



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0138086
(43) 공개일자 2024년09월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/26 (2017.01)
A61K 9/16 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2018 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7026730
(22) 출원일자(국제) 2023년02월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년08월08일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/025057
(87) 국제공개번호 WO 2023/151868
국제공개일자 2023년08월17일
(30) 우선권주장
2201119 2022년02월08일 프랑스(FR)
2211326 2022년10월28일 프랑스(FR)

(71) 출원인
호케트프레르
프랑스공화국, 에프-62136 레스트랑, 튀 드 라 오
뜨 로즈, 1
(72) 발명자
보이트, 밥티스트
프랑스 라 고흐그 59253 루 드 베둔느
살로메, 앙투안
프랑스 빌리 베혹끌로 62138 루 줄르 페히
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 류현경

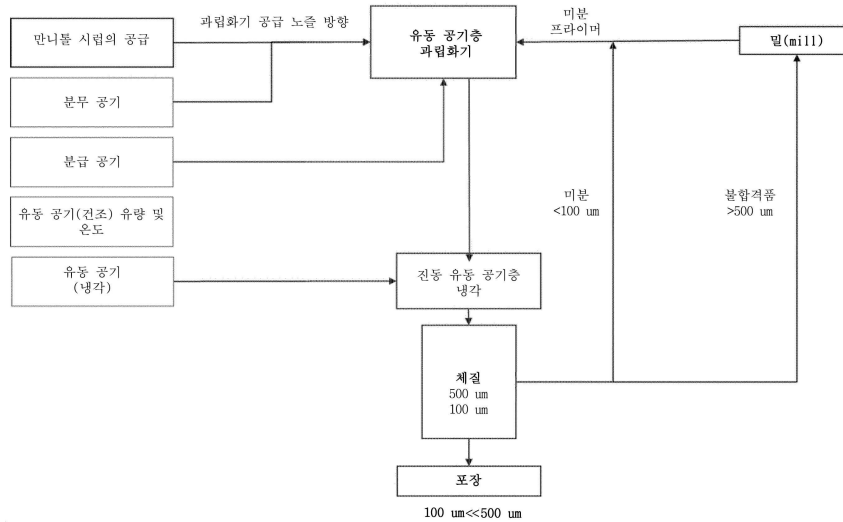
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 직접 압축용 만니톨 과립

(57) 요약

본 발명은 압축용 만니톨 과립 및 이의 제조 공정에 관한 것이다. 본 발명은 또한 특히 직접 압축에 의한 정제의 제조를 위한 이들의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/16 (2013.01)

(72) 발명자

부케, 파브리스

프랑스 레스팀 62136 루 드 라 오프 로쥬

르페브르, 필리프

프랑스 하베르스커크 59660 루 드 머빌

타리에, 니콜라스

프랑스 레스팀 62136 루 드 라 오프 로쥬

명세서

청구범위

청구항 1

미세결정질 만니톨 과립으로서,

- 상기 만니톨은 90% 이상의 β -결정질 함량을 갖고;
- 이들은 90 μm 이상 및 400 μm 이하의 부피 평균 직경 $D(4;3)$ 를 갖고;
- 이들은 600 g/L 이상의 통기 밀도(aerated density)를 갖고;
- 이들은 $0.50 \text{ m}^2/\text{g}$ 이상의 비표면적을 갖는 것을 특징으로 하는, 미세결정질 만니톨 과립.

청구항 2

제1항에 있어서, 95% 이상의 β -결정질 함량을 갖는 것을 특징으로 하는, 미세결정질 만니톨 과립.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 610 g/L 이상의 통기 밀도를 갖는 것을 특징으로 하는, 미세결정질 만니톨 과립.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 650 g/L 이상의 충전 밀도(packed density)를 갖는 것을 특징으로 하는, 미세결정질 만니톨 과립.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, $0.60 \text{ m}^2/\text{g}$ 초과인 비표면적을 갖는 것을 특징으로 하는, 미세결정질 만니톨 과립.

청구항 6

분체상 조성물로서, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 상기 미세결정질 만니톨 과립 및 적어도 하나의 다른 성분을 포함하는 분체상 조성물.

청구항 7

정제의 제조 공정으로서, 제6항에 있어서, 분체상 조성물의 직접 압축을 포함하는 정제의 제조 공정.

청구항 8

정제로서, 제6항에 따른 분체상 조성물로 구성되거나 제7항에 따른 정제의 제조 공정에 의해 수득 가능하거나 수득되는 정제.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 미세결정질 만니톨 과립의 미세결정질 만니톨 과립의 직접 압축 부형제로서, 캡슐, 사체, 또는 로그(log)를 충전하기 위한 충전제로서, 그리고/또는 예를 들어 습식 또는 건식 과립화에 의한 분말 성형에서의 충전제로서의 용도.

청구항 10

만니톨 용액의 유동 공기층 분무에 의한 과립화를 위한 연속 공정을 특징으로 하는 만니톨의 과립화 공정으로서,

- 과립화기의 유동층 온도는 30°C 이상 및 70°C 이하이고;

- 만니톨 분획은 재순환되는, 만니톨의 과립화 공정.

청구항 11

제10항에 있어서, 재순환율은 과립화기로부터 추출되는 생성물의 30 내지 70 중량%인 것을 특징으로 하는, 만니톨의 과립화 공정.

청구항 12

제11항에 있어서, 재순환율은 과립화기로부터 추출되는 생성물의 35 중량% 이상인 것을 특징으로 하는, 만니톨의 과립화 공정.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 재순환되는 만니톨 입자의 부피 평균 직경 $D(4;3)$ 는 $20\ \mu\text{m}$ 이상 및 $150\ \mu\text{m}$ 이하인 것을 특징으로 하는, 만니톨의 과립화 공정.

청구항 14

제13항에 있어서, 재순환되는 만니톨 입자의 부피 평균 직경 $D(4;3)$ 는 $25\ \mu\text{m}$ 초과인 것을 특징으로 하는, 만니톨의 과립화 공정.

청구항 15

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 분무되는 만니톨 용액은 20 중량% 이상 및 50 중량% 이하의 건조물질을 갖는 것을 특징으로 하는, 만니톨의 과립화 공정.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 압축용 만니톨 과립 및 이의 제조 공정에 관한 것이다. 본 발명은 또한 특히 직접 압축에 의한 정제의 제조를 위한 이들의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 직접 압축 기법은 정확한 양의 유효 성분을 함유하는 정제를 고속 및 상대적으로 저비용으로 생산하도록 한다. 이 기술은 분체상 조성물에 정제 형상을 제공하기 위해 분체상 조성물을 다이(die)에서 2개의 펀치로 강하게 압축하는 것으로 구성된다. 인가된 고압은 분말 입자의 응집(aggregation)을 유발하고 고체 정제를 생성한다.

[0003] 이들 분체상 조성물은 전형적으로 부형제 및 관심 유효 성분, 예를 들어 약학적, 수의학적, 미용적, 식품적, 기능식품적, 화학적, 또는 농화학적(agrochemical) 관심의 유효 성분을 포함한다.

[0004] 직접 압축에서 가장 일반적으로 발견되는 부형제는 이 경우 "직접 압축 부형제"로도 지칭되는 희석제, 윤활제, (초)붕해제, 유동 촉진제(flow agent), pH 안정화제, 염료, 향미제, 계면활성제이다.

[0005] 정제를 형성할 수 있도록, 압축되는 분체상 조성물은 항상 적어도 하나의 직접 압축 부형제 및 윤활제를 포함한다. 직접 압축 부형제는 정제의 주요 화합물이고 분말의 타정성(tableting capacity) 및 유동 특성에 원인이 된다. 가장 일반적으로 사용되는 부형제는 미세결정질 셀룰로스 및 락토스이다. 윤활제는 새로 형성된 정제가 다이로부터 배출되도록 한다. 일부 정제 프레스에서, 윤활제는 다른 분말과 혼합되는 것이 아니라, 윤활시키려는 벽에 직접 분무된다. 이는 배출에 의해 생성되는 응력을 제한하여 정제의 무결성(integrity)을 보존할 수 있도록 만든다. 가장 일반적으로 사용되는 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이고, 이어서 칼슘 스테아레이트 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트가 뒤따른다.

[0006] 직접 압축 부형제는 정제가 특히 취급, 저장, 및 수송 동안 경시적으로 이들의 무결성을 보장하기에 충분히 단단하도록 해야 한다. 이러한 경도는 압축되는 분말에 인가된 압축력을 증가시킴으로써 증가될 수 있다. 압축력(Fc)이 높을수록, 수득되는 정제는 더 밀도있고 단단해진다. 그러나, 만니톨 분말을 직접 압축 부형제로 사용할 때, 높은 경도의 정제를 생산하기 위해 높은 압축력을 사용하는 데는 한계가 있다: 역치 Fc가 존재하며, 그 초과에서 정제 라미네이션이 발생한다. 라미네이션(캐핑 및 플레이킹 포함)은 2개의 반구형 섹션 중 하나의

중간 또는 시작 지점에서 정제의 수평 균열의 형태를 취한다.

[0007] 직접 압축 만니톨 시장에서, PARTECK® M200(MERCK)이 현재 입수 가능한 가장 단단한 것이다. 그러나, 앞서 설명한 것과 같이, 라미네이션 현상은 PARTECK® M200에 가해진 Fc가 증가함에 따라 나타나서 특정 강도를 달성할 수 없도록 한다. 더욱 더 단단한 정제를 수득하기 위해 사용될 수 있는 만니톨 분말을 갖는 것이 이로울 것이다. 이는 예를 들어 정제 제형에서 비-압축용 재료의 양을 증가시킬 수 있도록 만들 것이다. 또한, 사용되는 압축 파라미터와 관련하여 더 큰 자유를 제공하고 특히 압축 프레스가 장착되지 않을 때 수행될 수 없는 사전 압축 단계를 피하기 위해 쉽게 라미네이팅되지 않는 만니톨 분말을 갖는 것이 이로울 것이다. 라미네이션에 대한 비-민감성은 또한 원통형 형상에서 벗어나서 특히 장기적 치료 환자를 위해 삼키기 더 쉬운 반구형 정제 또는 소아과 및 기능식품 분야에서 매력적인 형상(예컨대, 태양, 별)을 갖는 정제를 개발할 수 있도록 만든다. 이는 또한 정제 프레스 생산량(output)의 속도를 높이므로 생산성을 높인다.

[0008] 본 발명의 주제

[0009] 따라서, 본 발명의 목표는 특히 산업용 정제 생산과 상용성인 압축 조건에서 개선된 압축 거동을 갖는 만니톨 분말을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 특정한 목표는 높은 정도의 경도를 갖고/갖거나 쉽게 라미네이팅되지 않는 정제를 제조하는 데 사용될 수 있는 만니톨 분말을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명은 예를 들어 입자 크기, 유동, 또는 용해의 측면에서 직접 압축 부형제에 요구되는 다른 특성을 추가로 갖는 만니톨 부형제를 제안함으로써 상기 언급된 문제를 해결하는 것을 목표로 한다.

[0012] 본 발명의 제시

[0013] 본 발명자들은 고유한 압축 거동을 갖는 만니톨 과립을 개발하는 데 성공하였다.

[0014] 이들 미세결정질 만니톨 과립은 하기를 특징으로 한다:

[0015] - 만니톨은 90% 이상의 β -결정질 함량을 갖고;

[0016] - 이들은 90 μm 이상 및 400 μm 이하의 부피 평균 직경 D(4:3)를 갖고;

[0017] - 이들은 600 g/L 이상의 통기 밀도(aerated density)를 갖고;

[0018] - 이들은 0.50 m^2/g 이상의 비표면적을 갖는다.

[0019] 하기 실시예로부터 알 수 있는 바와 같이, 산업용 정제 생산과 상용성인 압축 속도에서, 이들 만니톨 과립은 25 kN의 극심한 압축력(Fc)을 가할 때조차도 라미네이팅되지 않는다. 대조적으로, PARTECK® M200 및 PEARLITOL® SD는 10 kN 후에 라미네이팅된다.

[0020] 따라서, 본 개시내용의 만니톨 과립으로 약 250 N의 경도를 갖는 정제를 수득할 수 있었던 반면, PARTECK® M200으로는 최대 경도가 168 N이었다(도 6 참조). 실제로, PARTECK® M200이 최대 약 10 kN Fc의 우수한 압축력을 제공하기는 하지만, 그럼에도 불구하고 이것은 더 높은 Fc에서는 라미네이팅된다. 결국, 본 개시내용의 만니톨 과립은 이들의 높은 Fc에 대한 내성으로 인해 최대 경도를 제공한다.

[0021] 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 60 내지 400 μm 의 직접 압축에 사용하기에 적합한 부피 평균 직경 D(4:3)를 갖는다. 본 발명자는 심지어 100 내지 200 μm 범위의 과립을 수득하는 데 성공하여 이들을 특히 대부분의 약학적 용도에 적합하도록 만들었다. 사실상, 존재하는 임의의 유효 성분과 만니톨의 균질한 혼합을 보장하기 위해, 만니톨 및 유효 성분은 동일한 입자 크기를 갖도록 권장된다. 그러나, 대부분의 약학적 유효 성분은 100 내지 200 μm 의 입자 크기를 갖는다.

[0022] 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 PEARLITOL® 200SD를 사용하여 수득되는 것보다 더 낮은 정전하, 양호한 유동성 및 낮은 마손도(friability)를 갖고, 바람직하게는 마손성이지 않아서(실시예, 섹션 B.), 이를 예를 들어 캡슐, 사체, 및 로그(log)(로그는 세로로 긴, 일반적으로 관형 형상을 갖는 단일 용량 사체이며, 일반적으로 "스틱팩"으로 지칭됨)용 용기 충전제로서 사용하거나, 연속적 분말 혼합 및 투여 단계가 필요한 연속 공정에서 사용하기 위한 탁월한 후보자로 만든다. 또한, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 기본 좋은 약간의 단맛 및 양호한 용해 프로파일을 갖는다. 이들 특성은 섭취되는 분말이 구강과 직접 접촉하는 사체 또는 로그에 사용할 때 특히 필요한 것이다.

- [0023] 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 표준 정제뿐만 아니라 다른 정제, 예를 들어 전형적으로 적어도 하나의 (초)붕해제와 조합한 구강내분해성 정제(orodispersible tablet)에서 압축 부형제로 사용될 수 있다(실시예, 섹션 C.).
- [0024] 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 또한 습식 또는 건식 과립화에서 충전제로 사용하기에 매우 흥미로운 특성을 갖는다(실시예, 섹션 D.).
- [0025] 이들 만니톨 과립은 만니톨 용액의 유동 공기층에서의 연속 분무 과립화 공정에 의해 수득될 수 있으며:
- [0026] - 과립화기 층 온도는 30℃ 이상 및 70℃ 이하이고;
- [0027] - 만니톨 분획은 재순환된다.
- [0028] 이 공정은 입자에 탁월한 기계적 강도를 제공한다. 이의 생산성은 양호하며, 다른 공정, 특히 배치 모드로 수행되는 것들과 비교하여 최종 특성에 변동이 거의 없다.
- [0029] 개선된 압축성을 갖는 만니톨 과립을 수득하는 것 이외에, 본 발명의 공정은 낮은 미분 함량을 갖는 분말을 생산할 수 있다(도 4b 참조). 한 가지 가정은 이로 인해 만니톨 과립이 배치마다 일정하게 행동하는 추가적인 이점을 제공한다는 것이다. 중량 기준으로 표시되는 미분의 백분율은 낮은 것으로 인식될 것이나, 수 기준의 미분의 양의 실체는 완전히 다르다. 그러나, 이들 미분은 압축에서 수많은 문제를 발생할 수 있다: 유동의 결여, 비-균질성, 유회의 어려움, 프레스 막힘, 및 정전기. 따라서, 미분 함량의 불량한 제어 또는 이의 변동은 만니톨 분말의 압축 거동에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.
- [0030] 따라서, 본 발명의 공정의 추가적인 이점은 이들 미분의 감소 가능성이다. 사실상, 단순 체질은 이러한 문제를 개선하지 않는다: 만니톨은 특히 정전기를 통해 자가 부착 특성을 갖고 매우 빠르게 체를 막히게 한다. 더욱이, 다량의 미분은 체질 동안 더 큰 입자에 붙은 상태로 유지되기 때문에, 이들 미분은 효과적으로 제거되지 않는다. 따라서, 이들을 제거하는 대신, 이들의 형성이 본 발명의 공정에서 방지될 수 있는 동시에, 마감된 생성물에 대한 만족스러운 평균 크기를 보장할 수 있다.
- 발명의 내용**
- [0031] 따라서, 본 발명은 이의 제1 목표로서 하기를 특징으로 하는 미세결정질 만니톨 과립을 갖는다:
- [0032] - 상기 만니톨은 90% 이상의 β-결정질 함량을 갖고;
- [0033] - 이들은 90 μm 이상 및 400 μm 이하의 부피 평균 직경 D(4;3)를 갖고;
- [0034] - 이들은 600 g/L 이상의 통기 밀도를 갖고;
- [0035] - 이들은 0.50 m²/g 이상의 비표면적을 갖는다.
- [0036] 바람직하게는, 상기 만니톨 과립은 95% 이상의 결정질 β 함량을 갖는다.
- [0037] 바람직하게는, 상기 만니톨 과립은 610 g/L 이상의 통기 밀도를 갖는다.
- [0038] 바람직하게는, 상기 만니톨 과립은 650 g/L 이상의 충전 밀도(packed density)를 갖는다.
- [0039] 바람직하게는, 상기 만니톨 과립은 0.60 m²/g 이상의 비표면적을 갖는다.
- [0040] 본 발명은 또한 본 개시내용에 따른 만니톨 과립 및 적어도 하나의 다른 성분을 포함하는 분체상 조성물에 관한 것이다.
- [0041] 본 발명은 또한 본 개시내용에 따른 분체상 조성물의 직접 압축을 포함하는 정제의 제조 공정에 관한 것이다.
- [0042] 본 발명의 목표는 또한 본 개시내용에 따른 분체상 조성물로 제조되거나 본 발명에 따른 정제의 제조 공정에 의해 수득될 수 있거나 수득되는 정제이다.
- [0043] 본 발명의 또 다른 목표는 본 개시내용에 따른 만니톨 과립의 직접 압축 부형제, 캡슐, 사체, 또는 로그를 충전하기 위한 충전제, 및/또는 예를 들어 습식 또는 건식 과립화에 의한 분말 성형에서의 충전제로서의 용도이다.
- [0044] 본 발명은 또한 만니톨 용액을 유동 공기층 내로 분무하는 것에 의한 과립화를 위한 연속 공정인 것을 특징으로 하는 만니톨의 과립화 공정에 관한 것이며:

- [0045] - 과립화기의 유동층 온도는 30℃ 이상 및 70℃ 이하이고;
- [0046] - 만니톨 분획은 재순환된다.
- [0047] 바람직하게는, 상기 공정에서, 재순환율은 과립화기로부터 추출되는 생성물의 30 내지 70 중량%이다. 보다 바람직하게는 재순환율은 과립화기로부터 추출되는 생성물의 35 중량% 이상이다.
- [0048] 바람직하게는, 상기 공정에서, 재순환되는 만니톨 입자의 부피 평균 직경 $D(4;3)$ 는 20 μm 이상 및 150 μm 이하이다. 보다 바람직하게는 재순환되는 만니톨 입자의 부피 평균 직경 $D(4;3)$ 는 25 μm 초과이다.
- [0049] 바람직하게는, 상기 공정에서, 분무되는 만니톨 용액은 20 중량% 이상 및 50 중량% 이하의 건조 물질을 갖는다.

도면의 간단한 설명

- [0050] 본 발명의 다른 특성, 세부 사항, 및 이점은 다음의 상세한 설명을 읽고 첨부된 도면을 분석함으로써 분명해질 것이다.

도 1

[도 1] 도 1은 본 발명에 따른 공정의 예시 다이어그램을 나타낸다.

도 2

[도 2] 도 2는 본 발명에 따른 만니톨 분말 및 비교 만니톨 분말의 특성 규명 표이다.

도 3

[도 3a] [도 3b] [도 3c] [도 3d] [도 3e] 도 3a, 도 3b, 도 3c, 도 3d, 및 도 3e는 본 발명에 따른 만니톨 분말(도 3a, 도 3b, 도 3c) 및 비교 만니톨 분말(도 3d, 도 3e)의 주사 전자 현미경 사진이다.

도 4

[도 4a] [도 4b] 도 4a 및 도 4b는 본 발명에 따른 만니톨 분말(도 4b) 및 비교 만니톨 분말(도 4a)의 수 기준 입자 크기 분포이다.

도 5

[도 5] 도 5는 KORSCH XP1 단일 펀치 프레스에서 수득된 본 발명에 따른 만니톨 분말에 대한 압축 곡선을 나타낸다.

도 6

[도 6] 도 6은 본 발명에 따른 만니톨 분말 및 비교 만니톨 분말에 대한 압축 곡선을 나타내며, 정제는 산업용 회전식 프레스(STYLCAM® 200R, MEDEL'PHARM)에서 압축을 시뮬레이션하는 단일 펀치 개발 프레스에서 25 정제/분의 속도로 제조되었다.

도 7

[도 7] 도 7은 본 발명에 따른 만니톨 분말 및 비교 만니톨 분말에 대한 압축 곡선을 나타내며, 정제는 산업용 회전식 프레스(STYLCAM® 200R, MEDEL'PHARM)에서의 압축을 시뮬레이션하는 단일 펀치 개발 프레스에서 40 정제/분의 속도로 제조되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0051] 만니톨 과립
- [0052] 본 발명은 먼저 하기를 특징으로 하는 미세결정질 만니톨 과립에 관한 것이다:
- [0053] - 상기 만니톨은 90% 이상의 β -결정질 함량을 갖고;
- [0054] - 이들은 90 μm 이상 및 400 μm 이하의 부피 평균 직경 $D(4;3)$ 를 갖고;
- [0055] - 이들은 600 g/L 이상의 통기 밀도를 갖고;
- [0056] - 이들은 0.50 m^2/g 이상의 비표면적을 갖는다.

- [0057] 표현 "만니톨 과립"은 통상적으로 예를 들어 X100의 배율의 전자 현미경으로 관찰될 때 형상이 가변적(특히 비-구형)이며 불규칙한 표면을 갖는 만니톨 입자를 지칭한다.
- [0058] X3000 배율에서는, 미분 응집된 결정의 미분 입자가 일반적으로 본 개시내용에 따른 만니톨 과립의 표면에서 보인다.
- [0059] 바람직하게는, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 라즈베리와 같은 형상을 갖는다(예를 들어 특히 x200의 배율의 도 3a, 도 3b, 및 도 3c 참조). 대조적으로, 도 3d에 도시된 PEARLITOL® 200 SD 입자는, 만니톨 과립으로서 또한 적격하기는 하지만, 이러한 라즈베리 형상을 갖지 않고, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립보다 더 평활한 표면을 갖는다.
- [0060] 바람직하게는, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 예를 들어 X3000의 배율에서 다공성을 거의 나타내지 않는다.
- [0061] 표현 "미세결정질"은 전형적으로, 예를 들어 X3000의 배율의 전자 현미경으로 관찰될 때 이의 표면에서 실질적으로 미세결정을 갖고 매우 희박하게 임의의 더 큰 결정을 갖는 구조를 지칭한다. 본 개시내용에 따르면, 미세결정은 길이와 너비와 두께의 합이 25 μm 미만인 결정으로 정의될 수 있다. 미세결정은 등근 형상에서 세장형(elongated) 형상에 이르기까지 매우 상이한 형상을 가질 수 있다. 본 개시내용에 따른 과립은 바람직하게는 "비-필라멘트상(non-filamentous)"인 미세구조를 갖는다. 바꾸어 말하면, 본 개시내용의 과립의 표면에 존재하는 미세결정의 길이 대 너비의 비는 바람직하게는 필라멘트에 대해 관찰된 것보다 더 낮다. 실제로, 이들 형상 결정이 존재할 수는 있지만, 이들은 본 개시내용에 따른 과립의 표면에서 매우 소수이다. 그에 비해, 미국 특허 제6,998,481 B2호는 오직 이들 형상 미세결정만 보이기 때문에 소위 필라멘트상 질감을 갖는 과립의 사진을 제시하고 있다. 마지막으로, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립의 미세결정은 일반적으로 배향되지 않는다.
- [0062] 전자 현미경 및 X3000의 배율에서, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은, 전형적으로 다면체이고 균일한 표면을 갖고 실질적으로 일정한 두께를 갖되 가변 길이 및 너비를 갖고 일반적으로 만니톨로 과포화된 용액으로부터 수중 단순 결정화에 의해 수득되는 잘 개별화된 거대결정으로 구성된 만니톨의 통상적인 결정질 분말과 쉽게 구별된다. 이들은 추가로 만니톨 거대결정으로 구성된 분말의 응집에 의해 수득되는 만니톨 입자와도 구별된다. 이들 과립은 구조상 미세결정질이 아니다: 결정은 더 이상 개별화된 형태가 아니더라도 여전히 명백히 가지적이고 이들 과립에서 선명한 예지 형태로 나타난다(이러한 과립의 예는 GRANUTOL™ F 및 S이고, 이의 사진은 문헌 [Atsushi Kosufi et al. "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]에서 확인할 수 있음). 예를 들어 하기 실시예 섹션에서 기재되는 공정은 거대결정으로 구성된 만니톨 분말(PEARLITOL® 160C)을 사용함을 유의한다. 그러나, 이러한 분말은 매우 소량으로 그리고 공정의 최초에 오직 초기 프라이머로만 사용된다. 따라서, 이러한 거대결정질 구조는 본 개시내용에 따른 만니톨 과립에서 보이지 않는다.
- [0063] 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은, 또한 입자가 미세결정질 만니톨로 구성되더라도 매우 평활한 표면을 갖거나 구형이거나 "변형된 구형"의 형태이고 일반적으로 10 내지 50 μm 의 작은 직경의 만니톨 용액의 단효용 분무 건조(유동층을 이용하지 않음)에 의해 수득된 만니톨 분말과 상이하다(예를 들어, 문헌[Eva M. Littringer et al. "The morphology and various densities of spray dried mannitol". *Powder Technology* 246 (2013) 193-200, 그리고 특히 p. 196의 도 1] 참조). 이들은, 보다 콤팩트하고 균질하고, 다소 각진 블록 형태이고, 일반적으로 배향된 미세결정으로 이루어진 입자로 구성된 용융/압출에 의해 수득된 만니톨 분말과 추가로 구별된다.
- [0064] 본 개시내용에 따른 만니톨 입자는 전형적으로 분무 과립화 공정에 의해 수득될 수 있으며, 이 공정에서 만니톨 과립은 만니톨 용액으로부터 형성된다. 따라서, 대안적으로 또는 추가적으로, 본 개시내용에 따른 미세결정질 만니톨 과립은 이들이 과립화되거나 분무 과립화, 특히 유동층 분무 과립화 공정에 의해 수득되거나 수득될 수 있다는 사실에 의해 정의될 수 있다. 또한, 대안적으로 또는 추가적으로, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 이들이 단효용 분무화, 및/또는 용융/압출, 및/또는 분말의 응집(특히 거대결정으로 구성됨), 및/또는 건조 과립화에 의해 수득되지 않는다는 사실에 의해 정의될 수 있다.
- [0065] 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 또한 만니톨이 적어도 90%의 β -결정질 형태를 포함한다는 사실을 특징으로 한다. 만니톨의 결정질 다형성(결정질 형태 및 비율)은 적외 분광법 또는 X-선 분말 회절, 바람직하게는 X-선 분말 회절을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 하기 실시예 섹션에 개시되는 방법을 수행함으로써 이를 수행할 수 있다. 바람직하게는, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 적어도 95%, 보다 더 바람직하게는 적어도 97%, 보다 더 바람직하게는 적어도 98%, 보다 더 바람직하게는 적어도 99%, 보다 더 바람직하게는

100%의 β -결정질 형태를 포함한다. β -결정질 형태의 이들 백분율은 전형적으로 α , β , 및 δ 결정질 형태로 나타내는 전체를 기준으로 표시됨을 유의한다.

- [0066] 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 또한 이들이 90 이상 및 400 μm 이하의 부피 평균 직경 $D(4;3)$ 를 갖는다는 사실을 특징으로 한다. 이러한 부피 평균 직경 $D(4;3)$ 는 바람직하게는 100 μm 이상, 바람직하게는 120 μm 이상, 바람직하게는 140 μm 이상, 바람직하게는 150 μm 이상, 바람직하게는 160 μm 이상, 바람직하게는 170 μm 이상, 바람직하게는 180 μm 이상, 또는 심지어 190 μm 이상이다. 이는 바람직하게는 350 μm 이하, 바람직하게는 300 μm 이하, 바람직하게는 250 μm 이하, 바람직하게는 240 μm 이하, 바람직하게는 230 μm 이하, 바람직하게는 220 μm 이하, 바람직하게는 210 μm 이하, 또는 심지어 200 μm 이하이다. 예를 들어, 이는 약 190 μm 또는 약 200 μm 이다. 이러한 부피 평균 직경 $D(4;3)$ 는 예를 들어 하기 실시예 섹션에 개시되는 방법에 따라 특히 건식 레이저 회절 입자 크기 분석기에 의해 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0067] 바람직하게는, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 20 μm 이상, 바람직하게는 30 μm 이상, 바람직하게는 40 μm 이상, 바람직하게는 50 μm 이상, 바람직하게는 60 μm 이상의 수 D_{10} 을 갖는다. 이는 일반적으로 150 μm 이하, 또는 심지어 120 μm 이하, 또는 심지어 100 μm 이하, 또는 심지어 80 μm 이하, 또는 심지어 70 μm 이하이다.
- [0068] 바람직하게는, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 30 μm 이상, 바람직하게는 50 μm 이상, 바람직하게는 70 μm 이상, 바람직하게는 80 μm 이상, 바람직하게는 90 μm 이상의 수 D_{50} 을 갖는다. 이는 일반적으로 200 μm 이하, 또는 심지어 150 μm 이하, 또는 심지어 140 μm 이하, 또는 심지어 130 μm 이하, 또는 심지어 120 μm 이하, 또는 심지어 110 μm 이하, 또는 심지어 100 μm 이하이다.
- [0069] 바람직하게는 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 80 μm 이상, 바람직하게는 100 μm 이상, 바람직하게는 110 μm 이상, 바람직하게는 120 μm 이상, 바람직하게는 130 μm 이상, 바람직하게는 140 μm 이상, 바람직하게는 150 μm 이상의 수 D_{90} 을 갖는다. 이는 일반적으로 300 μm 이하, 또는 심지어 250 μm 이하, 또는 심지어 200 μm 이하, 또는 심지어 190 μm 이하, 또는 심지어 180 μm 이하, 또는 심지어 170 μm 이하, 또는 심지어 160 μm 이하이다.
- [0070] 바람직하게는 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 50 μm 이상, 바람직하게는 60 μm 이상, 바람직하게는 70 μm 이상, 바람직하게는 80 μm 이상의 부피 D_{10} 을 갖는다. 이는 일반적으로 200 μm 이하, 또는 심지어 150 μm 이하, 또는 심지어 120 μm 이하, 또는 심지어 110 μm 이하, 또는 심지어 100 μm 이하이다.
- [0071] 바람직하게는, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 100 μm 이상, 바람직하게는 120 μm 이상, 바람직하게는 140 μm 이상, 바람직하게는 150 μm 이상의 부피 D_{50} 을 갖는다. 이는 일반적으로 250 μm 이하, 또는 심지어 200 μm 이하, 또는 심지어 180 μm 이하, 또는 심지어 170 μm 이하이다.
- [0072] 바람직하게는 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 200 μm 이상, 바람직하게는 250 μm 이상, 바람직하게는 260 μm 이상, 바람직하게는 280 μm 이상, 바람직하게는 300 μm 이상, 바람직하게는 310 μm 이상, 바람직하게는 320 μm 이상, 바람직하게는 330 μm 이상의 부피 D_{90} 을 갖는다. 이는 일반적으로 450 μm 이하, 또는 심지어 400 μm 이하, 또는 심지어 380 μm 이하, 또는 심지어 370 μm 이하, 또는 심지어 360 μm 이하이다.
- [0073] 수 기준 D_{10} , D_{50} , 및 D_{90} 의 값은, 각각 입자 개수의 10%, 50%, 및 90%가 보다 작은 입자 크기를 갖는 크기임을 상기한다. 부피 기준 D_{10} , D_{50} , 및 D_{90} 의 값은, 각각 입자 부피의 10%, 50%, 및 90%가 보다 작은 입자 크기를 갖는 크기이다.
- [0074] D_{10} , D_{50} , 및 D_{90} 의 수 또는 부피 값은 특히 예를 들어 하기 실시예 섹션에 개시되는 방법에 따라 건식 레이저 회절 입자 크기 분석기에 의해 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0075] 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 또한 이들이 600 g/L 이상의 통기 밀도를 갖는다는 사실을 특징으로 한다. 바람직하게는, 이러한 통기 밀도는 610 g/L 이상, 바람직하게는 620 g/L 이상이다. 이는 일반적으로 750 g/L 이하, 또는 심지어 700 g/L 이하, 또는 심지어 650 g/L 이하, 또는 심지어 640 g/L 이하이다. 예를 들어, 이는 약 630 g/L 또는 약 620 g/L이다.
- [0076] 바람직하게는, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 또한 650 g/L 이상, 바람직하게는 700 g/L 이상, 바람직하게는 720 g/L 이상, 바람직하게는 730 g/L 이상, 바람직하게는 740 g/L 이상의 충전 밀도를 갖는다. 이는 일반적으로 850 g/L 이하, 심지어 800 g/L 이하, 또는 심지어 790 g/L 이하, 또는 심지어 780 g/L 이하, 또는 심지어 770 g/L 이하, 또는 심지어 760 g/L 이하이다. 예를 들어, 이는 약 750 g/L 또는 약 760 g/L이다.

- [0077] 이러한 통기 밀도 및 충전 밀도는 유럽 약전에 권장된 방법을 사용하여, 특히 유럽 약전 10.0, 2.9.34에 기재된 방법 1: "메스실린더에서의 측정"에 따라 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0078] 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 $0.50 \text{ m}^2/\text{g}$ 이상, 바람직하게는 $0.60 \text{ m}^2/\text{g}$ 이상, 바람직하게는 $0.70 \text{ m}^2/\text{g}$ 이상, 바람직하게는 $0.75 \text{ m}^2/\text{g}$ 이상, 바람직하게는 $0.80 \text{ m}^2/\text{g}$ 이상, 바람직하게는 $0.90 \text{ m}^2/\text{g}$ 이상, 바람직하게는 $1.00 \text{ m}^2/\text{g}$ 이상, 바람직하게는 $1.10 \text{ m}^2/\text{g}$ 이상, 바람직하게는 $1.20 \text{ m}^2/\text{g}$ 이상, 바람직하게는 $1.30 \text{ m}^2/\text{g}$ 이상의 비표면적을 갖는다. 이러한 비표면적은 일반적으로 $3.00 \text{ m}^2/\text{g}$ 이하, 또는 심지어 $2.50 \text{ m}^2/\text{g}$ 이하, 또는 심지어 $2.00 \text{ m}^2/\text{g}$ 이하이다. 예를 들어, 이는 약 $1.30 \text{ m}^2/\text{g}$ 과 같거나, 약 $1.40 \text{ m}^2/\text{g}$ 과 같거나, 약 $1.50 \text{ m}^2/\text{g}$ 과 같다. 이러한 비표면적은 예를 들어 하기 실시예 섹션에 개시되는 방법에 따라 BET 방법을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0079] 본 발명에 따른 만니톨 과립은 또한 이들이 직접 압축을 위한 만니톨 또는 "직접 압축용" 만니톨인 것을 특징으로 할 수 있다. 용어 "직접 압축 부형제"가 또한 통상적으로 사용된다. 따라서, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 직접, 즉, 예를 들어 건식 또는 습식 과립화의 선행 단계와 같은 임의의 선행 텍스처링(texturing) 또는 물리적 전환 처리 없이 압출될 수 있다. 이는 만니톨 과립이 오로지 유효량의 운할제의 존재에서 직접 압축에 의해 충분한 경도의 정제를 형성할 수 있음을 의미하는 것으로 이해된다. 이러한 "유효량"은 정제의 형성을 효율적으로 가능하게 하는 양이며, 즉, 전형적으로 부착과 결착이 없고, 프레스로부터의 정제의 배출력이 예를 들어 10개의 정제의 생산 시 1000 뉴턴 미만이다. 이러한 유효량의 운할제는 일반적으로 압축되는 분말의 총 중량에 대해 3 중량%를 초과하지 않는다. 결착은 재료 중 일부가 다이(die)에 부착될 때 발생하며; 이러한 부착은 정제가 배출된 후에도 유지됨을 상기한다. 결착은 정제에 보인다: 수직선이 존재하고, 이는 생성물이 다이에 부착된 상태로 유지되었던 위치에 해당한다.
- [0080] 만족스러운 정제를 형성하는 이러한 능력은 예를 들어 10 mm의 직경, 9 mm의 곡률 반경, 및 400 mg의 중량을 갖는 볼록한 정제를 형성하기 위해 시험되는 부형제 및 운할제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트로 구성된 분체상 조성물의 직접 압출에 의해 결정될 수 있다. 정제는 회전식 프레스에 의해 또는 예를 들어 하기 실시예 섹션에 사용되는 것과 같은 산업용 회전식 프레스에서의 압축을 시뮬레이션하는 단일 펀치 개발 프레스에 의해 형성될 수 있다. 프레스 속도는 분당 25개의 정제 또는 분당 40개의 정제로 설정될 수 있다. MedelPharm의 STYLCAM 압축 시뮬레이터에서, 이들 속도는 산업용 회전식 프레스에서 각각 시간당 약 150,000 및 250,000개의 정제의 생산 속도에 해당한다.
- [0081] 수득되는 정제의 경도는 예를 들어 하기 실시예 섹션에 사용되는 것과 같은 경도 시험기를 사용하여 측정된다. 뉴턴(N)으로 표시된, 오로지 운할제의 존재에서 시험되는 부형제로부터 제조된 정제의 경도는 부형제의 "타정성"으로 일반적으로 지칭되는 것을 나타낸다.
- [0082] 본 개시내용에서 "시험 A"로 지칭되는 시험에 따라, 시험되는 부형제의 타정성은 다음과 같이 결정된다: 10 mm의 직경 및 9 mm의 곡률 반경을 갖는 볼록한 400 mg의 정제는 산업용 회전식 프레스에서의 압축을 시뮬레이션하는 단일 펀치 개발 프레스에서 제조되고; 이어서, 정제의 경도가 측정된다.
- [0083] 이 시험 A에 따라, 분당 25개의 정제 속도를 사용하여, 본 개시내용의 만니톨 과립은 바람직하게는 50 N 이상, 바람직하게는 100 N 이상, 바람직하게는 150 N 이상, 바람직하게는 200 N 이상, 바람직하게는 210 N 이상, 바람직하게는 220 N 이상, 바람직하게는 230 N 이상, 또는 심지어 240 N 이상의 최대 타정성(F_c 가 달라질 때, 전형적으로 최대 25 kN)을 갖는다. 이러한 최대 타정성은 일반적으로 350 N 이하, 또는 심지어 300 N 이하, 또는 심지어 280 N 이하, 또는 심지어 270 N 이하, 또는 심지어 260 N 이하, 또는 심지어 250 N 이하이다.
- [0084] 또한, 이 시험 A에 따라, 분당 40개의 정제 속도에서, 이러한 최대 타정성은 바람직하게는 50 N 이상, 바람직하게는 100 N 이상, 바람직하게는 150 N 이상, 바람직하게는 160 N 이상, 바람직하게는 170 N 이상, 바람직하게는 180 N 이상, 또는 심지어 190 N 이상이다. 이러한 최대 타정성은 일반적으로 350 N, 또는 심지어 300 N 이하, 또는 심지어 250 N 이하, 또는 심지어 230 N 이하, 또는 심지어 210 N 이하, 또는 심지어 200 N 이하이다.
- [0085] 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 또한 이들이 11 kN 초과, 바람직하게는 15 kN 이상, 바람직하게는 16 kN 이상, 바람직하게는 20 kN 이상, 바람직하게는 24 kN 이상, 바람직하게는 25 kN 이상의 F_c 에서 라미네이팅되지 않는다는 사실을 특징으로 할 수 있으며, 이러한 라미네이션 평가를 위한 정제는 타정성에 대해 상기 언급된 방법에 따라 제조된다(분당 25 또는 40개의 정제의 속도를 사용하여 산업용 회전식 프레스에서의 압축을 시뮬레이션

하는 단일 펀치 개발 프레스에서 수득되는 400 mg, 10 mm 직경, 9 mm의 곡률 반경을 갖는 볼록한 정제). 바람직하게는, 본 개시내용의 만니톨 과립은 이 시험에 따라 전혀 라미네이팅되지 않는다. 이 시험에 따르면, 25 kN 초과인 힘은 펀치에 손상을 입힐 것이기 때문에 가해질 수 없음을 유의해야 한다. 사실상, 오목한 형상의 펀치는 이들의 가장자리가 더 얇기 때문에 보다 손상되기 쉽고 더 낮은 최대 Fc를 견딜 수 있다.

[0086] 바람직하게는, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 3 내지 15초, 바람직하게는 10초 이하, 바람직하게는 8초 이하의 유동 등급(flow grade)을 갖는다. 이는 일반적으로 5초 이상, 또는 심지어 6초 이상이다. 이러한 유동 등급은 유럽 약전, 예를 들어 "유럽 약전 7.0, 2.9.16, "유동", 도 2.9.16.-2에 따른 장비 이용"에 기재된 참고 방법에 권장된 방법에 따라 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0087] 바람직하게는, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 마손성이 아니다. 이러한 마손도는 유럽 약전, 예를 들어 유럽 약전 10.0, 04/2012:20941 "2.9.41, 과립 및 회전 타원체의 마손도"에 기재된 참고 방법에 권장된 방법에 따라 당업자에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 하기 실시예 섹션에 개시되는 방법을 수행함으로써 이를 수행할 수 있다.

[0088] 바람직하게는, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 10.0 nC/g 미만, 바람직하게는 8.0 nC/g 이하, 바람직하게는 7.0 nC/g 이하, 바람직하게는 6.0 nC/g 이하, 바람직하게는 5.0 nC/g 이하의 정전하를 갖는다. 이러한 정전하는 예를 들어 하기 실시예에 개시되는 방법에 따라 GRANUCHARGE™ 기기를 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0089] 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 만니톨이지만, 이들 과립은 본 발명에서 추구하는 특성을 침해하지 않는 한, 소량으로 다른 성분을 포함할 수 있다. 다른 성분들의 예는 하기와 같다: 결합제, 예컨대 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 카르복시메틸셀룰로스(CMC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 셀룰로스계 유도체, 아카시아 검, 젤라틴, 전분 유도체, 예컨대 말토스텍스트린, 트래거캔스 검; 미네랄; 만니톨 이외의 탄수화물, 예컨대 당 및 당알코올; 식품 첨가제, 염료; 기능식품적, 약학적, 수의적, 또는 미용적 유효 성분; 방부제; 안정화제. 바람직하게는, 과립 내의 다른 성분의 함량, 특히 만니톨 이외의 탄수화물의 함량은 15.0% 미만, 바람직하게는 10.0% 미만, 바람직하게는 5.0% 미만, 바람직하게는 2.0% 미만, 바람직하게는 1.0% 미만, 심지어 바람직하게는 0.5% 미만이며; 이들 백분율은 과립의 총 중량에 대한 중량 기준으로 표시된다.

[0090] 가장 바람직하게는, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 다른 성분이 없다. 후자의 경우, 이는 과립이 오직 만니톨 및 잔류 불순물로 구성됨을 의미한다. 이와 관련하여 본 개시내용에 따른 만니톨은 건조 중량 기준 95.0% 초과, 바람직하게는 96.0% 초과, 바람직하게는 97.0% 초과, 바람직하게는 97.5% 초과, 바람직하게는 98.0% 초과, 바람직하게는 98.5% 초과, 가장 바람직하게는 99.0% 초과로 바람직하게는 만니톨, 특히 D-말니톨이 풍부하며, 나머지는 만니톨의 제조로부터 전형적으로 비롯되는 잔류 불순물임을 유의해야 한다. 불순물은 전형적으로 만니톨, 특히 소르비톨, 말티톨, 및 이소말트와 관련된 물질, 환원당, 니켈, 중금속을 포함한다. 이들의 함량은 예를 들어 유럽 약전에 의해 권장되는 방법(예를 들어, 참고 문서 "만니톨, 01/2014:0559"에 기재된 방법)에 따라 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0091] 바람직하게는, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 0.00 내지 0.50 중량%의 탈수로 인한 질량 손실을 갖는다. 탈수로 인한 이러한 질량 손실은 바람직하게는 0.40 중량% 이하, 바람직하게는 0.30 중량% 이하이다. 이는 일반적으로 0.05% 이상, 또는 심지어 0.10% 이상, 또는 심지어 0.15% 이상, 또는 심지어 0.20% 이상이다. 탈수로 인한 이러한 질량 손실은 예를 들어 당업자에게 잘 알려진 "칼 피서" 방법을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0092] 유동 공기층 분무 과립화 공정

[0093] 본 발명의 또 다른 목표는 만니톨 용액을 유동 공기층 내로 분무하는 것에 의한 과립화를 위한 연속 공정인 것을 특징으로 하는 특히 상기 개시된 만니톨 과립의 제조에 유용한 만니톨의 과립화 공정이며:

[0094] - 과립화기의 유동층 온도는 30℃ 이상 및 70℃ 이하이고;

[0095] - 만니톨 분획은 재순환된다.

[0096] 과립화 공정은 분무 과립화 공정이다. "응집" 공정과는 달리, 분무 과립화에서, 과립화되는 물질은 액체 형태(분말 아님), 이 경우, 만니톨 용액 형태이다. 과립화된 입자는 이전에 수득된 과립화된 입자의 분획을 재순환하여 수득된 프라이머에 이 용액을 건조하여 생겨난다.

[0097] 이는 또한 연속 공정이다. 통상적으로, 이는 시스템에 만니톨 용액이 공급되는 한, 최종 생성물이 연속적으로

수집됨을 의미한다.

- [0098] 바람직하게는, 본 개시내용에 따른 공정은 "외인성(exogenous)" 만니톨 분말을 수반하지 않으며, 즉, 초기 프라임 동안 공정 착수 시 이용될 수 있는 무시할 수 있는 양의 만니톨 분말을 제외하고 만니톨 용액에 의해 발생되는 것 이외의 것을 수반하지 않는다.
- [0099] 유동층 온도는 30℃ 이상 및 70℃ 이하이다. 이는 바람직하게는 40℃ 이상이고 심지어 보다 바람직하게는 45℃ 이상이다. 이는 바람직하게는 60℃ 이하이고 심지어 보다 바람직하게는 55℃ 이하이다. 예를 들어, 이는 약 47℃ 또는 약 51℃이다.
- [0100] 유동화 공기 유량은 전형적으로는 1.0 내지 2.0 m/s, 바람직하게는 약 1.5 m/s의, 층에서의 선형 속도를 갖도록 선택된다.
- [0101] 유동화 공기 온도는 전형적으로는 유동층 온도를 제어하도록 설정된다. 예를 들어, 이는 100℃ 이상 및 150℃ 이하이다. 예를 들어, 이는 110℃ 이상, 또는 심지어 120℃ 이상이다. 예를 들어, 이는 140℃ 이하이다. 예를 들어, 이는 약 130℃이다.
- [0102] 바람직하게는, 원형 유동층이 사용된다.
- [0103] 바람직하게는, 분무되는 만니톨 용액은 20 중량% 이상, 바람직하게는 30 중량% 이상, 바람직하게는 35 중량% 이상의 건조 물질을 갖는다. 이는 바람직하게는 50% 이하, 바람직하게는 45% 이하, 바람직하게는 40% 이하이다. 예를 들어, 이는 약 38 내지 40% 범위에서 선택된다.
- [0104] 바람직하게는, 분무되는 만니톨 용액은 만니톨을 용액으로 유지하는 온도("공급 온도")에서 유지된다. 바람직하게는, 이러한 공급 온도는 70℃ 이상, 바람직하게는 75℃ 이상, 바람직하게는 80℃ 이상, 바람직하게는 85℃ 이상이다. 이는 바람직하게는 100℃ 이하, 바람직하게는 95℃ 이하, 바람직하게는 90℃ 이하이다. 이는 예를 들어 약 88℃와 같다.
- [0105] 바람직하게는, 분무는 이중 유체 분무 노즐(들)에 의해 수행된다. 이들의 수는 통상적으로 유동층의 크기에 맞게 조정된다. 이들 노즐은 유동층의 최상부("최상부 스프레이") 또는 최저부("최저부 스프레이")에 배치될 수 있다.
- [0106] 바람직하게는, 용액 공급 속도는 300 kg/h/(유동층 m²) 이상 및 400 kg/h/(유동층 m²) 이하이다. 이는 바람직하게는 310 kg/h/(유동층 m²) 이상, 보다 바람직하게는 320 kg/h/(유동층 m²) 이상이다. 이는 바람직하게는 380 kg/h/(유동층 m²) 이하, 바람직하게는 350 kg/h/(유동층 m²) 이하, 보다 바람직하게는 340 kg/h/(유동층 m²) 이하이다. 예를 들어, 이는 약 330 kg/h/(유동층 m²)과 같다.
- [0107] 바람직하게는, 분무 압력은 1.0 bar 이상 및 4.0 bar 이하이다. 이는 바람직하게는 1.5 bar 이상, 바람직하게는 2.0 bar 이상, 바람직하게는 2.5 bar 이상이다. 이는 바람직하게는 3.5 bar 이하, 보다 바람직하게는 3.0 bar 이하이다.
- [0108] 바람직하게는, 분무 공기 온도는 20℃ 이상 및 100℃ 이하이다. 이는 바람직하게는 80℃ 이하, 바람직하게는 60℃ 이하, 바람직하게는 50℃ 이하, 바람직하게는 40℃ 이하, 바람직하게는 30℃ 이하이다. 이는 예를 들어 약 25℃와 같다.
- [0109] 공정은 재순환을 수반하는 연속 공정이기 때문에, 만니톨 과립 분획은 연속적으로 과립화기로부터 추출된다.
- [0110] 바람직하게는, 50 μm 이상, 바람직하게는 80 μm 이상, 보다 바람직하게는 약 100 μm 이상의 크기를 갖는 입자가 추출된다. 이 추출에 사용되는 수단(예를 들어, 분급기)에서는, 일반적으로 클린 컷(clean cut)가 수득될 수 없는 범위에서라면, 더 작은 입자가 여전히 추출되는 것으로 이해된다.
- [0111] 바람직하게는, 이 추출은 공기 분급기 방출 튜브에 의해 수행된다. 분급에 대한 입자 크기 역치는 분급 공기 유량에 의해 설정된다. 바람직하게는, 분급 공기 유량은 2.0 내지 5.0 m/s, 바람직하게는 3.0 m/s, 내지 4.5 m/s, 그리고 바람직하게는 3.3 내지 3.8 m/s의 튜브 내 선형 속도를 갖도록 선택된다.
- [0112] 바람직하게는, 본 개시내용에 따른 공정은 과립화기로부터 추출 후 만니톨 과립을 냉각시키기 위한 단계를 포함한다. 이 단계는 바람직하게는 진동 유동 공기층을 사용하여 수행된다.
- [0113] 본 개시내용에 따른 공정은 과립화 만니톨 입자, 특히 미분을 재순환시키는 단계를 포함한다. 재순환 분획은

건조 형태로 재도입되며, 즉, 과립화된 만니톨 입자는 용액 중에 재가용화되는 것이 아니라 과립화기 층 내로 직접 주입되는 것으로 이해된다. 재순환되는 입자는 전형적으로 과립화기로부터 추출된 만니톨로부터 비롯된다. 이들은 그대로 재순환되거나 분쇄 후에 재순환된다. 유출되는 공기 흐름과 수송되는 약간의 미분 입자가 또한 재순환 시스템 내로 재도입될 수 있고, 일반적으로 예를 들어 분급기의 도움으로 추출되는 만니톨로부터 기인하는 입자와 비교하여 매우 적은 양으로 존재한다.

[0114] 바람직하게는, 과립화기로부터 추출되는 만니톨은 너무 미세한 것으로 간주되는 입자에 대한 분리 단계 및/또는 너무 굵은 것으로 간주되는 입자에 대한 분리 단계, 바람직하게는 둘 다를 겪는다. 따라서, 전형적으로, 너무 미세한 것으로 간주되는 입자는 분쇄될 필요 없이 재순환 시스템에 공급될 것이다. 너무 굵은 것으로 간주되는 입자는 분쇄 후 재순환 시스템 내로 공급된다. 바람직하게는, 이러한 분리는 특히 상기 기재된 냉각 단계 후에 수행된다.

[0115] 바람직하게는, 시스템이 연속적으로 그리고 정상 상태로 실행될 때, 재순환율은 과립화기로부터 추출되는 생성물의 30 내지 70 중량%이다. 바람직하게는, 이러한 재순환율은 35% 이상, 바람직하게는 40% 이상이다. 이는 바람직하게는 65% 이하, 바람직하게는 60% 이하, 바람직하게는 55% 이하이다.

[0116] 바람직하게는, 재순환되는 만니톨 입자의 평균 직경은 궁극적으로 원하는 입자의 평균 직경보다 작다. 재순환되는 만니톨 입자의 부피 평균 직경 $D(4;3)$ 는 바람직하게는 20 μm 이상 및 150 μm 이하이다. 이는 바람직하게는 25 μm 초과, 바람직하게는 50 μm 초과, 바람직하게는 75 μm 초과, 바람직하게는 80 μm 이상이다. 이는 바람직하게는 150 μm 이하, 바람직하게는 140 μm 이하, 바람직하게는 130 μm 이하, 바람직하게는 120 μm 이하이다.

[0117] 바람직하게는, 이 분리는 하나 이상의 체에 의해 달성된다. 바람직하게는, 너무 미세한 것으로 간주되는 입자에 사용되는 컷오프 역치는 50 μm 이상 및 150 μm 이하이다. 이는 바람직하게는 80 μm 이상, 보다 바람직하게는 90 μm 이상이다. 이는 바람직하게는 130 μm 이하, 보다 바람직하게는 110 μm 이하이다. 이러한 컷오프 역치는 예를 들어 약 100 μm 이다. 통과하는 분획은 전형적으로 그리고 바람직하게는 그대로 재순환 시스템 내로 도입된다(분쇄되지 않음). 바람직하게는, 너무 굵은 것으로 간주되는 입자에 사용되는 컷오프 역치는 400 μm 이상 및 800 μm 이하이다. 이는 바람직하게는 450 μm 이상이다. 이는 바람직하게는 700 μm 이하, 바람직하게는 600 μm 이하, 바람직하게는 550 μm 이하이다. 이러한 컷오프 역치는 예를 들어 약 500 μm 이다. 잔류되는 분획은 전형적으로 그리고 바람직하게는 분쇄 후에 재순환 시스템 내로 도입된다.

[0118] 바람직하게는, 이들 체질 작업은 연속적으로 수행된다. 바람직하게는, 체는 최대 컷오프에서 최저 컷오프로 배열된다. 따라서, 바람직하게는, 너무 굵은 것으로 간주되는 입자를 분리하는 체질은 너무 미세한 것으로 간주되는 입자를 분리하는 체질 전에 수행된다.

[0119] 너무 굵은 것 및 너무 미세한 것으로 간주되는 입자의 분리 후 남은 만니톨은 수집되고, 컨디셔닝될 수 있다.

[0120] 바람직하게는, 통합 분급기를 갖는 에어 밀이 분쇄에 사용되며, 이의 설정(공기 유량, 플레이트 속도, 분급기/선별기 속도)은 시스템의 균형을 보장하는 미분 크기가 수득될 수 있도록 한다. 분쇄 입자의 크기는 전형적으로는 소기의 최종 입자 크기보다 작다. 바람직하게는, 분쇄 입자의 부피 평균 직경 $D(4;3)$ 는 재순환되는 분획에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0121] 바람직하게는, 공정은 과립화가 시작될 수 있도록 하는 초기 프라이밍 단계를 포함한다. 이 단계를 위해, 분말화 만니톨이 유동층 내로 도입된다. 전형적으로, 층의 절반 내지 전체가 이러한 만니톨 분말로 충전된다. 바람직하게는, 이러한 만니톨의 양은 300 $\text{kg}/(\text{유동층 } \text{m}^2)$ 이하이다. 이러한 "외인성" 만니톨은 사용되는 만니톨의 총량과 비교하여 매우 적은 양의 만니톨을 나타냄을 유의한다. 예를 들어, 24시간에 걸쳐 7 톤의 만니톨 과립을 생산하는 데 200 내지 600 kg 의 분말이 사용된다. 전형적으로, 초기 프라이밍에 사용되는 만니톨의 양은 바람직하게는 생산되는 만니톨 과립의 10 중량% 이하이고, 수일의 연속 생산 후에 0%에 가까운 경향이 있을 것이다. 다음 실시예에서, 결정화된 만니톨 분말(만니톨 미세결정으로 구성됨)이 초기 프라이밍에 사용된다. 그러나, 이는 또한 텍스처화 만니톨(textured mannitol), 예컨대 분무화 또는 과립화 만니톨을 사용할 수 있다.

[0122] 본 개시내용에 따른 만니톨 과립이 만니톨 이외의 다른 성분을 포함하는 경우, 본 개시내용에 따른 과립화 공정은 이들 다른 성분의 사용을 포함하며, 이는 예를 들어 재순환 시스템 또는 추가적인 주입구를 통해 건조 형태로 과립화기 챔버 내로 도입되고/되거나 예를 들어 분무되는 만니톨 용액을 통해 현탁액 및/또는 용액의 형태로 과립화기 챔버 내로 도입될 수 있다.

- [0123] 바람직한 실시형태에서, 과립화 공정은 하기 단계를 포함한다:
- [0124] i1) 만니톨 용액을 제조하는 단계;
- [0125] i2) 만니톨 용액을 유동층 과립화기 내로 분무하는 단계 - 이때, 유동층의 온도는 만니톨 입자가 수득될 때까지 30℃ 이상 및 70℃ 이하임 -;
- [0126] i3) 선택적으로, 단계 i2)로부터의 만니톨 입자를 바람직하게는 유동 공기층 내에서 냉각시키는 단계;
- [0127] i4) 단계 i2) 또는 단계 i3)으로부터의 만니톨 입자를 체질하여 하기를 수득하는 단계:
- [0128] - 90 μm 이상 및 400 μm 이하의 부피 평균 직경 $D(4:3)$ 를 갖는 만니톨 과립 및 선택적으로:
- [0129] - 130 μm 미만, 바람직하게는 110 μm 미만, 바람직하게는 100 μm 미만의 직경을 갖는 만니톨 입자("미분"으로도 지칭될 수 있는 입자) 및/또는
- [0130] - 400 μm 초과, 바람직하게는 450 μm 초과, 바람직하게는 500 μm 초과, 직경을 갖는 만니톨 입자("불합격품"으로도 지칭될 수 있는 입자);
- [0131] i5) 단계 i4)로부터의 미분을 단계 i2)의 유동층 과립화기로 재순환시키는 단계;
- [0132] i6) 단계 i4)로부터의 불합격품을 분쇄하고, 이들을 단계 i2)로부터의 과립화기 내로 재순환시키는 단계.
- [0133] 바람직하게는, 단계 i4)의 만니톨 과립은 본 개시내용의 만니톨 과립과 일치한다.
- [0134] 바람직하게는, 재순환율은 상기 정의된 바와 같다. 특히, 단계 i2)로부터의 만니톨 입자 중 30 내지 70 중량%는 단계 i5) 및 단계 i6)에 따라 재순환된다.
- [0135] 바람직하게는, 단계 i2)로부터 수득된 만니톨 입자 중 적어도 35 중량%는 단계 i5) 및 단계 i6)에 따라 재순환된다.
- [0136] 바람직하게는, 공정은 유동 공기 과립화기의 층은 공정 착수 시 만니톨 분말이 공급되는 초기 프라이밍 단계 i0)도 포함한다. 전형적으로, 층의 절반 내지 전체가 이러한 만니톨 분말로 충전된다.
- [0137] 바람직하게는, 재순환되는 만니톨 입자(미분 및 분쇄된 불합격품 포함)의 부피 평균 직경 $D(4:3)$ 는 상기 정의된 바와 같으며, 특히 25 μm 초과이다.
- [0138] **분체상 조성물**
- [0139] 본 발명의 목표는 또한 본 개시내용에 따른 만니톨 과립 및 적어도 하나의 다른 성분을 포함하는 분체상 조성물, 특히 직접 압축을 위한 분체상 조성물이다. 본 발명의 목표는 또한 본 개시내용에 따른 과립화 공정에 따라 수득되거나 수득될 수 있는 만니톨 과립 및 적어도 하나의 다른 성분을 포함하는 분체상 조성물, 특히 직접 압축을 위한 분체상 조성물이다.
- [0140] 이러한 분체상 조성물은 바람직하게는:
- [0141] - 30.0 내지 99.9%의 본 개시내용에 따른 만니톨 과립;
- [0142] - 0.1 내지 70.0%의 본 개시내용에 따른 만니톨 과립 이외의 성분으로 이루어지며,
- [0143] 백분율은 중량 기준으로 표시되고, 이들의 합은 100%와 같다.
- [0144] 다른 성분의 예는 전형적으로 하기이다:
- [0145] - 본 발명의 만니톨 이외의 직접 압축 부형제 또는 희석제, 예를 들어 (i) 직접 압축용 당 알코올, 예컨대 소르비톨, 말티톨, 자일리톨, 이소말트, 락티톨, 에리스리톨, 또는 본 발명에 따른 것 이외의 만니톨의 직접 압축용 형태, (ii) 직접 압축용 당, 예컨대 수크로스, 텍스트로스, 텍스트레이트, 락토스, 알룰로스의 직접 압축용 형태, (iii) 미세결정질 셀룰로스, (iv) 직접 압축용 미네랄;
- [0146] - 윤활제;
- [0147] - 분산제 또는 봉해제, 예컨대 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교결합된 카르복시메틸셀룰로스, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈(PVP), 전분;
- [0148] - 과립화제, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스 유도체, 아카시아 검, 텍스트로스, 젤라틴, 말토덱스트린, 전

분, 전분 유도체, 트래거캔스 검;

[0149] - 식품 첨가제, 예컨대 향미제, 산성화제;

[0150] - 염료, 예컨대 미네랄 염료, 안료, 또는 가용성 염료;

[0151] - 유동 촉진제(예를 들어, 이산화실리카) 또는 점착방지제(예를 들어, 활석);

[0152] - 활성 성분, 특히 약학적, 수의학적, 기능식품적, 또는 미용적 활성 성분.

[0153] 봉해제는 정제의 봉해를 가속화하여 유효 성분을 물, 소화액, 또는 구강분산성 정제의 경우, 구강 내에 분산시키는 역할을 하는 부형제이다. 이들은 유효 성분을 신속하게 이용 가능하게 하는 동시에, 만족스러운 레올로지 특성을 제공한다. 소위 "초봉해제"는 천연 전분보다도 더 낮은 농도에서 사용될 수 있는 봉해제이다. 초봉해제의 예는 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교결합된 카르복시메틸셀룰로스, 및 가교결합된 PVP를 포함한다.

[0154] 바람직하게는, 본 개시내용에 따른 분체상 조성물은 20% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 바람직하게는 40% 이상의 본 개시내용에 따른 만니톨 과립 함량을 가지며, 이들 백분율은 분체상 조성물의 총 중량에 대한 중량으로 표시된다. 이러한 만니톨 과립의 함량은 일반적으로 99% 이하, 또는 심지어 90% 이하, 또는 심지어 80% 이하, 또는 심지어 70% 이하이다.

[0155] 일반적으로, 개시된 분체상 조성물은 0.1 내지 3.0%, 바람직하게는 0.2 내지 3.0%, 바람직하게는 0.5 내지 3.0%, 바람직하게는 1.0 내지 3.0%, 바람직하게는 1.0 내지 2.0%의 윤활제 함량을 가지며, 이들 백분율은 분체상 조성물의 총 중량에 대한 중량으로 표시된다.

[0156] 이로온 실시형태에서, 특히 구강내분해성 정제의 제조를 위한 조성물의 경우, 개시된 분체상 조성물은 봉해제, 바람직하게는 초봉해제를 포함한다.

[0157] 본원에 개시된 분체상 조성물은 정제를 제조하는 데 사용될 수 있다. 이들은 또한 충전제 조성물, 예를 들어 캡슐 및/또는 사체 및/또는 로그 충전제 조성물일 수 있다.

[0158] 이들은 또한 습식 또는 건식 과립화, 예를 들어 슬러깅(slugging) 또는 롤러 압밀에 의한 건식 과립화에 의한 성형을 위해 설계된 조성물일 수 있다.

[0159] **정제 제조**

[0160] 본 발명은 또한 바람직하게는 회전식 프레스를 사용하는 본 개시내용에 따른 분체상 조성물의 직접 압축을 포함하는 정제의 제조 공정에 관한 것이다.

[0161] **정제**

[0162] 본 발명의 목표는 또한 본 개시내용에 따른 분체상 조성물로 제조되거나 본 개시내용에 따른 직접 압축에 의해 정제를 제조하기 위한 공정에 의해 획득될 수 있거나 획득되는 정제이다.

[0163] 통상적으로, "정제"는 본 개시내용에서 분체상 조성물의 직접 압축에 의해 획득되는 고정 조제물을 의미하는 것으로 의도된다. 정제는 예를 들어 식품, 약학적, 미용적, 기능식품적 용도를 위한 것일 수 있다. 이들은 흡인 정제, 츄잉 정제, 연하용 정제, 구강내분해성 정제, 또는 발포성 정제일 수 있다. 이들 정제는 성인 또는 소아일 수 있는 인간, 또는 동물용으로 의도될 수 있다. 이들은 또한 화학적 또는 농화학적 용도를 위한 정제일 수 있다. 이들 정제는 단일층 또는 다층 정제일 수 있다. 본 개시내용에서, 정제는 바람직하게는 만족한, 바꾸어 말하면 볼록한 형상을 갖는다.

[0164] 바람직하게는, 본 개시내용에 따른 정제는 50 N 이상, 바람직하게는 75 N 이상, 바람직하게는 100 N 이상, 바람직하게는 150 N 이상, 바람직하게는 200 N 이상, 바람직하게는 210 N 이상, 바람직하게는 220 N 이상, 바람직하게는 230 N 이상, 또는 심지어 240 N 이상, 또는 심지어 250 N 이상, 또는 심지어 300 N 이상, 또는 심지어 350 N 이상의 경도를 갖는다. 이러한 경도는 일반적으로 450 N 이하, 또는 심지어 400 N 이하이다.

[0165] 이로온 실시형태에서, 정제는 연하 어려움을 갖는 개체에 사용하기 위한 것이고/것이거나 소아 및/또는 노인에게 사용하기 위한 것이고/것이거나 연하장애를 앓는 개체에 사용하기 위한 것이다.

[0166] **만니톨 과립의 용도**

[0167] 본 발명의 또 다른 목표는 본 개시내용에 따른 만니톨 과립의 직접 압축 부형제, 캡슐, 사체, 또는 로그를 충전하기 위한 충전제, 및/또는 예를 들어 습식 또는 건식 과립화에 의한 분말 성형에서의 충전제로서의 용도이다.

- [0168] 본 발명의 또 다른 목표는 본 개시내용에 따른 만니톨 과립의 정제 제조 및/또는 캡슐, 사체, 또는 로그의 충전 및/또는 예를 들어 연속 정제, 캡슐, 로그, 또는 사체 제조 공정에서의 예를 들어 연속 분말 혼합 및/또는 투여를 포함하는 연속 공정 및/또는 예를 들어 슬러깅 또는 풀러 압밀에 의한 예를 들어 습식 또는 건식 과립화에 의한 분말 성형 공정에서의 용도이다. 바람직하게는, 본 개시내용에 따른 과립은 충전제로서 사용된다.
- [0169] 본 발명의 또 다른 목표는 본 개시내용에 따른 과립화 공정에 따라 수득되거나 수득될 수 있는 만니톨 과립의 직접 압축 부형제, 캡슐, 사체, 또는 로그를 충전하기 위한 충전제, 및/또는 예를 들어 습식 또는 건식 과립화에 의한 분말 성형에서의 충전제로서의 용도이다.
- [0170] 본 개시내용에서, 성분의 양은 일반적으로 중량 기준 백분율로 표시된다. 달리 명시되지 않는 한, 이들 중량은 이들의 분말화 또는 유상(oily) 형태에서의 성분의 양이다. 분말형 성분은 일반적으로 소량의 물(%수분 또는 "탈수로 인한 질량 손실"로도 불림) 및 일부 분순물을 함유한다.
- [0171] 대조적으로, 본 개시내용에서, 건조 중량이 언급될 때, 이는 무수 중량을 지칭한다.
- [0172] 본 발명은 예시적이고 비제한적인 것으로 의도된 다음 실시예의 도움으로 더 잘 이해될 것이다.
- [0173] **실시예**
- [0174] **A. 만니톨 분말의 제조**
- [0175] 몇몇의 만니톨 과립 분말을 유동 공기층 내에서 분무 과립화에 의해 제조하였다.
- [0176] 공정은 도 1에 도시된 바와 같이 수행하였다. 유동층 과립화기(AGT 유형, 직경 1700 mm)에 38%의 건조 물질의 만니톨 용액을 공급하였다. 공정의 시작 시, 과립화기의 유동층을 600 kg의 만니톨 분말로 충전하였다(약 120 μm 의 평균 직경을 갖는 만니톨 결정(PEARLITOL® 160C)). 분무되는 용액을 원형 유동층 내에서 과립화하였다. 초음파 헤드를 갖는 100 μm 스크린 및 500 μm 스크린이 장착된 3구 ALLGAIER TSM 2000/3 텀블러 스크린에서 체질을 연속적으로 수행하였다. 100 μm 미만의 입자(너무 미세한 것으로 간주됨)는 직접 재순환하는 한편, 500 μm 초과 입자(너무 굵은 것으로 간주됨)는 PAS 500 POITTEMILL과 같은 밀에서 분쇄하고, 이어서 재순환 시스템을 통해 과립화기 챔버 내로 재도입하였다. 100 내지 500 μm 의 컷트를 연속적으로 수집하여 마감된 생성물을 수득하였다.
- [0177] 공정 조건은 표 1에 제시되어 있다.

[0178] [표 1]

	표 1 - MG1 표 2 - MG2	표 3 - MG3
노즐의 수	3	3
노즐 위치	최상부 스프레이	최상부 스프레이
공급 속도	750 kg/h(즉, 330 kg/h/(층 m ²))	750 kg/h(즉, 330 kg/h/(층 m ²))
건조 공급 물질	38%	38%
공급 온도	88 °C	88 °C
분무 압력	2.5 bar	2.8 bar
분무 공기 온도	25 °C	25 °C
유동 공기 흐름	11500 Nm ³ /h	11500 Nm ³ /h
유동화 공기 온도	130 °C	130 °C
유동층 압력 저하	150-250 mmCE	200-300 mmCE
유동층 온도	47 °C	51 °C
분급 공기 유량	400 - 450 Nm ³ /h	400 - 450 Nm ³ /h
분쇄기 공기 유량	3500 Nm ³ /h	3500 Nm ³ /h
플레이트 속도	1600 rpm	2200 rpm
분급기 속도	600 rpm	700 rpm
추출되는 생성물의 중량 기준 재순환율	50-55%	40-45%
재순환되는 분획의 평균 입자 직경 D(4;3)	117 μm	86 μm

[0179]

[0180] 48시간의 연속 작업 후에 이와 같이 수득되는 만니톨 입자를 특성 규명하고, 상업적 및/또는 종래 기술의 만니톨과 비교하였다.

[0181] **B. 만니톨 분말의 특성 규명**

[0182] 1. 밀도의 결정. 시험 부형체의 통기 밀도 및 충전 밀도를 유럽 약전 방법에 따라 측정하였다(유럽 약전 10.0, 2.9.34, 방법 1: 메스실린더에서의 측정).

[0183] 2. 비표면적의 결정. 시험되는 부형체의 비표면적을 S. BRUNAUER 등(문헌[Journal of American Chemical Society, 60, 309, (1938)])에 의한 질소 흡수에 의한 물품 BET 표면적에 기재된 기술에 따라 분석에 적용된 생성물의 표면 상의 질소 흡수 시험을 기반으로 비표면적 분석기(BECKMAN-COULTER, 유형 SA3100)를 사용하여 결정하였다. BET 분석을 3개의 지점에서 수행하였다.

[0184] 3. 결정질 형태의 결정. 결정질 형태의 비를 X-선 분말 회절에 의해 결정하였다: 만니톨의 결정질 형태(알파, 베타, 및 델타)를 구리 애노드 튜브를 갖는 X-선 분말 회절 분광기(파장: 1.54 Ǻ)를 사용하여 결정하고 정량화하였다. 회전 샘플 홀더를 사용하여, 반사 하에 5° 에서 60° 까지 연속적으로 분석을 수행하였다. 샘플을 손으로 압축하고 샘플 홀더 상의 편평한 층에 놓았다. 만니톨의 알파, 베타, 및 델타 형태에 대한 기준에 상응하는 만니톨 데이터베이스(알파 기준 CSD1142501; 베타 기준 CSD1142500; 델타 기준 CSD 662815)에 대해 샘플의 회절선의 위치를 비교하여 만니톨의 결정질 형태를 결정하였다. 정량적인 분석은 COD(결정학 개방 데이터베이스) 및 CSD(캠브리지 구조적 데이터베이스) 데이터베이스에서 이용 가능한 구조 파일로부터의 기본적인 파라미터 접근법을 사용하여 Topas V6 소프트웨어(Bruker 분광기의 경우)로 Rietveld 방법을 사용하여 수행하였다. 기준 생성물의 cif 파일을 기반으로 회절도를 시뮬레이션하고 다양한 결정학 파라미터를 정제한 후 알파, 베타, 및 델타 다형체의 비율을 결정하였다.

[0185] 4. 입도(granulometry): 평균 직경 D(4;3) 및 입자 크기 분포(개수 또는 부피 기준). 만니톨 분말의 평균 직

경 D(4;3), D10, D50, 및 D90(개수 또는 부피 기준)을 프라운호퍼 이론을 적용하여 건식 레이저 회절에 의해 측정하였다. 제조업체의 기술 매뉴얼 및 명세서에 따라 MASTERSIZER 3000(MALVERN) 건식 공정 장비(분산 액세서리는 Aero S였음)를 사용하여 측정을 수행하였다. 분산 부속 장치는 0 내지 4 mm의 개구를 갖는 모듈형 호퍼를 가졌다. 0의 압력, 75%의 진동, 및 1.5 mm의 호퍼 개구에서 작업을 수행하였다. 측정 범위는 0.1 μm 내지 3500 μm 였다. 차폐(obscuration)는 8% 내지 10%를 목표로 하였다. 각각의 샘플에 대해 2회 측정하였다. 결과는 2회 측정값의 평균이다. 수집된 부피 데이터는 D(4;3) = 평균 직경; D10, D50, 및 D90이었다. 개수 모드로 기록된 데이터는 동일한 직경이었다(항상 부피 기준인 D(4;3) 제외).

[0186] 5. 유동도의 결정. 시험되는 부형제의 유동도는 유럽 약전(유럽 약전 7.0, 2.9.16, 유동; 도 2.9.16.-2에 따른 장비)에 의해 권장된 방법에 따라 측정하였다.

[0187] 수득된 결과는 도 2의 표뿐만 아니라 도 3(현미경 검사) 및 도 4(개수 입도)에 제시되어 있다.

[0188] 제2 단계에서, 본 개시내용에 따른 공정을 사용하여 수득된 본 개시내용에 따른 만니톨 과립(MG4)의 신규 배치에서 다음 파라미터를 측정하였다.

[0189] 6. 정전하. 정전하를 GRANUCHARGE™를 사용하여 측정하였다. GRANUCHARGE™ 기기는 선택된 재료와 접촉하여 흐를 때 분말 내부에 생성된 정전하의 양을 자동적으로 그리고 정확하게 측정한다. 분말 샘플은 진동 V 형상 튜브 내부에서 흐르고 전위계에 연결된 패러데이 컵 내로 떨어진다. 전위계는, V 형상 튜브를 통해 흐르는 분말이 획득하는 전하를 측정한다. GranuCharge로 수행된 각각의 실험에 대해, 다음 방법을 사용하였다: 분말의 자유 유동 특성은 비커를 단순 회전시키는 것만으로 스테인리스 강관 회로에 공급될 수 있도록 하였다. 측정을 수행하는 데 사용된 분말의 양은 20 내지 50 g으로 달라질 수 있다. 재순환은 측정 후 수행되지 않을 수 있다. 3개의 상이한 [온도/습도]쌍을 선택하여 수득되는 정전하에 대한 이들의 영향을 평가하였다. 온도에 대한 임의의 의존성을 피하기 위해, 본 발명자들은 기준 값으로서 절대 습도를 사용하였다(건조 공기(kg 단위)의 양으로 나눈 물(g 단위)).

[0190] 선택된 절대 습도 값은 하기였다:

[0191] 5.3 g H₂O/kg 건조 공기(상대 습도(RH) = 35% 및 온도(T°) = 21°C).

[0192] 6.0 g H₂O/kg 건조 공기(RH= 28% 및 T° = 26°C)

[0193] 7.2 g H₂O/kg 건조 공기(RH= 46% 및 T° = 21°C)

[0194] 모든 측정은 재현성을 평가하기 위해 4회 반복하였다.

[0195] 수득된 값은 MG4 만니톨 과립에 대해 4.7 nC/g이고, PEARLITOL® 200SD에 대해 6.5 nC/g이었다.

[0196] 7. 마손도. 유럽 약전 10.0, 2.9.41 "과립 및 회전 타원체의 마손도"로부터 채택된 방법에 따라 마손도 시험기(Friabimat SA-400, COPLEY)를 사용하여 마손도를 결정하였다. 3회 반복 시험을 수행하였다(시험당 10 g 샘플). 작동 조건은 다음과 같았다: 400회의 진동/분, 240초 동안. 마손도 시험기를 통과하기 전과 후에 분말의 부피 입도를 4개의 지점에 제공된 방법에 따라 결정하였다. 샘플당 2회 측정하였다. 과손을 피하기 위해 공압은 가하지 않았다. 마손도 시험기를 통과하기 전과 후에 입자 크기 곡선은 겹칠 수 있다. 바꾸어 말하면, 본 개시내용에 따른 과립은 마손성이지 않다.

[0197] 8. 용해 시간. 200 rpm으로 회전하는 자석 교반기, 45 mm bar, 250 mL 톨 비커를 사용하여 20°C에서 150 mL의 탈염수 중에 침지된 5 g의 분말을 용해시키는 데 필요한 시간을 측정하여 시험 부형제의 용해 시간을 결정하였다. MG4 만니톨 과립에 대해 수득된 용해 시간은 30초였다.

[0198] C. 직접 압축 시험

[0199] MG1, MG2, 및 MG3 만니톨 과립을 먼저 KORSCH XP1 단일 펀치 프레스에서의 이들의 압축 거동에 대해 시험하였다. 라미네이션에 대한 만니톨 과립의 내성을 시험하기 위해 극심한 압축 조건을 선택하였다(불록한 정제, 분당 60개의 정제의 압축 속도).

[0200] 다음 분체상 조성물을 제조하였다: 98.8 중량%의 만니톨 및 1.2 중량%의 마그네슘 스테아레이트(Vegetal 마그네슘 스테아레이트, WIGA PHARMA GMBH)를 분당 대략 49회의 회전으로 설정된 외사이클로이드 혼합기(TURBULA T2C, Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, 스위스 바젤 CH-4005 소재) 내에서 10분 동안 혼합하였다.

- [0201] 9 mm의 곡률 반경을 갖는 10 mm의 직경 및 400 mg의 중량을 갖는 블록한 정제를 형성하기 위해 분말을 증가하는 압축력을 사용하여 압축하였다.
- [0202] 정제의 경도는 경도 시험기(PHARMATRON DT 50 503.0064)를 사용하여 측정하였다.
- [0203] 결과는 도 5에 제시되어 있다.
- [0204] 극심한 압축 조건에도 불구하고, 라미네이션은 관찰되지 않았다. 300 N 초과 및 심지어 350 N 초과의 높은 경도를 수득하였다. 3개의 배치가 유사한 압축 거동을 갖는다는 점도 유의할 가치가 있다: 본 발명에 따른 공정은 강건하고 재현 가능하며, 배치마다 유사한 분말을 생산한다.
- [0205] 이어서, 만니톨 과립을 산업용 회전식 프레스에서의 압축을 시뮬레이션하는 단일 펀치 개발 프레스를 사용하여 이들의 압축 거동에 대해 시험하고, 상업용 및/또는 종래 기술의 만니톨 분말과 비교하였다.
- [0206] 정제는 사용된 프레스를 제외하고 이전의 시험에서와 동일한 방식으로 제조하였다.
- [0207] 사용된 프레스는 STYLCAM® 표준 프로파일을 사용하여 ANALIS 소프트웨어로 제어되는, 산업용 회전식 프레스(STYLCAM® 200R, MEDEL PHARM)에서의 압축을 시뮬레이션하는 단일 펀치 개발 프레스였다. 이러한 프레스는 이롭게는 산업용 회전식 프레스의 작동을 시뮬레이션할 수 있도록 만든다. 2개의 일련의 시험을 수행하였다: 첫 번째에서는, 프레스를 분당 25개의 정제의 속도로 설정하였다. 제2 시험에서는, 프레스를 분당 40개의 정제의 속도로 설정하였다. 이러한 후자의 속도는 시간당 250,000개의 정제의 산업용 생산 속도에 해당한다.
- [0208] 정제의 경도는 경도 시험기(PHARMATRON DT 50 503.0064)를 사용하여 측정하였다.
- [0209] 결과는 도 6 및 도 7에 나타나 있다.
- [0210] 시험된 2개의 속도에서, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 라미네이팅되지 않았던 반면, PARTECK® M200 및 PEARLITOL® 200 SD는 10 내지 11 kN 후에 라미네이팅되었다. 따라서, 최대 약 250 N의 최고 경도(16 kN Fc에서)가 개시된 만니톨 과립으로 달성될 수 있다.
- [0211] 상호 보완적인 압축 시험을 유효 약학적 성분을 함유하는 정제에서 수행하였다(결과는 본원에 나타내지 않음): 동일한 추세가 관찰되었으며, 즉, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 라미네이팅되지 않았다.
- [0212] 이러한 방식으로, 개시된 만니톨 과립은 산업용 정제 생산과 상용성인 높은 생산 속도에서 높은 경도의 정제를 생산할 수 있도록 한다. 라미네이션에 대한 이들의 내성은 정제 내 비-압축용 성분(전형적으로 유효 성분)의 양을 증가시키고/시키거나 정제 크기를 줄일 수 있도록 만든다. 이는 특히 연하 어려움을 갖는 사람, 예컨대 소아, 노인, 및/또는 연하장애를 앓는 개체에서 치료적 순응도를 개선하는 데 이롭다.
- [0213] 분당 25개의 정제의 속도로 제조된 정제의 봉해 속도는 유럽 약전 7.1, 04/2011:20901, "2.9.1. 정제 및 캡슐의 붕괴"에 따른 방법을 사용하여 평가하였다. 이러한 봉해 시간은 평균 407초(최소 398초 및 최대 418초)이고, 표준 "즉시 방출" 정제에서 일반적으로 허용 가능한 15분 한계보다 훨씬 아래이다.
- [0214] 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 산업용 정제 생산에 의도된 압축 부형제에 필요한 품질을 갖는다. 이들은 다이에 적절히 충전되도록 하며, 즉, 정확한 양의 분말이 균일하고 재현 가능하게 충전되고, 직접 압축에 사용된 장비에서 적절하게 흐른다. 이들은 화학적으로 그리고 물리적으로 안정하다. 이들은 충분히 응집성이어서 이들이 수송되도록 하거나 혼합물의 제조를 허용한다. 이들은 분말의 다른 성분의 생체적합성을 방해하지 않고, 특히 물과 접촉하여 적절하게 용해되는 정제를 수득할 수 있도록 만든다. 이들은 조성물의 성분들이 균질하게 혼합되도록 하고 양호한 흡수능을 갖는다. 이들은 정제의 제형이 정제가 섭취되도록 의도될 때 필요한 허용 가능한 질감 및 맛을 갖도록 한다. 이들은 상업적 표준에 부가되는 포장 및 수송 비용을 발생하며, 즉, 수송되는 분말의 중량과 이러한 중량을 포장하는 데 필요한 파괴 사이의 비가 양호하다.
- [0215] 이어서, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립을 구강내분해성 정제의 제조에 사용하였다.
- [0216] 다음의 분체상 조성물을 제조하였다: 90.3 중량%의 만니톨 과립, 0.5 중량%의 멜라토닌(유효 성분), 8 중량%의 크로스포비돈(가교된 PVP)(KOLLIDON® CL), 및 1.2 중량%의 마그네슘 스테아레이트(Vegetal 마그네슘 스테아레이트, WIGA PHARMA GMBH). 만니톨 과립과 멜라토닌과 크로스포비돈을 분당 대략 49회 회전(rpm)으로 설정된 외 사이클로이드 혼합기(TURBULA T2C, Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, 스위스 바젤 CH-4005 소재) 내에서 5분 동안 혼합하였다. 이어서, 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 더 교반하였다.
- [0217] 분말을 압축하여 10 mm의 직경(BEVEL EDGE D10 최상부 및 최저부 펀치 기준 2010060-5-1, 다이 기준 2010060-

1), 약 380 mg의 중량, 및 약 75 N의 경도를 갖는 베벨 정제(beveled tablet)를 생산하였다. 10%의 사전 압축을 가하였다.

[0218] 사용된 프레스는 KORSCH XL 400 표준 프로파일을 사용하여 ANALIS 소프트웨어로 제어되는, 산업용 회전식 프레스(STYLCAM® 200R, MEDEL'PHARM)에서의 압축을 시뮬레이션하는 단일 펀치 개발 프레스였다. 프레스는 시간당 71,400개의 정제의 산업적 생산량에 해당하는 분당 20개의 정제의 속도로 설정하였다.

[0219] 수득되는 정제의 봉해 속도를 시험관내 및 생체내에서 평가하였다.

[0220] 정제의 시험관내 봉해 속도는 유럽 약전 7.1, 04/2011:20901, "2.9.1. 정제 및 캡슐의 붕괴"를 준수하는 방법을 사용하여 평가하였다.

[0221] 사전 압축력이 가해지지 않았을 때, 수득된 용해 시간은 생체내에서 30초이고, 시험관내에서는 10초였다. 1.45 kN의 사전 압축력이 가해졌을 때, 이는 생체내에서 35초이고, 시험관내에서는 10초였다. 이들 용해 시간은 구강내분해성 정제에 탁월하다.

[0222] 따라서, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 표준 정제에서 뿐만 아니라 다른 정제, 특히 적어도 하나의 봉해제, 바람직하게는 (초)봉해제와 조합하여 사용할 때, 예를 들어 구강내분해성 정제에서 압축 부형제로 사용될 수 있다.

[0223] **D. 다른 적용에서 본 개시내용에 따른 과립의 용도**

[0224] 본 개시내용의 만니톨 과립은 PEARLITOL® 200SD를 사용하여 수득되는 것보다 더 낮은 정전하, 양호한 유동성을 갖고, 마손성이지 않아서(섹션 B.), 이를 예를 들어 캡슐, 사쇄, 및 로그용 용기 충전제로서 사용하거나 연속 분말 혼합 및 투여 단계가 필요한 연속 공정에서 사용하기 위한 탁월한 후보자로 만든다. 또한, 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 기본 좋은 약간의 단맛 및 양호한 용해 프로파일을 갖는다. 이들 특성은 섭취되는 분말이 구강과 직접 접촉하는 사쇄 또는 로그에 사용할 때 특히 필요한 것이다. 본 개시내용에 따른 만니톨 과립은 또한 습식 또는 건식 과립화에 사용하기에 적합하다.

[0225] 이들 적용에서 본 발명에 따른 과립의 잠재성을 확인하기 위해, 다음 시험을 수행하였다.

[0226] **1. 캡슐 충전용 용도**

[0227] 본 개시내용에 따른 만니톨 과립을 캡슐 충전용 충전제로서 시험하였다. 충전제로 사용된 분체상 조성물은 15 중량%의 유효 성분(프로파놀롤), 64 중량%의 만니톨 과립, 20 중량%의 부분 호화 전분(LYCATAB® C, ROQUETTE), 및 1 중량%의 마그네슘 스테아레이트로 구성되었다. 조성물을 다음과 같이 제조하였다: 유효 성분과 만니톨 과립과 LYCATAB® C의 1 mm 체질 후, 40 rpm에서 10분 동안 혼합하고(T2F, TURBULA), 355 µm의 체질 후에 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고, 40 rpm에서 1분 동안 혼합하였다. 캡슐 충전에 사용된 파라미터는 하기였다: FlexaLAB MG2 장비(MG AMERICA); 분말층 두께 25 mm; 투여 챔버 충전 높이 13.5 mm; 압축 설정 1 mm; 생산 속도 1시간당 1000개의 캡슐; 캡슐 크기: 크기 1(Capsugel®, Lonza); 충전 중량 270 mg; 샘플링 간격 10분. 캡슐 중량 및 봉해 시간을 각각의 샘플링 시 측정하였다. 캡슐 봉해 시간은 37°C에서 탈염수 중의 봉해 시험기(PTZ AUTO 3, 약학적 시험)에서 결정하였다.

[0228] 캡슐 중량은 경시적으로 일정하였고(350.38 ± 1.30 mg), 봉해 시간도 그러하였다(5.88 ± 1.11 분). 이들 결과는 본 개시내용에 따른 만니톨 과립이 캡슐 충전용 충전제로서 사용하기에 적합함을 확인시켜 준다.

[0229] **2. 습식 과립화에서의 용도**

[0230] 이어서, 만니톨 과립을 습식 과립화(고전단 과립화)에서의 용도에 대해 시험하였다. 과립화되는 분체상 조성물은 다음과 같다: 15 중량%의 프로파놀롤(유효 성분), 62 중량%의 만니톨 과립, 3 중량%의 사전호화 옥수수 전분(LYCATAB® PGS, ROQUETTE), 20 중량%의 추가 백색 옥수수 전분. 과립화를 위해, 20%의 물을 사용하였으며, 이 백분율은 분체상 조성물의 중량에 대한 물의 중량으로 표시된다. 과립화를 다음과 같이 수행하였다:

[0231] - 고전단 과립화기(Diosna) 내에서 건조 혼합: 710 µm로 체질된 300 g의 분체상 조성물, 혼합 패들 속도 250 rpm, 180초 동안.

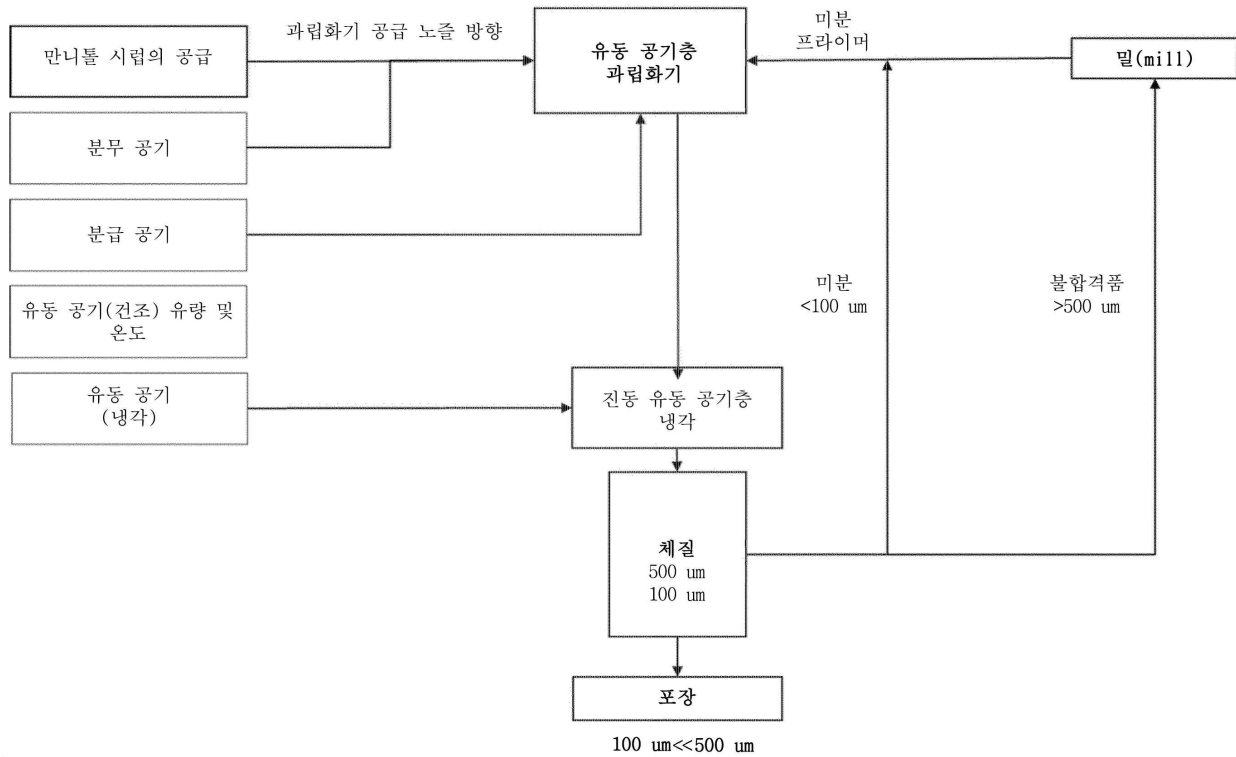
[0232] - 과립화기에 물 첨가: Schlick 분무 노즐, 60 g의 물, 유량 약 20 g/분, 3분 동안, 혼합 패들 속도 500 rpm, 크럼블러 속도(crumbler speed) 1800 rpm.

[0233] - 과립화: 혼합 패들 속도 500 rpm, 크럼블러 속도 1800 rpm, 3분.

- [0234] - 원뿔형 밀 내에서 습식 분쇄(Quadro® Comil®): 교정 그리드 6350 μm , 메쉬 유형: 정사각형, 로터 유형: 정사각형, 회전 속도 1000 rpm.
- [0235] - 고온 공기 오븐 내에서 건조: 60°C에서 밤새.
- [0236] 원뿔형 밀 내에서 건식 분쇄(Quadro® Comil®): 교정 그리드 1016 μm , 메쉬 유형: 줄 모양(rasp), 로터 유형: 정사각형, 회전 속도 1000 rpm.
- [0237] 수득된 과립화 생성물을 입자 크기(섹션 B.4.에 따른 방법), 충전 밀도, 통기 밀도, 및 수분 함량에 대해 측정하였다.
- [0238] 과립화된 생성물은 약 200 μm 의 부피 D50을 갖는 균일한 입자 크기를 가졌다. 대조적으로, 과립화 전 분체상 조성물은 이중모달 분포를 가졌다. 통기 밀도는 680 g/L이고, 충전 밀도는 780 g/L였다. 밀도 값으로부터 계산된 카르 지수(Carr index) 및 하우스너 지수(Hausner index)는 각각 12.59 및 1.14이었으며, 이는 수득된 과립화 생성물의 양호한 유동성을 나타낸다. 이들 결과는 본 개시내용에 따른 과립이 습식 과립화에서 충전제로 사용하기에 적합함을 나타낸다.
- [0239] **3. 건식 과립화에서의 용도**
- [0240] 이어서, 만니톨 과립을 건식 과립화("슬러깅")에서의 용도에 대해 시험하였다. 과립화되는 분체상 조성물은 다음과 같다: 15 중량%의 프로파놀롤(유효 성분), 54 중량%의 만니톨 과립, 30 중량%의 미세결정질 셀룰로스(MICROCEL® 102SD, ROQUETTE), 1 중량%의 마그네슘 스테아레이트. 조성물을 다음과 같이 제조하였다: 710 μm 의 체를 통과시킨 후, 프로파놀롤과 만니톨 과립과 미세결정질 셀룰로스를 40 rpm에서 10분 동안 혼합하고(T2F, TURBULA), 355 μm 체질 후 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고, 40 rpm에서 1분 동안 혼합하였다. 이어서, 분체상 조성물을 다음 파라미터를 사용하여 압축하였다: STYL'One Evolution 프레스(MEDELPHARM), 펀치 및 다이: 둥글게 챔퍼링된 EU-B, 16 mm(Natoli), 프레스 속도 25 rpm(Fette P2090 Euro B 54000개의 정제/시간), 압축력 약 17 kN, 정제 중량 1 g. 수득된 정제의 경도를 듀로미터(ST50, SOTAX)를 사용하여 측정하였고, 약 115 N이었다. 수득된 정제를 분쇄하였다. 건식 분쇄 파라미터는 다음과 같다: 교정 그리드 1016 μm , 메쉬 유형: 줄 모양, 로터 유형: 정사각형, 회전 속도 3000 rpm.
- [0241] 수득된 과립화 생성물을 입자 크기(섹션 B.4.에 따른 방법), 충전 밀도, 및 통기 밀도에 대해 측정하였다. 과립화된 생성물은 약 130 μm 의 부피 D50을 갖는 상대적으로 균일한 입자 크기를 가졌다. 통기 밀도는 610 g/L이고, 충전 밀도는 780 g/L였다. 밀도 값으로부터 계산된 카르 지수 및 하우스너 지수는 각각 21.97 및 1.28이었으며, 이는 수득된 과립화 생성물의 유동성이 합격 수준임을 나타낸다. 이들 결과는, 개시된 과립이 건식 과립화에서 충전제로서 사용하기에 적합함을 나타내며, 이 경우 공정 파라미터는 아직 최적화될 수 있다.

도면

도면1

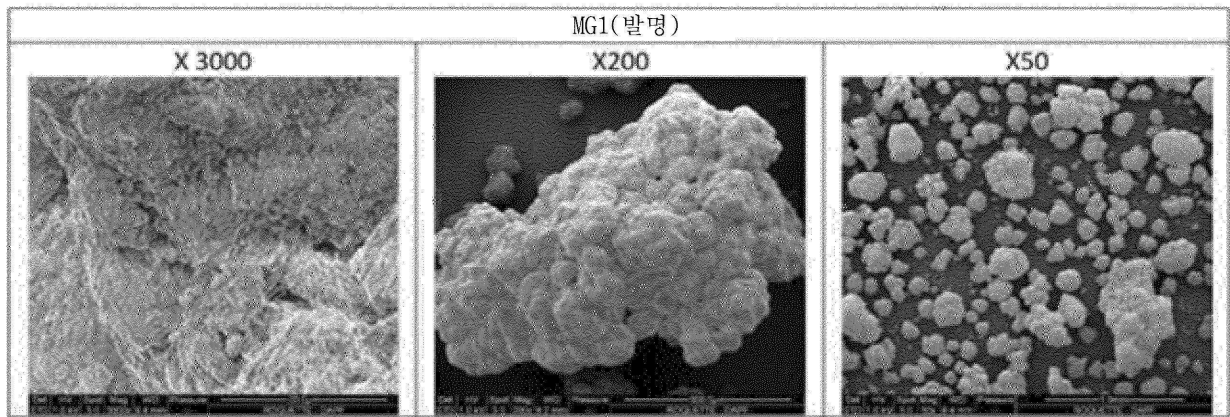


도면2

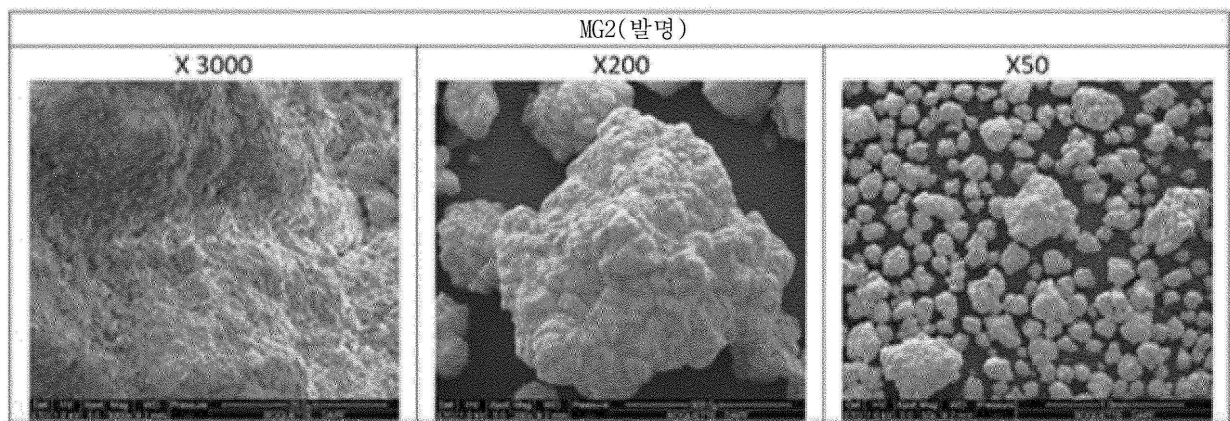
만니톨	통기 밀도 (Aerated density)	탭 밀도 (Tapped density)	압축성	유동도	결정질 형태	비표면
MG1	633 g/L	758 g/L	16,46	6초	100% β	1,3 m ² /g
MG2	617 g/L	746 g/L	17,28	7초	100% β	1,4 m ² /g
MG3	629 g/L	746 g/L	15,72	6초	100% β	1,5 m ² /g
PEARLITOL® 200SD	515 g/L	658 g/L	21,65	5초	40-60% β	1-1,2 m ² /g
PARTECK® M200	521 g/L	641 g/L	18,75	5초	100% β	1,40-3,70 m ² /g

만니톨	수 Dx(10)	수 Dx(50)	수 Dx(90)	수 Dx(10)	수 Dx(50)	수 Dx(90)	평균 직경 (D4:3)
MG1	68 μm	98 μm	158 μm	93 μm	161 μm	356 μm	199 μm
MG2	67 μm	94 μm	151 μm	91 μm	156 μm	343 μm	194 μm
MG3	68 μm	97 μm	158 μm	89 μm	152 μm	334 μm	190 μm
PEARLITOL® 200SD	12 μm	17 μm	100 μm	99 μm	162 μm	259 μm	171 μm
PARTECK® M200	16 μm	27 μm	93 μm	83 μm	177 μm	381 μm	227 μm

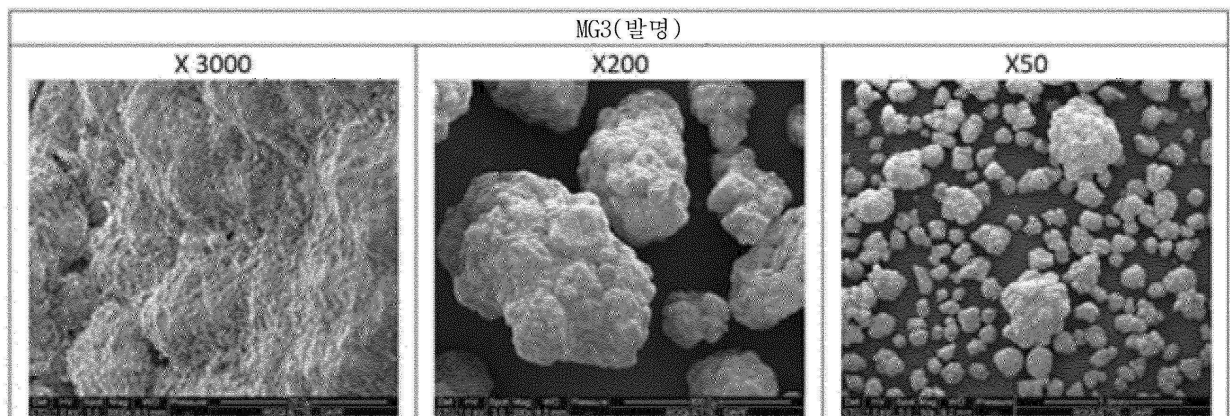
도면3a



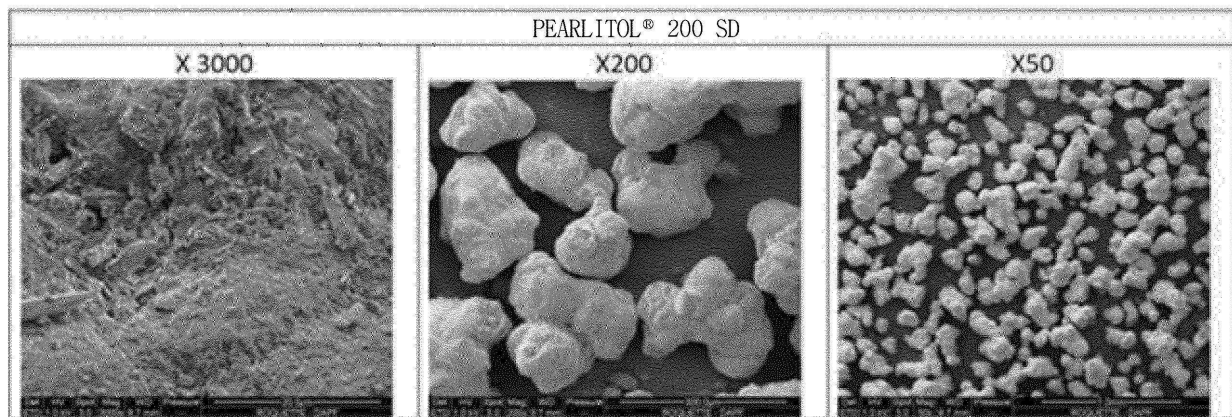
도면3b



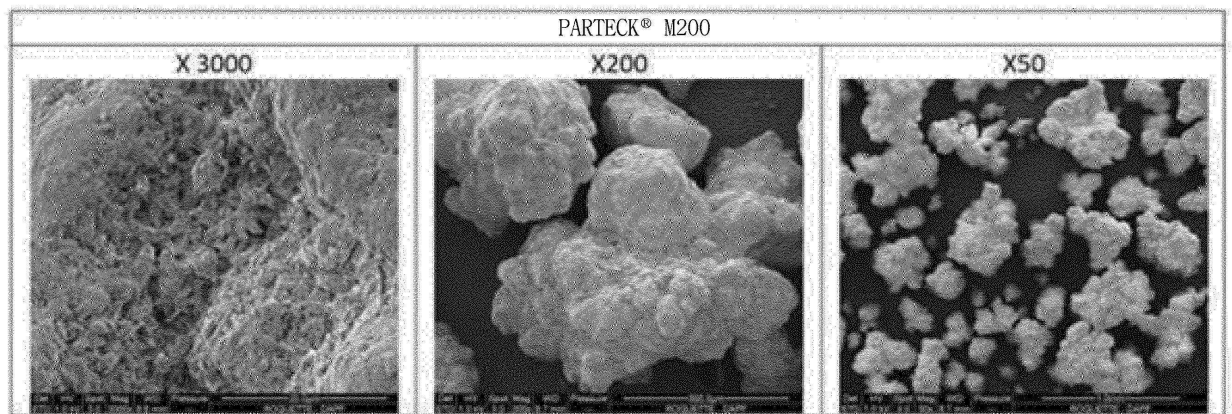
도면3c



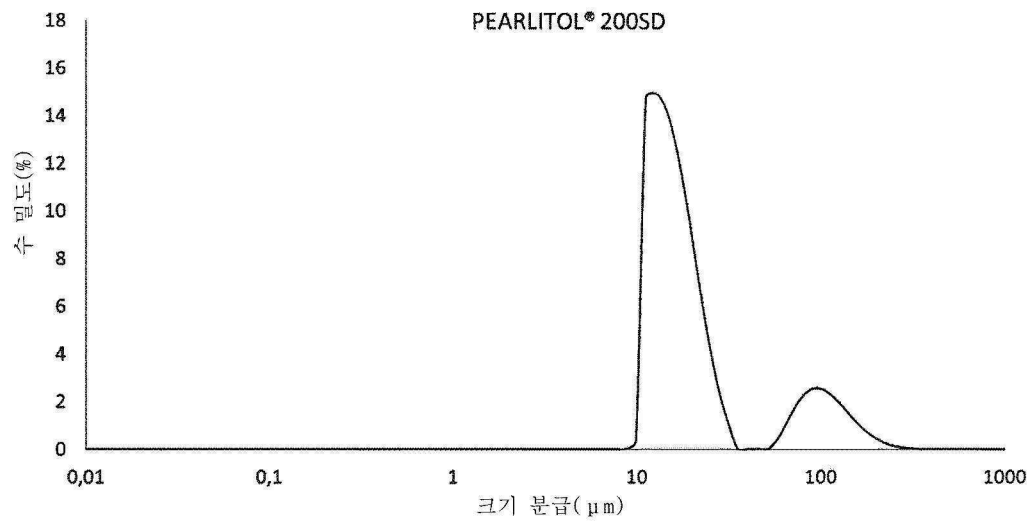
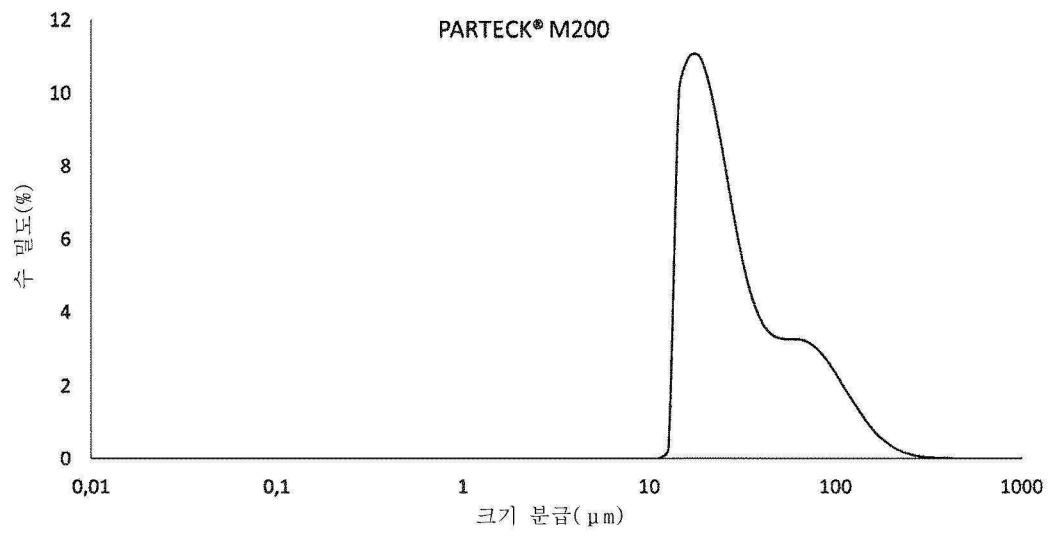
도면3d



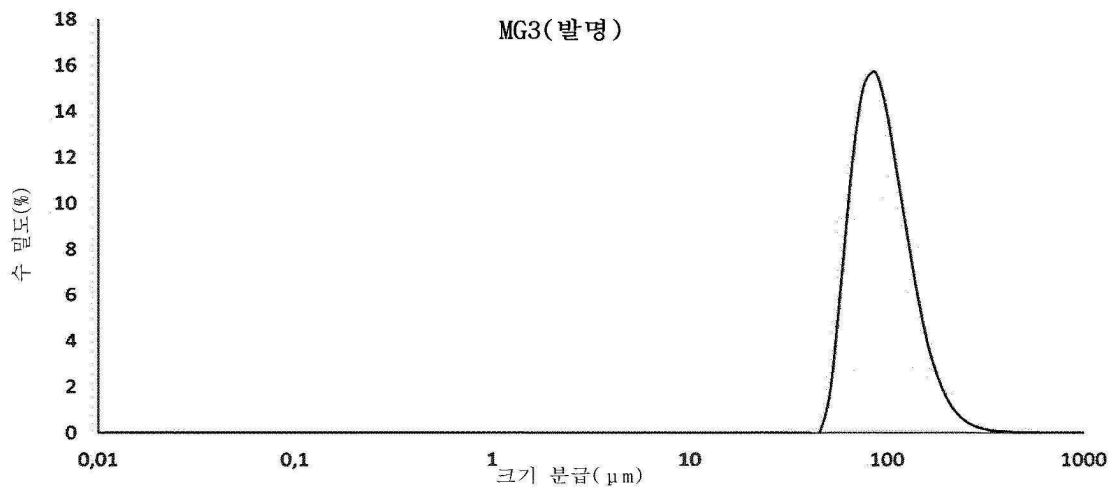
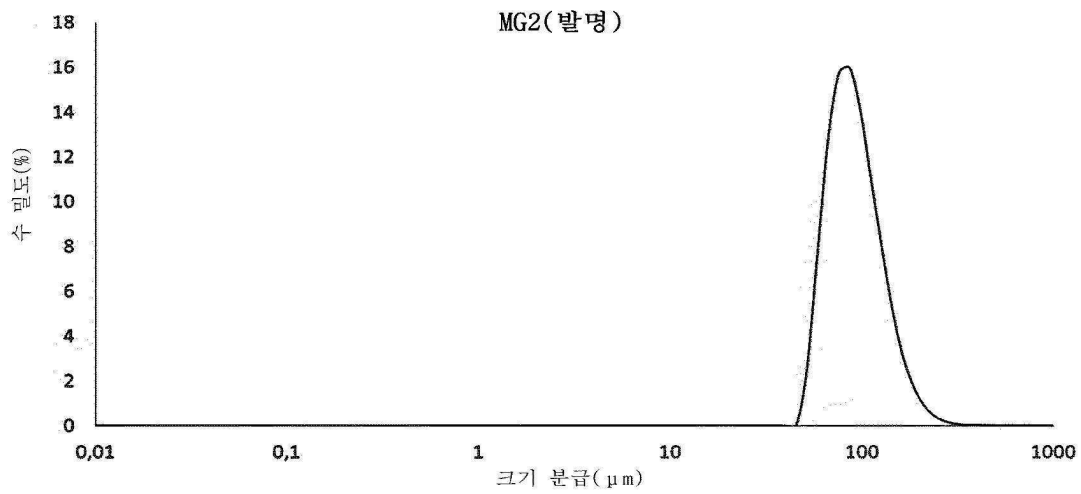
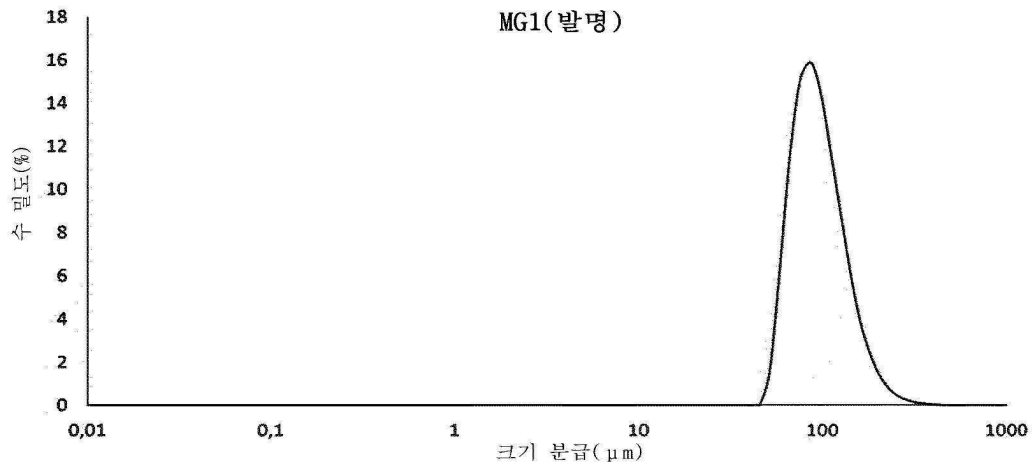
도면3e



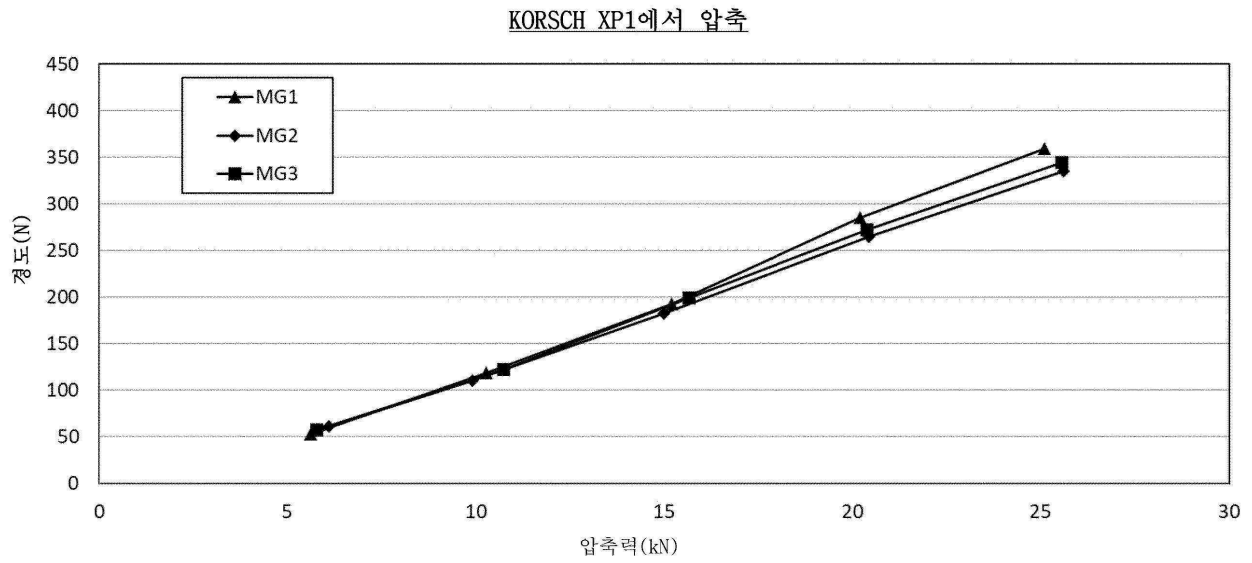
도면4a



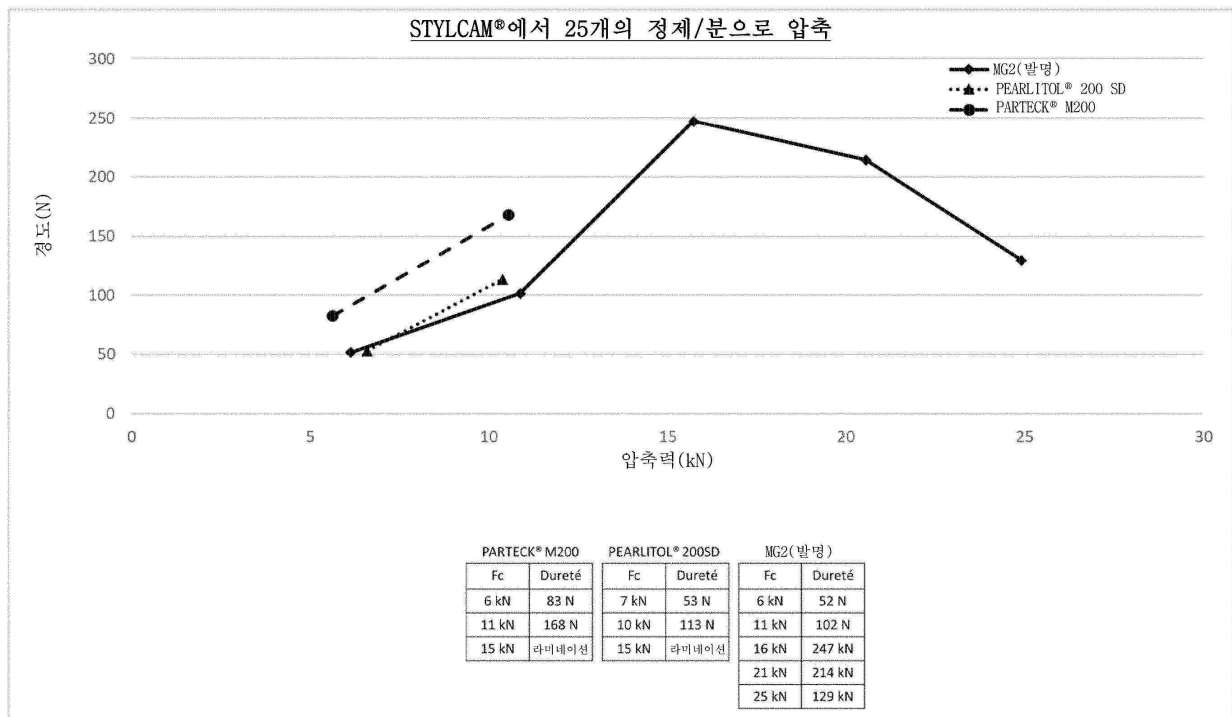
도면4b



도면5



도면6



도면7

