
流動化空気流	11500Nm ³ /h	11500Nm ³ /h
流動化空気温度	130℃	130℃
流動床圧力降下	150～250mmCE	200～300mmCE
流動床温度	47℃	51℃
分級空気フローレート	400～450Nm ³ /h	400～450Nm ³ /h
グライнда空気フローレート	3500Nm ³ /h	3500Nm ³ /h
プレート速度	1600rpm	2200rpm
分級機速度	600rpm	700rpm
抽出生成物の重量リサイクル率	50～55%	40～45%
リサイクルされた画分の平均粒子直径 D(4;3)	117 μ m	86 μ m

【0129】

このようにして得られたマンニトール顆粒を、48時間の連続操作後に特徴付けし、市販及び／又は従来技術のマンニトールと比較した。

【0130】

B. マンニトール粉末の特徴付け

1. 密度の決定。試験賦形剤の通気密度及び充填密度を、欧州薬局方の方法（European Pharmacopoeia 10.0, 2.9.34, Method 1: measurement in a graduated cylinder）に従って測定した。

【0131】

2. 比表面積の測定。試験される賦形剤の比表面積は、S. BRUNAUERらによる論文BET Surface Area by Nitrogen Absorption（Journal of American Chemical Society, 60, 309, 1938）に記載されている技法に従って、分析に供される生成物の表面上の窒素吸収試験に基づいて、比表面積分析器（BECKMAN-COULTER、SA3100型）を使用して決定した。BET分析は3点で行った。

【0132】

3. 結晶形の決定。結晶形の比率は、X線粉末回折によって決定した。マンニトールの結晶形（アルファ、ベータ及びデルタ）は、銅陽極管（波長：1.54 Å）を備えたX線粉末回折分光計を使用して決定及び定量化した。分析は、回転サンプルホルダーを使用して、反射において5〜60°で連続的に行った。サンプルを手で圧縮し、サンプルホルダー上に平坦な層として堆積させた。マンニトールの結晶形は、サンプルの回折線の位置をマンニトールのアルファ、ベータ及びデルタ形態についての参照に対応するマンニトールデータベース（アルファ参照CSD1142501、ベータ参照CSD1142500、デルタ参照CSD662815）と比較することによって決定した。COD（Crystallography Open Database）及びCSD（Cambridge Structural Database）データベース上で利用可能な構造ファイルからの基本パラメータアプローチを使用して、Topas V6ソフトウェア（Bruker分光計の場合）によるリートベルト法を使用して定量分析を実施した。アルファ、ベータ及びデルタ多形の割合は、参照生成物のcifファイルに基づいてディフラクトグラムをシミュレートすることによって、様々な結晶学的パラメータを精密化した後に決定した。

10

20

30

40

50

【0133】

4. 粒度分布：平均直径D(4;3)及び粒径分布（数又は体積による）。マンニトール粉末の平均直径D(4;3)、D10、D50及びD90（数又は体積による）を、フラウンホーファー理論を適用して乾式レーザ回折によって測定した。測定は、MASTER SIZER 3000（MALVERN）乾式プロセス装置（分散アクセサリはAerosであった）を使用して、製造業者の技術マニュアル及び仕様に従って行った。分散アタッチメントは、0〜4mmの開口を有するモジュラーホッパーを有していた。作業は、圧力ゼロ、振動75%及びホッパー開口1.5mmで行った。測定範囲は0.1 µm〜3500 µmとした。オブスキュレーションは、8%〜10%を目標とした。2回の測定を各サンプルについて行った。結果は2回の測定の平均である。収集した体積データは以下の通りであった。D(4;3) = 平均直径；D10、D50及びD90。ナンバーモードで記録されたデータは、（常に体積によるD(4;3)を除いて）同じ直径であった。

【0134】

5. フローグレードの決定。試験する賦形剤のフローグレードは、欧州薬局方（European Pharmacopoeia 7.0, 2.9.16, Flow; Figure 2.9.16. - 2による装置）によって推奨される方法に従って測定した。

【0135】

得られた結果を図2の表、並びに図3（顕微鏡検査）及び図4（数粒度分布）に示す。

【0136】

第2の工程では、本開示によるプロセスを使用して得られた本開示によるマンニトール顆粒（MG4）の新しいバッチについて、以下のパラメータを測定した。

【0137】

6. 静電荷。静電荷はGRANU CHARGE（商標）を使用して測定した。GRANU CHARGE（商標）機器は、選択された材料と接触して流れるときに粉末の内部に生じた静電荷の量を自動的かつ正確に測定する。粉末サンプルは、振動するV字管の内側を流れ、電位計に接続されたファラデーカップ内に落下する。電位計は、粉末がV字管を流れるときに粉末によって得られる電荷を測定する。Granu Chargeを用いて実施した各実験について、以下の方法を使用した：粉末のフリーフロー特性により、ステンレススチール管回路に供給するためのピーカーの単純な回転が可能となった。測定を行うために使用される粉末の量は、20〜50gの間で変化し得る。測定後にリサイクルを行うことはできない。3つの異なる[温度/湿度]対を選択して、得られた静電荷に対するそれらの影響を評価した。温度への依存性を回避するために、本発明者らは、絶対湿度を基準値として使用した（水（g）を乾燥空気の量（kg）で割ったもの）。

【0138】

選択した絶対湿度値は以下の通りであった。

5. 3 g H₂O / k g 乾燥空気 (相対湿度 (RH) = 35 % 及び 温度 (T) = 21 °C。

6. 0 g H₂O / k g 乾燥空気 (RH = 28 % 及び T = 26 °C)。

7. 2 g H₂O / k g 乾燥空気 (RH = 46 % 及び T = 21 °C)。

【0139】

全ての測定を4回繰り返して、再現性を評価した。

【0140】

得られた値は、MG4 マンニトール顆粒については 4.7 nC / g、PEARLITOL (登録商標) 200SD については 6.5 nC / g であった。

【0141】

7. 破碎性。破碎性は、European Pharmacopoeia 10.0, 2.9.41「Friability of Granules and Spheroids」から採用された方法に従って、破碎性試験機 (Friabimat SA-400、COPLEY) を使用して測定した。三重試験を実施した (試験当たり 10 g のサンプル)。動作条件は以下の通りであった。400 振動 / 分、240 秒間。破碎性試験機を通過する前後の粉末の体積粒度分布を、項目4に記載の方法に従って測定した。サンプル当たり2回の測定を行った。破壊を避けるために空気圧は適用しなかった。破碎性試験機を通過する前後の粒径曲線は重ね合わせることができた。言い換えれば、本開示に従う顆粒は砕けやすすくない。

【0142】

8. 溶解時間。試験賦形剤の溶解時間は、200 rpm で回転する磁気攪拌機を使用して、20 °C で 150 mL の脱塩水に浸漬した 5 g の粉末を溶解するのに必要な時間を測定することによって決定した。45 mm のバー。250 mL のトールビーカー。MG4 マンニトール顆粒について得られた溶解時間は 30 秒であった。

【0143】

C. 直接圧縮試験

MG1、MG2 及び MG3 マンニトール顆粒を、KORSCH XP1 シングルパンチプレスでのそれらの圧縮挙動について最初に試験した。積層に対するマンニトール顆粒の耐性を試験するために、極度の圧縮条件を選択した (凸状錠剤、毎分 60 錠の圧縮速度)。

【0144】

以下の粉末状組成物を調製した。98.8 重量% のマンニトール及び 1.2 重量% のステアリン酸マグネシウム (植物性ステアリン酸マグネシウム、WIGA PHARMA GMBH) を、約 49 回転 / 分に設定したエピサイクロイドミキサー (TURBULAT 2C、Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik、CH-4005 Basel) 中で 10 分間混合した。

【0145】

圧縮力を増加させながら粉末を圧縮して、直径 10 mm、曲率半径 9 mm、重量 400 mg の凸状錠剤を形成した。

【0146】

錠剤の硬度は、硬度計 (PHARMATRON DT 50 503.0064) を使用して測定した。

【0147】

結果を図5に示す。

【0148】

極端な圧縮条件にもかかわらず、積層は観察されなかった。300 N を超える硬度、更には 350 N を超える高い硬度が得られた。3つのバッチが同様の圧縮挙動を有することも注目値する：本発明によるプロセスは、堅牢で再現性があり、1つのバッチから次のバッチまで同等の粉末を生産する。

【0149】

次いで、マンニトール顆粒を、工業用ロータリプレスでの圧縮をシミュレートするシン

10

20

30

40

50

グルパンチ展開プレスを使用してそれらの圧縮挙動について試験し、市販及び／又は先行技術のマニトール粉末と比較した。

【0150】

使用したプレス以外は、先の試験と同じ方式で錠剤を調製した。

【0151】

使用したプレスは、STYL CAM（登録商標）標準プロファイルを使用して、ANALISソフトウェアによって制御される工業用ロータリプレス（STYL CAM（登録商標）200R、MEDEL'PHARM）上での圧縮をシミュレートするシングルパンチ展開プレスであった。このプレスは、有利には、工業用ロータリプレスの動作をシミュレートすることを可能にする。2系列の試験を実施した。第1の試験では、プレスを25錠／分の速度に設定した。第2の試験では、プレスを40錠／分の速度に設定した。この後者の速度は、1時間当たり250,000錠の工業生産速度に相当する。

10

【0152】

錠剤の硬度は、硬度計（PHARMATRON DT 50 503.0064）を使用して測定した。

【0153】

結果を図6及び図7に示す。

【0154】

試験した2つの速度では、本開示に従うマニトール顆粒は積層しなかったが、PARTICK（登録商標）M200及びPEARLITOL（登録商標）200 SDは10〜11kN後に積層した。したがって、約250N（16kNのFcで）までの最も高い硬度は、開示されるようなマニトール顆粒を用いて達成され得る。

20

【0155】

相補的圧縮試験を、活性医薬品成分を含有する錠剤に対して実施し（結果はここに示されていない）、同じ傾向が観察された：すなわち、本開示に従うマニトール顆粒は積層しなかった。

【0156】

このようにして、開示されたマニトール顆粒は、工業的錠剤生産に適合する高い生産速度での高硬度錠剤の生産を可能にする。それらの積層に対する耐性は、錠剤中の非圧縮性成分（典型的には活性成分）の量を増加させること、及び／又は錠剤サイズを減少させることを可能にする。これは、特に小児、高齢者及び／又は嚥下障害を患う個人などの嚥下困難を有する人々において、治療コンプライアンスを改善するのに特に有利である。

30

【0157】

1分当たり25錠の速度で調製した錠剤の崩壊時間を、欧州薬局方（European Pharmacopoeia）7.1、04／2011：20901、「2.9.1. Disaggregation of tablets and capsules」に従う方法を使用して評価した。この崩壊時間は、平均して407秒（最小398秒、及び最大418秒を有する）であり、標準的な「即時放出」錠剤について一般的に許容される15分の限界を十分に下回る。

【0158】

本開示によるマニトール顆粒は、錠剤の工業生産を目的とした圧縮賦形剤に必要な品質を有する。それらは、ダイの正確な充填、すなわち、正確な量の粉末での均一かつ再現可能な充填を可能にし、直接圧縮において使用される装置において正確に流れる。それらは化学的にも物理的にも安定である。それらは、それらが輸送されることを可能にするか、又は混合物の調製を可能にするのに十分な凝集性がある。それらは、粉末の他の成分の生物学的利用能を妨害せず、特に水と接触して適切に溶解する錠剤を得ることを可能にする。それらは、組成物の成分の均一な混合を可能にし、良好な吸収能力を有する。それらは、錠剤が摂取されることが意図される場合に必要とされる許容可能なテクスチャ及び味を有する錠剤の製剤化を可能にする。それらは、商業基準に準拠した包装及び輸送コストを発生させ、すなわち、輸送される粉末の重量と、その重量を包装するために必要な体積

40

50

との間に良好な比率が存在する。

【0159】

次いで、本開示によるマンニトール顆粒を、口腔内崩壊錠の調製に使用した。

【0160】

以下の粉末状組成物を調製した。90.3重量%のマンニトール顆粒、0.5重量%のメラトニン（活性成分）、8重量%のクロスポビドン（架橋PVP）（KOLLIDON（登録商標）CL）及び1.2重量%のステアリン酸マグネシウム（植物性ステアリン酸マグネシウム、WIGA PHARMA GMBH）。マンニトール顆粒、メラトニン及びクロスポビドンを、およそ49回転／分（rotations per minute、rpm）に設定したエピサイクロイドミキサー（TURBULA T2C、Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik、CH-4005 Basel）中で5分間混合した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加し、混合物を更に5分間攪拌した。

10

【0161】

粉末をプレスして、直径10mmの面取りされた錠剤を生産したところ（BEVEL EDGE D10上部及び下部パンチ参照2010060-5-1、ダイ参照2010060-1）、重量は約380mg、硬度は約75Nであった。10%の予備圧縮を適用した。

【0162】

使用したプレスは、KORSCH XL 400標準プロファイルを使用して、ANALISソフトウェアによって制御される工業用ロータリプレス（STYL CAM（登録商標）200R、MEDEL'PHARM）上での圧縮をシミュレートするシングルパンチ展開プレスであった。プレスは、1時間当たり71,400個の錠剤の工業的生産量に相当する、1分当たり20錠の速度に設定した。

20

【0163】

得られた錠剤の崩壊速度を生体外及び生体内で評価した。

【0164】

錠剤の生体内崩壊時間を、European Pharmacopoeia 7.1, 04/2011:20901、「2.9.1. Disaggregation of tablets and capsules」に従う方法を使用して評価した。

30

【0165】

予備圧縮力を適用しなかった場合、得られた溶解時間は生体内で30秒、生体外で10秒であった。1.45kNの予備圧縮力を適用した場合、生体内で35秒、生体外で10秒であった。これらの溶解時間は、口腔内崩壊錠として優れている。

【0166】

したがって、本開示によるマンニトール顆粒は、特に少なくとも1つの崩壊剤、好ましくは（超）崩壊剤と組み合わせて使用される場合、標準的な錠剤並びに他の錠剤、例えば口腔内崩壊錠において圧縮賦形剤として使用することができる。

【0167】

D. 他の用途における本開示による顆粒の使用

40

本開示によるマンニトール顆粒は、PEARLITOL（登録商標）200SDを用いて得られるものよりも低い静電荷、良好なフロー性を有し、碎けにくく（セクションB）、例えばカプセル、サッシュ及びログのための容器充填剤として使用するための、又は連続的な粉末混合及び投与工程を必要とする連続プロセスにおいて使用するための優れた候補となる。加えて、本開示によるマンニトール顆粒は、心地よいわずかに甘い味及び良好な溶解プロファイルを有する。これらの品質は、摂取される粉末が口腔と直接接触するサッシュ又はログにおける使用のために特に求められている。本開示によるマンニトール顆粒は、湿式又は乾式造粒での使用にも好適である。

【0168】

これらの用途における本発明による顆粒の可能性を確認するために、以下の試験を行っ

50

た。

【0169】

1. カプセル充填のための使用

本開示に従うマンニトール顆粒を、カプセル充填のための充填剤として試験した。充填剤として使用した粉末状組成物は、15重量%の活性成分（プロパノロール）と、64重量%のマンニトール顆粒と、20重量%の部分ゼラチン化デンプン（LYCATAB（登録商標）C、ROQUETTE）と、1重量%のステアリン酸マグネシウムと、からなっていた。組成物を以下のように調製した。活性成分、マンニトール顆粒及びLYCATAB（登録商標）Cを1mmで篩い分けした後、40rpmで10分間混合し（T2F、TURBULA）、355 μ mで篩い分けした後、ステアリン酸マグネシウムを添加し、40rpmで1分間混合した。カプセル充填に使用したパラメータは以下の通りである。FlexLAB MG2装置（MG AMERICA）、粉末床厚さ25mm、投与チャンバ充填高さ13.5mm、圧縮設定1mm、生産速度1000カプセル／時間、カプセルサイズ：サイズ1（Capsugel（登録商標）、Lonza）、充填重量270mg、サンプリング間隔10分。カプセル重量及び崩壊時間を各サンプリング時に測定した。カプセル崩壊時間は、37℃の脱塩水中で崩壊試験機（PTZ AUTO 3、Pharma Test）で決定した。

10

【0170】

カプセル重量は時間を経ても一定であり（350.38 $\pm$ 1.30mg）、崩壊時間も一定であった（5.88 $\pm$ 1.11分）。これらの結果から、本開示によるマンニトール顆粒が、カプセル充填における充填剤としての使用に好適であることが確認される。

20

【0171】

2. 湿式造粒における使用

次いで、マンニトール顆粒を、湿式造粒（高剪断造粒）における使用について試験した。造粒される粉末状組成物は次の通りである。15重量%のプロパノロール（活性成分）、62重量%のマンニトール顆粒、3重量%のアルファ化コーンスターチ（LYCATAB（登録商標）PGS、ROQUETTE）、20重量%のエクストラホワイトコーンスターチ。造粒のために、20%の水を使用した。このパーセンテージは、粉末状組成物の重量に対する水の重量として表したものである。造粒は以下に行った。

－高剪断造粒機（Diosna）中での乾式混合：710 μ mに篩い分けされた300gの粉末状組成物、混合パドル速度250rpm、180秒間。

30

－造粒機に添加される水：Schlickスプレーノズル、60gの水、フローレート約20g／分、3分間、混合パドル速度500rpm、粉碎速度1800rpm。

－造粒：混合パドル速度500rpm、粉碎速度1800rpm、3分間。

－コニカルミル（Quadro（登録商標）Comil（登録商標））での湿式粉碎：較正グリッド6350 μ m、メッシュのタイプ：四角、ローターのタイプ：四角、回転速度1000rpm。

－熱風炉中での乾燥：60℃で一晩。

－コニカルミル（Quadro（登録商標）Comil（登録商標））での乾式粉碎：較正グリッド1016 μ m、メッシュのタイプ：やすり、ローターのタイプ：四角、回転速度1000rpm。

40

【0172】

得られた造粒生成物を、粒径（セクションB.4.による方法）、充填密度、通気密度及び水分含量について測定した。

【0173】

造粒生成物は均一な粒径を有し、体積D50は約200 μ mであった。対照的に、造粒前の粉末状組成物は二峰性分布を有していた。通気密度は680g／Lであり、充填密度は780g／Lであった。密度値から計算されたCarr指数及びHausner指数は、それぞれ、12.59及び1.14であり、得られた造粒生成物の良好なフロー性を示した。これらの結果は、本開示による顆粒が、湿式造粒における充填剤としての使用に好

50

適であることを示す。

【0174】

3. 乾式造粒における使用

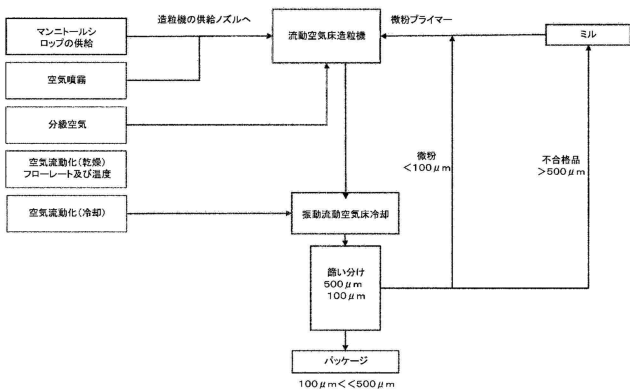
次いで、マンニトール顆粒を、乾式造粒（「スラッグイング」）における使用について試験した。造粒される粉末状組成物は次の通りである。15重量%のプロパノロール（活性成分）、54重量%のマンニトール顆粒、30重量%の微結晶性セルロース（MICROCEL（登録商標）102SD、ROQUETTE）、1重量%のステアリン酸マグネシウム。組成物は以下のように調製した。710μmの篩に通した後、プロパノロール、マンニトール顆粒及び微結晶性セルロースを40rpmで10分間混合し（T2F、TURBULA）、355μmの篩にかけた後、ステアリン酸マグネシウムを添加し、40rpmで1分間混合した。次に、粉末状組成物を以下のパラメータを使用して圧縮した。STYL'One Evolutionプレス（MEDELPHARM）、パンチ及びダイ：円形、面取りEU-B、16mm（Natoli）、プレス速度25rpm（Fette P2090 Euro B 54000錠／時間）、圧縮力約17kN、錠剤重量1g。得られた錠剤の硬度を、デュロメータ（ST50、SOTAX）を使用して測定したところ、約115Nであった。得られた錠剤を粉砕した。乾式粉砕パラメータは以下の通りであった。校正グリッド1016μm、メッシュタイプ：やすり、ロータータ입：四角、回転速度3000rpm。

【0175】

得られた造粒生成物を、粒径（セクションB.4による方法）、充填密度及び通気密度について測定した。造粒生成物は比較的均一な粒径を有し、体積D50は約130μmであった。通気密度は610g／Lであり、充填密度は780g／Lであった。密度値から計算されたCarr指数及びHausner指数は、それぞれ、21.97及び1.28であり、得られた造粒生成物の通過可能なフロー性を示した。これらの結果は、開示された顆粒が乾式造粒における充填剤としての使用に好適であることを示しているが、この場合でもプロセスパラメータを最適化することができる。

【図面】

【図1】

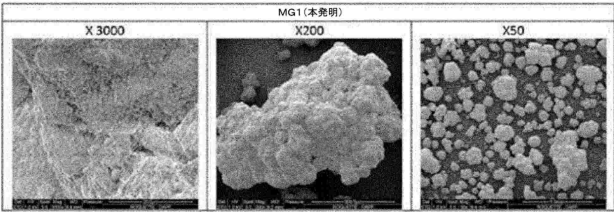


【図2】

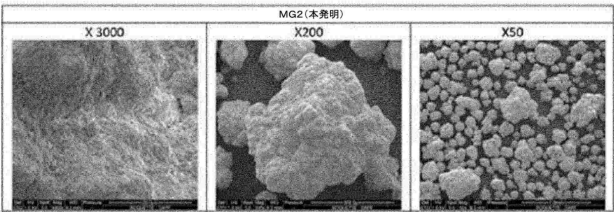
マンニトール	通気密度	タッブ密度	圧縮性	フローグレード	結晶形	比表面積
MG1	633 g/L	758 g/L	16.46	6秒	100% β	1.3 m ² /g
MG2	617 g/L	746 g/L	17.28	7秒	100% β	1.4 m ² /g
MG3	629 g/L	746 g/L	15.72	6秒	100% β	1.5 m ² /g
PEARLITOL(登録商標)200SD	515 g/L	658 g/L	21.65	5秒	40-60% β	1-1.2 m ² /g
PARTECK(登録商標)M200	521 g/L	641 g/L	18.75	5秒	100% β	1.40-3.70 m ² /g

マンニトール	数	数	数	数	数	平均直径
	Dx(10)	Dx(50)	Dx(90)	Dx(10)	Dx(50)	Dx(90)
MG1	68 μm	98 μm	158 μm	93 μm	181 μm	356 μm
MG2	67 μm	94 μm	151 μm	91 μm	152 μm	343 μm
MG3	68 μm	97 μm	158 μm	89 μm	152 μm	334 μm
PEARLITOL(登録商標)200SD	12 μm	17 μm	100 μm	99 μm	162 μm	259 μm
PARTECK(登録商標)M200	16 μm	27 μm	93 μm	83 μm	177 μm	381 μm

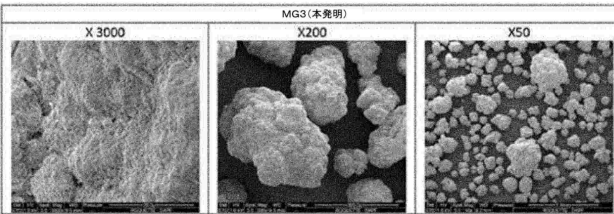
【図 3 A】



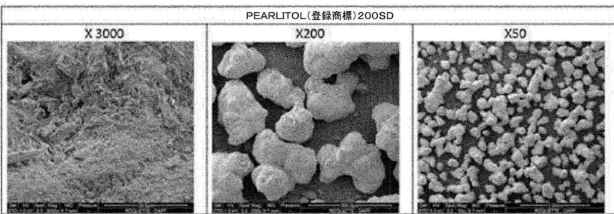
【図 3 B】



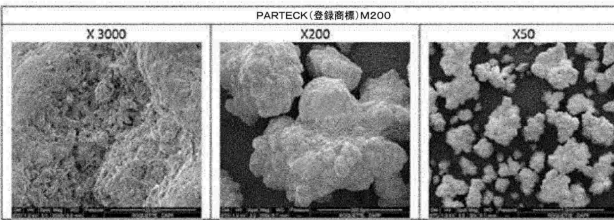
【図 3 C】



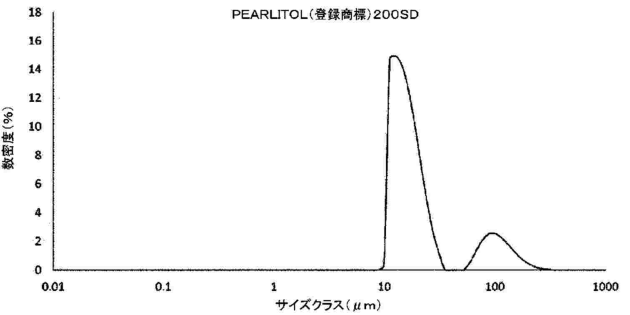
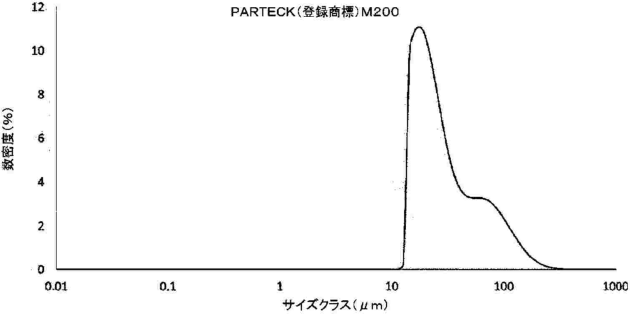
【図 3 D】



【図 3 E】



【図 4 A】



10

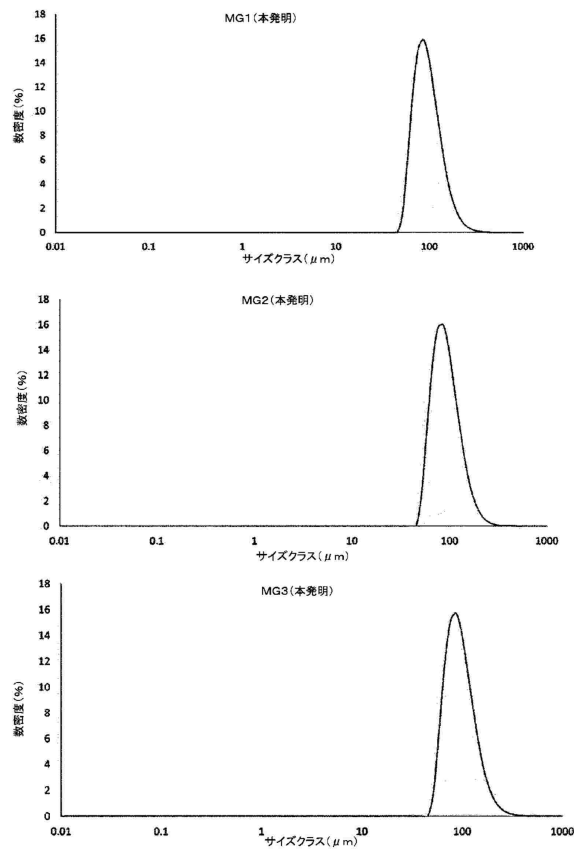
20

30

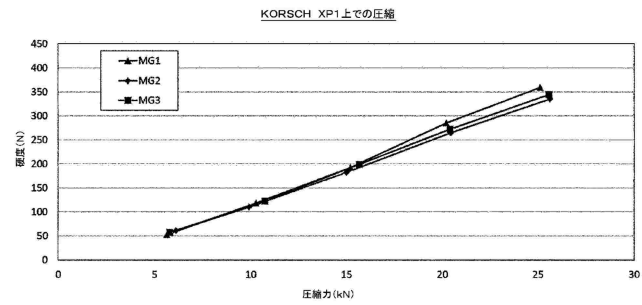
40

50

【図 4 B】



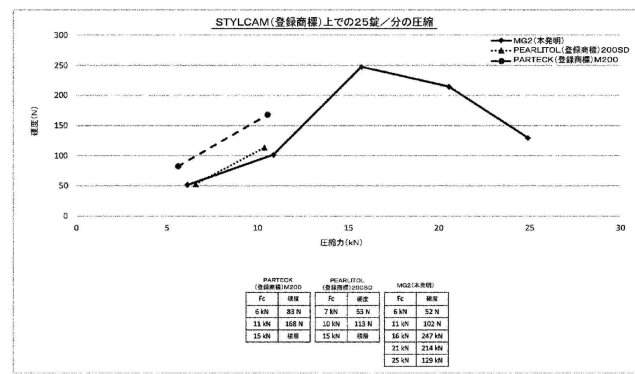
【図 5】



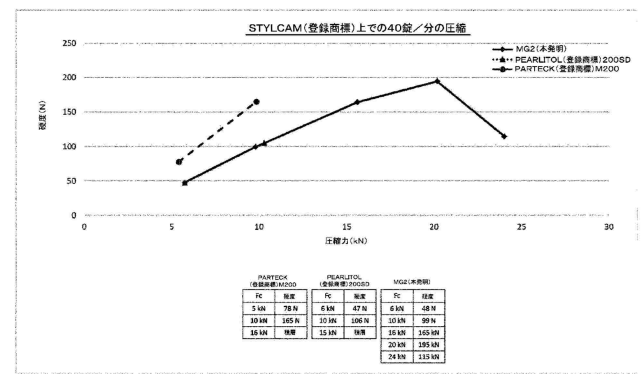
10

20

【図 6】



【図 7】



30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/EP2023/025057
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 9/20(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i 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) 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 practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 10828256 B2 (ROQUETTE FRERES [FR]) 10 November 2020 (2020-11-10) column 13, lines 18-23 table 1 AA1	10-15
A	US 11166917 B2 (KLEINWAECHTER DANIELA [DE]; MODELMOG GUENTER [DE] ET AL.) 09 November 2021 (2021-11-09) column 6, line 55 - line 66	1-15
Y	US 2005008693 A1 (ERDMANN MARTIN [DE] ET AL) 13 January 2005 (2005-01-13) page 2, column 1 - column 2	10-15
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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 application or patent 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 31 March 2023		Date of mailing of the international search report 12 April 2023
Name and mailing address of the ISA/EP European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016		Authorized officer Friederich, Pierre Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2023/025057

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	10828256	B2	10 November 2020	AU	2016295192	A1	01 March 2018
				CA	2991739	A1	26 January 2017
				CN	109348704	A	15 February 2019
				EP	3324943	A1	30 May 2018
				ES	2885866	T3	15 December 2021
				FR	3038836	A1	20 January 2017
				JP	6941596	B2	29 September 2021
				JP	7198860	B2	04 January 2023
				JP	2018520192	A	26 July 2018
				JP	2021105035	A	26 July 2021
				KR	20180029035	A	19 March 2018
				PL	3324943	T3	15 November 2021
				US	2020085746	A1	19 March 2020
				WO	2017013338	A1	26 January 2017
US	11166917	B2	09 November 2021	AR	072259	A1	18 August 2010
				BR	PI0914164	A2	20 October 2015
				CA	2728436	A1	23 December 2009
				CL	2009001450	A1	11 June 2010
				CN	102088959	A	08 June 2011
				CO	6321152	A2	20 September 2011
				EP	2299982	A1	30 March 2011
				ES	2676288	T3	18 July 2018
				JP	5756749	B2	29 July 2015
				JP	2011524386	A	01 September 2011
				KR	20110022061	A	04 March 2011
				RU	2011130597	A	27 January 2013
				TR	201808694	T4	23 July 2018
				US	2011091545	A1	21 April 2011
				WO	2009152922	A1	23 December 2009
US	2005008693	A1	13 January 2005	AT	296791	T	15 June 2005
				AU	2002360958	A1	09 July 2003
				AU	2002360972	A1	15 July 2003
				DE	10161402	A1	18 June 2003
				EP	1319644	A1	18 June 2003
				EP	1453781	A2	08 September 2004
				JP	5537755	B2	02 July 2014
				JP	2004002290	A	08 January 2004
				JP	2005513151	A	12 May 2005
				JP	2013139455	A	18 July 2013
				US	2003114717	A1	19 June 2003
				US	2005008693	A1	13 January 2005
				WO	03053896	A1	03 July 2003
				WO	03055834	A2	10 July 2003

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2023/025057

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. A61K9/20 A61K47/26
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 10 828 256 B2 (ROQUETTE FRERES [FR]) 10 novembre 2020 (2020-11-10) colonne 13, lignes 18-23 tableau 1 AA1 -----	10-15
A	US 11 166 917 B2 (KLEINWAECHTER DANIELA [DE]; MODELMOG GUENTER [DE] ET AL.) 9 novembre 2021 (2021-11-09) colonne 6, ligne 55 - ligne 66 -----	1-15
Y	US 2005/008693 A1 (ERDMANN MARTIN [DE] ET AL) 13 janvier 2005 (2005-01-13) page 2, colonne 1 - colonne 2 -----	10-15

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

31 mars 2023

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12/04/2023

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Friederich, Pierre

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2023/025057

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 10828256	B2	10-11-2020	AU 2016295192 A1	01-03-2018
			CA 2991739 A1	26-01-2017
			CN 109348704 A	15-02-2019
			EP 3324943 A1	30-05-2018
			ES 2885866 T3	15-12-2021
			FR 3038836 A1	20-01-2017
			JP 6941596 B2	29-09-2021
			JP 7198860 B2	04-01-2023
			JP 2018520192 A	26-07-2018
			JP 2021105035 A	26-07-2021
			KR 20180029035 A	19-03-2018
			PL 3324943 T3	15-11-2021
			US 2020085746 A1	19-03-2020
			WO 2017013338 A1	26-01-2017
US 11166917	B2	09-11-2021	AR 072259 A1	18-08-2010
			BR PI0914164 A2	20-10-2015
			CA 2728436 A1	23-12-2009
			CL 2009001450 A1	11-06-2010
			CN 102088959 A	08-06-2011
			CO 6321152 A2	20-09-2011
			EP 2299982 A1	30-03-2011
			ES 2676288 T3	18-07-2018
			JP 5756749 B2	29-07-2015
			JP 2011524386 A	01-09-2011
			KR 20110022061 A	04-03-2011
			RU 2011130597 A	27-01-2013
			TR 201808694 T4	23-07-2018
			US 2011091545 A1	21-04-2011
			WO 2009152922 A1	23-12-2009
US 2005008693	A1	13-01-2005	AT 296791 T	15-06-2005
			AU 2002360958 A1	09-07-2003
			AU 2002360972 A1	15-07-2003
			DE 10161402 A1	18-06-2003
			EP 1319644 A1	18-06-2003
			EP 1453781 A2	08-09-2004
			JP 5537755 B2	02-07-2014
			JP 2004002290 A	08-01-2004
			JP 2005513151 A	12-05-2005
			JP 2013139455 A	18-07-2013
			US 2003114717 A1	19-06-2003
			US 2005008693 A1	13-01-2005
			WO 03053896 A1	03-07-2003
			WO 03055834 A2	10-07-2003

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

F I

A 6 1 K

9/20

テーマコード (参考)

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,D
E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S
M,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,
AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,
ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,L
A,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL
,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,V
N,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ブケ、ファブリス

フランス共和国 レストロン 6 2 1 3 6 リュ デ ラ オート ロジュ

(72)発明者 ルフェーヴル、フィリップ

フランス共和国 ハヴェルスケルク 5 9 6 6 0 リュ デ メルヴィル

(72)発明者 ターリエ、ニコラス

フランス共和国 レストロン 6 2 1 3 6 リュ デ ラ オート ロジュ

F ターム (参考) 4C076 AA29 AA31 AA36 AA37 AA53 BB22 CC12 CC29 DD38 DD41

EE16 EE31 EE38 EE42 FF06 FF33 FF52 GG05 GG11 GG12 GG14

4H006 AA01 AA03 AB10 AB20 FE11 FG60