

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
17 août 2023 (17.08.2023)



(10) Numéro de publication internationale
WO 2023/151868 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)

Merville, 59660 Haverskerque (FR). **TARLIER, Nicolas** ;
Rue de la Haute Loge, 62136 Lestrem (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2023/025057

(74) Mandataire : **PLASSERAUD IP** ; 66 rue de la Chaussée
d'Antin, 75440 Paris Cedex 09 (FR).

(22) Date de dépôt international :
08 février 2023 (08.02.2023)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : 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, LA, 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, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
2201119 08 février 2022 (08.02.2022) FR
2211326 28 octobre 2022 (28.10.2022) FR

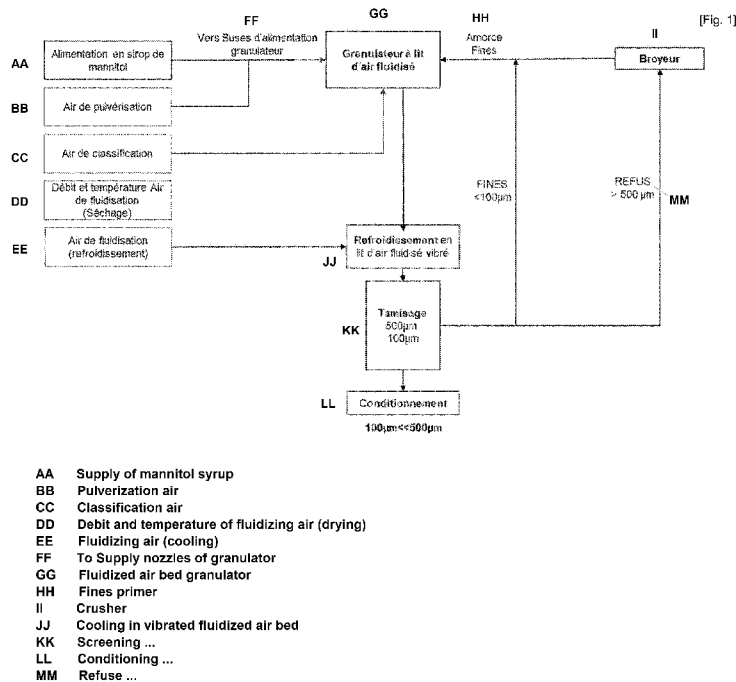
(71) Déposant : **ROQUETTE FRERES** [FR/FR] ; 1 rue de la
Haute Loge, 62136 Lestrem (FR).

(72) Inventeurs : **BOIT, Baptiste** ; Rue de Béthune, 59253 La
Gorgue (FR). **SALOME, Antoine** ; Rue Jules Ferry, 62138
Billy Berclau (FR). **BUQUET, Fabrice** ; Rue de la Haute
Loge, 62136 Lestrem (FR). **LEFEVRE, Philippe** ; Rue de

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, CV, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,

(54) Title: DIRECTLY COMPRESSIBLE MANNITOL GRANULES

(54) Titre : GRANULES DE MANNITOL DIRECTEMENT COMPRIMABLES



(57) Abstract: The invention relates to compressible mannitol granules and to a process for the preparation thereof. The invention also relates to their use for the preparation of tablets, in particular by direct compression.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à des granules de mannitol comprimables, ainsi qu'à un procédé pour leur préparation. L'invention se rapporte également à leur utilisation pour la préparation de comprimés, en particulier par compression directe.

[Suite sur la page suivante]

TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, 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, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

Description

Titre : Granules de mannitol directement comprisable

Domaine technique

[0001] L'invention se rapporte à des granules de mannitol comprimbables, ainsi qu'à
5 un procédé pour leur préparation. L'invention se rapporte également à leur utilisation pour la préparation de comprimés, en particulier par compression directe.

Arrière-plan technologique

[0002] Les techniques de compression directe permettent la fabrication de comprimés contenant des quantités précises d'ingrédients actifs, à vitesse rapide,
10 et à coût relativement faible. Cette technologie consiste à compresser fortement une composition pulvérulente dans une matrice à l'aide de deux poinçons, de façon à lui donner la forme d'un comprimé. La forte pression appliquée provoque une agrégation des particules de la poudre et produit un comprimé solide.

[0003] Ces compositions pulvérulentes comprennent typiquement des excipients
15 et des ingrédients actifs d'intérêt, par exemple pharmaceutique, vétérinaire, cosmétique, alimentaire, nutraceutique, chimique ou agrochimique.

[0004] Les excipients les plus couramment rencontrés en compression directe sont les diluants, également appelés « excipients de compression directe » dans ce cas, les lubrifiants, les (super-)désintégrants, les agents d'écoulement, les agents
20 stabilisateurs de pH, les colorants, les arômes, les surfactants.

[0005] Afin d'être apte à former des comprimés, la composition pulvérulente à comprimer comprend toujours au minimum, un excipient de compression directe et un lubrifiant. Les excipients de compression directe sont les composés majoritaires des comprimés et sont responsables des propriétés de comprimabilité et
25 d'écoulement de la poudre. Les plus couramment utilisés sont la cellulose microcristalline et le lactose. Le lubrifiant lui, permet l'éjection des matrices des comprimés néoformés. Sur certaines presses à comprimer, le lubrifiant n'est pas mélangé aux autres poudres mais pulvérisé directement sur les parois à lubrifier. Il limite le stress induit par l'éjection et permet donc de préserver l'intégrité des

comprimés. Le plus utilisé est le stéarate de magnésium, suivi du stéarate de calcium et du stéaryl fumarate de sodium.

- [0006] L'excipient de compression directe devrait permettre l'obtention de comprimés de dureté suffisante, notamment afin de garantir leur intégrité au cours du temps, et notamment lors des diverses manipulations, stockages et transports. Cette dureté peut être augmentée en augmentant la force de compression appliquée à la poudre à comprimer. Plus la force de compression (F_c) est élevée, plus le comprimé obtenu sera dense et dur. Lors de l'emploi d'une poudre de mannitol comme excipient de compression directe, l'utilisation de hautes forces de compression dans le but d'obtenir des comprimés de dureté élevée a cependant ses limites : il existe en effet une F_c limite à partir de laquelle on voit apparaître des phénomènes de clivage des comprimés. Le clivage (comprenant le décalottage et le laminage) se présente sous la forme d'une fracturation horizontale des comprimés, soit en leur milieu soit au début d'une des deux parties bombées.
- [0007] Sur le marché des mannitols pour compression directe, c'est aujourd'hui le PARTECK® M200 (MERCK) qui permet d'obtenir les duretés les plus élevées. Cependant, comme expliqué ci-dessus, des phénomènes de clivage apparaissent en augmentant les F_c appliquées au PARTECK® M200, si bien que certaines duretés ne peuvent être atteintes. Il serait avantageux de bénéficier d'une poudre de mannitol qui permette d'obtenir des comprimés de dureté encore plus élevée. Cela permettrait par exemple de pouvoir augmenter la quantité de matières non comprimables dans la formulation du comprimé. Il serait également avantageux de bénéficier d'une poudre de mannitol qui ne clive pas facilement, afin de donner davantage de liberté quant aux paramètres de compression employés, et notamment d'éviter l'étape de pré-compression, impossible à réaliser lorsque la presse à comprimer n'en est pas équipée. La non-sensibilité au clivage permet aussi de s'affranchir de la forme cylindrique et de développer des comprimés bombés plus faciles à avaler – notamment pour les patients qui ont des traitements à long terme – ou des comprimés avec des formes attractives (telles que soleil, étoile) dans les domaines de la pédiatrie et du nutraceutique. Ceci permet également d'accélérer la cadence des presses à comprimés et donc la productivité.

Objectifs de l'invention

[0008] La présente invention a ainsi pour objectif de fournir une poudre de mannitol ayant un comportement à la compression amélioré, notamment dans des conditions de compression compatibles avec une production industrielle de comprimés.

5 [0009] La présente invention en particulier pour objectif de fournir une poudre de mannitol permettant de fabriquer des comprimés de dureté élevée, et/ou qui ne clive pas facilement.

[0010] La présente invention a pour objectif de répondre aux problèmes susmentionnés en proposant un excipient de mannitol qui possède par ailleurs les autres propriétés requises pour un excipient de compression directe, par exemple
10 en termes de granulométrie, d'écoulement ou de dissolution.

Présentation de l'invention

[0011] Les inventeurs ont réussi à développer des granules de mannitol qui présentent un comportement à la compression tout à fait unique.

[0012] Ces granules de mannitol microcristallin, sont caractérisés en ce que :

- 15 - le mannitol présente une teneur en forme cristalline β supérieure ou égale à 90% ;
- ils présentent un diamètre moyen arithmétique en volume $D(4;3)$ supérieur ou égal à 90 μm et inférieur ou égal à 400 μm ;
- ils présentent une densité aérée supérieure ou égale à 600 g/L ;
- ils présentent une surface spécifique supérieure ou égale à 0,50 m^2/g .

20 [0013] Comme il apparait des exemples ci-après, à des vitesses de compression compatibles avec une production industrielle de comprimés, ces granules de mannitol ne clivent pas, même en appliquant des forces de compression (F_c) extrêmes, de 25 kN. A l'inverse, le PARTECK® M200 et le PEARLITOL® SD clivent après 10 kN.

25 [0014] Ainsi, il a été possible d'obtenir des comprimés ayant une dureté d'environ 250 N avec les granules de mannitol de la présente description, alors qu'avec le PARTECK® M200 la dureté maximale était de 168 N (cf. Figure 6). En effet, même si le PARTECK® M200 présente une comprimabilité supérieure jusqu'à environ 10 kN de F_c , ce dernier clive néanmoins à des F_c supérieures. Ce sont donc
30 finalement les granules de mannitol de la présente description qui permettent d'obtenir les duretés les plus élevées, grâce à sa résistance aux hautes F_c .

[0015] Les granules de mannitol selon la présente description présentent un diamètre moyen arithmétique en volume $D(4;3)$ adapté à une utilisation en compression directe de 60 à 400 μm . Les inventeurs ont même réussi à obtenir des granules dans la gamme de 100-200 μm , ce qui les rend particulièrement adaptés à la plupart des usages pharmaceutiques. En effet, pour garantir le mélange homogène du mannitol avec les actifs éventuellement présents, on recommande que le mannitol et l'actif aient la même granulométrie. Or, la plupart des actifs pharmaceutiques présentent une granulométrie de 100-200 μm .

[0016] Les granules de mannitol selon la présente description présentent une charge électrostatique inférieure à celle obtenue avec le PEARLITOL® 200SD, un bon écoulement et présentent une faible friabilité, de préférence ne sont pas friables (Exemples, section B.), ce qui en fait un excellent candidat pour une utilisation pour le remplissage de contenant, par exemple de gélules, de sachets, et de bâchettes (les bâchettes sont des sachets unidose de forme longitudinale, le plus souvent tubulaire, couramment désignés sous le terme anglais « stickpacks »), ou encore pour une utilisation dans les procédés continus, qui nécessitent des étapes de mélange et de dosage de poudre en continu. De plus, les granules de mannitol selon la présente description ont un goût agréable, légèrement sucré, et possèdent un bon profil de dissolution. Ces qualités sont particulièrement recherchées pour une utilisation dans des sachets ou des bâchettes, où la poudre à ingérer se retrouve en contact direct avec la cavité buccale.

[0017] Les granules de mannitol selon la présente description peuvent être utilisés comme excipient de compression dans des comprimés standards aussi bien que dans des comprimés autres, par exemple dans les comprimés orodispersibles, typiquement en combinaison avec au moins un (super-)désintégrant (Exemples, section C.).

[0018] Les granules de mannitol selon la présente description présentent par ailleurs des propriétés très intéressantes pour une utilisation comme agent de charge en granulation humide ou sèche (Exemples, section D.).

[0019] Ces granules de mannitol peuvent être obtenus par un procédé continu de granulation par pulvérisation en lit d'air fluidisé d'une solution de mannitol, dans lequel :

- la température du lit du granulateur est supérieure ou égale à 30°C et inférieure ou égale à 70°C ; et,
- une fraction du mannitol est recyclée.

[0020] Ce procédé permet d'obtenir une très bonne résistance mécanique des particules. Sa productivité est bonne, et l'on observe peu de variabilité pour les propriétés finales par rapport à d'autres procédés, notamment par rapport à ceux effectués en mode batch.

[0021] En plus de permettre d'obtenir des granules de mannitol ayant une comprimabilité améliorée, le procédé de l'invention peut permettre l'obtention de poudres pauvres en fines (cf. Figure 4B). Une hypothèse est que cela permet d'obtenir un avantage supplémentaire qui est que les granules de mannitol présentent un comportement homogène d'un lot à l'autre. Un pourcentage de fines exprimé en poids sera perçu comme faible, mais la réalité de la quantité de fines en nombre est totalement différente. Or ces fines peuvent générer de nombreux problèmes en compression : absence d'écoulement, non homogénéité, difficulté de lubrification, encrassement de la presse, électricité statique. Une mauvaise maîtrise du taux de fines ou une variation de celle-ci peut donc exercer une influence négative sur le comportement en compression de la poudre de mannitol.

[0022] Un avantage additionnel du procédé de l'invention est donc d'offrir la possibilité de réduire ces fines. En effet, un simple tamisage ne permet pas de remédier à ce problème : le mannitol possède des propriétés d'auto-adhésion, notamment par électricité statique et colmate très rapidement les tamis. De plus, puisqu'une large quantité de fines reste collée sur les plus grosses particules lors du tamisage, ces fines ne sont pas efficacement éliminées. Ainsi, au lieu de les éliminer, on peut éviter leur formation dans le procédé de l'invention ; et ce, tout en garantissant une taille moyenne satisfaisante pour le produit fini.

Résumé de l'invention

[0023] L'invention a ainsi pour premier objet des granules de mannitol microcristallin, caractérisés en ce que :

- ledit mannitol présente une teneur en forme cristalline β supérieure ou égale à 90% ; et,

- ils présentent un diamètre moyen arithmétique en volume $D(4;3)$ supérieur ou égal à 90 μm et inférieur ou égal à 400 μm ; et,
- ils présentent une densité aérée supérieure ou égale à 600 g/L ; et,
- ils présentent une surface spécifique supérieure ou égale à 0,50 m^2/g .

5 **[0024]** De préférence, lesdits granules de mannitol présentent une teneur en forme cristalline β supérieure ou égale à 95%.

[0025] De préférence, lesdits granules de mannitol présentent une densité aérée supérieure ou égale à 610 g/L.

10 **[0026]** De préférence, lesdits granules de mannitol présentent une densité tassée supérieure ou égale à 650 g/L.

[0027] De préférence, lesdits granules de mannitol présentent une surface spécifique supérieure ou égale à 0,60 m^2/g .

[0028] L'invention a aussi pour objet une composition pulvérulente comprenant les granules de mannitol selon la présente description, et au moins un autre ingrédient.

15 **[0029]** L'invention a aussi pour objet un procédé de préparation de comprimés, comprenant la compression directe d'une composition pulvérulente selon la présente description.

20 **[0030]** L'invention a aussi pour objet un comprimé composé de la composition pulvérulente selon la présente description, ou susceptible d'être obtenu par, ou obtenu par le procédé de préparation de comprimés selon l'invention.

25 **[0031]** L'invention a aussi pour objet l'utilisation des granules de mannitol selon la présente description, à titre d'excipient de compression directe, d'agent de charge pour le remplissage de gélules, de sachets ou de bâchettes, et/ou comme agent en charge dans la mise en forme de poudres, par exemple par granulation humide ou sèche.

[0032] L'invention a aussi pour objet un procédé de granulation de mannitol caractérisé en ce qu'il s'agit d'un procédé continu de granulation par pulvérisation en lit d'air fluidisé d'une solution de mannitol, dans lequel :

- la température du lit fluidisé du granulateur est supérieure ou égale à 30°C et

inférieure ou égale à 70°C ; et,

- une fraction du mannitol est recyclée.

[0033] De préférence dans ledit procédé, le taux de recyclage est de 30 à 70% en poids du produit qui est extrait du granulateur. Il est de préférence encore supérieur ou égal à 35% en poids du produit qui est extrait du granulateur.

[0034] De préférence dans ledit procédé, le diamètre moyen arithmétique en volume D(4;3) des particules de mannitol recyclées est supérieur ou égal à 20 µm et inférieur ou égal à 150 µm. Il est de préférence encore supérieur à 25 µm.

[0035] De préférence dans ledit procédé, la solution de mannitol pulvérisée a une matière sèche en poids supérieure ou égale à 20%, et inférieure ou égale à 50%.

Brève description des dessins

[0036] D'autres caractéristiques, détails et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture de la description détaillée ci-après, et à l'analyse des dessins annexés, sur lesquels :

Figure 1

[0037] [Fig. 1] La Figure 1 représente un exemple de diagramme d'un procédé conforme à l'invention.

Figure 2

[0038] [Fig. 2] La Figure 2 est un tableau de caractérisation de poudres de mannitol conformes à l'invention et de poudres de mannitol comparatives.

Figure 3

[0039] [Fig. 3A] [Fig. 3B] [Fig. 3C] [Fig. 3D] [Fig. 3E] Les Figures 3A, 3B, 3C, 3D, et 3E sont des photographies réalisées au microscope électronique à balayage, de poudres de mannitol conformes à l'invention (3A, 3B, 3C) et de poudres de mannitol comparatives (3D, 3E).

Figure 4

[0040] [Fig. 4A] [Fig. 4B] Les Figures 4A et 4B sont des distributions de tailles de particules en nombre de poudres de mannitol conformes à l'invention (4B) et de poudres de mannitol comparatives (4A).

Figure 5

- 5 [0041] [Fig. 5] La Figure 5 représente des courbes de compression de poudres de mannitol conformes à l'invention, obtenues sur la presse mono-poinçon KORSCH XP1.

Figure 6

- 10 [0042] [Fig. 6] La Figure 6 représente des courbes de compression de poudres de mannitol conformes à l'invention et de poudres de mannitol comparatives, les comprimés ayant été préparés à une cadence de 25 comprimés / minute sur presse de développement mono-poinçon qui simule la compression sur presse rotative industrielle (STYLCAM® 200R, MEDEL'PHARM).

Figure 7

- 15 [0043] [Fig. 7] La Figure 7 représente des courbes de compression de poudres de mannitol conformes à l'invention et de poudres de mannitol comparatives, les comprimés ayant été préparés à une cadence de 40 comprimés / minute sur presse de développement mono-poinçon qui simule la compression sur presse rotative industrielle (STYLCAM® 200R, MEDEL'PHARM).

20 Description détaillée de l'invention

[0044] Granules de mannitol

[0045] L'invention porte premièrement sur des granules de mannitol microcristallin, caractérisés en ce que :

- 25 - ledit mannitol présente une teneur en forme cristalline β supérieure ou égale à 90% ; et,
- ils présentent un diamètre moyen arithmétique en volume $D(4;3)$ supérieur ou égal à 90 μm et inférieur ou égal à 400 μm ; et,
- ils présentent une densité aérée supérieure ou égale à 600 g/L ; et,
- ils présentent une surface spécifique supérieure ou égale à 0,50 m^2/g .

[0046] L'expression « granules de mannitol », se réfère classiquement à des particules de mannitol, qui, observées au microscope électronique, à un grossissement par exemple de X100, apparaissent de formes variables, en particulier non sphériques, et de surface irrégulière.

- 5 **[0047]** À un grossissement de X3000, de fines particules de fins cristaux agglomérés sont généralement visibles à la surface des granules de mannitol conformes à la description.

[0048] De préférence, les granules de mannitol selon la présente description présentent un aspect en framboise (voir pour exemple les Figures 3A, 3B et 3C, en
10 particulier au grossissement x200). Par opposition, on constate que les particules du PEARLITOL® 200 SD présenté à la Figure 3D, bien que pouvant également être qualifié de granules de mannitol, ne présentent pas cette forme en framboise, et a une surface plus lisse que les granules de mannitol selon la présente description.

[0049] De préférence, les granules de mannitol selon la présente description
15 présentent peu de porosité, à un grossissement par exemple de X3000.

[0050] L'expression « microcristallin » se réfère typiquement à une structure qui, observée au microscope électronique à un grossissement par exemple de X3000, présente en surface essentiellement des microcristaux et très rarement des cristaux de taille supérieure. Selon la présente description, un microcristal peut être défini
20 comme un cristal dont la somme de la longueur, de la largeur et de l'épaisseur est inférieure à 25 µm. Les microcristaux peuvent présenter des formes très différentes, de formes arrondies à des formes allongées. Les granules selon la présente description présentent une microstructure qui est de préférence « non-filamenteuse ». En d'autres termes, le ratio longueur sur largeur des microcristaux
25 présents à la surface des granules de la présente description est de préférence inférieur à ce qui est observé pour des filaments. En effet, même si des cristaux de formes aiguilles peuvent être présents, ceux-ci sont très largement minoritaires à la surface des granules conformes à la description. En comparaison, le brevet US 6,998,481 B2 présente une photo de granule de texture dite filamenteuse car
30 seuls des microcristaux de forme aiguille sont visibles. Enfin, généralement, les microcristaux des granules de mannitol selon la présente description ne sont pas orientés.

[0051] Au microscope électronique et à un grossissement de X3000, les granules de mannitol selon la présente description se différencient aisément des poudres de mannitol cristallines classiques, composées de macrocristaux bien individualisés, typiquement polyédriques, de surface régulière, d'épaisseur sensiblement constante mais de longueur et de largeur variables, généralement obtenues par simple cristallisation dans l'eau, à partir d'une solution sursaturée en mannitol. Ils se différencient encore des poudres de mannitol obtenues par agglomération d'une poudre composée de macrocristaux de mannitol. Ces granules ne sont pas de structure microcristalline : les cristaux, bien que ne se présentant plus sous forme individualisée, sont encore bien visibles et apparaissent sous la forme d'arêtes vives dans ces granules (des exemples de tels granules sont les GRANUTOL™ F et S, dont les photographies sont visibles dans l'article 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). A noter que le procédé décrit par exemple dans la section Exemple ci-après utilise une poudre de mannitol (PEARLITOL® 160C) composée de macrocristaux. Cependant cette poudre n'est utilisée que comme amorce initiale, en très faibles quantités, et en tout début de procédé. Ainsi, cette structure macrocristalline n'est pas visible dans les granules de mannitol selon la présente description.

[0052] Les granules de mannitol selon la présente description se différencient également des poudres de mannitol obtenues par séchage par atomisation simple-effet (n'employant pas de lit fluidisé) d'une solution de mannitol, dont les particules, bien que composées de mannitol microcristallin, ont une surface très lisse, sont sphériques ou sous la forme de « sphère déformées » et de faible diamètre, généralement compris entre 10 et 50 µm (voir pour exemple Eva M. Littringer et al. "The morphology and various densities of spray dried mannitol". *Powder Technology* 246 (2013) 193-200, et en particulier, la Figure 1 p. 196). Ils se différencient encore des poudres de mannitol obtenues par fusion / extrusion, lesquelles sont formées de particules plus compactes et plus régulières, se présentant sous forme de pavés plus ou moins anguleux, et qui sont constituées de microcristaux généralement orientés.

[0053] Les granules de mannitol conformes à la description peuvent typiquement être obtenus par un procédé de granulation par pulvérisation, un procédé dans lequel on forme des granules de mannitol à partir d'une solution de mannitol. Ainsi, alternativement, ou de façon complémentaire, les granules de mannitol microcristallin selon la présente description peuvent être définis par le fait qu'ils sont
5 granulés, ou qu'ils sont obtenus, ou susceptibles d'être obtenus, par granulation par pulvérisation, en particulier par un procédé de granulation par pulvérisation en lit d'air fluidisé (« fluidized bed spray-granulation » en anglais). Aussi, alternativement ou de façon complémentaire, les granules de mannitol selon la présente description
10 peuvent être définis par le fait qu'ils ne sont pas obtenus par atomisation simple-effet, et/ou par fusion / extrusion, et/ou par agglomération d'une poudre, en particulier composée de macrocristaux, et/ou par granulation sèche.

[0054] Les granules de mannitol selon la présente description sont aussi caractérisés par le fait que le mannitol comprend au moins 90% de forme cristalline β . Le polymorphisme cristallin du mannitol (formes cristallines et proportions) peut
15 être déterminé par l'homme du métier par spectrométrie infrarouge ou par diffraction des rayons X sur poudre, préférentiellement par diffraction des rayons X sur poudre. On peut par exemple procéder selon la méthode telle que décrite dans la section Exemples ci-après. De préférence, les granules de mannitol selon la présente
20 description comprennent au moins 95% de forme cristalline β , de préférence encore au moins 97%, de préférence encore au moins 98%, de préférence encore au moins 99%, de préférence encore 100%. À noter que ces pourcentages en forme cristalline β sont typiquement exprimés en fonction du total représenté par les formes cristallines α , β , et δ .

[0055] Les granules de mannitol selon la présente description sont aussi caractérisés par le fait qu'ils présentent un diamètre moyen arithmétique en volume $D(4;3)$ supérieur ou égal à 90 et inférieur ou égal à 400 μm . Ce diamètre moyen arithmétique en volume $D(4;3)$ est de préférence supérieur ou égal à 100 μm , de
25 préférence supérieur ou égal à 120 μm , de préférence supérieur ou égal à 140 μm ,
30 de préférence supérieur ou égal à 150 μm , de préférence supérieur ou égal à 160 μm , de préférence supérieur ou égal à 170 μm , de préférence supérieur ou égal à 180 μm , voire supérieur ou égal à 190 μm . Il est de préférence inférieur ou égal à

350 μm , de préférence inférieur ou égal à 300 μm , de préférence inférieur ou égal à 250 μm , de préférence inférieur ou égal à 240 μm , de préférence inférieur ou égal à 230 μm , de préférence inférieur ou égal à 220 μm , de préférence inférieur ou égal à 210 μm , voire inférieur ou égal à 200 μm . Il est par exemple égal à environ 190 μm ,
5 ou égal à environ 200 μm . Ce diamètre moyen arithmétique en volume $D(4;3)$ peut en particulier être déterminé par l'homme du métier au moyen d'un granulomètre à diffraction laser en voie sèche, par exemple selon la méthode telle que décrite dans la section Exemples ci-après.

[0056] De préférence, les granules de mannitol conformes à la description
10 présentent une D_{10} en nombre supérieure ou égale à 20 μm , de préférence supérieure ou égale 30 μm , de préférence supérieure ou égale à 40 μm , de préférence supérieure ou égale à 50 μm , de préférence supérieure ou égale à 60 μm . Elle est généralement inférieure ou égale à 150 μm , voire inférieure ou égale à 120 μm , voire inférieure ou égale à 100 μm , voire inférieure ou égale à 80 μm ,
15 voire inférieure ou égale à 70 μm .

[0057] De préférence, les granules de mannitol conformes à la description
présentent une D_{50} en nombre supérieure ou égale à 30 μm , de préférence supérieure ou égale à 50 μm , de préférence supérieure ou égale à 70 μm , de préférence supérieure ou égale à 80 μm , de préférence supérieure ou égale à
20 90 μm . Elle est généralement inférieure ou égale à 200 μm , voire inférieure ou égale à 150 μm , voire inférieure ou égale à 140 μm , voire inférieure ou égale à 130 μm , voire inférieure ou égale à 120 μm , voire inférieure ou égale à 110 μm , voire inférieure ou égale à 100 μm .

[0058] De préférence, les granules de mannitol conformes à la description
25 présentent une D_{90} en nombre supérieure ou égale à 80 μm , de préférence supérieure ou égale à 100 μm , de préférence supérieure ou égale à 110 μm , de préférence supérieure ou égale à 120 μm , de préférence supérieure ou égale à 130 μm , de préférence supérieure ou égale à 140 μm , de préférence supérieure ou égale à 150 μm . Elle est généralement inférieure ou égale à 300 μm , voire inférieure
30 ou égale à 250 μm , voire inférieure ou égale à 200 μm , voire inférieure ou égale à 190 μm , voire inférieure ou égale à 180 μm , voire inférieure ou égale à 170 μm , voire inférieure ou égale à 160 μm .

[0059] De préférence, les granules de mannitol conformes à la description présentent une D10 en volume supérieure ou égale à 50 μm , de préférence supérieure ou égale 60 μm , de préférence supérieure ou égale à 70 μm , de préférence supérieure ou égale à 80 μm . Elle est généralement inférieure ou égale à 200 μm , voire inférieure ou égale à 150 μm , voire inférieure ou égale à 120 μm , voire inférieure ou égale à 110 μm , voire inférieure ou égale à 100 μm .

[0060] De préférence, les granules de mannitol conformes à la description présentent une D50 en volume supérieure ou égale à 100 μm , de préférence supérieure ou égale à 120 μm , de préférence supérieure ou égale à 140 μm , de préférence supérieure ou égale à 150 μm . Elle est généralement inférieure ou égale à 250 μm , voire inférieure ou égale à 200 μm , voire inférieure ou égale à 180 μm , voire inférieure ou égale à 170 μm .

[0061] De préférence, les granules de mannitol conformes à la description présentent une D90 en volume supérieure ou égale à 200 μm , de préférence supérieure ou égale à 250 μm , de préférence supérieure ou égale à 260 μm , de préférence supérieure ou égale à 280 μm , de préférence supérieure ou égale à 300 μm , de préférence supérieure ou égale à 310 μm , de préférence supérieure ou égale à 320 μm , de préférence supérieure ou égale à 330 μm . Elle est généralement inférieure ou égale à 450 μm , voire inférieure ou égale à 400 μm , voire inférieure ou égale à 380 μm , voire inférieure ou égale à 370 μm , voire inférieure ou égale à 360 μm .

[0062] On rappelle que les valeurs de D10, D50 et D90 en nombre sont les tailles pour lesquelles 10%, 50% et 90% respectivement en nombre des particules possède une granulométrie inférieure. Les valeurs de D10, D50 et D90 en volume sont les tailles pour lesquelles 10%, 50% et 90% respectivement en volume des particules possède une granulométrie inférieure.

[0063] Les valeurs de D10, D50 et D90 en nombre ou en volume peuvent en particulier être déterminés par l'homme du métier au moyen d'un granulomètre à diffraction laser en voie sèche, par exemple selon la méthode telle que décrite dans la section Exemples ci-après.

[0064] Les granules de mannitol conformes à la description sont aussi caractérisés par le fait qu'ils ont une densité aérée supérieure ou égale à 600 g/L. De préférence, cette densité aérée est supérieure ou égale à 610 g/L, de préférence supérieure ou égale à 620 g/L. Elle est généralement inférieure ou égale à 750 g/L, voire inférieure ou égale à 700 g/L, voire inférieure ou égale à 650 g/L, voire inférieure ou égale à 640 g/L. Elle est par exemple égale à environ 630 g/L, ou égale à environ 620 g/L.

[0065] Préférentiellement, les granules de mannitol selon la présente description ont par ailleurs une densité tassée supérieure ou égale à 650 g/L, de préférence supérieure ou égale à 700 g/L, de préférence supérieure ou égale à 720 g/L, de préférence supérieure ou égale à 730 g/L, de préférence supérieure ou égale à 740 g/L. Elle est généralement inférieure ou égale à 850 g/L, voire inférieure ou égale à 800 g/L, voire inférieure ou égale à 790 g/L, voire inférieure ou égale à 780 g/L, voire inférieure ou égale à 770 g/L, voire inférieure ou égale à 760 g/L. Elle est par exemple égale à environ 750 g/L, ou égale à environ 760 g/L.

[0066] Cette densité aérée et cette densité tassée peuvent être déterminées par l'homme du métier selon la méthode préconisée par la Pharmacopée Européenne, en particulier conformément à la Méthode 1 : « mesure dans une éprouvette graduée » décrite dans la Pharmacopée Européenne 10.0, 2.9.34.

[0067] Les granules de mannitol conformes à la description ont une surface spécifique supérieure ou égale à 0,50 m²/g, de préférence supérieure ou égale à 0,60 m²/g, de préférence supérieure ou égale à 0,70 m²/g, de préférence supérieure ou égale à 0,75 m²/g, de préférence supérieure ou égale à 0,80 m²/g, de préférence supérieure ou égale à 0,90 m²/g, de préférence supérieure ou égale à 1,00 m²/g, de préférence supérieure ou égale à 1,10 m²/g, de préférence supérieure ou égale à 1,20 m²/g, de préférence supérieure ou égale à 1,30 m²/g. Cette surface spécifique est généralement inférieure ou égale à 3,00 m²/g, voire inférieure ou égale à 2,50 m²/g, voire inférieure ou égale à 2,00 m²/g. elle est par exemple égale à environ 1,30 m²/g, ou égale à environ 1,40 m²/g, ou égale à environ 1,50 m²/g. Cette surface spécifique peut être déterminée par l'homme du métier par la méthode BET, par exemple selon la méthode telle que décrite dans la section Exemple ci-après.

[0068] Les granules de mannitol conformes à la description peuvent aussi être caractérisés en ce qu'il s'agit de mannitol pour compression directe ou de mannitol

« directement compressible ». On parle également classiquement d' « excipient de compression directe ». Les granules de mannitol conformes à la description peuvent ainsi être comprimés directement, c'est-à-dire sans aucun traitement préalable de texturation ou de transformation physique, comme par exemple une étape préalable de granulation par voie sèche ou humide. Il est entendu que cela signifie que les granules de mannitol sont aptes à former des comprimés de dureté suffisante, par compression directe, en la seule présence d'une quantité efficace de lubrifiant. Cette « quantité efficace » est telle qu'elle permet effectivement la formation de comprimés, c'est-à-dire typiquement, qu'il y a absence de collage, de grippage, et que la force d'éjection du comprimé de la presse est inférieure à 1000 Newtons, sur une production par exemple de 10 comprimés. Cette quantité efficace de lubrifiant n'excède généralement pas 3 % en poids, par rapport au poids total de la poudre à comprimer. Il est rappelé que le « grippage » correspond au collage d'une partie de la matière sur la matrice, collage qui perdure après éjection du comprimé. Le grippage est visible sur le comprimé : des raies verticales sont présentes et correspondent aux emplacements où le produit est resté collé sur la matrice.

[0069] Cette aptitude à former des comprimés satisfaisants peut être déterminée par exemple par compression directe d'une composition pulvérulente constituée de l'excipient à tester et de lubrifiant, par exemple du stéarate de magnésium, de manière à former des comprimés convexes de 10 mm de diamètre d'un rayon de courbure de 9 mm, et d'un poids de 400 mg. Les comprimés peuvent en être formés au moyen d'une presse rotative, ou au moyen d'une presse de développement mono-poinçon qui simule la compression sur presse rotative industrielle, par exemple telle que celle utilisée dans la section Exemples ci-après. La vitesse de la presse peut être réglée à 25 comprimés par minute ou à 40 comprimés par minute. Sur le simulateur de compression STYLCAM de MedelPharm ces vitesses correspondent approximativement à des cadences de production de 150 000 et 250 000 comprimés par heure sur presse rotative industrielle respectivement.

[0070] Sur les comprimés ainsi obtenus, on procède à des mesures de dureté au moyen d'un duromètre, par exemple tel que celui utilisé dans la section Exemples ci-après. La dureté des comprimés préparés à partir de l'excipient à tester en la

seule présence du lubrifiant, exprimée en Newtons (N), désigne ce que l'on appelle couramment « comprimabilité » (« tableting capacity » en anglais) de l'excipient.

[0071] Selon un test désigné « test A » dans la présente description, la comprimabilité de l'excipient à tester est déterminée de la façon suivante : des
5 comprimés de 400 mg, convexes, de 10 mm de diamètre et d'un rayon de courbure de 9 mm, sont préparés sur une presse de développement mono-poinçon simulant une compression sur presse rotative industrielle ; la dureté des comprimés est ensuite mesurée.

[0072] Selon ce test A, en utilisant une cadence de 25 comprimés par minute, les
10 granules de mannitol de la présente description ont de préférence une comprimabilité maximale (lorsqu'on fait varier la Fc, typiquement jusqu'à 25 kN) supérieure ou égale à 50 N, de préférence supérieure ou égale à 100 N, de préférence supérieure ou égale à 150 N, de préférence supérieure ou égale à 200 N, de préférence supérieure ou égale à 210 N, de préférence supérieure ou égale à
15 220 N, de préférence supérieure ou égale à 230 N, voire supérieure ou égale à 240 N. Cette comprimabilité maximale est généralement inférieure ou égale à 350 N, voire inférieure ou égale à 300 N, voire inférieure ou égale à 280 N, voire inférieure ou égale à 270 N, voire inférieure ou égale à 260 N, voire inférieure ou égale à 250 N.

[0073] Toujours selon ce test A, à une cadence de 40 comprimés par minute, cette comprimabilité maximale est de préférence supérieure ou égale à 50 N, de préférence supérieure ou égale à 100 N, de préférence supérieure ou égale à 150 N, de préférence supérieure ou égale à 160 N, de préférence supérieure ou égale à 170 N, de préférence supérieure ou égale à 180 N, voire supérieure ou égale à
25 190 N. Cette comprimabilité maximale est généralement inférieure ou égale à 350 N, voire inférieure ou égale à 300 N, voire inférieure ou égale à 250 N, voire inférieure ou égale à 230 N, voire inférieure ou égale à 210 N, voire inférieure ou égale à 200 N.

[0074] Les granules de mannitol conformes à la description peuvent aussi être
30 caractérisés par le fait qu'ils ne clivent pas à une Fc supérieure à 11 kN, de préférence supérieure ou égale à 15 kN, de préférence supérieure ou égale à 16 kN, de préférence supérieure ou égale à 20 kN, de préférence supérieure ou égale à

24 kN, de préférence supérieure ou égale à 25 kN; les comprimés pour cette évaluation du clivage étant réalisés selon la méthode mentionnée ci-dessus pour la comprimabilité (comprimés de 400 mg, convexes, de 10 mm de diamètre et d'un rayon de courbure de 9 mm, obtenus sur presse de développement mono-poinçon
5 qui simule la compression sur presse rotative industrielle, en utilisant une cadence de 25 ou 40 comprimés par minute). De préférence, les granules de mannitol de la présente description ne clivent pas du tout selon ce test. A noter que selon ce test toujours, on ne peut pas comprimer à des forces supérieures à 25 kN, car on risquerait d'endommager le poinçon. En effet, les poinçons de forme concave sont
10 plus fragiles et supportent des Fc maximales plus faibles, car leur bord est aminci.

[0075] De préférence, les granules de mannitol selon la présente description ont une note d'écoulement de 3 à 15 secondes, de préférence inférieure ou égale à 10 secondes, de préférence inférieure ou égale à 8 secondes. Elle est généralement supérieure ou égale à 5 secondes, voire supérieure ou égale à 6 secondes. Cette
15 note d'écoulement peut être déterminée par l'homme du métier selon la méthode préconisée par la Pharmacopée Européenne, par exemple la méthode de référence décrite dans la « Pharmacopée Européenne 7.0, 2.9.16, « Ecoulement » ; avec un équipement selon la figure 2.9.16.-2 ».

[0076] De préférence, les granules de mannitol selon la présente description ne
20 sont pas friables. Cette friabilité peut être déterminée par la personne du métier selon méthode préconisée par la Pharmacopée Européenne, par exemple selon la méthode de référence décrite dans la Pharmacopée Européenne 10.0, 04/2012:20941 « 2.9.41, Friability of Granules and Spheroids ». On peut par exemple procéder selon la méthode telle que décrite dans la section Exemples ci-
25 après.

[0077] De préférence, les granules de mannitol selon la présente description présentent une charge électrostatique inférieure à 10,0 nC/g, de préférence inférieure ou égale à 8,0 nC/g, de préférence inférieure ou égale à 7,0 nC/g, de préférence inférieure ou égale à 6,0 nC/g, de préférence inférieure ou égale à 5,0
30 nC/g. Cette charge électrostatique peut être déterminée par la personne du métier au moyen de l'instrument GRANUCHARGE™, par exemple selon la méthode telle que décrite dans les exemples ci-après.

[0078] Les granules de mannitol de la présente description sont du mannitol, mais ces granules peuvent cependant comprendre d'autres ingrédients, en faibles quantités, et tant que cela ne contrevient pas aux propriétés recherchées dans la présente invention. Des exemples d'autres ingrédients sont : des liants tels que la polyvinylpyrrolidone (PVP), la carboxyméthylcellulose (CMC), l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), les dérivés cellulosiques, la gomme acacia, la gélatine, les dérivés d'amidons tels que les maltodextrines, la gomme tragacanthé ; des minéraux ; des carbohydrates tels que des sucres et des alcools de sucre autres que du mannitol ; des additifs alimentaires, des colorants ; des ingrédients actifs nutraceutiques, pharmaceutiques, vétérinaires ou cosmétiques ; des conservateurs ; des agents stabilisants. Préférentiellement, la teneur en autres ingrédients dans les granules, en particulier la teneur en carbohydrates autres que le mannitol, est inférieure à 15,0 %, préférentiellement inférieure à 10,0 %, préférentiellement inférieure à 5,0 %, préférentiellement inférieure à 2,0 %, préférentiellement inférieure à 1,0 %, préférentiellement encore inférieure à 0,5 % ; ces pourcentages étant exprimés en poids par rapport au poids total de granules.

[0079] Tout préférentiellement, les granules de mannitol selon la présente description sont exempts d'autres ingrédients. Dans ce dernier cas, cela signifie que les granules ne sont constitués que de mannitol et d'impuretés résiduelles. Notons à cet égard que le mannitol selon la présente description a préférentiellement une richesse en mannitol, en particulier en D-mannitol, supérieure à 95,0 % en poids sec, préférentiellement supérieure à 96,0 %, préférentiellement supérieure à 97,0 %, préférentiellement supérieure à 97,5 %, préférentiellement supérieure à 98,0 %, préférentiellement supérieure à 98,5 %, tout préférentiellement supérieure à 99,0 %, le reste étant des impuretés résiduelles provenant typiquement de la fabrication du mannitol. Les impuretés comprennent typiquement les substances liées au mannitol, en particulier le sorbitol, le maltitol et l'isomalt, les sucres réducteurs, le nickel, les métaux lourds. Leurs teneurs peuvent être déterminées par l'homme du métier par exemple selon les méthodes préconisées par la Pharmacopée Européenne (par exemple la méthode décrite dans le document de référence « Mannitol, 01/2014:0559 »).

[0080] De préférence, les granules de mannitol selon la présente description ont une perte de masse à la dessiccation de 0,00 à 0,50 % en poids. Cette perte de masse à la dessiccation est préférentiellement inférieure ou égale à 0,40 % en poids, de préférence inférieure ou égale à 0,30 %. Elle est généralement supérieure ou égale à 0,05%, voire supérieure ou égale à 0,10%, voire supérieure ou égale à 0,15%, voire supérieure ou égale à 0,20%. Cette perte de masse à la dessiccation peut être déterminée par l'homme du métier par exemple selon la méthode dite de « Karl Fischer », bien connue de l'homme du métier.

[0081] Procédé de granulation par pulvérisation en lit d'air fluidisé

10 [0082] La présente invention a également pour objet un procédé de granulation de mannitol, particulièrement utile pour la fabrication des granules de mannitol décrits avant, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un procédé continu de granulation par pulvérisation en lit d'air fluidisé d'une solution de mannitol, dans lequel :

- la température du lit fluidisé du granulateur est supérieure ou égale à 30°C et
- 15 inférieure ou égale à 70°C ; et,
- une fraction du mannitol est recyclée.

[0083] Le procédé de granulation est un procédé de granulation par pulvérisation. Contrairement aux procédés dit « d'agglomération », en granulation par pulvérisation, la matière à granuler est sous forme liquide (et non sous forme de

20 poudre), en l'occurrence sous la forme d'une solution de mannitol. Les particules granulées proviennent du séchage de cette solution sur une amorce obtenue par recyclage d'une fraction des particules granulées précédemment obtenues.

[0084] C'est par ailleurs un procédé continu. Cela signifie classiquement que le produit final est collecté en continu, tant que le système est alimenté en solution de

25 mannitol.

[0085] De préférence, le procédé conforme à la description ne fait pas intervenir de poudre de mannitol « exogène », c'est-à-dire autre que celle générée par la solution de mannitol ; à l'exception des quantités négligeables de poudre de mannitol qui peuvent être employées au démarrage du procédé pour l'amorçage

30 initial.

[0086] La température du lit fluidisé est supérieure ou égale à 30°C et inférieure ou égale à 70°C. Elle est de préférence supérieure ou égale à 40°C, de préférence encore supérieure ou égale à 45°C. Elle est de préférence inférieure ou égale à 60°C, de préférence encore inférieure ou égale à 55°C. Elle est par exemple environ
5 égale à 47°C ou environ égale à 51°C.

[0087] Le débit d'air de fluidisation est typiquement choisi de manière à avoir une vitesse linéaire dans le lit comprise entre 1,0 et 2,0 m/s de préférence autour de 1,5 m/s.

[0088] La température d'air de fluidisation est typiquement réglée de manière à
10 contrôler la température du lit fluidisé. Elle est par exemple supérieure ou égale à 100°C, et inférieure ou égale à 150°C. Elle est par exemple supérieure ou égale à 110°C, voire supérieure ou égale à 120°C. Elle est par exemple inférieure ou égale à 140°C. Elle est par exemple environ égale à 130°C.

[0089] De préférence, le lit fluidisé employé est un lit fluidisé circulaire.

15 **[0090]** De préférence, la solution de mannitol pulvérisée a une matière sèche en poids supérieure ou égale à 20%, de préférence supérieure ou égale à 30%, de préférence supérieure ou égale à 35%. Elle est de préférence inférieure ou égale à 50%, de préférence inférieure ou égale à 45%, de préférence inférieure ou égale à 40°C. Elle est par exemple choisie dans une gamme d'environ 38 à environ 40%.

20 **[0091]** De préférence, la solution de mannitol pulvérisée est maintenue à une température (« température d'alimentation ») permettant de maintenir le mannitol en solution. De préférence, cette température d'alimentation est supérieure ou égale à 70°C, de préférence supérieure ou égale à 75°C, de préférence supérieure ou égale à 80°C, de préférence supérieure ou égale à 85°C. Elle est de préférence
25 inférieure ou égale à 100°C, de préférence inférieure ou égale à 95°C, de préférence inférieure ou égale à 90°C. Elle est par exemple environ égale à 88°C.

[0092] De préférence, la pulvérisation est assurée au moyen de buse(s) de pulvérisation bi-fluide. Leur nombre sera classiquement adapté à la taille du lit fluidisé. Ces buses peuvent être indifféremment placées en haut (« top spray ») ou
30 en bas (« bottom spray ») du lit fluidisé.

[0093] De préférence, le débit d'alimentation de la solution est supérieur ou égal à 300 kg/h/m² de lit fluidisé, et inférieur ou égal à 400 kg/h/m² de lit fluidisé. Il est de préférence supérieur ou égal à 310 kg/h/m² de lit fluidisé, de préférence supérieur ou égal à 320 kg/h/m² de lit fluidisé. Il est de préférence inférieur ou égal à 380 kg/h/m² de lit fluidisé, de préférence inférieur ou égal à 350 kg/h/m² de lit fluidisé, de préférence inférieur ou égal à 340 kg/h/m² de lit fluidisé. Il est par exemple environ égal à 330 kg/h/m² de lit fluidisé.

[0094] De préférence, la pression de pulvérisation est supérieure ou égale à 1,0 bar et inférieure ou égale à 4,0 bars. Elle est de préférence supérieure ou égale à 1,5 bars, de préférence supérieure ou égale à 2,0 bars, de préférence supérieure ou égale à 2,5 bars. Elle est de préférence inférieure ou égale à 3,5 bars, de préférence inférieure ou égale à 3,0 bars.

[0095] De préférence, la température d'air de pulvérisation est supérieure ou égale à 20°C et inférieure ou égale à 100°C. Elle est de préférence inférieure ou égale à 80°C, de préférence inférieure ou égale à 60°C, de préférence inférieure ou égale à 50°C, de préférence inférieure ou égale à 40°C, de préférence inférieure ou égale à 30°C. Elle est par exemple environ égale à 25°C.

[0096] Le procédé étant un procédé continu impliquant un recyclage, une fraction de granules de mannitol est extraite en continu du granulateur.

[0097] De préférence, les particules ayant une taille supérieure ou égale à 50 µm, de préférence supérieure ou égale à 80 µm, de préférence supérieure ou égale à environ 100 µm sont extraites. Il est entendu que des particules de taille inférieure sont tout de même extraites, dans la mesure où les moyens mis en œuvre pour cette extraction (par exemple un classificateur) ne permettent généralement pas d'obtenir une coupe franche.

[0098] De préférence, cette extraction est assurée au moyen d'un tube de déchargement classificateur à air. Le seuil de la taille des particules pour la classification est réglé par le débit d'air de classification. De préférence, le débit d'air de classification choisi de manière à avoir une vitesse linéaire dans le tube comprise entre 2,0 et 5,0 m/s de préférence comprise entre 3,0 et 4,5 m/s et de préférence comprise entre 3,3 et 3,8 m/s.

[0099] De préférence, le procédé conforme à la description comprend une étape de refroidissement des granules de mannitol, après extraction du granulateur. Cette étape est de préférence assurée au moyen d'un lit d'air fluidisé vibré.

[0100] Le procédé conforme à la description comprend le recyclage de particules
5 granulées de mannitol, en particulier de fines. Il est entendu que la fraction recyclée est réintroduite sous forme sèche, c'est-à-dire que les particules granulées de mannitol ne sont pas resolubilisées en solution mais directement réinjectées dans le lit du granulateur. Les particules recyclées proviennent typiquement du mannitol
10 extrait du granulateur. Elles sont recyclées telles quelles, ou après broyage. Les quelques fines particules transportées avec le flux d'air sortant peuvent également être réintroduites dans le système de recyclage, et sont généralement en quantité très faibles comparativement aux particules provenant du mannitol extrait, par exemple à l'aide du classificateur.

[0101] De préférence, le mannitol extrait du granulateur subit une étape de
15 séparation des particules considérées comme trop fines, et/ou une étape de séparation des particules considérées comme trop grosses, de préférence les deux. Ainsi typiquement, les particules considérées comme trop fines alimenteront le système de recyclage sans qu'un broyage ne soit nécessaire. Les particules
20 considérées comme trop grosses alimenteront le système de recyclage après broyage. De préférence, cette séparation est réalisée après une étape de refroidissement, notamment telle que décrite avant.

[0102] De préférence, lorsque le système fonctionne en continu et est en régime permanent, le taux de recyclage est de 30 à 70% en poids du produit extrait du granulateur. De préférence, ce taux de recyclage est supérieur ou égal à 35%, de
25 préférence supérieur ou égal à 40%. Il est de préférence inférieur ou égal à 65%, de préférence inférieur ou égal à 60%, de préférence inférieur ou égal à 55%.

[0103] De préférence, le diamètre moyen des particules de mannitol recyclées est inférieur au diamètre moyen des particules finalement désirée. Ainsi, le diamètre moyen arithmétique en volume $D(4;3)$ des particules de mannitol recyclées est de
30 préférence supérieur ou égal à 20 μm et inférieur ou égal à 150 μm . Il est de préférence, supérieur à 25 μm , de préférence supérieur à 50 μm , de préférence supérieur à 75 μm , de préférence supérieur ou égal à 80 μm . Il est de préférence

inférieur ou égal à 150 μm , de préférence inférieur ou égal à 140 μm , de préférence inférieur ou égal à 130 μm , de préférence inférieur ou égal à 120 μm .

[0104] De préférence, cette séparation est assurée au moyen d'un ou plusieurs tamisage(s). De préférence, le seuil de coupure utilisé pour les particules
5 considérées comme trop fines est supérieur ou égal à 50 μm et inférieur ou égal à 150 μm . Il est de préférence supérieur ou égal à 80 μm , de préférence supérieur ou égal à 90 μm . Il est de préférence inférieur ou égal à 130 μm , de préférence inférieur ou égal à 110 μm . Ce seuil de coupure est par exemple égal à environ 100 μm . La fraction qui passe est typiquement et de préférence introduite telle quelle (sans subir
10 de broyage) dans le système de recyclage. De préférence, le seuil de coupure utilisé pour les particules considérées comme trop grosses est supérieur ou égal à 400 μm et inférieur ou égal à 800 μm . Il est de préférence supérieur ou égal à 450 μm . Il est de préférence inférieur ou égal à 700 μm , de préférence inférieur ou égal à 600 μm , de préférence inférieur ou égal à 550 μm . Ce seuil de coupure est par exemple
15 égal à environ 500 μm . La fraction retenue est typiquement et de préférence introduite dans le système de recyclage après broyage.

[0105] De préférence, ces tamisages sont effectués en séries. De préférence, les tamis sont organisés du seuil de coupure le plus élevé au plus faible. Ainsi de préférence, le tamisage visant à séparer les particules considérées comme trop
20 grosses est effectué avant le tamisage visant à séparer les particules considérées comme trop fines.

[0106] Le mannitol restant après la séparation des particules considérées comme trop grosses et trop fines est collecté, et peut être conditionné.

[0107] De préférence pour le broyage, on utilise un broyeur à air à classificateur
25 intégré dont les réglages (débit d'air, vitesse plateau, vitesse classificateur/sélecteur) permettent d'obtenir une taille de fines permettant d'assurer l'équilibre du système. La taille des particules broyées est typiquement inférieure à la taille de particules finale désirée. De préférence, le diamètre moyen arithmétique en volume $D(4;3)$ des particules broyées est tel que défini avant pour la fraction
30 recyclée.

- [0108]** De préférence, le procédé comprend une étape d'amorçage initial, afin de permettre le démarrage de la granulation. Pour cette étape, du mannitol pulvérulent est introduit dans le lit fluidisé. On remplira typiquement entre la moitié et la totalité du lit avec cette poudre de mannitol. De préférence, cette quantité de mannitol est inférieure ou égale à 300 kg/m² de lit fluidisé. On rappelle que ce mannitol « exogène » représente une très faible quantité de mannitol par rapport à la quantité total de mannitol mis en œuvre. A titre d'exemple, on utilisera 200 à 600 kg de poudre pour produire 7 tonnes de granules de mannitol sur 24h. Ainsi typiquement, la quantité de mannitol employée pour l'amorçage initial est de préférence inférieure ou égale 10% par rapport au poids granules de mannitol produits, et tendra vers 0% après plusieurs jours de production en continu. Dans les exemples ci-après, une poudre de mannitol cristallisé (composée de macrocristaux de mannitol) est employée pour l'amorçage initial. Mais il est aussi possible d'utiliser du mannitol texturé, par exemple atomisé ou granulé.
- [0109]** Dans le cas où les granules de mannitol conformes à la description comprendraient d'autres ingrédients que le mannitol, le procédé de granulation conforme à la description inclut la mise en œuvre de ces autres ingrédients, qui peuvent être introduits sous forme sèche dans la chambre du granulateur, par exemple *via* le système de recyclage ou d'une entrée additionnelle, et/ou sous forme de suspension et/ou de solution, par exemple *via* la solution de mannitol pulvérisée.

Dans un mode de réalisation préféré, le procédé de granulation comprend :

- i1) la préparation d'une solution de mannitol ;
- i2) la pulvérisation de la solution de mannitol dans un granulateur à lit d'air fluidisé, la température du lit fluidisé étant supérieure ou égale à 30°C et inférieure ou égale à 70°C jusqu'à obtention de particules de mannitol ;
- i3) optionnellement, le refroidissement des particules de mannitol de l'étape i2) de préférence en lit d'air fluidisé ;
- i4) le tamisage des particules de mannitol de l'étape i2) ou de l'étape i3) de sorte à obtenir :
 - des granules de mannitol ayant un diamètre moyen arithmétique en volume D(4;3) supérieur ou égal à 90 µm et inférieur ou égal à 400 µm, et, optionnellement :

- des particules de mannitol ayant un diamètre inférieur à 130 μm , de préférence inférieur à 110 μm , de préférence inférieur à 100 μm , (particules que l'on peut aussi désigner sous le terme de « fines »), et/ou

- des particules de mannitol ayant un diamètre supérieur à 400 μm , de préférence supérieur à 450 μm , de préférence supérieur à 500 μm , (particules que l'on peut aussi désigner sous le terme de « refus ») ;

i5) le recyclage des fines de l'étape i4) vers le granulateur à lit d'air fluidisé de l'étape i2) ;

i6) le broyage du refus de l'étape i4) puis son recyclage dans le granulateur de l'étape i2).

De préférence, les granules de mannitol de l'étape i4) sont conformes aux granules de mannitol de la présente description.

[0110] De préférence, le taux de recyclage est comme défini ci-dessus. En particulier, 30 à 70% en poids des particules de mannitol issues de l'étape i2) sont recyclées selon l'étape i5) et l'étape i6).

[0111] De préférence, au moins 35% en poids des particules de mannitol obtenues à l'issue de l'étape i2) sont recyclées selon l'étape i5) et l'étape i6).

[0112] De préférence, le procédé comprend également une étape i0) d'amorçage initial, dans laquelle le lit du granulateur à lit d'air fluidisé est alimenté au démarrage du procédé avec une poudre de mannitol. On remplira typiquement entre la moitié et la totalité du lit avec cette poudre de mannitol.

[0113] De préférence, le diamètre moyen arithmétique en volume $D(4;3)$ des particules de mannitol recyclées (comprenant les fines et le refus broyé) est tel que défini avant, en particulier est supérieur à 25 μm .

25 [0114] Composition pulvérulente

[0115] La présente invention a également pour objet une composition pulvérulente, en particulier une composition pulvérulente pour compression directe, comprenant les granules de mannitol conformes à la description et au moins un autre ingrédient. La présente invention a également pour objet une composition pulvérulente, en particulier une composition pulvérulente pour compression directe, comprenant les

granules de mannitol obtenus ou susceptibles d'être obtenus selon le procédé de granulation conforme à la description, et au moins un autre ingrédient.

[0116] Cette composition pulvérulente est préférentiellement constituée de :

- 30,0 à 99,9 % de granules de mannitol selon la présente description ;
 - 5 - 0,1 à 70,0 % d'ingrédients autres que les granules de mannitol conformes à la description ;
- les pourcentages étant exprimés en poids, et leur somme étant égale à 100 %.

[0117] Des exemples d'ingrédients autres sont typiquement :

- des excipients de compression directe ou des diluants autres que le mannitol de
 - 10 l'invention, par exemple (i) des alcools de sucre directement compressibles tels que les formes directement compressibles du sorbitol, maltitol, xylitol, isomalt, lactitol, erythritol, ou du mannitol autre que celui de l'invention (ii) des sucres directement compressibles tels que les formes directement compressibles du saccharose, dextrose, dextrates, lactose, allulose (iii) de la cellulose microcristalline, (iv) des
 - 15 minéraux directement compressibles ;
 - des lubrifiants ;
 - des dispersants ou des désintégrants, tels que le glycolate d'amidon sodique, la carboxymethylcellulose réticulée, la polyvinylpyrrolidone (PVP) réticulée, les amidons ;
 - 20 - des agents de granulation tels que la polyvinylpyrrolidone, les dérivés cellulosiques, la gomme acacia, le dextrose, la gélatine, les maltodextrines, les amidons, les dérivés d'amidons, la gomme tragacanthé ;
 - des additifs alimentaires, tels que les arômes, les acidifiants ;
 - des colorants tels que les colorants minéraux, les pigments ou les colorants
 - 25 solubles ;
 - des agents d'écoulement (par exemple le dioxyde de silice), ou des agents anti-adhérents (par exemple le talc) ;
 - des ingrédients actifs, notamment pharmaceutiques, vétérinaires, nutraceutiques, ou cosmétiques.
- 30 **[0118]** Les désintégrants sont des excipients dont le rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé, donc la dispersion de l'ingrédient actif dans l'eau, dans les sucs digestifs ou encore dans la cavité buccale dans le cas de comprimés

orodispersibles. Il assure une disponibilité rapide des substances actives, tout en présentant des propriétés rhéologiques satisfaisantes. Les désintégrants dits « super-désintégrants », sont des délitants qui peuvent être utilisés à des concentrations encore plus faibles que celle de l'amidon natif. Des exemples de
5 super-désintégrants sont le glycolate d'amidon sodique, la carboxyméthylcellulose réticulée, la PVP réticulée.

[0119] Préférentiellement, la composition pulvérulente conforme à la description a une teneur en granules de mannitol conformes à la description supérieure ou égale à 20%, de préférence supérieure ou égale à 30%, de préférence supérieure ou
10 égale à 40% ; ces pourcentages étant exprimés en poids par rapport au poids total de la composition pulvérulente. Cette teneur en granules de mannitol est généralement inférieure ou égale à 99%, voire inférieure ou égale à 90%, voire inférieure ou égale à 80%, voire inférieure ou égale à 70%.

[0120] Généralement, la composition pulvérulente conforme à la description a une
15 teneur en lubrifiants de 0,1 à 3,0 %, de préférence de 0,2 à 3,0 %, de préférence de 0,5 à 3,0 %, de préférence de 1,0 à 3,0 %, de préférence de 1,0 à 2,0 % ; ces pourcentages étant exprimés en poids par rapport au poids total de la composition pulvérulente.

[0121] Dans un mode de réalisation avantageux, en particulier s'il d'agit d'une
20 composition pour la fabrication de comprimés orodispersible, la composition pulvérulente conforme à la description comprend un désintégrant, de préférence un super-désintégrant.

[0122] Les compositions pulvérulentes conformes à la description peuvent être utilisées pour la fabrication de comprimés. Il peut également s'agir de compositions
25 de remplissage (« filler ») par exemple de compositions de remplissage de gélules, et/ou de sachets, et/ou de bâchettes.

[0123] Il peut également s'agir de compositions destinées à être mises en forme par granulation humide ou sèche, par exemple par granulation sèche par briquetage (« slugging » en anglais) ou par compactage à rouleaux (« roller compaction » en
30 anglais).

[0124] Préparation de comprimés

[0125] La présente invention a également pour objet un procédé de préparation de comprimés, comprenant la compression directe d'une composition pulvérulente selon la présente description, préférentiellement au moyen d'une presse rotative.

[0126] Comprimés

- 5 [0127] La présente invention a également pour objet un comprimé composé de la composition pulvérulente conforme à la description, ou susceptible d'être obtenu par, ou obtenu par le procédé de préparation de comprimés par compression directe conforme à la description.

- 10 [0128] On entend classiquement par « comprimé » au sens de la présente description, une préparation solide obtenue par compression directe d'une composition pulvérulente. Le comprimé peut être par exemple à destination alimentaire, pharmaceutique, cosmétique, nutraceutique. Il peut s'agir de comprimés à sucer, à croquer, à avaler, de comprimés orodispersibles, de comprimés effervescents. Ces comprimés peuvent être destinés à l'humain, adulte
15 ou enfant, ou à l'animal. Il peut également s'agir de comprimés à destination chimique ou agrochimique. Ces comprimés peuvent être simple-couche ou multicouches. Dans la présente description, les comprimés sont préférentiellement de forme bombée ou autrement dit convexe.

- 20 [0129] De préférence, le comprimé conforme à la description a une dureté supérieure ou égale à 50 N, de préférence supérieure ou égale à 75 N, de préférence supérieure ou égale à 100 N, de préférence supérieure ou égale à 150 N, de préférence supérieure ou égale à 200 N, de préférence supérieure ou égale à 210 N, de préférence supérieure ou égale à 220 N, de préférence supérieure ou égale à 230 N, voire supérieure ou égale à 240 N, voire supérieure ou égale à 250 N,
25 voire supérieure ou égale à 300 N, voire supérieure ou égale à 350 N. Cette dureté est généralement inférieure ou égale à 450 N, voire inférieure ou égale à 400 N.

- [0130] Dans un mode de réalisation avantageux, les comprimés sont pour une utilisation chez des individus ayant des difficultés à avaler, et/ou pour une utilisation chez les enfants et/ou chez les personnes âgées, et/ou pour une utilisation chez
30 des individus souffrant de dysphagie.

[0131] Utilisation des granules de mannitol

[0132] La présente invention a également pour objet l'utilisation des granules de mannitol conformes à la description comme excipient de compression directe, comme agent de charge pour le remplissage de gélules, de sachets ou de bâchettes, et/ou comme agent en charge dans la mise en forme de poudres, par exemple par granulation humide ou sèche.

[0133] La présente invention a également pour objet l'utilisation des granules de mannitol conformes à la description pour la préparation de comprimés, et/ou pour le remplissage de gélules, de sachets ou de bâchettes, et/ou dans des procédés continus, comprenant par exemple le mélange et/ou le dosage de poudre en continu, par exemple dans un procédé continu de préparation de comprimés, de gélules, de bâchettes ou de sachet, et/ou dans des procédés de mise en forme de poudre, par exemple par granulation humide ou sèche, par exemple par briquetage ou par compactage à rouleaux. De préférence, les granules conformes à la description sont utilisés comme agent de charge.

[0134] La présente invention a également pour objet l'utilisation de granules de mannitol obtenus ou susceptibles d'être obtenus selon le procédé de granulation conforme à la description, comme excipient de compression directe, comme agent de charge pour le remplissage de gélules, de sachets ou de bâchettes, et/ou comme agent en charge dans la mise en forme de poudres, par exemple par granulation humide ou sèche.

[0135] Dans la présente description, les quantités d'ingrédients sont généralement exprimées en pourcentages en poids. Sauf indication contraire, ces poids sont des quantités d'ingrédients tels quels dans leur forme pulvérulente ou huileuse. Les ingrédients pulvérulents contiennent généralement de petites quantités d'eau (également appelées % d'humidité ou « perte de masse à la dessiccation ») et quelques impuretés.

[0136] Par opposition, dans la présente description, lorsqu'on se réfère à un poids sec, cela se réfère bien à des poids anhydres.

[0137] L'invention sera mieux comprise à l'aide des exemples qui suivent, lesquels se veulent illustratifs et non limitatifs.

Exemples

[0138] A. Préparation de poudres de mannitol

[0139] Plusieurs poudres de granules de mannitol ont été préparées par granulation par pulvérisation en lit d'air fluidisé.

[0140] Le procédé a été réalisé selon le schéma présenté à la Figure 1. Le
5 granulateur pourvu d'un lit fluidisé (Granulateur de type AGT diamètre 1700 mm) a
été alimenté avec une solution de mannitol à 38% de matière sèche. En début de
procédé, le lit fluidisé du granulateur a été rempli avec 600 kg de mannitol poudre
(cristaux de mannitol d'un diamètre moyen égal à environ 120 μm (PEARLITOL®
160C). La solution pulvérisée a été granulée dans un lit fluidisé circulaire. Le
10 tamisage a été opéré en continu sur tamis à nutation ALLGAIER TSM 2000/3 à trois
étages équipé d'une toile 100 μm avec têtes ultrason et d'une toile 500 μm . Les
particules de taille inférieure à 100 μm (considérées comme trop fines) ont été
recyclées directement, tandis que les particules de taille supérieure à 500 μm
(considérées comme trop grosses) ont été broyées sur un broyeur de Type PAS
15 500 POITTEMILL puis réintroduites dans la chambre du granulateur, *via* le système
de recyclage. La coupe à 100-500 μm a été collectée en continu afin d'obtenir le
produit fini.

[0141] Les conditions de procédé sont présentées dans le Tableau 1.

[0142] [Tableau 1]

	Essai 1 – MG1 Essai 2– MG2	Essai 3 – MG3
Nombre de Buses	3	3
Position des buses	Top Spray	Top Spray
Débit d'alimentation	750 kg/h (c'est à dire 330 kg/h/m ² de lit)	750 kg/h (c'est à dire 330 kg/h/m ² de lit)
Matière sèche d'alimentation	38 %	38 %
Température Alimentation	88°C	88°C
Pression Pulvérisation	2,5 bars	2,8 bars
Température Air pulvérisation	25°C	25°C
Débit d'air de fluidisation	11500 Nm ³ /h	11500 Nm ³ /h
Température d'air de fluidisation	130°C	130°C
Perte de charge lit fluidisé	150-250 mmCE	200-300 mmCE
Température lit fluidisé	47°C	51°C
Débit d'air classification	400 - 450 Nm ³ /h	400 - 450 Nm ³ /h
Débit d'air broyeur	3500 Nm ³ /h	3500 Nm ³ /h
Vitesse Plateau	1600 tr/min	2200 tr/min
Vitesse Classificateur	600 tr/min	700 tr/min
Taux de recyclage en poids de produit extrait	50-55 %	40-45 %
Diamètre moyen D(4;3) des particules de la fractions recyclée	117 µm	86 µm

[0143] Les granules de mannitol ainsi obtenus après 48 h de fonctionnement en continu ont été caractérisés et comparés à des mannitols du commerce et/ou de l'art antérieur.

[0144] B. Caractérisations des poudres de mannitol

- 5 **[0145]** 1. Détermination des densités. Les densités aérées et tassées des excipients à tester ont été mesurée selon la méthode conforme à la Pharmacopée Européenne (Pharmacopée Européenne 10.0, 2.9.34, Méthode 1 : mesure dans une éprouvette graduée).

- 10 **[0146]** 2. Détermination de la surface spécifique. Les surfaces spécifiques des excipients à tester ont été déterminées grâce à un analyseur de surface spécifique (BECKMAN-COULTER, de type SA3100), basé sur un test d'absorption de l'azote sur la surface du produit soumis à l'analyse, en suivant la technique décrite dans l'article BET Surface Area by Nitrogen Absorption de S. BRUNAUER et al. (Journal

of American Chemical Society, 60, 309, 1938). L'analyse BET a été réalisée en 3 points.

[0147] 3. Détermination des formes cristallines. Le rapport en formes cristallines a été déterminé par diffraction des rayons X sur poudre : la détermination des formes cristallines du mannitol (alpha, bêta et delta) ainsi que leurs quantifications ont été réalisées à l'aide d'un spectromètre de diffraction des rayons X sur poudre possédant un tube à anode de cuivre (longueur d'onde : 1,54Å). L'analyse a été effectuée en continu, de 5 à 60°, en réflexion, avec un porte-échantillon tournant. L'échantillon a été compacté manuellement et déposé en couche plane sur le porte-échantillon. Les formes cristallines du mannitol ont été déterminées par comparaison des positions des raies de diffraction de l'échantillon par rapport aux bases de données du mannitol (Alpha ref CSD1142501 ; Beta ref CSD1142500 ; Delta ref CSD 662815), correspondant aux références des formes alpha, bêta et delta du mannitol. L'analyse quantitative a été réalisée à l'aide de la méthode Rietveld avec le logiciel Topas V6 (dans le cas d'un spectromètre Bruker), utilisant l'approche des paramètres fondamentaux à partir des fichiers structures disponibles sur les bases de données COD (Crystallography Open Database) et CSD (Cambridge Structural Database). Ainsi, la détermination des proportions des polymorphes de types alpha, bêta et delta a été réalisée en simulant un diffractogramme à partir des fichiers cif des produits de référence et après affinement des différents paramètres cristallographiques.

[0148] 4. Granulométrie : diamètre moyen D(4;3) et distribution de tailles de particules (en nombre ou en volume). Le diamètre moyen D(4;3), le D10, D50 et le D90 (en nombre ou en volume) des poudres de mannitol a été mesuré par diffraction laser en voie sèche, en appliquant la théorie de Fraunhofer. La mesure a été effectuée avec l'équipement MASTERSIZER 3000 (MALVERN) en voie sèche (l'accessoire de dispersion était l'Aero S), en suivant le manuel technique et les spécifications du constructeur. L'accessoire de dispersion disposait d'une trémie modulaire avec une ouverture de 0 à 4 mm. On a travaillé à pression nulle, vibration de 75% et une ouverture de trémie de 1,5 mm. La gamme de mesure était de 0,1µm à 3500µm. L'obscurité était ciblée entre 8% et 10%. 2 mesures ont été effectuées pour chaque échantillon. Le résultat est la moyenne des deux mesures.

Les données relevées en volume étaient : le $D(4;3)$ = diamètre moyen arithmétique ; les D_{10} , D_{50} et D_{90} . Les données relevées en mode nombre étaient les mêmes diamètres (excepté le $D(4;3)$ qui est toujours en volume).

5 **[0149]** 5. Détermination de la note d'écoulement. La note d'écoulement des excipients à tester a été mesurée selon la méthode préconisée par la Pharmacopée Européenne (Pharmacopée Européenne 7.0, 2.9.16, Ecoulement ; équipement selon la figure 2.9.16.-2).

[0150] Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau présenté à la Figure 2, ainsi que dans la Figure 3 (microscopie) et la Figure 4 (granulométrie en nombre).

10 **[0151]** Dans un second temps, les paramètres suivants ont été mesurés sur un nouveau lot de granules de mannitol conformes à la description (MG4), obtenus selon le procédé conforme à la description.

[0152] 6. Charge électrostatique. La charge électrostatique a été mesurée au moyen du GRANUCHARGE™. L'instrument GRANUCHARGE™ mesure
15 automatiquement et précisément la quantité de charges électrostatiques créées à l'intérieur d'une poudre lors d'un écoulement en contact avec un matériau sélectionné. L'échantillon de poudre s'écoule à l'intérieur d'un tube en V vibrant et tombe dans une coupe de Faraday reliée à un électromètre. L'électromètre mesure la charge acquise par la poudre pendant l'écoulement à l'intérieur du tube en V.
20 Pour chaque expérience réalisée avec le GranuCharge, la méthode suivante a été utilisée : les propriétés d'écoulements libres de la poudre ont permis d'utiliser la méthode par simple rotation du bécher pour alimenter le circuit de tuyaux en acier inoxydable. La quantité de poudres utilisée pour réaliser une mesure peut varier entre 20-50g. Aucun recyclage ne peut être effectué après une mesure. Trois
25 différents couples [température/humidité] ont été sélectionnés pour évaluer leurs influences sur la charge électrostatique obtenue. Pour éviter toute dépendance à la température, nous avons utilisé l'humidité absolue comme valeur de référence (Eau (en g) divisé par la quantité d'air sec (en kg)).

[0153] Les valeurs d'humidités absolues sélectionnées étaient :

30 **[0154]** 5,3g H₂O / kg d'air sec (Humidité Relative (HR) = 35% et température (T°) =21°C.

[0155] 6,0g H₂O/ kg d'air sec (HR=28% et T°=26°C)

[0156] 7,2g H₂O/ kg d'air sec (HR=46% et T°=21°C)

[0157] Toutes les mesures ont été répétées 4 fois pour évaluer la reproductibilité de celle-ci.

- 5 [0158] Les valeurs obtenues étaient de 4,7 nC/g pour les granules de mannitol MG4, et de 6,5 nC/g pour le PEARLITOL® 200SD.

[0159] 7. Friabilité. La friabilité a été déterminée à l'aide d'un testeur de friabilité (Friabimat SA-400, COPLEY), selon une méthode adaptée de la Pharmacopée Européenne 10.0, 2.9.41 « Friability of Granules and Spheroids ». Les essais ont
10 été conduits en triplicat (10 g d'échantillon par essai). Les conditions opératoires étaient les suivantes : 400 oscillations par minute, pendant 240 secondes. La granulométrie en volume de la poudre avant et après passage sur le testeur de friabilité a été déterminée selon la méthode donnée au point 4. Deux mesures par échantillon ont été réalisées. Aucune pression d'air n'a été appliquée pour éviter les
15 cassures. Les courbes de granulométrie avant et après passage sur testeur de friabilité étaient superposables. En d'autres termes, les granules conformes à la description ne sont pas friables.

[0160] 8. Temps de dissolution. Le temps de dissolution de l'excipient à tester a été déterminé en mesurant le temps nécessaire à la dissolution de 5 g de poudre
20 plongés dans 150 mL d'eau déminéralisée, à 20°C, à l'aide un agitateur magnétique tournant à 200 tours par minute. Barreau de 45mm. Bécher de 250mL forme haute. Le temps de dissolution obtenu pour les granules de mannitol MG4 était de 30 secondes.

[0161] C. Essais de compression directe

- 25 [0162] Les granules de mannitol MG1, MG2 et MG3 ont d'abord été testés pour leur comportement à la compression sur presse mono-poinçon KORSCH XP1. Des conditions extrêmes ont été choisies pour la compression, de façon à tester la résistance des granules de mannitol au clivage (comprimés convexes, vitesse de compression de 60 comprimés par minute).

[0163] Les composition pulvérulentes suivantes ont été préparées : 98,8% en poids de mannitol et 1,2% en poids de stéarate de magnésium (Vegetal magnesium stearate, WIGA PHARMA GMBH) ont été mélangés 10 minutes dans un mélangeur épicycloïdal (TURBULA T2C, Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, CH-4005
5 Basel), réglé à environ 49 rotations par minute.

[0164] Les poudres ont été comprimées en utilisant des forces de compression croissante, de manière à former des comprimés convexes de 10 mm de diamètre d'un rayon de courbure de 9 mm, et d'un poids de 400 mg.

[0165] La dureté des comprimés a été mesurée à l'aide d'un duromètre
10 (PHARMATRON DT 50 503.0064).

[0166] Les résultats sont présentés à la Figure 5.

[0167] Malgré des conditions de compression extrêmes, aucun clivage n'a été observé. Des duretés élevées ont pu être obtenues, supérieures à 300 N, voire supérieures à 350 N. On note par ailleurs que les 3 lots ont un comportement à la
15 compression similaire : le procédé conforme à l'invention est robuste et reproductible, et produit des poudres comparables d'un lot à l'autre.

[0168] Les granules de mannitol ont ensuite été testés pour leur comportement à la compression en utilisant une presse de développement mono-poinçon qui simule la compression sur presse rotative industrielle, et comparées à des poudres de
20 mannitol du commerce et/ou de l'art antérieur.

[0169] Les comprimés ont été préparés de la même manière que dans l'essai précédent, sauf en ce qui concerne la presse utilisée.

[0170] La presse employée était une presse de développement mono-poinçon qui simule la compression sur presse rotative industrielle (STYLCAM® 200R, MEDEL'PHARM), pilotée à l'aide du logiciel ANALIS, en utilisant le profil standard
25 de la STYLCAM®. Cette presse permet avantageusement de simuler le fonctionnement des presses rotatives industrielles. Deux séries d'essais ont été réalisés : dans un premier essai, la presse a été réglée à une vitesse de 25 comprimés par minute. Dans un second essai, la presse a été réglée à une vitesse
30 de 40 comprimés par minute. Cette dernière vitesse correspond à une production industrielle de 250 000 comprimés à l'heure.

[0171] La dureté des comprimés a été mesurée à l'aide d'un duromètre (PHARMATRON DT 50 503.0064).

[0172] Les résultats obtenus sont présentés aux Figures 6 et 7.

[0173] Aux deux vitesses testées, on constate que les granules de mannitol conformes à la description ne clivent pas, tandis que le PARTECK® M200 et le PEARLITOL® 200 SD clivent après 10-11 kN. Ainsi, ce sont les granules de mannitol conformes à la description qui permettent d'obtenir les duretés les plus élevées, allant jusqu'à environ 250 N (à 16 kN de Fc).

[0174] Des essais de compression complémentaires ont été réalisés sur des comprimés comprenant un principe actif pharmaceutique (résultats non présentés ici) : les mêmes tendances ont été observées, c'est-à-dire que les granules de mannitol conformes à la description ne clivaient pas.

[0175] Ainsi, les granules de mannitol conformes à la description permettent la production de comprimés de dureté élevée, à grande vitesse de production, compatible avec une production industrielle de comprimés. Leur résistance au clivage fait qu'il est possible d'augmenter les quantités d'ingrédients non comprimables (typiquement d'ingrédient actif) dans les comprimés et/ou de réduire la taille des comprimés. Cela est particulièrement avantageux pour améliorer la compliance thérapeutique, en particulier chez les personnes ayant des difficultés à avaler, par exemple chez les enfants, les personnes âgées et/ou les individus souffrant de dysphagie.

[0176] Le temps de désintégration des comprimés préparés à une vitesse de 25 comprimés par minute a été évalué selon une méthode conforme à la Pharmacopée Européenne 7.1, 04/2011 :20901, « 2.9.1. Désagrégation des comprimés et des capsules ». Ce temps de désintégration était de 407 secondes en moyenne (avec un minimum à 398 secondes et un maximum à 418 secondes), soit bien en dessous de 15 minutes, qui est la limite maximale généralement acceptable pour des comprimés standards, dits « à libération immédiate ».

[0177] Les granules de mannitol conformes à la description possèdent les qualités requises pour un excipient de compression destiné à une production industrielle de comprimés. Ils permettent un remplissage correct des matrices, i.e. un remplissage

- uniforme et reproductible d'une quantité précise de poudre, et s'écoulent correctement dans les équipements utilisés en compression directe. Ils sont stables chimiquement et physiquement. Ils sont suffisamment cohésifs pour permettre leur transport ou la réalisation de mélanges. Ils ne gênent pas la biodisponibilité des autres ingrédients de la poudre et permettent l'obtention de comprimés qui se dissolvent correctement, en particulier au contact de l'eau. Ils permettent le mélange homogène des ingrédients de la composition, et possèdent une bonne capacité d'absorption. Ils permettent la formulation de comprimés de texture et de goût acceptables, ce qui est nécessaire lorsque le comprimé est destiné à être ingéré.
- 10 Ils engendrent des coûts de conditionnement et de transport qui respectent les standards du commerce, c'est-à-dire qu'il y a un bon rapport entre la masse de poudre transportée et le volume nécessaire pour conditionner cette masse.

[0178] Les granules de mannitol conformes à la description ont ensuite été utilisés dans la préparation de comprimés orodispersibles.

- 15 **[0179]** La composition pulvérulente suivante a été préparée : 90.3% en poids de granules de mannitol, 0.5% en poids de mélatonine (ingrédient actif), 8% en poids de crospovidone (PVP réticulée) (KOLLIDON® CL) et 1,2% en poids de stéarate de magnésium (Vegetal magnesium stearate, WIGA PHARMA GMBH). Les granules de mannitol, la mélatonine et la crospovidone ont été mélangés 5 minutes dans un
- 20 mélangeur épicycloïdal (TURBULA T2C, Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, CH-4005 Basel), réglé à environ 49 rotations par minute (rpm). Le stéarate de magnésium a ensuite été ajouté, et le tout mélangé encore 5 minutes.

- [0180]** Les poudres ont été comprimées de manière à obtenir des comprimés biseautés d'un diamètre de 10 mm (poinçons supérieurs et inférieurs BEVEL EDGE
- 25 D10 ref 2010060-5-1, matrice ref 2010060-1), ayant un poids d'environ 380 mg, et une dureté d'environ 75 N. 10% de pré-compression ont été appliqués.

- [0181]** La presse employée était une presse de développement mono-poinçon qui simule la compression sur presse rotative industrielle (STYLCAM® 200R, MEDEL'PHARM), pilotée à l'aide du logiciel ANALIS, en utilisant le profil de la
- 30 KORSCH XL 400. La presse a été réglée à une vitesse de 20 comprimés par minute, ce qui correspond à une production industrielle de 71 400 comprimés à l'heure.

[0182] La vitesse de désintégration des comprimés ainsi obtenus a été évaluée *in vitro* et *in vivo*.

[0183] Le temps de désintégration *in vitro* des comprimés a été évalué selon une méthode conforme à la Pharmacopée Européenne 7.1, 04/2011 :20901, « 2.9.1.

5 Désagrégation des comprimés et des capsules ».

[0184] Le temps de dissolution obtenu était de 30 secondes *in vivo*, et de 10 secondes *in vitro*, lorsqu'aucune force de pré-compression n'était appliquée. Il était de 35 secondes *in vivo*, et de 10 secondes *in vitro*, lorsqu'une force de pré-compression d'1,45 kN était appliquée. Ces temps de dissolution sont excellents

10 pour des comprimés orodispersibles.

[0185] Ainsi les granules de mannitol selon la présente description peuvent être utilisés comme excipient de compression dans des comprimés standards aussi bien que dans des comprimés autres, par exemple dans les comprimés orodispersibles en particulier lorsqu'utilisés en combinaison avec au moins un désintégrant, de

15 préférence un (super-)désintégrant.

[0186] **D. Utilisation des granules selon la présente description dans des applications autres**

[0187] Les granules de mannitol selon la présente description présentent une charge électrostatique inférieure à celle obtenue avec le PEARLITOL® 200SD, un bon écoulement et ne sont pas friables (section B.), ce qui en fait un excellent candidat pour une utilisation pour le remplissage de contenants par exemple de gélules, de sachets, et bûchettes, ou encore pour une utilisation dans les procédés continus, qui nécessitent des étapes de mélange et de dosage de poudre en continu.

De plus, les granules de mannitol selon la présente description ont un goût agréable, légèrement sucré, et possèdent un bon profil de dissolution. Ces qualités sont particulièrement recherchées pour une utilisation dans des sachets ou des bûchettes, où la poudre à ingérer se retrouve en contact direct avec la cavité buccale. Les granules de mannitol conformes à la description possèdent également les qualités requises pour une utilisation en granulation humide ou sèche.

30 [0188] Afin de confirmer le potentiel des granules conformes à l'invention dans ces applications, les essais suivants ont été menés.

[0189] 1. Utilisation pour le remplissage de gélules

[0190] Les granules de mannitol conformes à la description ont été testés comme agent de charge pour le remplissage de gélules. La composition pulvérulente utilisée comme filler était constituée de 15% en poids d'ingrédient actif (propanolol),
5 64% en poids de granules de mannitol, 20% en poids d'amidon partiellement gélatinisé (LYCATAB® C, ROQUETTE) et 1% en poids de stéarate de magnésium. La composition a été préparée de la manière suivante : après tamisage 1mm de l'ingrédient actif, des granules de mannitol et du LYCATAB® C, mélange à 40 rpm pendant 10 minutes (T2F, TURBULA), ajout du stéarate de magnésium après
10 tamisage 355 µm, mélange à 40 rpm pendant 1 minute. Les paramètres utilisés pour le remplissage de gélules étaient les suivants : équipement FlexaLAB MG2 (MG AMERICA) ; épaisseur du lit de poudre 25 mm ; hauteur de remplissage de la chambre de dosage 13,5 mm ; réglage de la compression 1 mm ; vitesse de production 1000 gélules par heure ; taille des gélules : taille 1 (Capsugel®, Lonza) ;
15 poids de remplissage 270 mg ; intervalle d'échantillonnage 10 minutes. Le poids et le temps de désintégration des gélules ont été mesurés à chaque échantillonnage. Le temps de désintégration des gélules a été déterminé sur un testeur de désintégration (PTZ AUTO 3, Pharma Test) dans de l'eau déminéralisée à 37°C.

[0191] Le poids des capsules était constant au cours du temps ($350,38 \pm 1,30$ mg),
20 de même que le temps de désintégration ($5,88 \pm 1,11$ minutes). Ces résultats confirment que les granules de mannitol conformes à la description sont adaptés à une utilisation comme agent de charge pour le remplissage de gélules.

[0192] 2. Utilisation en granulation humide

[0193] Les granules de mannitol ont ensuite été testés pour une utilisation en
25 granulation humide (granulation haut cisaillement). La composition pulvérulente à granuler était la suivante : 15% en poids de propanolol (ingrédient actif), 62% en poids de granules de mannitol, 3% en poids d'amidon de maïs pré-gélatinisé (LYCATAB® PGS, ROQUETTE), 20% en poids d'amidon de maïs extra blanc. Pour la granulation, 20% d'eau a été utilisée, ce pourcentage étant exprimé en poids
30 d'eau par rapport au poids de la composition pulvérulente. La granulation a été réalisée comme suit :

- mélange à sec dans un granulateur à haut cisaillement (Diosna) : 300 g de

composition pulvérulente tamisée à 710 µm, vitesse de pale de mélange 250 rpm, pendant 180 secondes.

- ajout d'eau dans le granulateur : buses d'atomisation Schlick, 60g d'eau, débit environ 20 g/min, pendant 3 minutes, vitesse de pale de mélange 500 rpm, vitesse de l'émoteur 1800 rpm.

- granulation : vitesse de pale de mélange 500 rpm, vitesse de l'émoteur 1800 rpm, 3 minutes.

- broyage humide dans un broyeur conique (Quadro® Comil®) : maille de la grille de calibration 6350 µm, type de maille : carrée, type de rotor : carré, vitesse de rotation 1000 rpm.

- séchage dans un four à air chaud : toute la nuit à 60°C.

- broyage à sec dans un broyeur conique (Quadro® Comil®) : maille de la grille de calibration 1016 µm, type de maille : râpe, type de rotor : carré, vitesse de rotation 1000 rpm.

15 **[0194]** Sur le produit granulé obtenu, on a mesuré la granulométrie (méthode selon la section B.4.), la densité tassée, la densité aérée ainsi que la teneur en eau.

[0195] Le produit granulé présentait une granulométrie uniforme, avec une D50 en volume d'environ 200 µm. Par opposition, la composition pulvérulente avant granulation présentait une distribution bimodale. La densité aérée était de 680 g/L et la densité tassée de 780 g/L. Les indices de Carr et Hausner calculés à partir des valeurs de densité étaient de 12,59 et 1,14 respectivement, ce qui est le signe d'un bon écoulement du produit granulé ainsi obtenu. Ces résultats montrent que les granules conformes à la description sont adaptés à une utilisation comme agent de charge en granulation humide.

25 **[0196]** **3. Utilisation en granulation sèche**

[0197] Les granules de mannitol ont ensuite été testés pour une utilisation en granulation sèche (par « slugging »). La composition pulvérulente à granuler était la suivante : 15% en poids de propanolol (ingrédient actif), 54% en poids de granules de mannitol, 30% en poids de cellulose microcristalline (MICROCEL® 102SD, ROQUETTE), 1% en poids de stéarate de magnésium. La composition a été préparée de la façon suivante : après passage sur tamis 710 µm, mélange du propanolol, des granules de mannitol et de la cellulose microcristalline à 40 rpm

pendant 10 minutes (T2F, TURBULA), ajout du stéarate de magnésium après tamisage 355 μm , mélange à 40 rpm pendant 1 minute. La composition pulvérulente a ensuite été comprimée en utilisant les paramètres suivants : presse STYL'One Evolution (MEDELPHARM), poinçons et matrice : EU-B rond, chanfreiné, 16 mm
5 (Natoli), vitesse de la presse 25 rpm (Fette P2090 Euro B 54000 comprimés / heure), force de compression environ 17 kN, poids des comprimés 1g. La dureté des comprimés obtenus a été mesurée au moyen d'un duromètre (ST50, SOTAX), et était d'environ 115 N. Les comprimés obtenus ont été broyés. Les paramètres de broyage à sec étaient les suivants : maille de la grille de calibration 1016 μm , type
10 de maille : râpe, type de rotor : carré, vitesse de rotation 3000 rpm.

[0198] Sur le produit granulé obtenu, on a mesuré la granulométrie (méthode selon la section B.4.), ainsi que la densité tassée et la densité aérée. Le produit granulé présentait une granulométrie relativement uniforme, avec une D50 en volume d'environ 130 μm . La densité aérée était de 610 g/L et la densité tassée de 780 g/L.
15 Les indices de Carr et Hausner calculés à partir des valeurs de densité étaient de 21,97 et 1,28 respectivement, ce qui est le signe d'un écoulement passable du produit granulé ainsi obtenu. Ces résultats montrent que les granules conformes à la description sont adaptés à une utilisation comme agent de charge en granulation sèche, même si les paramètres de procédé peuvent encore être optimisés dans le
20 cas présent.

Revendications

[Revendication 1] Granules de mannitol microcristallin, caractérisés en ce que :

- ledit mannitol présente une teneur en forme cristalline β supérieure ou égale à 90% ; et,

5 - ils présentent un diamètre moyen arithmétique en volume $D(4;3)$ supérieur ou égal à 90 μm et inférieur ou égal à 400 μm ; et,

- ils présentent une densité aérée supérieure ou égale à 600 g/L ; et,

- ils présentent une surface spécifique supérieure ou égale à 0,50 m^2/g .

[Revendication 2] Granules de mannitol microcristallin selon la revendication 1,

10 caractérisés en ce qu'ils présentent une teneur en forme cristalline β supérieure ou égale à 95%.

[Revendication 3] Granules de mannitol microcristallin selon la revendication 1 ou

2, caractérisés en ce qu'ils présentent une densité aérée supérieure ou égale à 610 g/L.

15 **[Revendication 4]** Granules de mannitol microcristallin selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce qu'ils présentent une densité tassée supérieure ou égale à 650 g/L.

[Revendication 5] Granules de mannitol microcristallin selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce qu'ils présentent une surface spécifique

20 supérieure ou égale à 0,60 m^2/g .

[Revendication 6] Composition pulvérulente comprenant les granules de mannitol microcristallin selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, et au moins un autre ingrédient.

[Revendication 7] Procédé de préparation de comprimés, comprenant la
25 compression directe d'une composition pulvérulente selon la revendication 6.

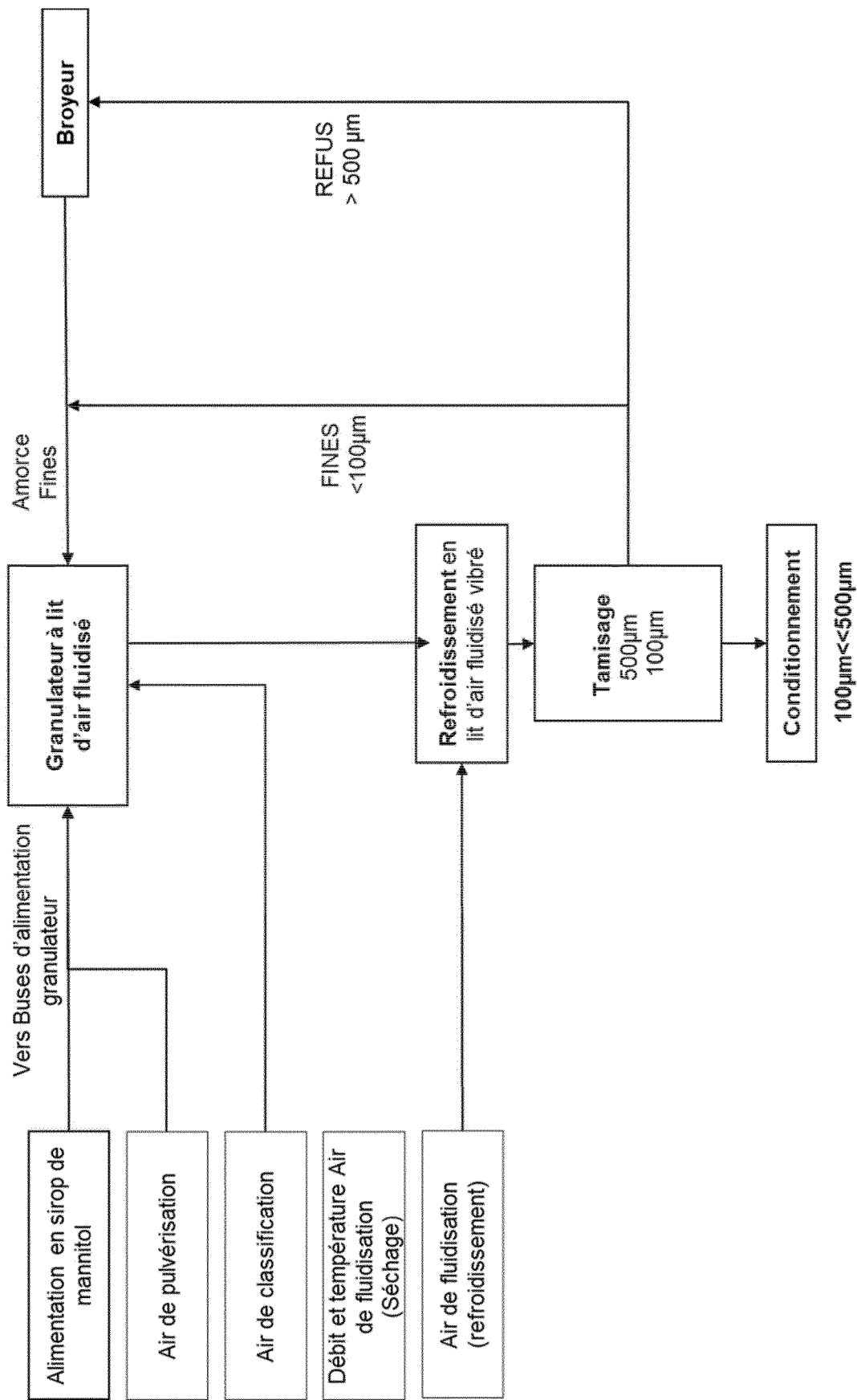
[Revendication 8] Comprimé composé de la composition pulvérulente selon la revendication 6, ou susceptible d'être obtenu par, ou obtenu par le procédé de préparation de comprimés selon la revendication 7.

[Revendication 9] Utilisation des granules de mannitol microcristallin selon l'une
30 quelconque des revendications 1 à 5, à titre d'excipient de compression directe,

d'agent de charge pour le remplissage de gélules, de sachets ou de bûchettes, et/ou comme agent en charge dans la mise en forme de poudres, par exemple par granulation humide ou sèche.

- [Revendication 10]** Procédé de granulation de mannitol caractérisé en ce qu'il
- 5 s'agit d'un procédé continu de granulation par pulvérisation en lit d'air fluidisé d'une solution de mannitol, dans lequel :
- la température du lit fluidisé du granulateur est supérieure ou égale à 30°C et inférieure ou égale à 70°C ; et,
 - une fraction du mannitol est recyclée.
- 10 **[Revendication 11]** Procédé de granulation de mannitol selon la revendication 10, caractérisé en ce que le taux de recyclage est de 30 à 70% en poids du produit qui est extrait du granulateur.
- [Revendication 12]** Procédé de granulation de mannitol selon la revendication 11,
- 15 produit qui est extrait du granulateur.
- [Revendication 13]** Procédé de granulation de mannitol selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, caractérisé en ce que le diamètre moyen arithmétique en volume $D(4;3)$ des particules de mannitol recyclées est supérieur ou égal à 20 μm et inférieur ou égal à 150 μm .
- 20 **[Revendication 14]** Procédé de granulation de mannitol selon la revendication 13, caractérisé en ce que le diamètre moyen arithmétique en volume $D(4;3)$ des particules de mannitol recyclées est supérieur à 25 μm .
- [Revendication 15]** Procédé de granulation de mannitol selon l'une quelconque des revendications 10 à 14, caractérisé en ce que la solution de mannitol pulvérisée
- 25 a une matière sèche en poids supérieure ou égale à 20%, et inférieure ou égale à 50%.

[Fig. 1]



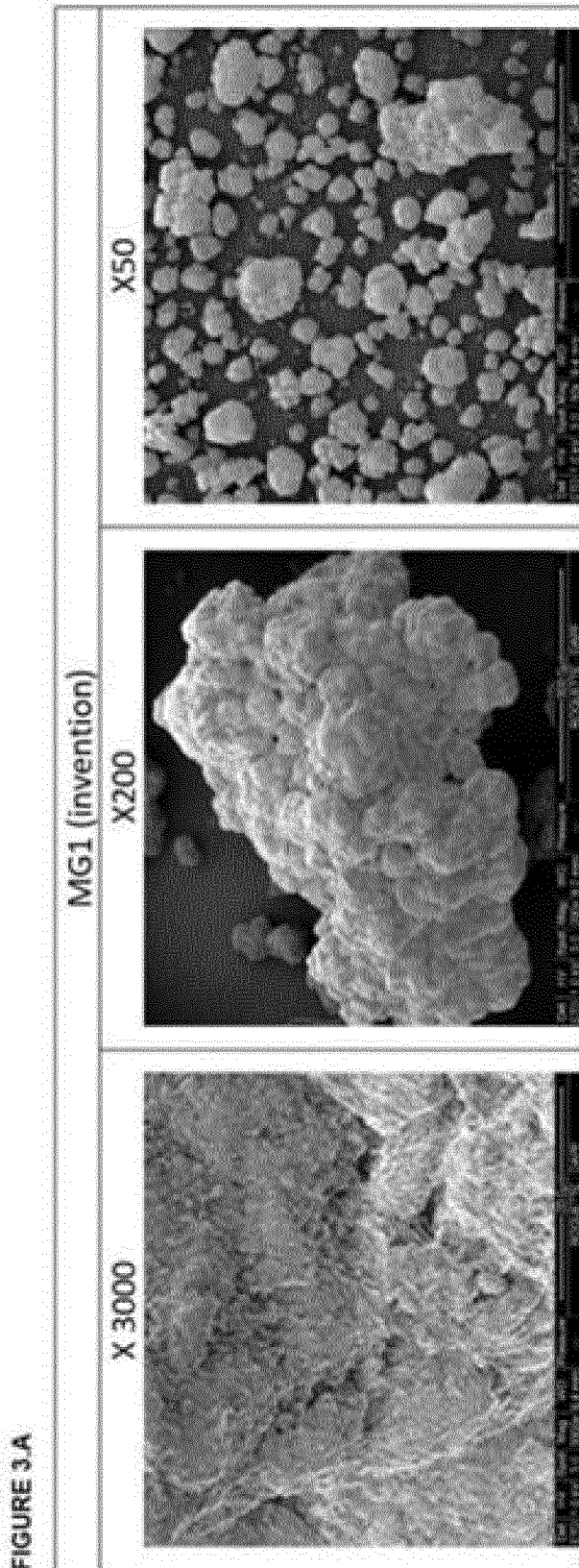
[Fig. 2]

Mannitols	Densité aérée	Densité tassée	Compressibilité	Note d'écoulement	Forme cristalline	Surface spécifique
MG1	633 g/L	758 g/L	16,46	6 secondes	100% β	1,3 m²/g
MG2	617 g/L	746 g/L	17,28	7 secondes	100% β	1,4 m²/g
MG3	629 g/L	746 g/L	15,72	6 secondes	100% β	1,5 m²/g
PEARLITOL® 200SD	515 g/L	658 g/L	21,65	5 secondes	40-60% β	1-1,2 m²/g
PARTECK® M200	521 g/L	641 g/L	18,75	5 secondes	100% β	1,40-3,70 m²/g

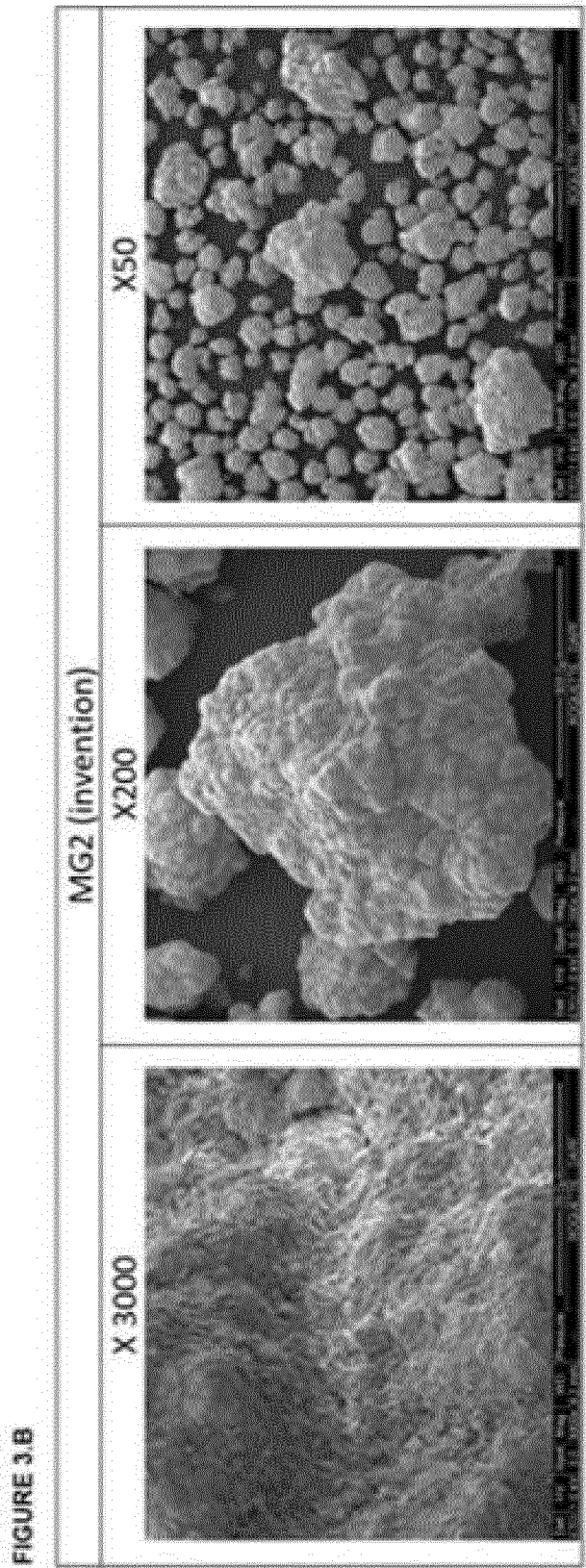
Mannitols	Dx (10) en nombre	Dx (50) en nombre	Dx (90) en nombre	Dx (10) en volume	Dx (50) en volume	Dx (90) en volume	Diamètre moyen (D4;3)
MG1	68 µm	98 µm	158 µm	93 µm	161 µm	356 µm	199 µm
MG2	67 µm	94 µm	151 µm	91 µm	156 µm	343 µm	194 µm
MG3	68 µm	97 µm	158 µm	89 µm	152 µm	334 µm	190 µm
PEARLITOL® 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

3/12

[Fig. 3A]

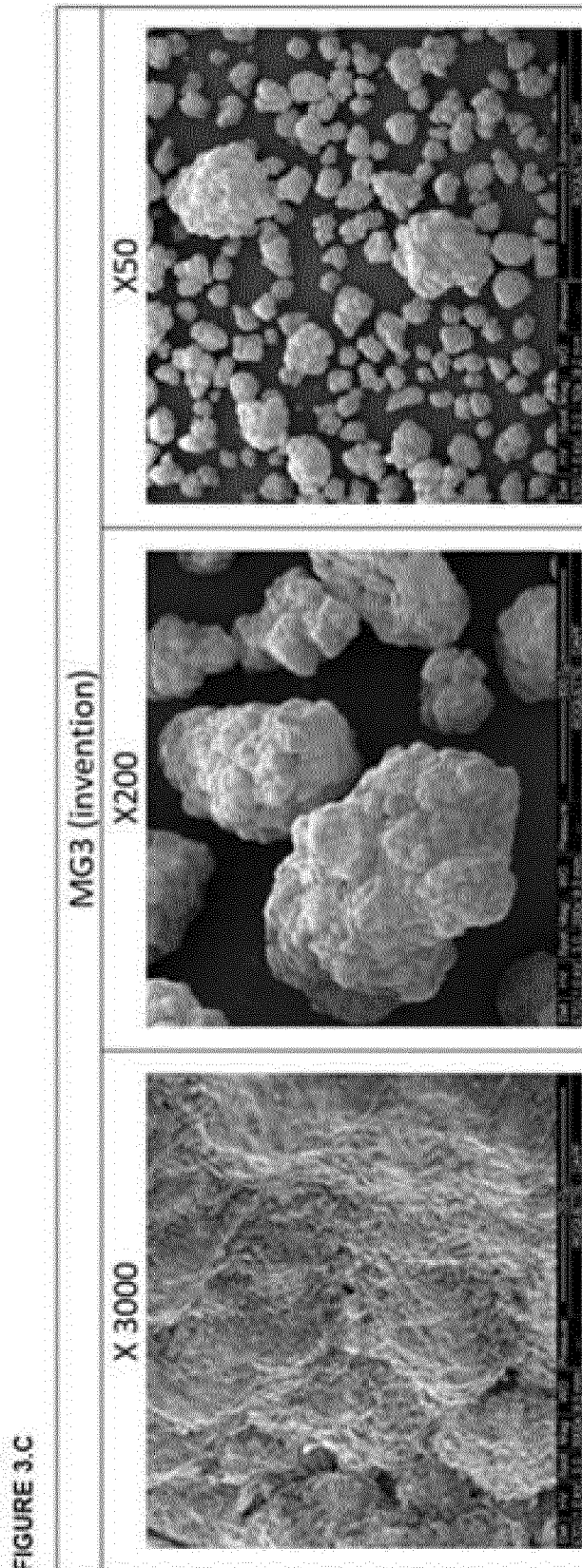


[Fig. 3B]

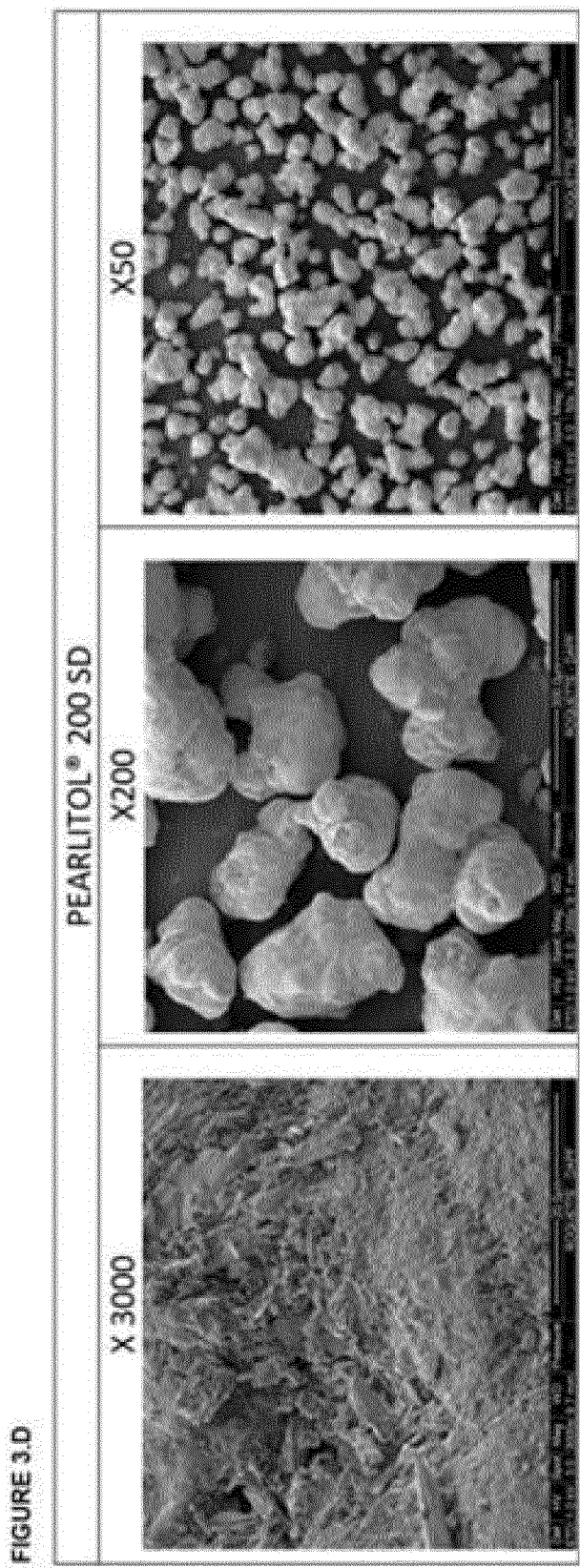


5/12

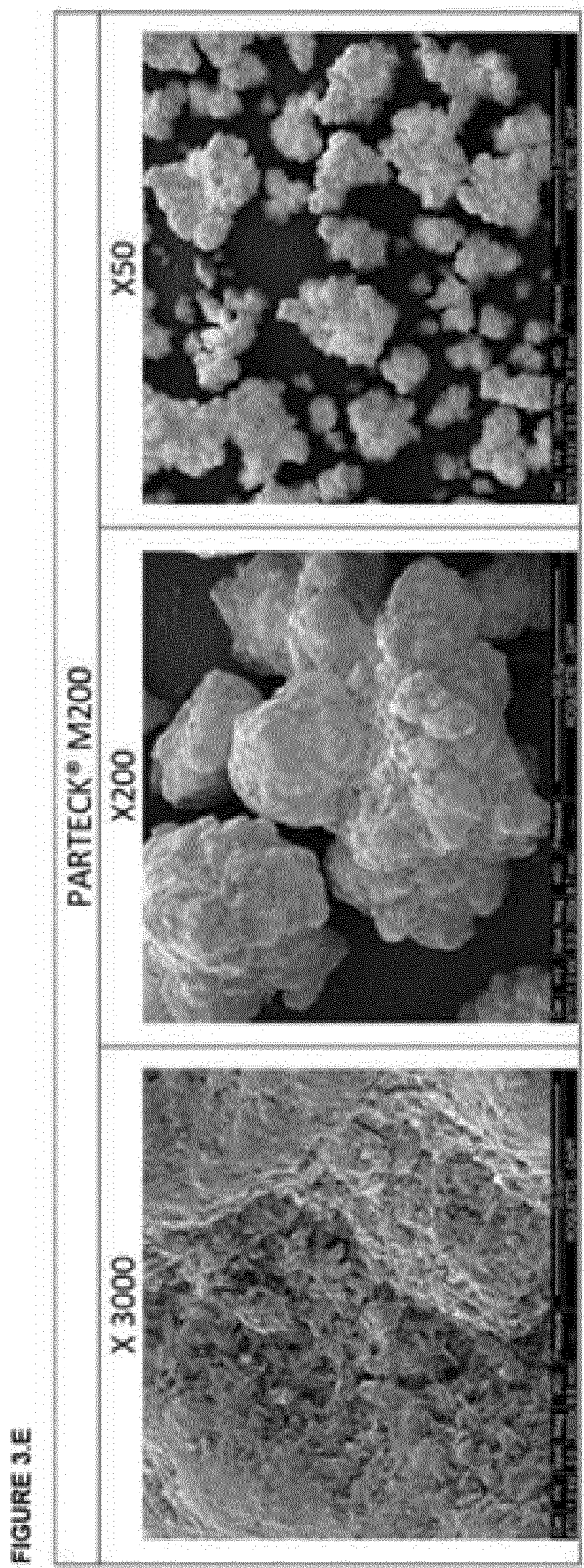
[Fig. 3C]



[Fig. 3D]

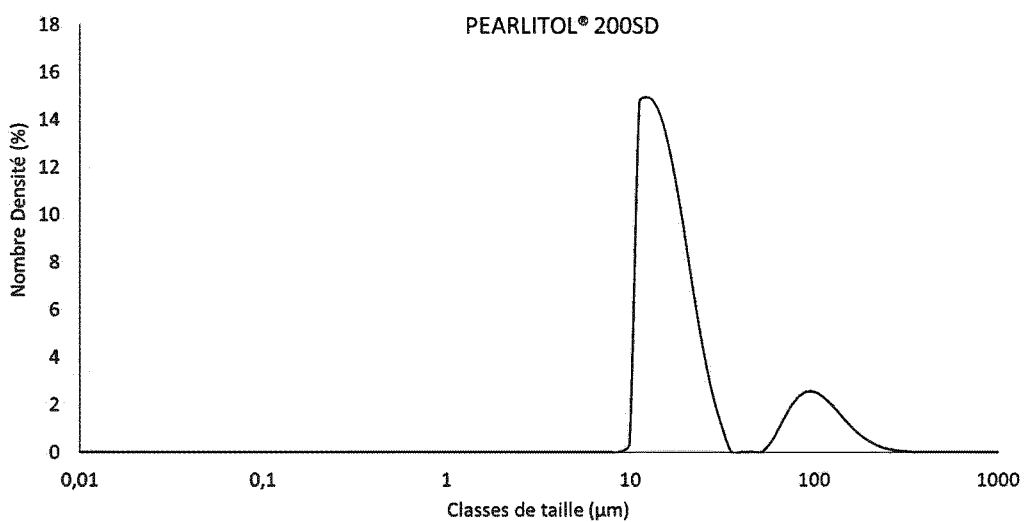
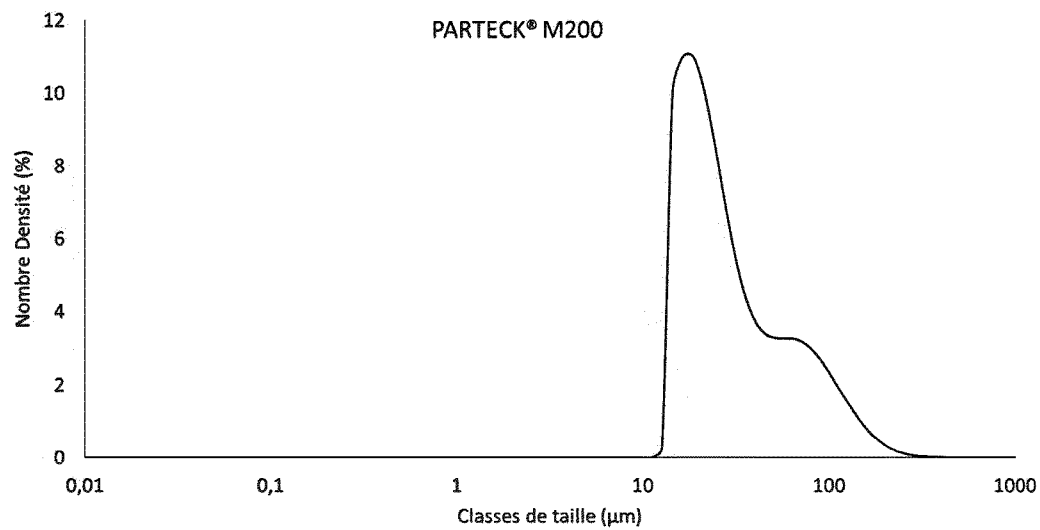


[Fig. 3E]



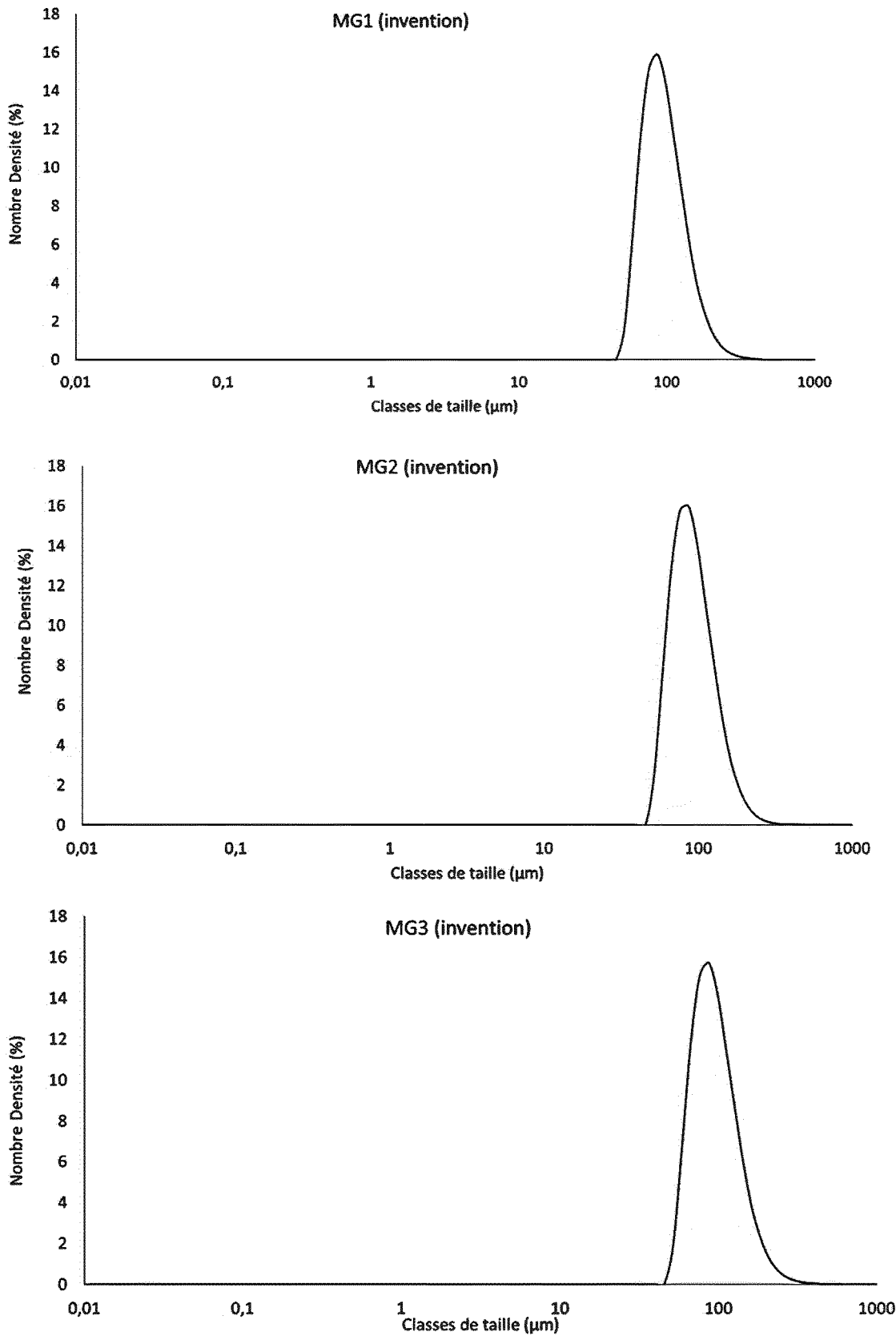
8/12

[Fig. 4A]

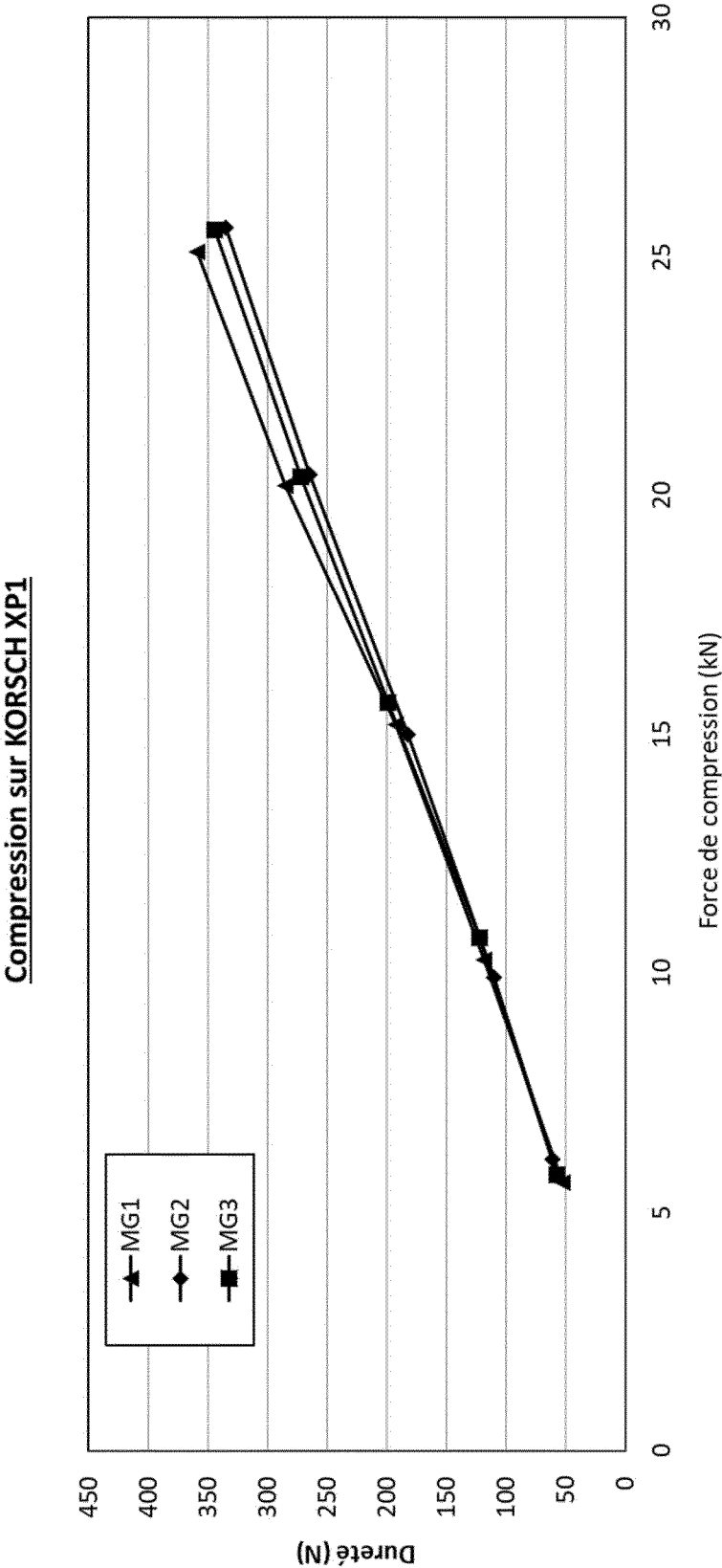
FIGURE 4.A

[Fig. 4B]

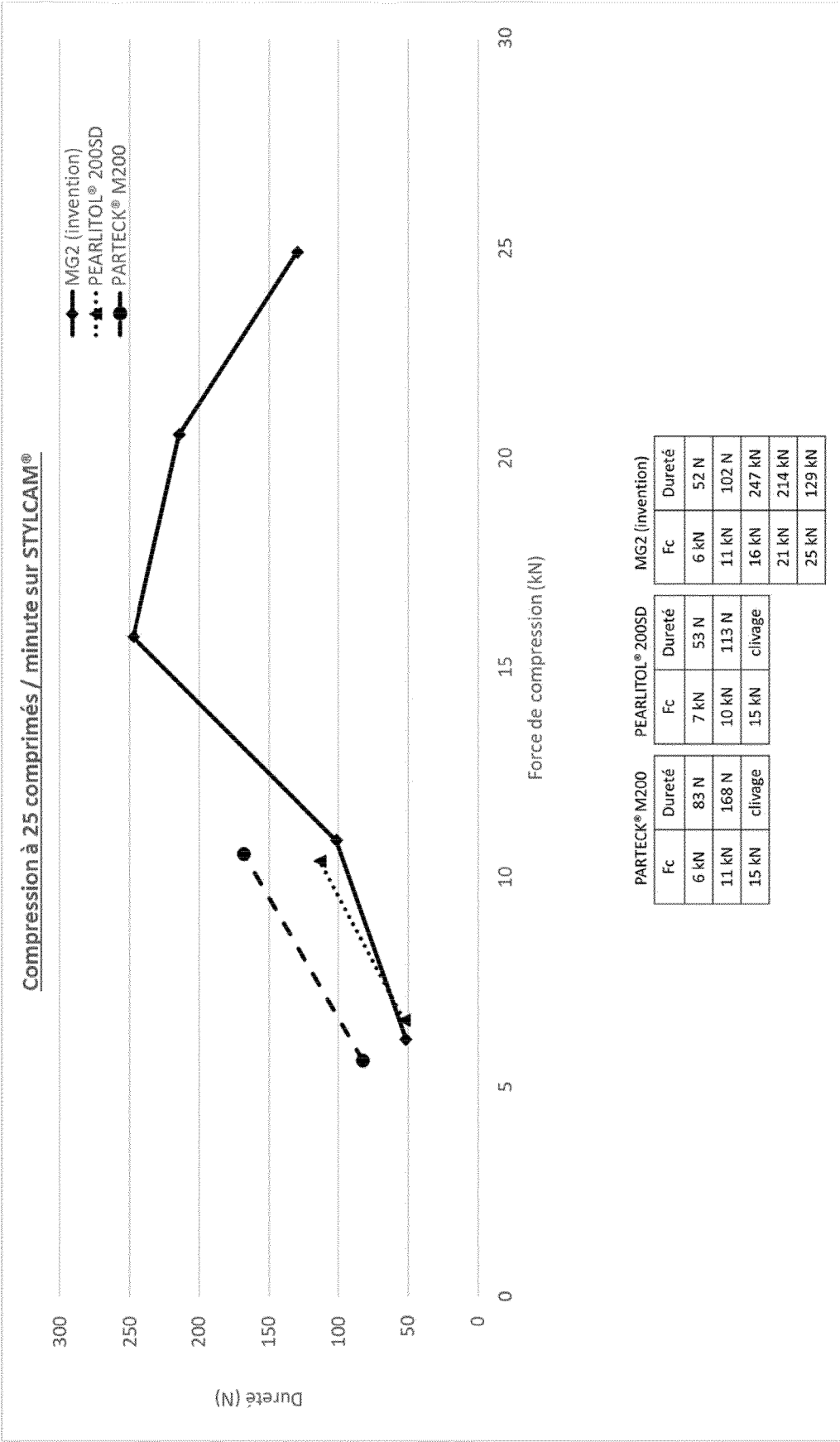
FIGURE 4.B



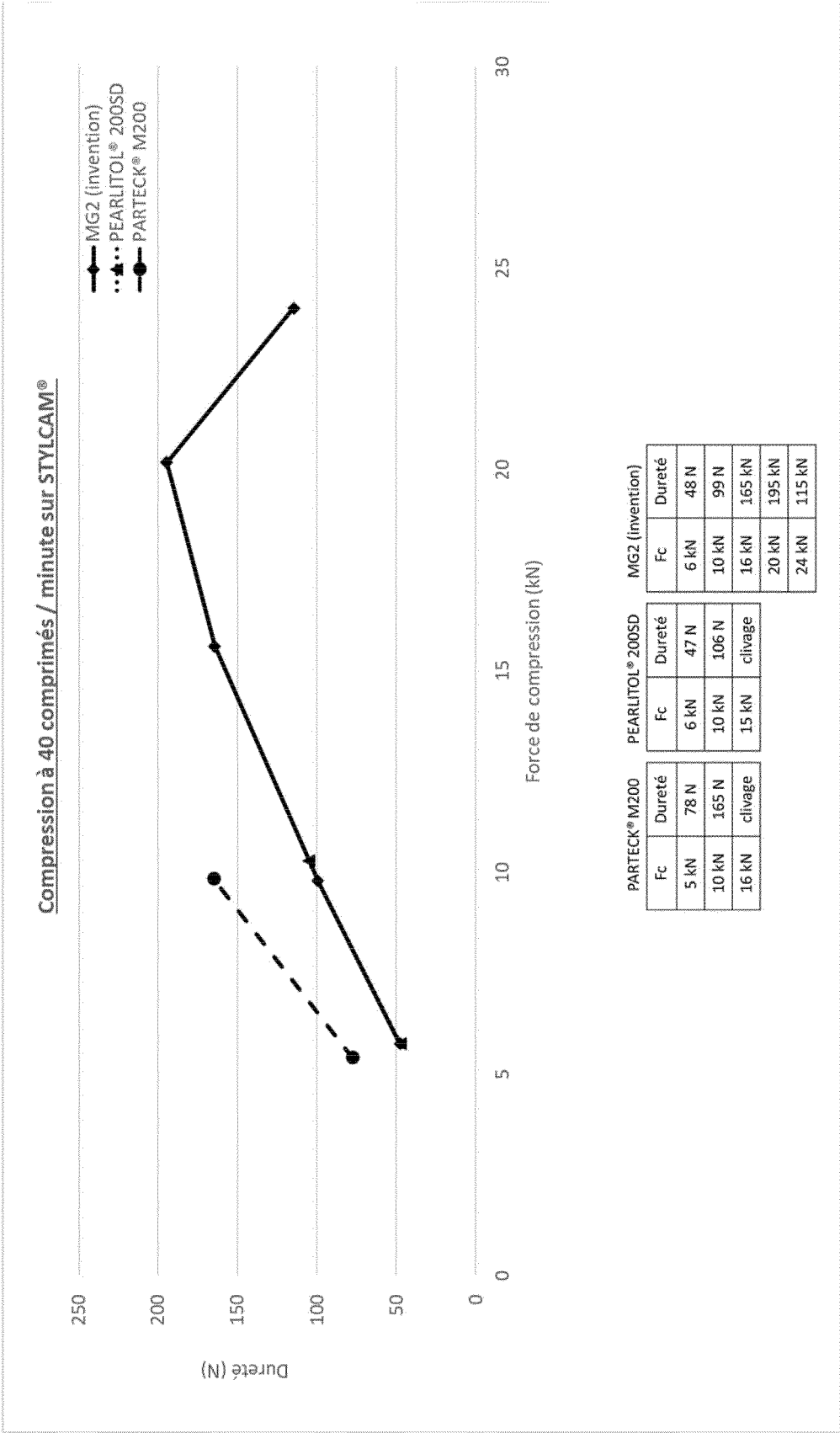
[Fig. 5]



[Fig. 6]



[Fig. 7]



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]; MODDELMOG 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.

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

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