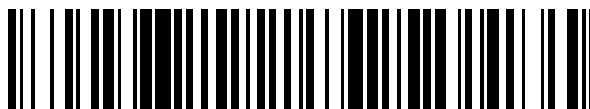


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 364**

51 Int. Cl.:

A61K 31/46	(2006.01) A61P 25/08	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)	
A61K 47/04	(2006.01)	
A61K 47/12	(2006.01)	
A61K 47/14	(2007.01)	
A61K 47/20	(2006.01)	
A61K 47/32	(2006.01)	
A61P 1/06	(2006.01)	
A61P 13/06	(2006.01)	
A61P 21/02	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2015 PCT/JP2015/075749**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2016 WO16129140**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2015 E 15882014 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 3257511**

54 Título: **Comprimido de disgregación oral y método para su fabricación**

30 Prioridad:

10.02.2015 JP 2015024699
14.07.2015 JP 2015140608

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.02.2019

73 Titular/es:

FUJIFILM CORPORATION (100.0%)
26-30, Nishiazabu 2-chome Minato-ku
Tokyo 106-8620, JP

72 Inventor/es:

OKADA, KOTARO;
MORI, HISAHIRO;
TSUJIHATA, SHIGETOMO y
SAKATA, YOSHINORI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 700 364 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Comprimido de disgregación oral y método para su fabricación

5 Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a un comprimido de disgregación oral y a un método para la fabricación del mismo.

2. Descripción de la técnica relacionada

En los últimos años, existe la demanda para el desarrollo de comprimidos de disgregación oral que se puedan ingerir sin agua, en forma de preparaciones que sean más fáciles de ingerir, con el fin de mejorar el cumplimiento de pacientes de edad muy avanzada, pacientes con dificultades para tragar, pacientes con ingesta de agua restringida, y similares.

Un comprimido de disgregación oral es una formulación con la que se puede sentir fácilmente el sabor amargo de un fármaco debido a que el comprimido se disgrega con rapidez en la cavidad oral, a diferencia de otros comprimidos habituales.

El bromuro de butilescopolamina, un agente antiespasmódico, es un fármaco que tiene sabor amargo y, por lo tanto, en el caso en el que el fármaco se produzca en una forma de dosificación de comprimido de disgregación oral, es necesario disimular (enmascarar) el sabor amargo de un modo tal que no se pueda sentir el sabor amargo del bromuro de butilescopolamina.

En lo que respecta al método para disimular el sabor amargo de un fármaco en un comprimido de disgregación oral, se conoce un método de enmascaramiento físico de revestimiento del fármaco con una película que incluye un polímero y similar.

Por ejemplo, el documento de Patente WO2005/105045A desvela una composición farmacéutica formada por partículas de tipo limitada en el tiempo para administración oral, que tiene una partícula núcleo que contiene un fármaco en el centro; una capa que contiene dos tipos de componentes solubles en agua tal como un acelerador de insolubilización y una sustancia de insolubilización como capa intermedia; y una capa de control de cantidad de infiltración de agua para controlar la tasa de infiltración de agua en el interior como capa más externa.

En la composición farmacéutica que se desvela en el documento de Patente WO2005/105045A, se reviste un fármaco que tiene un sabor desagradable tal como un sabor amargo con una capa intermedia que contiene dos tipos de componentes solubles en agua tales como un acelerador de insolubilización y una sustancia de insolubilización, y la solubilidad de la capa intermedia se controla mediante el revestimiento adicional de la capa intermedia que está cubierta de fármaco, con una capa de control de cantidad de infiltración de agua como capa más exterior que contiene una sustancia insoluble en agua. De ese modo, se controla la disolución del fármaco que tiene un sabor desagradable.

Sumario de la invención

Generalmente, un comprimido de disgregación oral se configura para incluir un gránulo fino que contiene un fármaco, y componentes de excipiente en el exterior del gránulo fino.

Sin embargo, se conoce con claridad que cuando se intenta revestir el bromuro de butilescopolamina, que es un fármaco que tiene sabor amargo, con las capas que se desvelan en el documento de Patente WO2005/105045A, se produce la agregación de las partículas que incluyen bromuro de butilescopolamina, y es difícil producir gránulos finos.

La presente invención se realiza en vista de tales circunstancias que se han descrito anteriormente, y un objetivo de acuerdo con una realización de la invención es proporcionar un comprimido de disgregación oral que disimule el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina.

Además, un objetivo de acuerdo con otra realización de la invención es proporcionar un método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral, mediante el que se pueda producir de forma altamente eficaz un comprimido de disgregación oral que disimule el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina.

Los medios específicos para conseguir los objetivos incluyen los siguientes aspectos.

[1] Un comprimido de disgregación oral que comprende: gránulos finos, teniendo cada gránulo fino, en su centro, un núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que comprende bromuro de butilescopolamina y

partículas insolubles en agua, y que tiene una capa intermedia que comprende partículas insolubles en agua y reviste el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, y una capa enmascaradora de amargor que comprende talco y al menos un polímero insoluble en agua, en secuencia desde el lado del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo; y un componente de excipiente situado en el exterior de los gránulos finos.

[2] El comprimido de disgregación oral de acuerdo con [1], en el que el gránulo fino tiene además una capa de revestimiento superior que comprende una sustancia aniónica que tiene un pKa de 3,5 o inferior, como capa situada en el lado exterior de la capa enmascaradora de amargor.

[3] El comprimido de disgregación oral de acuerdo con [1] o [2], en el que el componente de excipiente en el exterior de los gránulos finos comprende una sustancia aniónica que tiene un pKa de 3,5 o inferior.

[4] El comprimido de disgregación oral de acuerdo con [2] o [3], en el que la sustancia aniónica que tiene un pKa de 3,5 o inferior es lauril sulfato de sodio.

[5] El comprimido de disgregación oral de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4], en el que el espesor de la capa intermedia es de 10 µm o menos.

[6] El comprimido de disgregación oral de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [5], en el que el polímero insoluble en agua comprende al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS y un copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo.

[7] El comprimido de disgregación oral de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6], en el que la capa enmascaradora de amargor comprende citrato de trietilo en una proporción de un 5 % en masa a un 15 % en masa con respecto al contenido total de sólidos del polímero insoluble en agua.

[8] El comprimido de disgregación oral de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [7], en el que las partículas insolubles en agua incluidas en el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo y la capa intermedia están formadas por al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, y talco.

[9] El comprimido de disgregación oral de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [8], en el que el tamaño medio de partícula de los gránulos finos es de 100 µm a 500 µm.

[10] El comprimido de disgregación oral de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [9], en el que la capa intermedia tiene una capa subyacente y una capa suprayacente en secuencia desde el lado del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo.

[11] El comprimido de disgregación oral de acuerdo con [10], en el que la capa subyacente comprende partículas insolubles en agua, o partículas insolubles en agua y un componente de película de revestimiento, y la proporción del contenido de las partículas insolubles en agua con respecto al contenido del componente de película de revestimiento en la capa subyacente es de 1,0:0,0 a 1,0:1,0 basado en masa.

[12] El comprimido de disgregación oral de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [11], en el que el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo tiene una partícula núcleo en su centro, y tiene una capa de ingrediente farmacéutico activo que comprende bromuro de butilescopolamina y partículas insolubles en agua en el exterior de la partícula núcleo.

[13] Un método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral, comprendiendo el método: una etapa de obtener gránulos finos mediante un proceso de fabricación que comprende: (A) pulverizar, sobre una partícula núcleo que se configura para servir como centro de un núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, un líquido de pulverización que comprende bromuro de butilescopolamina y partículas insolubles en agua y que es para formar una capa de ingrediente farmacéutico activo, de un modo tal que se revista la partícula núcleo con la capa de ingrediente farmacéutico activo; (B) pulverizar, sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo en el que la partícula núcleo se ha revestido con la capa de ingrediente farmacéutico activo, un líquido de pulverización que comprende partículas insolubles en agua y que es para formar una capa intermedia, de un modo tal que se revista el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con la capa intermedia; y (C) pulverizar, sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que se ha revestido con al menos la capa intermedia, un líquido de pulverización que comprende talco y al menos un polímero insoluble en agua y que es para formar una capa enmascaradora de amargor, de un modo tal que se revista el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con la capa enmascaradora de amargor; y mezclar los gránulos finos obtenidos con un componente de excipiente.

[14] El método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de acuerdo con [13], en el que el polímero insoluble en agua comprende al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS y un copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo.

[15] El método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de acuerdo con [13] o [14], en el que las partículas insolubles en agua incluidas en el líquido de pulverización para la formación de la capa de ingrediente farmacéutico activo y el líquido de pulverización para la formación de la capa intermedia están formadas por al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, y talco.

[16] El método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de acuerdo con uno cualquiera de [13] a [15], en el que el líquido de pulverización para la formación de la capa enmascaradora de amargor comprende citrato de trietilo en una proporción de un 5 % en masa a un 15 % en masa con respecto al contenido total de sólidos del polímero insoluble en agua.

[17] El método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de acuerdo con uno cualquiera de [13] a [16], en el que (B) comprende: S(B1) pulverizar, sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, un líquido de pulverización que comprende partículas insolubles en agua y que es para formar una capa subyacente, de un modo tal que se revista el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con la capa

subyacente; y (B2) pulverizar, sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que se ha revestido con al menos la capa subyacente, un líquido de pulverización que comprende partículas insolubles en agua y que es para formar una capa suprayacente, de un modo tal que se revista el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con la capa suprayacente.

[18] El método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de acuerdo con [17], en el que el contenido de las partículas insolubles en agua en el líquido de pulverización para la formación de la capa subyacente es de un 1,0 % en masa a un 50,0 % en masa con respecto a la cantidad total del líquido de pulverización para la formación de la capa subyacente.

[19] El método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de acuerdo con uno cualquiera de [13] a [18], en el que las partículas insolubles en agua incluidas en el líquido de pulverización para la formación de la capa de ingrediente farmacéutico activo y el líquido de pulverización para la formación de la capa intermedia están formadas por al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, y talco.

[20] El método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de acuerdo con uno cualquiera de [13] a [19], en el que el componente de excipiente comprende una sustancia aniónica que tiene un pKa de 3,5 o inferior.

De acuerdo con la realización de la invención, se puede proporcionar un comprimido de disgregación oral que disimula el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescolamina.

Además, de acuerdo con otra realización de la invención, se puede proporcionar un método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral, mediante el que se puede producir de forma altamente eficaz un comprimido de disgregación oral que disimula el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescolamina.

Descripción de las realizaciones preferentes

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán con detalle realizaciones específicas de la invención; sin embargo, no se pretende que la invención se limite a las siguientes realizaciones, y se pueden aplicar modificaciones según sea apropiado dentro del ámbito pretendido de la invención.

Los intervalos de valores numéricos que se describen usando la expresión "de ... a ..." en la presente memoria descriptiva significan un intervalo que incluye los valores numéricos que se describen antes y después del símbolo "a" como el valor mínimo y el valor máximo, respectivamente.

De acuerdo con la presente memoria descriptiva, a menos que se indique particularmente de otro modo, la cantidad de cada componente en la composición significa, en un caso en el que exista una pluralidad de sustancias que corresponden al componente en la composición, la cantidad total de la pluralidad de sustancias existente en la composición.

La expresión "tamaño medio de partícula" de acuerdo con la presente memoria descriptiva significa el tamaño medio de partícula en volumen (Mv), y el valor del "tamaño medio de partícula" es un valor que se mide usando un analizador de distribución de tamaño de partícula de tipo dispersión por difracción de láser. Con respecto al analizador, por ejemplo, se puede usar de forma adecuada LS 13 320 (nombre de producto) de Beckman Coulter, Inc. Sin embargo, el analizador no se limita a este.

La expresión "partículas insolubles en agua" de acuerdo con la presente memoria descriptiva se refiere a partículas que tienen una solubilidad en agua a 25 °C de menos de 0,1 g/l.

El término "capa" de acuerdo con la presente memoria descriptiva incluye una configuración en la que se reviste la totalidad de un objeto de revestimiento, así como una configuración en la que se reviste una parte de un objeto de revestimiento.

De acuerdo con la presente memoria descriptiva, el término "etapa" incluye no solo una etapa independiente, e incluso en un caso en el que una etapa no es claramente distinguible de otra etapa, siempre que se consiga el fin deseado de la etapa, esta etapa se incluye en el presente término.

[Comprimido de disgregación oral]

El comprimido de disgregación oral de la presente divulgación es un comprimido de disgregación oral que incluye gránulos finos, teniendo cada gránulo fino, en el centro, un núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que incluye bromuro de butilescolamina y partículas insolubles en agua, y que tiene una capa intermedia que incluye partículas insolubles en agua y cubre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, y una capa enmascaradora de amargor que incluye talco y al menos un polímero insoluble en agua. En secuencia desde el lado del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo; y componentes de excipiente situados en el exterior de los gránulos finos.

El comprimido de disgregación oral de la presente divulgación también puede incluir otros componentes además de bromuro de butilescopolamina, partículas insolubles en agua, talco y un polímero insoluble en agua según sea necesario, en la medida en que no se vean perjudicados los efectos de la invención.

- 5 En la siguiente descripción, se explicarán con detalle los diversos componentes del comprimido de disgregación oral de la presente divulgación.

«Gránulos finos»

- 10 El comprimido de disgregación oral de la presente divulgación es un comprimido de disgregación oral que incluye gránulos finos, teniendo cada gránulo fino, en el centro, un núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que incluye bromuro de butilescopolamina y partículas insolubles en agua, y que tiene una capa intermedia que incluye partículas insolubles en agua y cubre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, y una capa enmascaradora de amargor que incluye talco y al menos un polímero insoluble en agua, en secuencia desde el lado del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo. El gránulo fino de acuerdo con la presente divulgación puede ser otra capa además de la capa intermedia y la capa enmascaradora de amargor según sea necesario, en la medida en que no se vean perjudicados los efectos de la invención.

- 20 La expresión "que tiene un núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo en el centro" se pretende que indique la relación posicional entre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo y otras capas tales como la capa intermedia, y no se pretende que la expresión implique que el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo esté situado en el centro del gránulo fino en un sentido estricto.

- 25 En lo que respecta al método para disimular el sabor amargo de un fármaco en comprimidos de disgregación oral convencionales, por ejemplo, está disponible un método de revestimiento de un fármaco que tiene un sabor amargo con las capas que se desvelan en el documento de Patente WO2005/105045A.

- 30 Sin embargo, cuando se intenta revestir el bromuro de butilescopolamina, que es un fármaco que tiene sabor amargo, con las capas que se desvelan en el documento de Patente WO2005/105045A, se produce la agregación de las partículas que incluyen bromuro de butilescopolamina, y se hace difícil la fabricación de gránulos finos.

- 35 El comprimido de disgregación oral de la presente divulgación puede disimular el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina, dado que cada uno de los gránulos finos incluidos en el comprimido de disgregación oral (en lo sucesivo en el presente documento, se pueden denominar simplemente "gránulos finos") tiene, en el centro, un núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que incluye bromuro de butilescopolamina y partículas insolubles en agua, y tiene una capa intermedia que incluye partículas insolubles en agua y cubre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, y una capa enmascaradora de amargor que incluye talco y al menos un polímero insoluble en agua, en secuencia desde el lado del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo.

- 40 La razón por la que el comprimido de disgregación oral de la presente divulgación puede disimular el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina se especula como sigue a continuación.

- 45 En el comprimido de disgregación oral de la presente divulgación, dado que el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que incluye bromuro de butilescopolamina y partículas insolubles en agua está revestido con una capa intermedia que incluye partículas insolubles en agua, se puede disimular el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina. Además, en el comprimido de disgregación oral de la presente divulgación, dado que el gránulo fino tiene una capa enmascaradora de amargor que incluye talco y al menos un polímero insoluble en agua, en el lado exterior de la capa intermedia que cubre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que incluye bromuro de butilescopolamina, se controlan las propiedades de disolución de la capa intermedia, y se puede disimular el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina en la cavidad oral.

<Núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo>

- 55 El núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo de acuerdo con la presente divulgación es un núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que incluye bromuro de butilescopolamina y partículas insolubles en agua.

Cuando el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo incluye partículas insolubles en agua junto con bromuro de butilescopolamina, se obtiene una productividad satisfactoria.

- 60 (Bromuro de butilescopolamina)

El núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo incluye bromuro de butilescopolamina como ingrediente activo.

- 65 El bromuro de butilescopolamina es un fármaco que se conoce como agente antiespasmódico que suprime el movimiento excesivo y la convulsión de los músculos en los órganos internos, y tiene sabor amargo.

El contenido de bromuro de butilescopolamina en el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo no se limita de forma particular. Además, el contenido de bromuro de butilescopolamina en los gránulos finos tampoco se limita de forma particular.

5 (Partículas insolubles en agua)

El núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo incluye partículas insolubles en agua.

10 Las partículas insolubles en agua no se limitan de forma particular siempre que se formen a partir de un componente farmacológicamente aceptable. Las partículas insolubles en agua pueden ser partículas inorgánicas, o pueden ser partículas orgánicas, o pueden ser partículas compuestas inorgánicas/orgánicas, siempre que las partículas sean insolubles en agua.

15 Algunos ejemplos específicos del material para las partículas insolubles en agua incluyen agentes lubricantes tales como dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerina, y talco.

20 Entre estos, desde el punto de vista de la productividad, el material para las partículas insolubles en agua incluidas en el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo es preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, y talco; más preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, y talco; e incluso más preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, y talco.

25 Desde el punto de vista de la estabilidad de almacenamiento del contenido del ingrediente farmacéutico activo, es particularmente preferente para el comprimido de disgregación oral de la presente divulgación que el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo incluya dióxido de silicio hidratado.

30 El núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo puede incluir solo un tipo de partículas insolubles en agua, o dos o más tipos de partículas insolubles en agua en combinación.

El tamaño medio de partícula de las partículas insolubles en agua no se limita de forma particular.

35 La forma de las partículas insolubles en agua no se limita de forma particular, y la forma puede ser cualquiera de una forma esférica, una forma elíptica, una forma poligonal, una forma de tipo aguja, una forma irregular, y similares.

40 El contenido de las partículas insolubles en agua en el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo no se limita de forma particular. Por ejemplo, el contenido de partículas insolubles en agua en el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo es preferentemente de 5 partes en masa a 50 partes en masa, más preferentemente de 10 partes en masa a 40 partes en masa, e incluso más preferentemente de 20 partes en masa a 30 partes en masa, con respecto a 100 partes en masa de bromuro de butilescopolamina incluido en el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, desde el punto de vista de la productividad.

45 (Otros componentes)

El núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo puede incluir otros componentes además del bromuro de butilescopolamina y las partículas insolubles en agua, según sea necesario, en la medida en que no se vean perjudicados los efectos de la invención.

50 Algunos ejemplos de los otros componentes incluyen un excipiente, un disgregante, y un aglutinante. Estos otros componentes se pueden seleccionar de forma apropiada de acuerdo con el fin. Además, estos otros componentes pueden ser componentes de un modo tal que un componente realice dos o más funciones.

55 - Excipiente -

Un excipiente contribuye a una mejora de la formabilidad del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo.

60 El excipiente no se limita de forma particular siempre que sea un componente que pueda funcionar como excipiente y sea un componente farmacológicamente aceptable, y se puede usar cualquier excipiente conocido.

Algunos ejemplos del excipiente incluyen un sacárido, un alcohol azúcar, un almidón, celulosa cristalina, etil celulosa, fosfato de calcio anhidro, y aluminometasilicato de magnesio.

65 Algunos ejemplos del sacárido incluyen lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa, y dextrina. Algunos ejemplos del alcohol azúcar incluyen manitol, eritritol, isomalt, lactitol, maltitol, sorbitol y xilitol. Algunos ejemplos del almidón

incluyen almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz, y almidón de trigo.

- Disgregante -

- 5 Un disgregante puede contribuir a la aceleración de la capacidad de disgregación del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo.

El disgregante no se limita de forma particular siempre que sea un componente que pueda funcionar como disgregante y sea un componente farmacológicamente aceptable, y se puede usar cualquier disgregante conocido.

- 10 Algunos ejemplos del disgregante incluyen almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; almidón parcialmente gelatinizado, carboximetil almidón de sodio, carmelosa, carmelosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, celulosa cristalina, hidroxipropil almidón, y almidón glicolato de sodio.

15 - Aglutinante -

Un aglutinante puede contribuir a una mejora de la formabilidad del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo.

- 20 El aglutinante no se limita de forma particular siempre que sea un componente que pueda funcionar como aglutinante y sea un componente farmacológicamente aceptable, y se puede usar cualquier aglutinante conocido.

- 25 Algunos ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, un polímero de carboxivinilo, carmelosa de sodio, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, goma arábica, gelatina, almidón gelatinizado, y pululano.

En el caso en el que el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo incluya otros componentes, el núcleo puede incluir un tipo de otro componente, o puede incluir dos o más tipos de otros componentes.

- 30 El contenido de los otros componentes en el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo no se limita de forma particular, y el contenido se puede establecer de forma apropiada de acuerdo con los contenidos de bromuro de butilescopolamina y las partículas insolubles en agua.

- 35 (Tamaño medio de partícula del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo)

El tamaño medio de partícula del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo no se limita de forma particular y, por ejemplo, el tamaño medio de partícula es preferentemente de 100 µm a 400 µm, más preferentemente de 150 µm a 350 µm, e incluso más preferentemente de 200 µm a 300 µm.

- 40 Cuando el tamaño medio de partícula del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo se ajusta para que esté en el intervalo que se ha descrito anteriormente, se puede reducir la rugosidad superficial en el momento de la ingesta del comprimido de disgregación oral y, por lo tanto, se puede evitar el deterioro de la sensación de ingesta del comprimido de disgregación oral. Además, el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo se puede producir de forma satisfactoria.

(Forma del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo)

- 50 El núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo es, de forma deseable, un material granulado que incluye bromuro de butilescopolamina y partículas insolubles en agua. El núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo puede ser un material granulado en el que están mezclados bromuro de butilescopolamina y partículas insolubles en agua con otros componentes, o puede ser un material granulado en el que la superficie de las partículas núcleo está revestida con una capa que incluye bromuro de butilescopolamina y partículas insolubles en agua (denominada en lo sucesivo en el presente documento "capa de ingrediente farmacéutico activo", según sea apropiado).

- 55 Es preferente que el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo esté en forma de una partícula que tiene una partícula núcleo en el centro y que tiene, en el exterior de la partícula núcleo, una capa de ingrediente farmacéutico activo que incluye bromuro de butilescopolamina y partículas insolubles en agua. De forma particular, desde el punto de vista de la estabilidad de almacenamiento del contenido del ingrediente farmacéutico activo, es preferente que el comprimido de disgregación oral incluya dióxido de silicio hidratado en la capa de ingrediente farmacéutico activo.

- 60 La expresión "que tiene una partícula núcleo en el centro" se pretende que indique la relación posicional entre la partícula núcleo y la capa de ingrediente farmacéutico activo, y no se pretende que la expresión implique que la partícula núcleo esté situada en el centro del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo en un sentido

estricto.

El núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo puede tener una capa de revestimiento inferior que incluye otros componentes, entre la partícula núcleo y la capa de ingrediente farmacéutico activo.

5

- Partícula núcleo -

Una partícula núcleo es una partícula que puede servir como material de base cuando se produce el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo. El componente que forma la partícula núcleo no se limita de forma particular siempre que sea un componente farmacológicamente aceptable. El componente que forma la partícula núcleo puede ser una partícula soluble en agua, o puede ser una partícula insoluble en agua. Desde el punto de vista de la productividad, es preferente que el componente que forma la partícula núcleo sea una partícula insoluble en agua.

10

La partícula núcleo puede ser una partícula formada a partir de un material tal como manitol, lactosa, celulosa cristalina, aluminometasilicato de magnesio, hidrogenofosfato de calcio anhidro, silicato de calcio, óxido de magnesio, o carbonato de magnesio.

15

Entre estos, la partícula núcleo es más preferentemente una partícula formada a partir de celulosa cristalina, manitol o similar.

20

Para la partícula núcleo, se puede usar un polvo crudo del componente que se ha descrito anteriormente por sí mismo, se puede usar un material granulado de un polvo crudo del componente que se ha descrito anteriormente, o también se pueden usar partículas núcleo disponibles en el mercado.

25

Algunos ejemplos de partículas núcleo disponibles en el mercado incluyen FLORITE (nombre comercial, silicato de calcio, Eisai Food & Chemical Co., Ltd.), NONPAREIL (marca comercial registrada) (manitol, Freund Corporation), y CELPHERE (marca comercial registrada) (celulosa cristalina, Asahi Kasei Chemicals Corporation).

Dado que el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo se produce, por ejemplo, por pulverización de un líquido de pulverización que incluye bromuro de butilescopolamina y partículas insolubles en agua (denominado en lo sucesivo en el presente documento "líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo") sobre las partículas núcleo, desde el punto de vista de facilitar la pulverización del líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo sobre las partículas núcleo, las partículas núcleo son preferentemente partículas núcleo que tienen una superficie lisa. Desde el punto de vista de hacer que la distribución de tamaño de partícula de las partículas que contienen ingrediente farmacéutico activo sea uniforme, las partículas núcleo son preferentemente partículas núcleo que tienen una distribución de tamaño de partícula uniforme.

35

El tamaño medio de partícula de las partículas núcleo no se limita de forma particular. Por ejemplo, el tamaño medio de partícula de las partículas núcleo es preferentemente de 50 μm a 350 μm , más preferentemente de 100 μm a 300 μm , e incluso más preferentemente de 150 μm a 250 μm .

40

Cuando el tamaño medio de partícula de las partículas núcleo se ajusta para que esté en el intervalo que se ha descrito anteriormente, se hace más fácil obtener un núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que tiene un alto grado de esfericidad y, por lo tanto, cuando se reviste el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con una capa tal como una capa intermedia o una capa enmascaradora de amargor, se puede mejorar la uniformidad del revestimiento.

45

La proporción ocupada por el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo en un gránulo fino no se limita de forma particular. Por ejemplo, la proporción ocupada por el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo en un gránulo fino es preferentemente de un 30 % en masa a 70 % en masa, más preferentemente de un 40 % en masa a 70 % en masa, e incluso más preferentemente de un 40 % en masa a un 60 % en masa, con respecto a la masa del gránulo fino.

50

<Capa intermedia>

55

La capa intermedia de acuerdo con la presente divulgación incluye partículas insolubles en agua.

La capa intermedia es una capa que cubre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, y se sitúa entre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo y la capa enmascaradora de amargor.

60

En el comprimido de disgregación oral de la presente divulgación, dado que los gránulos finos tienen una capa intermedia, el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina se puede disimular. Además, en el comprimido de disgregación oral de la presente divulgación, dado que la capa intermedia que cubre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que incluye bromuro de butilescopolamina incluye partículas insolubles en agua, se obtiene una productividad satisfactoria.

65

Es deseable que la capa intermedia esté en un estado de cobertura de al menos una parte de la superficie del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo. Es preferente que la capa intermedia cubra 1/4 o más, y más preferentemente 1/2 o más, de la superficie del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo. Desde el punto de vista de que se puedan proporcionar los efectos de la invención de forma más perceptible, lo más preferente es

5 que la capa intermedia cubra la superficie completa del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo.

(Partículas insolubles en agua)

10 Las partículas insolubles en agua no se limitan de forma particular siempre que las partículas se formen a partir de un componente farmacológicamente aceptable. Las partículas insolubles en agua pueden ser partículas inorgánicas, pueden ser partículas orgánicas, o pueden ser partículas compuestas inorgánicas/orgánicas, siempre que las partículas sean partículas que sean insolubles en agua.

15 Algunos ejemplos específicos del material de las partículas insolubles en agua incluyen agentes lubricantes tales como dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerina, y talco.

20 Entre estos, desde el punto de vista de la productividad, el material que forma las partículas insolubles en agua que están incluidas en la capa intermedia es preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, y talco; más preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, y talco; e incluso más preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, y talco.

25 Es particularmente preferente que el comprimido de disgregación oral de la presente divulgación incluya dióxido de silicio hidratado en la capa intermedia, desde el punto de vista de la estabilidad de almacenamiento del contenido del ingrediente farmacéutico activo.

30 La capa intermedia puede incluir solo un tipo de partículas insolubles en agua, o dos o más tipos de las mismas en combinación.

El tamaño medio de partícula de las partículas insolubles en agua no se limita de forma particular.

35 La forma de las partículas insolubles en agua no se limita de forma particular, y la forma puede ser cualquiera de una forma esférica, una forma elíptica, una forma poligonal, una forma de tipo aguja, una forma irregular y similar.

40 El contenido de las partículas insolubles en agua en la capa intermedia no se limita de forma particular. Por ejemplo, el contenido de las partículas insolubles en agua en la capa intermedia es preferentemente de 1 parte en masa a 30 partes en masa, más preferentemente de 3 partes en masa a 25 partes en masa, e incluso más preferentemente de 5 partes en masa a 20 partes en masa, con respecto a 100 partes en masa del bromuro de butilscopolamina incluido en el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, desde el punto de vista de la productividad.

(Componente de película de revestimiento)

45 La capa intermedia puede incluir un componente de película de revestimiento.

50 El componente de película de revestimiento en la capa intermedia no se limita de forma particular siempre que sea un componente farmacológicamente aceptable, y algunos ejemplos del mismo incluyen un polímero soluble en agua y un polímero insoluble en agua.

De acuerdo con la presente memoria descriptiva, el "polímero insoluble en agua" como componente de película de revestimiento que está incluido en la capa intermedia, significa un polímero que tiene una solubilidad en agua a 20 °C de menos de 10 g/l.

55 Algunos ejemplos del polímero soluble en agua incluyen un derivado de celulosa soluble en agua, un derivado de polímero de vinilo soluble en agua, un copolímero de ácido acrílico soluble en agua, y un polímero de alcohol polihídrico.

60 Algunos ejemplos del polímero insoluble en agua incluyen un éter de celulosa insoluble en agua y un copolímero de ácido acrílico insoluble en agua.

65 El componente de película de revestimiento es preferentemente un polímero soluble en agua desde el punto de vista de la productividad, y es preferente al menos un polímero soluble en agua seleccionado entre el grupo que consiste en un derivado de celulosa soluble en agua y un derivado de polímero de vinilo soluble en agua, mientras que es más preferente un derivado de celulosa soluble en agua.

El derivado de celulosa soluble en agua no se limita de forma particular, y algunos ejemplos del mismo incluyen hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), metil celulosa (MC), y carboximetil etilcelulosa (CMEC).

- 5 Entre estos, el derivado de celulosa soluble en agua es preferentemente al menos uno seleccionado entre hidroxipropil celulosa (HPC) e hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), y más preferentemente hidroxipropil metilcelulosa (HPMC).

- 10 En el caso en el que la capa intermedia incluya un derivado de celulosa soluble en agua, la capa intermedia puede incluir un tipo de derivado de celulosa soluble en agua, o puede incluir dos o más tipos de los mismos.

- 15 En el caso en el que la capa intermedia incluya un derivado de celulosa soluble en agua, el contenido del derivado de celulosa en la capa intermedia no se limita de forma particular. Por ejemplo, desde el punto de vista de la productividad, el contenido del derivado de celulosa en la capa intermedia es preferentemente de un 10 % en masa a un 50 % en masa, más preferentemente de un 15 % en masa a un 45 % en masa, e incluso más preferentemente de un 25 % en masa a 35 % en masa, con respecto a la masa total del componente que forma la capa intermedia.

(Otros componentes)

- 20 La capa intermedia puede incluir otros componentes según sea necesario, además de las partículas insolubles en agua, y un componente de revestimiento de película, que es un componente opcional, en la medida en que no se vean perjudicados los efectos de la invención.

- 25 Algunos ejemplos de los otros componentes incluyen un excipiente, un disgregante, y un aglutinante. Estos otros componentes se pueden seleccionar de forma apropiada de acuerdo con el fin.

- 30 Dado que los otros componentes en la capa intermedia tienen el mismo significado que los otros componentes explicados en la sección que se refiere al núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, no se proporcionará aquí ninguna explicación adicional.

- En el caso en el que la capa intermedia incluya otros componentes, la capa intermedia puede incluir un tipo de los otros componentes, o puede incluir dos o más tipos de los mismos.

- 35 El contenido de los otros componentes en la capa intermedia no se limita de forma particular, y el contenido se puede establecer de forma adecuada de acuerdo con los contenidos de las partículas insolubles en agua, y el componente de película de revestimiento, que es un componente opcional.

(Configuración de la capa intermedia)

- 40 La capa intermedia puede ser una capa individual, o puede ser una capa múltiple de dos o más capas.

- 45 La capa intermedia puede tener una capa subyacente y una capa suprayacente en secuencia desde el lado del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo. Es decir, la capa intermedia puede estar formada, por ejemplo, por tres o más capas de una capa subyacente, una o más capas interyacentes, y una capa suprayacente, en secuencia desde el lado del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, o puede estar formada por dos capas de una capa subyacente y una capa suprayacente.

- 50 La expresión "capa subyacente" de acuerdo con la presente memoria descriptiva se refiere a una capa que está situada de la forma más próxima al lado del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo entre las capas que forman la capa intermedia, la expresión "capa suprayacente" se refiere a una capa que está situada de la forma más próxima al lado de la capa enmascaradora de amargor entre las capas que forman la capa intermedia, y la expresión "capa interyacente" se refiere a una capa que está situada entre la capa subyacente y la capa suprayacente. La capa subyacente, la capa suprayacente, y la capa interyacente difieren las unas de las otras en el tipo, contenido, proporción de contenido y similar de los componentes que forman las capas respectivas.

- 55 En el caso en el que la capa intermedia tenga una capa subyacente, es preferente que las partículas insolubles en agua, o las partículas insolubles en agua y el componente de película de revestimiento estén incluidos en la capa subyacente. La proporción entre el contenido de las partículas insolubles en agua y el contenido del componente de película de revestimiento en la capa subyacente es preferentemente de 1,0:0,0 a 1,0:1,0 basado en masa.

- 60 Cuando la capa intermedia tiene una capa subyacente que incluye partículas insolubles en agua, o partículas insolubles en agua y un componente de película de revestimiento, y la proporción entre el contenido de las partículas insolubles en agua y el contenido del componente de película de revestimiento en la capa subyacente se ajusta para que esté en el intervalo que se ha descrito anteriormente, se puede mejorar además la productividad.

- 65 En el caso en el que la capa intermedia tenga una capa subyacente, desde el punto de vista de la productividad, el

material de las partículas insolubles en agua incluidas en la capa subyacente es preferentemente un agente lubricante tal como dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerina, o talco; más preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, y talco; e incluso más preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, y talco.

Es particularmente preferente que el comprimido de disgregación oral de la presente divulgación incluya dióxido de silicio hidratado en la capa subyacente, desde el punto de vista de la estabilidad de almacenamiento del contenido del ingrediente farmacéutico activo.

El espesor de la capa intermedia es preferentemente de 15 μm o menos, más preferentemente de 12,5 μm o menos, e incluso más preferentemente de 10 μm o menos, desde el punto de vista de que se pueda disimular de forma más eficaz el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina. Además, el espesor de la capa intermedia es preferentemente de 1 μm o más, más preferentemente de 3 μm o más, e incluso más preferentemente de 5 μm o más, desde los puntos de vista de la productividad y el disimulo del sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina.

En el caso en el que la capa intermedia sea una capa múltiple de dos o más capas, el espesor de la capa intermedia se refiere al espesor total de todas las capas que forman la capa intermedia.

Generalmente, se considera que cuanto mayor es el espesor de la capa que disimula el sabor amargo, el efecto de disimulo del sabor amargo se proporciona con mayor eficacia. De acuerdo con la presente divulgación, es sorprendente que dado que el espesor de la capa intermedia se hace delgado, específicamente, dado que la capa intermedia se produce para que tenga un espesor menor o igual que un espesor particular, se pueda disimular de forma más considerable el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina.

Es preferente que la capa intermedia cubra la superficie completa del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, desde el punto de vista de mejorar la productividad y disimular el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina.

La proporción ocupada por la capa intermedia en un gránulo fino no se limita de forma particular, y la proporción se puede ajustar de forma apropiada de acuerdo con el fin.

<Capa enmascaradora de amargor>

La capa enmascaradora de amargor de acuerdo con la presente divulgación incluye talco y al menos un polímero insoluble en agua.

La capa enmascaradora de amargor se sitúa en el lado exterior de la capa intermedia, estando situado el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo en el centro.

Dado que la capa enmascaradora de amargor incluye al menos un polímero insoluble en agua y talco, se controla la solubilidad de la capa intermedia, y se puede disimular el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina.

Es deseable que la capa enmascaradora de amargor esté en un estado de cobertura de al menos una parte de la superficie de la capa intermedia que cubre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo. Es preferente que la capa enmascaradora de amargor cubra 1/4 o más, y más preferentemente 1/2 o más, de la superficie de la capa intermedia, y desde el punto de vista de que los efectos de la invención se pueden proporcionar de forma más perceptible, lo más preferente es que la capa enmascaradora de amargor cubra la superficie completa de la capa intermedia.

(Talco)

La capa enmascaradora de amargor incluye talco.

El contenido de talco en la capa enmascaradora de amargor es preferentemente de un 5 % en masa a un 70 % en masa, más preferentemente de un 10 % en masa a un 50 % en masa, e incluso más preferentemente de un 20 % en masa a un 40 % en masa, con respecto al contenido total de sólidos del polímero insoluble en agua, desde el punto de vista de la productividad.

(Polímero insoluble en agua)

La capa enmascaradora de amargor incluye al menos un polímero insoluble en agua.

El polímero insoluble en agua no se limita de forma particular siempre que sea un componente farmacológicamente

aceptable, y la capa enmascaradora de amargor puede incluir la totalidad de los polímeros insolubles en agua conocidos.

De acuerdo con la presente memoria descriptiva, el "polímero insoluble en agua" incluido en la capa enmascaradora de amargor significa un polímero que tiene una solubilidad en agua a 20 °C de menos de 10 g/l.

Algunos ejemplos del polímero insoluble en agua incluyen un éter de celulosa insoluble en agua y un copolímero de ácido acrílico insoluble en agua.

Algunos ejemplos del éter de celulosa insoluble en agua incluyen etil celulosa.

Algunos ejemplos del copolímero de ácido acrílico insoluble en agua incluyen copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS, un copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo, y un copolímero de acrilato de metilo/metacrilato de metilo.

Desde el punto de vista de disimular el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina, el polímero insoluble en agua es preferentemente un copolímero de ácido acrílico insoluble en agua, y es más preferente que el polímero insoluble en agua incluya al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en un copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS y un copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo.

La capa enmascaradora de amargor puede incluir un tipo de polímero insoluble en agua, o puede incluir dos o más tipos de los mismos. En el caso en el que la capa enmascaradora de amargor incluya dos o más tipos de polímeros insolubles en agua, desde el punto de vista de disimular el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina, es preferente que la capa enmascaradora de amargor incluya un copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS y un copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo.

Como polímero insoluble en agua, se puede usar un producto disponible en el mercado.

Algunos ejemplos de productos disponibles en el mercado de éter de celulosa insoluble en agua incluyen un líquido de dispersión acuosa de etil celulosa (nombre comercial: AQUACOAT (marca comercial registrada) ECD, FMC Corporation).

Algunos ejemplos de productos disponibles en el mercado de un copolímero de ácido acrílico insoluble en agua incluyen un copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RS30D, un copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo/metacrilato cloruro de trimetilamonioetilo, dispersión líquida, Evonik Industries AG), un copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RL30D, un copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo/metacrilato cloruro de trimetilamonioetilo, dispersión líquida, Evonik Industries AG), y un copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) NE30D, dispersión líquida, Evonik Industries AG).

El contenido del polímero insoluble en agua en la capa enmascaradora de amargor no se limita de forma particular. Por ejemplo, desde el punto de vista de disimular el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina, el contenido del polímero insoluble en agua en la capa enmascaradora de amargor es preferentemente de un 50 % en masa a un 80 % en masa, más preferentemente de un 55 % en masa a un 75 % en masa, e incluso más preferentemente de un 55 % en masa a 70 % en masa, con respecto a la masa total de los componentes que forman la capa enmascaradora de amargor.

(Citrato de trietilo)

La capa enmascaradora de amargor puede incluir citrato de trietilo.

Cuando la capa enmascaradora de amargor incluye citrato de trietilo, se puede mejorar adicionalmente la productividad.

En el caso en el que la capa enmascaradora de amargor incluya citrato de trietilo, el contenido de citrato de trietilo en la capa enmascaradora de amargor no se limita de forma particular. Por ejemplo, desde el punto de vista de la productividad, el contenido de citrato de trietilo en la capa enmascaradora de amargor es preferentemente de un 5 % en masa a un 15 % en masa, y más preferentemente de un 5 % en masa a un 10 % en masa, con respecto al contenido total de sólidos del polímero insoluble en agua.

(Otros componentes)

La capa enmascaradora de amargor puede incluir otros componentes, según sea necesario, además del polímero insoluble en agua, el talco, y el citrato de trietilo como componente opcional, en la medida en que no se vean perjudicados los efectos de la invención.

Algunos ejemplos de otros componentes incluyen un polímero soluble en agua, un excipiente, un disgregante, un agente lubricante, y un aglutinante. Estos otros componentes se pueden seleccionar de forma apropiada de acuerdo con el fin.

- 5 Algunos ejemplos del polímero soluble en agua incluyen un derivado de celulosa soluble en agua, un derivado de polímero de vinilo soluble en agua, un copolímero de ácido acrílico soluble en agua, y un polímero de alcohol polihídrico.

- 10 El polímero soluble en agua puede ser cualquier polímero que se pueda disolver en cualquiera de soluciones acuosas ácidas, neutras y alcalinas, puede ser un polímero gástrico que se disuelva en una solución acuosa ácida pero no se disuelva en una solución acuosa básica, o puede ser un polímero entérico que se disuelva en una solución acuosa básica pero no se disuelva en una solución acuosa ácida.

- 15 El excipiente, el disgregante y el aglutinante para la capa enmascaradora de amargor tienen los mismos significados que los otros componentes explicados en la sección que se refiere al núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo y, por lo tanto, no se proporcionará aquí ninguna explicación adicional.

Un agente lubricante puede contribuir a una mejora de la productividad.

- 20 El agente lubricante no se limita de forma particular siempre que sea un componente que pueda funcionar como agente lubricante y sea un componente farmacológicamente aceptable, y se puede usar cualquier agente lubricante conocido.

- 25 Algunos ejemplos del agente lubricante incluyen ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, y monoestearato de glicerina.

En el caso en el que la capa enmascaradora de amargor incluya otros componentes, la capa enmascaradora de amargor puede incluir un tipo de otros componentes, o puede incluir dos o más tipos de los mismos.

- 30 El contenido de los otros componentes en la capa enmascaradora de amargor no se limita de forma particular, y el contenido se puede establecer de forma apropiada de acuerdo con los contenidos del polímero insoluble en agua, el talco, y el citrato de trietilo, que es un componente opcional.

- 35 El espesor de la capa enmascaradora de amargor no se limita de forma particular. Por ejemplo, el espesor de la capa enmascaradora de amargor es preferentemente de 5 μm a 50 μm , más preferentemente de 10 μm a 45 μm , e incluso más preferentemente de 20 μm a 40 μm .

- 40 La proporción ocupada por la capa enmascaradora de amargor en el gránulo fino no se limita de forma particular. Por ejemplo, la proporción ocupada por la capa enmascaradora de amargor en el gránulo fino es preferentemente de un 15 % en masa a un 50 % en masa, más preferentemente de un 20 % en masa a 45 % en masa, e incluso más preferentemente de un 25 % en masa a un 40 % en masa, con respecto a la masa del gránulo fino.

<Otras capas>

- 45 El gránulo fino de acuerdo con la presente divulgación puede incluir una capa de revestimiento superior como capa en el lado exterior de la capa enmascaradora de amargor (por ejemplo, la capa más exterior). Es preferente que el comprimido de disgregación oral de la presente divulgación tenga además una capa de revestimiento superior que incluya una sustancia aniónica que tenga un pKa de 3,5 o inferior. El pKa de la sustancia aniónica es más preferentemente de 1,9 a 3,5.

- 50 Algunos ejemplos de la sustancia aniónica que tiene un pKa de 3,5 o inferior incluyen lauril sulfato de sodio (pKa: 1,9) y alginato de sodio (pKa: 3). Entre ellos, desde el punto de vista de la mejora adicional del efecto de disimulo del sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina, es más preferente que la capa de revestimiento superior incluya lauril sulfato de sodio como la sustancia aniónica que tiene un pKa de 3,5 o inferior.

- 55 Además, desde el punto de vista de suprimir adicionalmente la adhesión o agregación entre gránulos finos durante el proceso de fabricación, es preferente que la capa de revestimiento superior incluya manitol.

<Tamaño medio de partícula del gránulo fino>

- 60 El tamaño medio de partícula del gránulo fino no se limita de forma particular. Por ejemplo, el tamaño medio de partícula del gránulo fino es preferentemente de 100 μm a 500 μm , más preferentemente de 100 μm a 400 μm , e incluso más preferentemente de 100 μm a 300 μm .

- 65 Cuando el tamaño medio de partícula del gránulo fino se ajusta para que esté en el intervalo que se ha descrito anteriormente, se puede reducir la rugosidad superficial en la cavidad oral que se produce en el momento de ingerir

el comprimido de disgregación oral y, por lo tanto, se puede evitar el deterioro de la sensación de ingesta del comprimido de disgregación oral. Además, el comprimido de disgregación oral se puede producir de forma satisfactoria.

5 <Contenido de gránulo fino>

Es preferente que el comprimido de disgregación oral de la presente divulgación incluya gránulos finos de un modo tal que estén incluidos de 5 mg a 15 mg de bromuro de butilscopolamina por comprimido del comprimido de disgregación oral.

10

«Componentes de excipiente»

El comprimido de disgregación oral de la presente divulgación incluye componentes de excipiente (se pueden denominar en lo sucesivo en el presente documento simplemente "componentes de excipiente") en el exterior de los gránulos finos. Los "componentes de excipiente", como se usa en el presente documento, son componentes que pueden contribuir a la formabilidad y la capacidad de ingestión del comprimido que incluye los gránulos finos. Los componentes de excipiente pueden incluir, como aditivos para una preparación farmacológicamente aceptable, un excipiente, un disgregante, un agente lubricante, un aglutinante, un fluidificante, un edulcorante, una fragancia, un material colorante, un inhibidor de amargor, un adsorbente de olor, y similar, en la medida en que no se vean perjudicados los efectos de la invención. Los aditivos para una preparación pueden ser tales que un componente realice dos o más funciones.

El excipiente no se limita de forma particular siempre que sea un componente que pueda funcionar como excipiente y sea un componente farmacológicamente aceptable, y se puede usar cualquier excipiente conocido.

25

Algunos ejemplos del excipiente incluyen un sacárido, un alcohol azúcar, un almidón, celulosa cristalina, etil celulosa, fosfato de calcio anhidro, y aluminometasilicato de magnesio.

Algunos ejemplos del sacárido incluyen lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa, y dextrina. Algunos ejemplos del alcohol azúcar incluyen manitol, eritritol, isomalt, lactitol, maltitol, sorbitol, y xilitol. Algunos ejemplos del almidón incluyen almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz, y almidón de trigo.

30

Entre estos, desde el punto de vista de la solubilidad del comprimido de disgregación oral, el excipiente es preferentemente al menos un componente seleccionado entre D-manitol y eritritol, y es más preferente D-manitol.

35

El disgregante no se limita de forma particular siempre que sea un componente que pueda funcionar como disgregante y sea un componente farmacológicamente aceptable, y se puede usar cualquier disgregante conocido.

Algunos ejemplos del disgregante incluyen almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; almidón parcialmente gelatinizado, carboximetil almidón de sodio, carmelosa, carmelosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, celulosa cristalina, hidroxipropil almidón, y almidón glicolato de sodio.

40

Entre estos, desde el punto de vista de la capacidad de disgregación del comprimido de disgregación oral, el disgregante es preferentemente al menos un componente seleccionado entre el grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa de sodio, e hidroxipropil celulosa de baja sustitución, y es más preferente crospovidona.

45

El aglutinante no se limita de forma particular siempre que sea un componente que pueda funcionar como aglutinante y sea un componente farmacológicamente aceptable, y se puede usar cualquier aglutinante conocido.

50

Algunos ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, un polímero de carboxivinilo, carmelosa de sodio, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, goma arábica, gelatina, almidón gelatinizado, y pululano.

55

El agente lubricante no se limita de forma particular siempre que sea un componente que pueda funcionar como agente lubricante y sea un componente farmacológicamente aceptable, y se puede usar cualquier lubricante conocido.

Algunos ejemplos del agente lubricante incluyen ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerina, y talco.

60

Entre estos, desde el punto de vista de la productividad del comprimido de disgregación oral, el agente lubricante es preferentemente estearil fumarato de sodio.

65

El comprimido de disgregación oral de la presente divulgación puede incluir un tipo de componente de excipiente, o

puede incluir dos o más tipos de los mismos.

El contenido de los componentes de excipiente en el comprimido de disgregación oral de la presente divulgación no se limita de forma particular, y el contenido se puede establecer de forma apropiada considerando el tipo de ingrediente activo, el contenido del ingrediente activo, la dosis por día del ingrediente activo, el tamaño de partícula de los gránulos finos, y similar.

Es preferente para el comprimido de disgregación oral de la presente divulgación que los componentes de excipiente incluidos en el exterior de los gránulos finos incluyan una sustancia aniónica que tenga un pKa de 3,5 o inferior. Cuando los componentes de excipiente incluyen una sustancia aniónica que tiene un pKa de 3,5 o inferior, el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina se puede disimular de forma más perceptible. Es preferente que el pKa de la sustancia aniónica sea de 1,9 a 3,5.

Algunos ejemplos de la sustancia aniónica que tiene un pKa de 3,5 o inferior incluyen lauril sulfato de sodio (pKa: 1,9) y alginato de sodio (pKa: 3). Entre ellos, desde el punto de vista de que se pueda mejorar el efecto de disimulo del sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina, es más preferente que los componentes de excipiente incluyan lauril sulfato de sodio como la sustancia aniónica que tiene un pKa de 3,5 o inferior.

Es preferente que la sustancia aniónica que tiene un pKa de 3,5 o inferior se incluya en la medida que se pueda manifestar el efecto de disimulo del sabor amargo y, por ejemplo, el contenido es preferentemente de un 0,01 % en masa a un 20 % en masa, más preferentemente de un 0,1 % en masa a un 10 % en masa, e incluso más preferentemente de un 0,1 % en masa a un 5 % en masa, con respecto a la masa del comprimido de disgregación oral.

Además, el comprimido de disgregación oral de la presente divulgación también puede incluir otros ingredientes activos además del bromuro de butilescopolamina en el exterior de los gránulos finos.

<Forma del comprimido de disgregación oral>

La forma del comprimido de disgregación oral de la presente divulgación no se limita de forma particular siempre que la forma sea farmacéuticamente aceptable. La forma del comprimido de disgregación oral de la presente divulgación puede ser, por ejemplo, un comprimido circular, o puede ser un comprimido heteromórfico. La forma se puede establecer para que sea apropiada teniendo en cuenta el cumplimiento de la medicación.

<Tamaño del comprimido de disgregación oral>

El tamaño del comprimido de disgregación oral de la presente divulgación no se limita de forma particular siempre que el tamaño sea farmacéuticamente aceptable. Generalmente, cuando se considera que los comprimidos de disgregación oral se usan para pacientes que tienen dificultades para tragar, en numerosos casos es preferente que el tamaño del comprimido de disgregación oral de la presente divulgación se haga tan pequeño como sea posible, mientras se tiene en cuenta la eficacia.

<Tiempo de disgregación intraoral para el comprimido de disgregación oral>

El tiempo de disgregación intraoral para el comprimido de disgregación oral de la presente divulgación no se limita de forma particular. Por ejemplo, el tiempo de disgregación intraoral para el comprimido de disgregación oral es preferentemente menos de 60 segundos, y más preferentemente menos de 30 segundos, desde el punto de vista del cumplimiento de la medicación.

La expresión "tiempo de disgregación intraoral" de acuerdo con la presente memoria descriptiva se refiere al tiempo de disgregación del comprimido que se mide cuando se deja caer agua purificada a 37 °C sobre un comprimido de disgregación oral a una velocidad de 6 ml/min mediante el uso de un analizador de comprimidos de disgregación oral (nombre de producto: TRICORPTESER, fabricado por Okada Seiko Co., Ltd.).

[Método para la fabricación del comprimido de disgregación oral]

En lo que respecta al método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de la presente divulgación, cualquier método es aceptable siempre que se pueda producir el comprimido de disgregación oral de la presente divulgación que está configurado como se ha descrito anteriormente, y no existe ninguna limitación particular. El comprimido de disgregación oral de la presente divulgación se puede producir de forma adecuada, por ejemplo, mediante el siguiente método.

El método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de la presente divulgación es un método de fabricación que incluye una etapa para la obtención de gránulos finos (en lo sucesivo en el presente documento, denominada de forma apropiada "etapa de fabricación de gránulos finos") mediante un método de fabricación que incluye la Etapa A de revestimiento de partículas núcleo con una capa de ingrediente farmacéutico activo por

pulverización de un líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo, que incluye bromuro de butilescolamina y partículas insolubles en agua, sobre las partículas núcleo que sirven cada una como núcleo central de un núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo (en lo sucesivo en el presente documento, denominada de forma apropiada "Etapa A"); la Etapa B de revestimiento del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con una capa intermedia por pulverización de un líquido de pulverización para una capa intermedia, que incluye partículas insolubles en agua, sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que se obtiene por revestimiento de las partículas núcleo con una capa de ingrediente farmacéutico activo (en lo sucesivo en el presente documento, denominada de forma apropiada "Etapa B"); y la Etapa C de revestimiento adicional del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con una capa enmascaradora de amargor por pulverización de un líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor, que incluye talco y al menos un polímero insoluble en agua, sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que está revestido con al menos la capa intermedia (en lo sucesivo en el presente documento, denominada de forma apropiada "Etapa C"), y una etapa para la mezcla de los gránulos finos obtenidos de ese modo con componentes de excipiente (en lo sucesivo en el presente documento, denominada de forma apropiada "etapa de mezcla").

En la siguiente descripción, se explicarán con detalle las diversas etapas del método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de la presente divulgación.

Dado que los tipos de componentes usados en las diversas etapas, y las realizaciones preferentes son como se han descrito anteriormente en las secciones que se refieren a los gránulos finos y los componentes de excipiente, no se proporcionará aquí ninguna explicación adicional.

«Etapa de fabricación de gránulos finos»

El método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de la presente divulgación incluye una etapa de obtención de gránulos finos (etapa de fabricación de gránulos finos) mediante un método de fabricación que incluye la Etapa A de revestimiento de partículas núcleo con una capa de ingrediente farmacéutico activo por pulverización de un líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo, que incluye bromuro de butilescolamina y partículas insolubles en agua, sobre partículas núcleo que sirven cada una como núcleo central de un núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo; la Etapa B de revestimiento del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con una capa intermedia por pulverización de un líquido de pulverización para una capa intermedia, que incluye partículas insolubles en agua, sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que se obtiene por revestimiento de las partículas núcleo con una capa de ingrediente farmacéutico activo; y la Etapa C de revestimiento adicional del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con una capa enmascaradora de amargor por pulverización de un líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor, que incluye talco y al menos un polímero insoluble en agua, sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que está revestido con al menos una capa intermedia.

Cuando se emplea un método convencional, por ejemplo, un método de revestimiento de bromuro de butilescolamina con las capas que se desvelan en el documento de Patente WO2005/105045A, con el fin de disimular el sabor amargo del bromuro de butilescolamina, se produce agregación de partículas que incluyen bromuro de butilescolamina, y es difícil producir gránulos finos.

Cuando se produce agregación de partículas, se generan partículas gruesas que tienen un tamaño mayor o igual que el tamaño de partícula pretendido y, por lo tanto, existe el problema de que se disminuye el rendimiento. Con el fin de suprimir la agregación de partículas, se puede considerar disminuir la velocidad de pulverización del líquido de pulverización; sin embargo, aumenta el tiempo de fabricación. Como tal, la agregación de partículas provoca una disminución en la eficacia de fabricación.

Dado que el método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de la presente divulgación incluye la etapa descrita anteriormente para la obtención de gránulos finos (etapa de fabricación de gránulos finos) mediante un método de fabricación que incluye la Etapa A, la Etapa B, en la Etapa C, se puede producir con alta eficacia un comprimido de disgregación oral que disimula el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescolamina.

<Etapa A>

La Etapa A es una etapa de revestimiento de partículas núcleo con una capa de ingrediente farmacéutico activo por pulverización de un líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo, que incluye bromuro de butilescolamina y partículas insolubles en agua, sobre partículas núcleo que sirven cada una como núcleo central de un núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo.

En la Etapa A, se granula un núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo en el que una partícula núcleo está revestida con una capa de ingrediente farmacéutico activo que incluye bromuro de butilescolamina y partículas insolubles en agua.

Dado que el líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo incluye partículas insolubles

en agua junto con bromuro de butilescopolamina, cuando se granula el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo por revestimiento de partículas núcleo con una capa de ingrediente farmacéutico activo, se suprime la agregación de los núcleos que contienen ingrediente farmacéutico activo que incluyen bromuro de butilescopolamina. Por lo tanto, aumenta la eficacia de fabricación para el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo.

El líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo puede incluir, además de bromuro de butilescopolamina y partículas insolubles en agua, otros componentes tales como un excipiente, un disgregante y un aglutinante, según sea necesario, en la medida en que no se vean perjudicados los efectos de la invención.

En lo que respecta a las partículas insolubles en agua incluidas en el líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo, desde el punto de vista de suprimir de forma perceptible la agregación de los núcleos que contienen ingrediente farmacéutico activo que incluyen bromuro de butilescopolamina, y el aumento adicional de la eficacia de fabricación para el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, es preferente que las partículas insolubles en agua se formen a partir de al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, y talco, más preferentemente, al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, y talco; e incluso más preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, y talco.

En lo que respecta al método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de la presente divulgación, desde el punto de vista de la estabilidad de almacenamiento del contenido del ingrediente farmacéutico activo, es particularmente preferente que el líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo incluya dióxido de silicio hidratado.

Para la preparación del líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo, es preferente usar agua, y también se puede usar un disolvente mixto de agua y un disolvente que sea miscible en agua en la medida en que no se vean perjudicados los efectos de la invención. Algunos ejemplos del disolvente que es miscible en agua incluyen disolventes farmacológicamente aceptables, que incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol; acetona, y acetonitrilo.

Las condiciones tales como la temperatura empleada en el momento de la preparación del líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo no se limitan de forma particular. El líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo se puede preparar, por ejemplo, por adición de bromuro de butilescopolamina, partículas insolubles en agua, y otros componentes, según sea necesario, a agua que se ha calentado una temperatura de 20 °C a 80 °C.

La viscosidad, temperatura y similares del líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo se pueden establecer de forma apropiada de acuerdo con los tipos y las cantidades de los diversos componentes que se incorporan al líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo.

La cantidad del líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo que se pulveriza sobre las partículas núcleo no se limita de forma particular siempre que sea una cantidad que proporcione una forma en la que las partículas núcleo estén revestidas con una capa de ingrediente farmacéutico activo.

Por ejemplo, es deseable pulverizar el líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo en una cantidad que incluya bromuro de butilescopolamina en una cantidad, basada en masa, de 0,01 veces a 100 veces, de 0,05 veces a 50 veces, o de 0,1 veces a 20 veces, la masa total de las partículas núcleo, sobre las partículas núcleo.

La forma en la que se revisten las partículas núcleo con la capa de ingrediente farmacéutico activo puede ser en un estado en el que el líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo cubre al menos una parte de la superficie de las partículas núcleo. Es preferente que el líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo cubra 1/4 o más, y más preferentemente 1/2 o más, de las superficies de las partículas núcleo, y es lo más preferente que el líquido de pulverización cubra la superficie completa de las partículas núcleo.

El líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo se puede infiltrar en las partículas núcleo por revestimiento, y la partícula núcleo puede estar en una forma en la que el bromuro de butilescopolamina existe hasta el interior de la partícula núcleo a través de esta infiltración.

La pulverización del líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo sobre las partículas núcleo se puede llevar a cabo usando un granulador. El método de pulverización del líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo sobre las partículas núcleo usando un granulador no se limita de forma particular, y el método se puede establecer de forma apropiada de acuerdo con la cantidad de las partículas núcleo que sirven como objeto de pulverización del líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico

activo, la resistencia física de las partículas núcleo, y similar.

Algunos ejemplos del granulador que se usa cuando se pulveriza el líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo sobre las partículas núcleo incluyen granuladores tales como un granulador de lecho fluido, un granulador de lecho fluido basculante, un granulador de lecho fluido de chorro, y un granulador de lecho fluido de tipo agitación mecánica de compuesto.

Algunos ejemplos de granulador de lecho fluido incluyen granuladores de lecho fluido (nombre de producto: MP-01 (FD), MP-01 (SPC), y similar, fabricado por Powrex Corporation), y revestidores de flujo (nombre de producto: FL-1, fabricado por Freund Corporation).

La velocidad de pulverización, el tiempo de pulverización y similar del líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo no se limitan de forma particular, y se pueden establecer de forma apropiada de acuerdo con el contenido de bromuro de butilescopolamina en el líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo, la viscosidad del líquido de pulverización para una capa de ingrediente farmacéutico activo, y similar.

La temperatura del aire de carga del gas suministrado al granulador es, por ejemplo, preferentemente de 25 °C a 100 °C, más preferentemente de 30 °C a 80 °C, e incluso más preferentemente de 30 °C a 60 °C.

La tasa de suministro de aire del gas suministrado al granulador es, por ejemplo, preferentemente de 0,3 m³/h a 1,0 m³/h, más preferentemente de 0,5 m³/h a 0,9 m³/h, e incluso más preferentemente de 0,5 m³/h a 0,8 m³/h.

<Etapa B>

La Etapa B es una etapa de revestimiento del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con una capa intermedia por pulverización de un líquido de pulverización para una capa intermedia, que incluye partículas insolubles en agua, sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que se obtiene por pulverización de las partículas núcleo con una capa de ingrediente farmacéutico activo.

En la Etapa B, se puede obtener un material granulado en el que el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo está revestido con una capa intermedia que incluye partículas insolubles en agua.

En lo que respecta a la Etapa B, cuando el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que incluye bromuro de butilescopolamina se reviste con una capa intermedia, se puede disimular el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina. Además, dado que el líquido de pulverización para una capa intermedia incluye partículas insolubles en agua, cuando el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que incluye bromuro de butilescopolamina se reviste con una capa intermedia, se suprime la aparición de agregación y, por lo tanto, se aumenta la eficacia de fabricación.

El líquido de pulverización para una capa intermedia puede incluir, además de las partículas insolubles en agua, otros componentes tales como un excipiente, un disgregante, y un aglutinante, según sea necesario, en la medida en que no se vean perjudicados los efectos de la invención.

Desde el punto de vista de suprimir de forma perceptible la aparición de agregación cuando el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que incluye bromuro de butilescopolamina se reviste con una capa intermedia, y desde el punto de vista de aumentar adicionalmente la eficacia de fabricación, es preferente que las partículas insolubles en agua incluidas en el líquido de pulverización para una capa intermedia se formen a partir de al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, y talco; más preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, y talco; e incluso más preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, y talco.

En lo que respecta al método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de la presente divulgación, desde el punto de vista de la estabilidad de almacenamiento del contenido del ingrediente farmacéutico activo, es particularmente preferente que el líquido de pulverización para una capa intermedia incluya dióxido de silicio hidratado.

La concentración de las partículas insolubles en agua del líquido de pulverización para una capa intermedia no se limita de forma particular. Por ejemplo, la concentración de las partículas insolubles en agua en el líquido de pulverización para una capa intermedia es preferentemente de un 0,5 % en masa a 10,0 % en masa, más preferentemente de un 1,0 % en masa a 8,0 % en masa, e incluso más preferentemente de un 1,5 % en masa a 5,0 % en masa.

Cuando la concentración de las partículas insolubles en agua en el líquido de pulverización para una capa

intermedia se ajusta al intervalo que se ha descrito anteriormente, se puede suprimir de forma eficaz la aparición de agregación.

Por otra parte, en el caso en el que la capa intermedia esté compuesta por una pluralidad de capas de dos o más capas, es preferente que el contenido de las partículas insolubles en agua esté en el intervalo que se ha descrito anteriormente con respecto a la masa total de los líquidos de pulverización para la formación de las diversas capas.

Para la preparación del líquido de pulverización para una capa intermedia, es preferente usar agua, y también se puede usar un disolvente mixto de agua y un disolvente que sea miscible en agua en la medida en que no se vean perjudicados los efectos de la invención. Algunos ejemplos del disolvente que es miscible en agua incluyen disolventes farmacológicamente aceptables, incluyendo alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, e isopropanol; acetona, y acetonitrilo.

Las condiciones tales como a temperatura empleada en el momento de la preparación del líquido de pulverización para una capa intermedia no se limitan de forma particular. El líquido de pulverización para una capa intermedia se puede preparar, por ejemplo, por adición de las partículas insolubles en agua y los otros componentes, según sea necesario, a agua que se ha ajustado a una temperatura de 20 °C a 80 °C.

La viscosidad, la temperatura y similar del líquido de pulverización para una capa intermedia se pueden establecer de forma apropiada de acuerdo con los tipos y las cantidades de los diversos componentes incorporados al líquido de pulverización para una capa intermedia.

La cantidad del líquido de pulverización para una capa intermedia que se pulveriza sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo no se limita de forma particular siempre que sea una cantidad que proporcione una forma en la que el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo esté revestido con una capa intermedia.

La forma en la que se reviste el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con una capa intermedia puede ser en un estado en el que el líquido de pulverización para una capa intermedia cubra al menos una parte de la superficie del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo. Es preferente que el líquido de pulverización para una capa intermedia cubra 1/4 o más, y más preferentemente 1/2 o más, de la superficie del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, y desde el punto de vista de que se puedan proporcionar los efectos de la invención de forma más perceptible, lo más preferente es que la capa intermedia cubra la superficie completa del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo.

La pulverización del líquido de pulverización para una capa intermedia sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo se puede llevar a cabo usando un granulador. El método de pulverización del líquido de pulverización para una capa intermedia sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo usando un granulador no se limita de forma particular, y se puede establecer de forma apropiada de acuerdo con la cantidad del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que sirve como objetivo de la pulverización del líquido de pulverización para una capa intermedia, la resistencia física del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, y similar.

Dado que los ejemplos del granulador y el granulador de lecho fluido usados cuando se pulveriza el líquido de pulverización para una capa intermedia sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo son similares a los de la Etapa A, no se proporcionará aquí ninguna explicación adicional.

La velocidad de pulverización, el tiempo de pulverización y similar del líquido de pulverización para una capa intermedia no se limitan de forma particular, y se pueden establecer de forma apropiada de acuerdo con el contenido de las partículas insolubles en agua en el líquido de pulverización para una capa intermedia, la viscosidad del líquido de pulverización para una capa intermedia, y similar.

Dado que la temperatura de aire de carga y la tasa de suministro de aire del gas suministrado al granulador son similares a los de la Etapa A, no se proporcionará aquí ninguna explicación adicional.

En el método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de la presente divulgación, desde el punto de vista del aumento de la eficacia de fabricación, es preferente que la Etapa B incluya una Etapa B1 de revestimiento del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con una capa subyacente por pulverización de un líquido de pulverización para una capa subyacente, que incluye partículas insolubles en agua, sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo (en lo sucesivo en el presente documento, denominada de forma apropiada "Etapa B1"); y la Etapa B2 de revestimiento adicional del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con una capa suprayacente por pulverización de un líquido de pulverización para una capa suprayacente, que incluye partículas insolubles en agua, sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que se ha revestido con al menos una capa subyacente (en lo sucesivo en el presente documento, denominada de forma apropiada "Etapa B2").

<Etapa B1>

La Etapa B1 es una etapa de revestimiento de un núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con una capa subyacente por pulverización de un líquido de pulverización para una capa subyacente, que incluye partículas insolubles en agua, sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo.

En la Etapa B1, se puede obtener un material granulado en el que el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo está revestido con una capa subyacente.

Dado que el líquido de pulverización para una capa subyacente incluye partículas insolubles en agua, cuando el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que incluye bromuro de butilescopolamina se reviste con una capa subyacente, se suprime la aparición de agregación y, por lo tanto, se aumenta la eficacia de producción.

El líquido de pulverización para una capa subyacente puede incluir, además de las partículas insolubles en agua, otros componentes tales como un excipiente, un disgregante, un aglutinante, según sea necesario, en la medida en la que no se vean perjudicados los efectos de la invención.

Desde el punto de vista de la supresión de forma perceptible de la aparición de agregación cuando el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que incluye bromuro de butilescopolamina se reviste con la capa subyacente, y desde el punto de vista de aumentar adicionalmente la eficacia de producción, es preferente que las partículas insolubles en agua incluidas en el líquido de pulverización para una capa subyacente se formen a partir de al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, y talco; y más preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, y talco.

En lo que respecta al método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de la presente divulgación, desde el punto de vista de la estabilidad de almacenamiento del contenido del ingrediente farmacéutico activo, es más preferente que el líquido de pulverización para una capa subyacente incluya dióxido de silicio hidratado.

El contenido de las partículas insolubles en agua en el líquido de pulverización para una capa subyacente no se limita de forma particular. Por ejemplo, el contenido de las partículas insolubles en agua en el líquido de pulverización para una capa subyacente es preferentemente de un 0,5 % en masa a un 80,0 % en masa, más preferentemente de un 1,0 % en masa a un 60,0 % en masa, e incluso más preferentemente de un 1,0 % en masa a un 50,0 % en masa, con respecto a la cantidad total del líquido de pulverización.

Cuando el contenido de las partículas insolubles en agua en el líquido de pulverización para una capa subyacente se ajusta para que esté en el intervalo que se ha descrito anteriormente, se suprime de forma perceptible la aparición de agregación y, por lo tanto, se aumenta adicionalmente la eficacia de producción.

Para la preparación del líquido de pulverización para una capa subyacente, es preferente usar agua, y también se puede usar un disolvente mixto de agua y un disolvente que sea miscible en agua en la medida en que no se vean perjudicados los efectos de la invención. Algunos ejemplos del disolvente que es miscible en agua incluyen disolventes farmacológicamente aceptables, incluyendo alcoholes tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol; acetona, y acetonitrilo.

Las condiciones tales como la temperatura empleada en el momento de la preparación del líquido de pulverización para una capa subyacente no se limitan de forma particular. El líquido de pulverización para una capa subyacente se puede preparar, por ejemplo, por adición de las partículas insolubles en agua y otros componentes, según sea necesario, a agua que se ha ajustado a una temperatura de 20 °C a 80 °C.

La viscosidad, la temperatura y similares del líquido de pulverización para una capa subyacente se pueden establecer de forma apropiada de acuerdo con los tipos y las cantidades de los diversos componentes que se incorporan al líquido de pulverización para una capa subyacente.

La cantidad del líquido de pulverización para una capa subyacente que se pulveriza sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo no se limita de forma particular siempre que sea una cantidad que proporcione una forma en la que el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo se revista con la capa subyacente.

La forma en la que se reviste el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con la capa subyacente puede ser en un estado en el que el líquido de pulverización para una capa subyacente cubra al menos una parte de la superficie del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo. Es preferente que el líquido de pulverización para una capa subyacente cubra 1/4 o más, y más preferentemente 1/2 o más, de la superficie del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, y desde el punto de vista de que se puedan proporcionar los efectos de la invención de forma más perceptible, lo más preferente es que el líquido de pulverización para una capa subyacente cubra la superficie completa del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo.

La pulverización del líquido de pulverización para una capa subyacente sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo se puede llevar a cabo usando un granulador. El método de pulverización del líquido de pulverización para una capa subyacente sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo usando un granulador no se limita de forma particular, y se puede establecer de forma apropiada de acuerdo con la cantidad del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que sirve como objetivo de la pulverización del líquido de pulverización para una capa subyacente, la resistencia física del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, y similar.

Dado que los ejemplos del granulador y el granulador de lecho fluido usados en el momento de la pulverización del líquido de pulverización para una capa subyacente sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo son similares a los de la Etapa A, no se proporcionará aquí ninguna explicación adicional.

La velocidad de pulverización, el tiempo de pulverización y similares del líquido de pulverización para una capa subyacente no se limitan de forma particular y se pueden establecer de forma apropiada de acuerdo con el contenido de las partículas insolubles en agua en el líquido de pulverización para una capa subyacente, la viscosidad del líquido de pulverización para una capa subyacente, y similares.

Dado que la temperatura de aire de carga y la tasa de suministro de aire del gas suministrado al granulador son similares a las de la Etapa A, no se proporcionará aquí ninguna explicación adicional.

<Etapa B2>

La Etapa B2 es una etapa de revestimiento adicional del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con una capa suprayacente mediante la pulverización de un líquido de pulverización para una capa suprayacente, que incluye partículas insolubles en agua, sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que se ha revestido con al menos una capa subyacente.

En la Etapa B2, se puede obtener un material granulado en el que el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con al menos una capa subyacente (en lo sucesivo en el presente documento, denominado de forma apropiada "núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa subyacente"), se reviste adicionalmente con una capa suprayacente que incluye partículas insolubles en agua.

Algunos ejemplos del material para las partículas insolubles en agua que están incluidas en el líquido de pulverización para una capa suprayacente incluyen agentes lubricantes tales como dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhídrido ligero, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerina, y talco.

El líquido de pulverización para una capa suprayacente puede incluir, además de las partículas insolubles en agua, otros componentes tales como un excipiente, un disgregante, y un aglutinante, según sea necesario, en la medida en que no se vean perjudicados los efectos de la invención.

El contenido de las partículas insolubles en agua en el líquido de pulverización para una capa suprayacente no se limita de forma particular. Por ejemplo, desde el punto de vista de aumentar la eficacia de producción, el contenido de las partículas insolubles en agua en el líquido de pulverización para una capa suprayacente es preferentemente de un 0,1 % en masa a un 10,0 % en masa, más preferentemente de un 0,5 % en masa a un 5,0 % en masa, e incluso más preferentemente de un 1,0 % en masa a un 3,0 % en masa, con respecto a la cantidad total del líquido de pulverización.

Para la preparación del líquido de pulverización para una capa suprayacente es preferente usar agua, y también se puede usar un disolvente mixto de agua y un disolvente que sea miscible en agua en la medida en que no se vean perjudicados los efectos de la invención. Algunos ejemplos del disolvente que es miscible en agua incluyen disolventes farmacológicamente aceptables, que incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol; acetona, y acetonitrilo.

Las condiciones tales como la temperatura empleada en el momento de la preparación del líquido de pulverización para una capa suprayacente no se limitan de forma particular. El líquido de pulverización para una capa suprayacente se puede preparar, por ejemplo, por adición de las partículas insolubles en agua y otros componentes, según sea necesario, a agua que se ha ajustado a una temperatura de 20 °C 80 °C.

La viscosidad, temperatura y similares del líquido de pulverización para una capa suprayacente se pueden establecer de forma apropiada de acuerdo con los tipos y las cantidades de los diversos componentes que se incorporan al líquido de pulverización para una capa suprayacente.

La cantidad del líquido de pulverización para una capa suprayacente que se pulveriza sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa subyacente no se limita de forma particular siempre que sea una cantidad que proporcione una forma en la que el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido

con una capa subyacente se revista con la capa suprayacente.

La forma en la que el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa subyacente se reviste con la capa suprayacente puede ser en un estado en el que el líquido de pulverización para una capa suprayacente cubre al menos una parte de la superficie del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa subyacente. Es preferente que el líquido de pulverización para una capa suprayacente cubra 1/4 o más, y más preferentemente 1/2 o más, de la superficie del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa subyacente, y lo más preferente es que el líquido de pulverización para una capa suprayacente cubra la superficie completa del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa subyacente.

La pulverización del líquido de pulverización para una capa suprayacente sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa subyacente se puede llevar a cabo usando un granulador. El método de pulverización del líquido de pulverización para una capa suprayacente sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa subyacente usando un granulador no se limita de forma particular, y se puede establecer de forma apropiada de acuerdo con la cantidad del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa subyacente que sirve como objetivo de pulverización del líquido de pulverización para una capa suprayacente, la resistencia física del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa subyacente, y similares.

Dado que los ejemplos del granulador y el granulador de lecho fluido usados en el momento de la pulverización del líquido de pulverización para una capa suprayacente sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa subyacente son similares a los de la Etapa A, no se proporcionará aquí ninguna explicación adicional.

La velocidad de pulverización, el tiempo de pulverización, y similares del líquido de pulverización para una capa suprayacente no se limitan de forma particular, y se pueden establecer de forma adecuada de acuerdo con el contenido de las partículas insolubles en agua en el líquido de pulverización para una capa suprayacente, la viscosidad del líquido de pulverización para una capa suprayacente, y similares.

Dado que la temperatura de aire de carga y la tasa de suministro de aire del gas suministrado al granulador son similares a los de la Etapa A, no se proporcionará aquí ninguna explicación adicional.

<Etapa C>

La Etapa C es una etapa de revestimiento adicional del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con una capa enmascaradora de amargor por pulverización de un líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor, que incluye talco y al menos un polímero insoluble en agua, sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que se ha revestido con al menos una capa intermedia.

En la Etapa C, se puede obtener un material granulado en el que el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que se ha revestido con al menos una capa intermedia (en lo sucesivo en el presente documento, denominado de forma apropiada "núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa intermedia") se reviste además con una capa enmascaradora de amargor que incluye talco y al menos un polímero insoluble en agua.

Dado que el líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor incluye talco y al menos un polímero insoluble en agua, cuando el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa intermedia se reviste con una capa enmascaradora de amargor, se suprime la aparición de agregación y, por lo tanto, se aumenta la eficacia de producción.

El polímero insoluble en agua que está incluido en el líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor es preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en un copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS y un copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo, desde el punto de vista de disimular el sabor amargo atribuido al bromuro de butilscopolamina.

La concentración del polímero insoluble en agua en el líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor no se limita de forma particular. Por ejemplo, la concentración del polímero insoluble en agua en el líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor es preferentemente de un 1 % en masa a un 25 % en masa, más preferentemente de un 5 % en masa a un 20 % en masa, e incluso más preferentemente de un 10 % en masa a un 15 % en masa.

Cuando la concentración del polímero insoluble en agua en el líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor se ajusta para que esté en el intervalo que se ha descrito anteriormente, la viscosidad del líquido de pulverización no aumenta demasiado y, por lo tanto, se puede suprimir el engrosamiento de pequeñas gotas líquidas del líquido de pulverización.

La concentración de talco en el líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor no se limita de forma particular. Por ejemplo, la concentración de talco en el líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor es preferentemente de un 1 % en masa a un 20 % en masa, más preferentemente de un 3 % en masa a un 15 % en masa, e incluso más preferentemente de un 5 % en masa a un 10 % en masa.

5 Cuando la concentración de talco en el líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor se ajusta para que esté en el intervalo que se ha descrito anteriormente, se puede suprimir de forma eficaz la aparición de agregación.

10 El líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor puede incluir otros componentes tales como citrato de trietilo, un polímero soluble en agua, un excipiente, un disgregante, un agente lubricante, y un aglutinante, según sea necesario, además del polímero insoluble en agua y el talco.

Es preferente que el líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor incluya citrato de trietilo.

15 En el caso en el que el líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor incluya citrato de trietilo, el contenido de citrato de trietilo en el líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor es preferentemente de un 5 % en masa a un 15 % en masa, más preferentemente de un 8 % en masa a un 12 % en masa, e incluso más preferentemente de un 9 % en masa a un 11 % en masa, con respecto al contenido total de sólidos del polímero insoluble en agua.

20 Cuando el contenido de citrato de trietilo en el líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor se ajusta para que esté en el intervalo que se ha descrito anteriormente con respecto al contenido total de sólidos del polímero insoluble en agua, por ejemplo, se puede mejorar adicionalmente el rendimiento de gránulos finos, y se puede aumentar adicionalmente la eficacia de producción.

25 Para la preparación del líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor, es preferente usar agua, y también se puede usar un disolvente mixto de agua y un disolvente que sea miscible en agua en la medida en que no se vean perjudicados los efectos de la invención. Algunos ejemplos del disolvente que es miscible en agua incluyen disolventes farmacológicamente aceptables, que incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol; acetona, y acetonitrilo.

30 Las condiciones tales como la temperatura empleada en el momento de la preparación del líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor no se limitan de forma particular. El líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor se puede preparar, por ejemplo, por adición de talco, al menos un polímero insoluble en agua, y otros componentes, según sea necesario, a agua que se ha ajustado a una temperatura de 20 °C 80 °C.

35 La viscosidad, temperatura y similares del líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor se pueden establecer de forma apropiada de acuerdo con los tipos y las cantidades de los diversos componentes que se incorporan al líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor.

40 La cantidad del líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor que se pulveriza sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa intermedia no se limita de forma particular siempre que sea una cantidad que proporcione una forma en la que el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa intermedia se revista con la capa enmascaradora de amargor.

45 La forma en la que el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa intermedia se reviste con una capa enmascaradora de amargor puede ser en un estado en el que el líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor cubra al menos una parte de la superficie del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa intermedia. Es preferente que el líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor cubra 1/4 o más, y más preferentemente 1/2 o más, de la superficie del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa intermedia, y desde el punto de vista de que se puedan proporcionar los efectos de la invención de forma más perceptible, lo más preferente es que el líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor cubra la superficie completa del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa intermedia.

50 La pulverización del líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa intermedia se puede llevar a cabo usando un granulador. El método de pulverización del líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa intermedia usando un granulador no se limita de forma particular, y se puede establecer de forma apropiada de acuerdo con la cantidad del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa intermedia que sirve como objetivo de pulverización del líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor, la resistencia física del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa intermedia, y similar.

Algunos ejemplos del granulador que se usa cuando el líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor se pulveriza sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo revestido con una capa intermedia, incluye granuladores tales como un granulador de lecho fluido, un granulador de lecho fluido basculante, un granulador de lecho fluido de chorro, y un granulador de lecho fluido de tipo agitación mecánica de compuesto.

5 Algunos ejemplos de los granuladores de lecho fluido son similares a los de la Etapa A y, por lo tanto, no se proporcionará aquí ninguna explicación adicional.

10 La velocidad de pulverización, el tiempo de pulverización y similares del líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor no se limitan de forma particular, y se pueden establecer de forma apropiada de acuerdo con los contenidos del polímero insoluble en agua y el talco en el líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor, la viscosidad del líquido de pulverización para una capa enmascaradora de amargor, y similar.

15 Dado que la temperatura de aire de carga y la tasa de suministro de aire del gas suministrado al granulador son similares a los de la Etapa A, no se proporcionará aquí ninguna explicación adicional.

<Otras etapas>

20 La etapa de fabricación de gránulos finos puede incluir otras etapas tales como una etapa de formación de otra capa tal como una capa de revestimiento superior, además de la Etapa A, la Etapa B que incluye la Etapa B1 y la Etapa B2, y la Etapa C. Una capa de revestimiento superior es una capa destinada a suprimir adicionalmente la adhesión o agregación entre gránulos finos, y se puede formar, por ejemplo, por pulverización de un líquido de pulverización que incluye manitol sobre un objetivo de revestimiento.

25 Además, la etapa de fabricación de gránulos finos también puede incluir una etapa de secado como otra etapa.

(Etapa de secado)

30 Una etapa de secado es una etapa de retirada de un disolvente tal como agua que no está incluido en el líquido de pulverización pulverizado sobre un objetivo de pulverización tal como partículas núcleo.

La etapa de fabricación de gránulos finos puede incluir una etapa de secado en al menos una etapa entre la Etapa A, la Etapa B que puede incluir la Etapa B1 y la Etapa B2, y la Etapa C, o se puede incluir entre las diversas etapas.

35 En el caso en el que se incluya la etapa de secado en al menos una etapa entre la Etapa A, la Etapa B que puede incluir la Etapa B1 y la Etapa B2, y la Etapa C, la retirada del disolvente se puede llevar a cabo junto con la pulverización de un líquido de pulverización sobre un objetivo de pulverización usando, por ejemplo, un granulador de lecho fluido.

40 En lo que respecta al método para la retirada del disolvente que está incluido en un líquido de pulverización pulverizado sobre un objetivo de pulverización, se puede mencionar un método de llevar a cabo independientemente solo el secado, además de un método de uso de un granulador de lecho fluido. Algunos ejemplos del método de llevar a cabo independientemente solo el secado incluyen un método de uso de una secadora de vacío, y un método de uso de una secadora de aire caliente.

45 «Etapa de mezcla»

50 El método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de la presente divulgación incluye una etapa de mezcla de los gránulos finos obtenidos en la etapa de fabricación de gránulos finos que se ha descrito anteriormente, con componentes de excipiente (etapa de mezcla).

55 El método de mezcla de los gránulos finos con componentes de excipiente no se limita de forma particular. En lo que respecta al método de mezcla de los gránulos finos con componentes de excipiente, se puede mencionar un método de llevar a cabo la mezcla usando una máquina de mezcla conocida tal como una máquina de mezcla de tipo V (Tsutsui Scientific Instruments Co., Ltd.) o un granulador de lecho fluido (Powrex Corporation).

Las condiciones tales como el tiempo requerido para la mezcla se pueden ajustar de forma propia dependiendo de los tipos de los gránulos finos y los componentes de excipiente.

60 «Otras etapas»

65 Método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de la presente divulgación también puede incluir, además de la etapa de fabricación de gránulos finos y la etapa de mezcla, otras etapas tales como una etapa de formación de comprimidos de un polvo mezclado obtenido por mezcla de los gránulos finos y los componentes de excipiente, y una etapa de secado del material conformado en comprimidos obtenido mediante la formación de

comprimidos del polvo mezclado.

El método de formación de comprimidos de un polvo mezclado de los gránulos finos y los componentes de excipiente no se limita de forma particular. En lo que respecta al método de formación de comprimidos de un polvo mezclado de los gránulos finos y los componentes de excipiente, se puede mencionar un método de formación de comprimidos mediante el uso de una máquina de formación de comprimidos tal como una máquina de formación de comprimidos rotatoria (nombre de producto HT-AP-SS, Hata Tekkosho Co., Ltd.) o una máquina de formación de comprimidos de tipo rotatoria de alta velocidad (nombre de producto: AQUARIUS G, Kikusui Seisakusho, Ltd.). La temperatura empleada en el momento de la formación de comprimidos no se limita de forma particular, y se puede establecer de forma apropiada.

En lo que respecta al método de secado del material conformado en comprimidos obtenido mediante la formación de comprimidos de un polvo mezclado, se puede mencionar un método de llevar a cabo el secado mediante secado al vacío, secado en lecho fluido, o similar.

Ejemplos

En el sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con mayor especificidad a modo de.

[Fabricación de gránulos finos]

<Ejemplo de Fabricación 1 >

Se introdujeron 400 g de celulosa cristalina (gránulos) (nombre comercial: CELPHERE (marca comercial registrada) CP-203, intervalo de tamaño de partícula: de 150 μm a 300 μm , Asahi Kasei Chemicals Corporation) como partículas núcleo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC), Powrex Corporation), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 60 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 2 g/min.

La cantidad total de un líquido de pulverización de capa 1A de ingrediente farmacéutico activo, la cantidad total de un líquido de pulverización de capa subyacente 1A, y la cantidad total de un líquido de pulverización de capa suprayacente 1A, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, se revistieron por pulverización en este orden sobre las partículas núcleo, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron gránulos finos primarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa de ingrediente farmacéutico activo 1A / capa intermedia 1A (capa subyacente 1A / capa suprayacente 1A)].

[Líquido de pulverización de la capa 1A de ingrediente farmacéutico activo]

• Bromuro de butilescopolamina (ingrediente activo, agente antiespasmódico)	107,98 g
• Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa	162,0 g
• Ácido silícico anhidro ligero (partículas insolubles en agua)	27,0 g
• Agua purificada	422,9 g

[Líquido de pulverización de la capa subyacente 1A]

• Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa (componente de película de revestimiento)	24,3 g
• Manitol	16,2 g
• Ácido silícico anhidro ligero (partículas insolubles en agua)	4,0 g
• Agua purificada	64,3 g

[Líquido de pulverización de la capa suprayacente 1A]

• Hidroxipropil metilcelulosa (nombre comercial: TC-5, clase de producto: M, grado de tipo de sustitución: 2910, viscosidad: 4,5 mPa·s, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)	146,3 g
• Manitol	14,6 g
• Talco (partículas insolubles en agua)	5,9 g
• Agua purificada	125,9 g

Se introdujeron 400 g de los gránulos finos primarios obtenidos de ese modo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC), Powrex Corporation), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 40 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 4 g/min.

Se revistieron por pulverización 1422 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 1A enmascaradora de amargor y 244,4 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 1A de revestimiento superior, todos

los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, sucesivamente en este orden sobre los gránulos finos primarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 1 [configuración de capas: partícula núcleo / capa de ingrediente farmacéutico activo 1A / capa intermedia 1A (capa subyacente 1A / capa suprayacente 1A) / capa 1A enmascaradora de amargor / capa 1A de revestimiento superior].

[Líquido de pulverización de la capa 1A enmascaradora de amargor]

- | | | |
|----|--|----------|
| 10 | • Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RS30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG) | 444,4 g |
| 15 | • Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RL30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG) | 444,4 g |
| | • Citrato de trietilo | 26,7 g |
| | • Talco | 133,3 g |
| | • Agua purificada | 1084,4 g |

20 [Líquido de pulverización de la capa 1A de revestimiento superior]

- | | |
|-------------------|---------|
| • Manitol | 140,0 g |
| • Agua purificada | 860,0 g |

25 <Ejemplo de Fabricación 2>

Se introdujeron 400 g de celulosa cristalina (gránulos) (nombre comercial: CELPHERE (marca comercial registrada) CP-203) como partículas núcleo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 60 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 2 g/min.

La cantidad total de un líquido de pulverización de capa 2A de ingrediente farmacéutico activo, la cantidad total de un líquido de pulverización de capa subyacente 2A, y la cantidad total de un líquido de pulverización de capa suprayacente 2A, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, se revistieron por pulverización en este orden sobre las partículas núcleo, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron gránulos finos primarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa 2A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 2A (capa subyacente 2A / capa suprayacente 2A)].

40 [Líquido de pulverización de la capa 2A de ingrediente farmacéutico activo]

- | | |
|---|----------|
| • Bromuro de butilescopolamina (ingrediente activo, agente antiespasmódico) | 107,98 g |
| • Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa | 162,0 g |
| • Ácido silícico anhídrido ligero (partículas insolubles en agua) | 27,0 g |
| 45 • Agua purificada | 422,9 g |

[Líquido de pulverización de la capa subyacente 2A]

- | | |
|---|--------|
| 50 • Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa (componente de película de revestimiento) | 24,3 g |
| • Manitol | 16,2 g |
| • Ácido silícico anhídrido ligero (partículas insolubles en agua) | 4,0 g |
| • Agua purificada | 64,3 g |

55 [Líquido de pulverización de la capa suprayacente 2A]

- | | |
|---|---------|
| • Hidroxipropil metilcelulosa (nombre comercial: TC-5, clase de producto: M, grado de tipo de sustitución: 2910, viscosidad: 4,5 mPa·s, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) | 146,3 g |
| • Manitol | 14,6 g |
| 60 • Talco (partículas insolubles en agua) | 5,9 g |
| • Agua purificada | 125,9 g |

Se introdujeron 400 g de los gránulos finos primarios obtenidos de ese modo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 40 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 4 g/min.

Se revistieron por pulverización 937,1 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 2A enmascaradora de amargor y 220,4 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 2A de revestimiento superior, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, sucesivamente en este orden sobre los gránulos finos primarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 2 [configuración de capas: partícula núcleo / capa 2A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 2A (capa subyacente 2A / capa suprayacente 2A) / capa 2A enmascaradora de amargor / capa 2A de revestimiento superior].

10 [Líquido de pulverización de la capa 2A enmascaradora de amargor]

	• Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RS30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG)	337,0 g
15	• Copolímero de metacrilato de aminoalquilo E (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) EPO, polímero gástrico, Evonik Industries AG)	10,27 g
	• Citrato de trietilo	10,1 g
	• Lauril sulfato de sodio	1,03 g
	• Ácido esteárico	1,54 g
20	• Talco	55,7 g
	• Agua purificada	521,5 g

[Líquido de pulverización de la capa 2A de revestimiento superior]

25	• Manitol	140,0 g
	• Agua purificada	860,0 g

<Ejemplo de Fabricación 3>

30 Se introdujeron 400 g de celulosa cristalina (gránulos) (nombre comercial: CELPHERE (marca comercial registrada) CP-203) como partículas núcleo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 60 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 2 g/min.

35 La cantidad total de un líquido de pulverización de capa 3A de ingrediente farmacéutico activo, la cantidad total de un líquido de pulverización de capa subyacente 3A, y la cantidad total de un líquido de pulverización de capa suprayacente 3A, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, se revistieron por pulverización en este orden sobre las partículas núcleo, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron gránulos finos primarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa 3A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 3A (capa subyacente 3A / capa suprayacente 3A)].

[Líquido de pulverización de la capa 3A de ingrediente farmacéutico activo]

45	• Bromuro de butilescopolamina (ingrediente activo, agente antiespasmódico)	107,98 g
	• Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa	162,0 g
	• Ácido silícico anhídrido ligero (partículas insolubles en agua)	27,0 g
	• Agua purificada	422,9 g

50 [Líquido de pulverización de la capa subyacente 3A]

	• Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa (componente de película de revestimiento)	24,3 g
	• Manitol	16,2 g
55	• Ácido silícico anhídrido ligero (partículas insolubles en agua)	4,0 g
	• Agua purificada	64,3 g

[Líquido de pulverización de la capa suprayacente 3A]

60	• Hidroxipropil metilcelulosa (nombre comercial: TC-5, clase de producto: M, grado de tipo de sustitución: 2910, viscosidad: 4,5 mPa·s, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)	146,3 g
	• Manitol	14,6 g
	• Talco (partículas insolubles en agua)	5,9 g
65	• Agua purificada	125,9 g

Se introdujeron 400 g de los gránulos finos primarios obtenidos de ese modo en un granulador de lecho fluido (tipo:

MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 40 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 4 g/min.

- Se revistieron por pulverización 592,6 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 3A enmascaradora de amargor y 244,4 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 3A de revestimiento superior, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, sucesivamente en este orden sobre los gránulos finos primarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 3 [configuración de capas: partícula núcleo / capa 3A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 3A (capa subyacente 3A / capa suprayacente 3A) / capa enmascaradora de amargor 3A / capa de revestimiento superior 3A].

[Líquido de pulverización de la capa 3A enmascaradora de amargor]

- | | | |
|----|--|---------|
| 15 | • Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RS30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG) | 592,6 g |
| | • Citrato de trietilo | 17,8 g |
| | • Talco | 88,9 g |
| 20 | • Agua purificada | 723,0 g |

[Líquido de pulverización de capa 3A de revestimiento superior]

- | | | |
|----|-------------------|---------|
| | • Manitol | 140,0 g |
| 25 | • Agua purificada | 860,0 g |

<Ejemplo de Fabricación 4>

- Se introdujeron 400 g de celulosa cristalina (gránulos) (nombre comercial: CELPHERE (marca comercial registrada) CP-203) como partículas núcleo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 60 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 2 g/min.

- La cantidad total de un líquido de pulverización de capa 4A de ingrediente farmacéutico activo y la cantidad total de un líquido de pulverización de capa subyacente 4A, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, se revistieron por pulverización en este orden sobre las partículas núcleo, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron gránulos finos primarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa 4A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 4A (capa subyacente 4A)].

[Líquido de pulverización de la capa 4A de ingrediente farmacéutico activo]

- | | | |
|----|---|----------|
| 45 | • Bromuro de butilescolamina (ingrediente activo, agente antiespasmódico) | 107,98 g |
| | • Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa | 162,0 g |
| | • Ácido silícico anhídrido ligero (partículas insolubles en agua) | 27,0 g |
| | • Agua purificada | 422,9 g |

[Líquido de pulverización de la capa subyacente 4A]

- | | | |
|----|--|--------|
| 50 | • Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa (componente de película de revestimiento) | 24,3 g |
| | • Manitol | 16,2 g |
| | • Ácido silícico anhídrido ligero (partículas insolubles en agua) | 4,0 g |
| 55 | • Agua purificada | 64,3 g |

- Se introdujeron 12 g de los gránulos finos primarios obtenidos de ese modo en un aparato de tipo granulación/revestimiento de lecho microfluido (tipo: MICRO FLUID BED), y la temperatura del aire de carga del aparato se ajustó a 40 °C, la tasa de suministro de aire de 10 l/min a 28 l/min, y la velocidad del líquido a aproximadamente 0,3 g/min.

- La cantidad total de un líquido de pulverización de capa suprayacente 4A que tenía la composición que se describe posteriormente y se había preparado con antelación, se pulverizó por revestimiento sobre los gránulos finos primarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del aparato a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron gránulos finos secundarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa 4A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 4A (capa subyacente 4A / capa

suprayacente 4A)].

[Líquido de pulverización de la capa suprayacente 4A]

- | | | |
|---|--|--|
| 5 | <ul style="list-style-type: none"> • Hidroxipropil metilcelulosa (nombre comercial: TC-5, clase de producto: M, grado de tipo de sustitución: 2910, viscosidad: 4,5 mPa·s, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) • Manitol • Talco (partículas insolubles en agua) • Agua purificada | <p>10,5 g</p> <p>1,0 g</p> <p>0,4 g</p> <p>9,0 g</p> |
|---|--|--|

10 Se introdujeron 12 g de los gránulos finos secundarios obtenidos de ese modo en un aparato de tipo granulación/revestimiento de lecho microfluido (tipo: MICRO FLUID BED), y la temperatura del aire de carga del aparato se ajustó a 40 °C, la tasa de suministro de aire de 28 l/min a 30 l/min, y la velocidad del líquido a aproximadamente 0,3 g/min.

15 Se revistieron por pulverización 24,9 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 4A enmascaradora de amargor y 6,1 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 4A de revestimiento superior, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, sucesivamente en este orden sobre los gránulos finos secundarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura del aire de carga del aparato a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 4 [configuración de capas: partícula núcleo / capa 4A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 4A (capa subyacente 4A / capa suprayacente 4A) / capa 4A enmascaradora de amargor / capa 4A de revestimiento superior].

25 [Líquido de pulverización de la capa 4A enmascaradora de amargor]

- | | | |
|----|---|---|
| 30 | <ul style="list-style-type: none"> • Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RS30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG) • Citrato de trietilo • Talco • Agua purificada | <p>10,4 g</p> <p>0,3 g</p> <p>1,6 g</p> <p>12,7 g</p> |
|----|---|---|

[Líquido de pulverización de la capa 4A de revestimiento superior]

- | | | |
|----|--|-------------------------------|
| 35 | <ul style="list-style-type: none"> • Manitol • Agua purificada | <p>140,0 g</p> <p>860,0 g</p> |
|----|--|-------------------------------|

<Ejemplo de Fabricación 5>

40 Se introdujeron 400 g de celulosa cristalina (gránulos) (nombre comercial: CELPHERE (marca comercial registrada) CP-203) como partículas núcleo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 60 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 2 g/min.

45 La cantidad total de un líquido de pulverización de capa 5A de ingrediente farmacéutico activo y la cantidad total de un líquido de pulverización de capa subyacente 5A, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, se revistieron por pulverización en este orden sobre las partículas núcleo, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron gránulos finos primarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa 5A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 5A (capa subyacente 5A)].

[Líquido de pulverización de la capa 5A de ingrediente farmacéutico activo]

- | | | |
|----|---|---|
| 55 | <ul style="list-style-type: none"> • Bromuro de butilescopolamina (ingrediente activo, agente antiespasmódico) • Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa • Ácido silícico anhidro ligero (partículas insolubles en agua) • Agua purificada | <p>107,98 g</p> <p>162,0 g</p> <p>27,0 g</p> <p>422,9 g</p> |
|----|---|---|

60 [Líquido de pulverización de la capa subyacente 5A]

- | | | |
|----|--|--|
| 65 | <ul style="list-style-type: none"> • Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa (componente de película de revestimiento) • Manitol • Ácido silícico anhidro ligero (partículas insolubles en agua) | <p>24,3 g</p> <p>16,2 g</p> <p>4,0 g</p> |
|----|--|--|

• Agua purificada

64,3 g

Se introdujeron 12 g de los gránulos finos primarios obtenidos de ese modo en un aparato de tipo granulación/revestimiento de lecho microfluido (tipo: MICRO FLUID BED), y la temperatura del aire de carga del aparato se ajustó a 40 °C, la tasa de suministro de aire de 10 l/min a 28 l/min, y la velocidad del líquido a aproximadamente 0,3 g/min.

La cantidad total de un líquido de pulverización de capa suprayacente 5A que tenía la composición que se describe posteriormente y se había preparado con antelación, se revistió por pulverización sobre los gránulos finos primarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura del aire de carga del aparato a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron gránulos finos secundarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa 5A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 5A (capa subyacente 5A / capa suprayacente 5A)].

[Líquido de pulverización de la capa suprayacente 5A]

- Hidroxipropil metil celulosa (nombre comercial: TC-5, clase de producto: M, grado de tipo de sustitución: 2910, viscosidad: 4,5 mPa·s, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) 5,1 g
- Manitol 0,5 g
- Talco (partículas insolubles en agua) 0,2 g
- Agua purificada 4,4 g

Se introdujeron 12 g de los gránulos finos secundarios obtenidos de ese modo en un aparato de tipo granulación/revestimiento de lecho microfluido (tipo: MICRO FLUID BED), y la temperatura del aire de carga del aparato se ajustó a 40 °C, la tasa de suministro de aire de 28 l/min a 30 l/min, y la velocidad del líquido a aproximadamente 0,3 g/min.

Se revistieron por pulverización 30,1 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 5A enmascaradora de amargor y 7,3 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 5A de revestimiento superior, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, sucesivamente en este orden sobre los gránulos finos secundarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura del aire de carga del aparato a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 5 [configuración de capas: partícula núcleo / capa 5A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 5A (capa subyacente 5A / capa suprayacente 5A) / capa 5A enmascaradora de amargor / capa 5A de revestimiento superior].

[Líquido de pulverización de la capa 5A enmascaradora de amargor]

- Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RS30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG) 12,5 g
- Citrato de trietilo 0,4 g
- Talco 1,9 g
- Agua purificada 15,3 g

[Líquido de pulverización de la capa 5A de revestimiento superior]

- Manitol 140,0 g
- Agua purificada 860,0 g

<Ejemplo de Fabricación 6>

Se introdujeron 400 g de celulosa cristalina (gránulos) (nombre comercial: CELPHERE (marca comercial registrada) CP-203) como partículas núcleo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 60 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 2 g/min.

La cantidad total de un líquido de pulverización de capa 6A de ingrediente farmacéutico activo, la cantidad total de un líquido de pulverización de capa subyacente 6A, y la cantidad total de un líquido de pulverización de capa suprayacente 6A, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, se revistieron por pulverización en este orden sobre las partículas núcleo, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron gránulos finos primarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa 6A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 6A (capa subyacente 6A / capa suprayacente 6A)].

[Líquido de pulverización de la capa 6A de ingrediente farmacéutico activo]

• Bromuro de butilescolamina (ingrediente activo, agente antiespasmódico)	107,98 g
• Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa	162,0 g
• Ácido silícico anhidro ligero (partículas insolubles en agua)	27,0 g
• Agua purificada	422,9 g

5

[Líquido de pulverización de la capa subyacente 6A]

• Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa (componente de película de revestimiento)	24,3 g
• Manitol	16,2 g
• Ácido silícico anhidro ligero (partículas insolubles en agua)	4,0 g
• Agua purificada	64,3 g

10

[Líquido de pulverización de la capa suprayacente 6A]

• Hidroxipropil metilcelulosa (nombre comercial: TC-5, clase de producto: M, grado de tipo de sustitución: 2910, viscosidad: 4,5 mPa·s, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)	146,3 g
• Manitol	14,6 g
• Talco (partículas insolubles en agua)	5,9 g
• Agua purificada	125,9 g

15

20

Se introdujeron 400 g de los gránulos finos primarios obtenidos de ese modo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 40 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 4 g/min.

25

Se revistieron por pulverización 1422,2 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 6A enmascaradora de amargor y 244,4 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 6A de revestimiento superior, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, sucesivamente en este orden sobre los gránulos finos primarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 6 [configuración de capas: partícula núcleo / capa 6A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 6A (capa subyacente 6A / capa suprayacente 6A) / capa 6A enmascaradora de amargor / capa 6A de revestimiento superior].

30

35

[Líquido de pulverización de la capa 6A enmascaradora de amargor]

• Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RL30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG)	592,6 g
• Citrato de trietilo	17,8 g
• Talco	88,9 g
• Agua purificada	1422,2 g

40

[Líquido de pulverización de la capa 6A de revestimiento superior]

• Manitol	140,0 g
• Agua purificada	860,0 g

45

<Ejemplo de Fabricación 7>

50

Se introdujeron 15 g de celulosa cristalina (gránulos) (nombre comercial: CELPHERE (marca comercial registrada) CP-203) como partículas núcleo en un aparato de tipo granulación/revestimiento de lecho microfluido (tipo: MICRO FLUID BED), y la temperatura del aire de carga del aparato se ajustó a 60 °C, la tasa de suministro de aire de 28 l/min a 30 l/min, y la velocidad del líquido a aproximadamente 0,3 g/min.

55

La cantidad total de un líquido de pulverización de capa 7A de ingrediente farmacéutico activo y la cantidad total de un líquido de pulverización de capa suprayacente 7A, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, se revistieron por pulverización en este orden sobre las partículas núcleo, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura del aire de carga del aparato a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron gránulos finos primarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa 7A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 7A (capa suprayacente 7A)].

60

[Líquido de pulverización de la capa 7A de ingrediente farmacéutico activo]

• Bromuro de butilescolamina (ingrediente activo, agente antiespasmódico)	2,46 g
---	--------

65

• Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa	3,70 g
• Ácido silícico anhidro ligero (partículas insolubles en agua)	0,62 g
• Agua purificada	9,65 g

5 [Líquido de pulverización de la capa suprayacente 7A]

• Hidroxipropil metilcelulosa (nombre comercial: TC-5, clase de producto: M, grado de tipo de sustitución: 2910, viscosidad: 4,5 mPa·s, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)	8,38 g
• Manitol	0,84 g
10 • Talco (partículas insolubles en agua)	0,34 g
• Agua purificada	7,21 g

Se introdujeron 12 g de los gránulos finos primarios obtenidos de ese modo en un aparato de tipo granulación/revestimiento de lecho microfluido (tipo: MICRO FLUID BED), y la temperatura del aire de carga del aparato se ajustó a 40 °C, la tasa de suministro de aire de 28 l/min a 30 l/min, y la velocidad del líquido a aproximadamente 0,3 g/min.

Se revistieron por pulverización 27,9 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 7A enmascaradora de amargor y 4,7 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 7A de revestimiento superior, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, sucesivamente en este orden sobre los gránulos finos primarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura del aire de carga del aparato a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 7 [configuración de capas: partícula núcleo / capa 7A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 7A (capa suprayacente 7A) / capa 7A enmascaradora de amargor / capa 7A de revestimiento superior].

[Líquido de pulverización de la capa 7A enmascaradora de amargor]

30 • Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RL30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG)	11,6 g
• Citrato de trietilo	0,35 g
• Talco	1,74 g
35 • Agua purificada	7,79 g

[Líquido de pulverización de la capa 7A de revestimiento superior]

• Manitol	140,0 g
40 • Agua purificada	860,0 g

<Ejemplo de Fabricación 8>

Se introdujeron 400 g de celulosa cristalina (gránulos) (nombre comercial: CELPHERE (marca comercial registrada) CP-102) como partículas núcleo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 80 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 4 g/min.

La cantidad total de un líquido de pulverización de capa 8A de ingrediente farmacéutico activo, la cantidad total de un líquido de pulverización de capa subyacente 8A, y la cantidad total de un líquido de pulverización de capa suprayacente 8A, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, se revistieron por pulverización en este orden sobre las partículas núcleo, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron gránulos finos primarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa 8A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 8A (capa subyacente 8A / capa suprayacente 8A)].

[Líquido de pulverización de la capa 8A de ingrediente farmacéutico activo]

• Bromuro de butilescolamina (ingrediente activo, agente antiespasmódico)	107,5 g
• Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa	161,3 g
60 • Talco (partículas insolubles en agua)	26,9 g
• Agua purificada	421,2 g

[Líquido de pulverización de la capa subyacente 8A]

65 • Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa (componente de película de revestimiento)	36,5 g
---	--------

- Manitol 24,3 g
- Talco (partículas insolubles en agua) 6,1 g
- Agua purificada 95,2 g

5 [Líquido de pulverización de la capa suprayacente 8A]

- Hidroxipropil metilcelulosa (nombre comercial: TC-5, clase de producto: M, grado de tipo de sustitución: 2910, viscosidad: 4,5 mPa·s, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) 223,6 g
- Manitol 22,4 g
- Talco (partículas insolubles en agua) 8,9 g
- Agua purificada 192,3 g

Se introdujeron 400 g de los gránulos finos primarios obtenidos de ese modo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 40 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 4 g/min.

Se revistieron por pulverización 2278 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 8A enmascaradora de amargor y 420 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 8A de revestimiento superior, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, sucesivamente en este orden sobre los gránulos finos primarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 8 [configuración de capas: partícula núcleo / capa 8A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 8A (capa subyacente 8A / capa suprayacente 8A) / capa 8A enmascaradora de amargor / capa 8A de revestimiento superior].

[Líquido de pulverización de la capa 8A enmascaradora de amargor]

- Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RS30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG) 542,4 g
- Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RL30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG) 542,4 g
- Líquido de dispersión de copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) NE30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG) 271,2 g
- Citrato de trietilo 32,5 g
- Talco 244,1 g
- Agua purificada 1784,5 g

[Líquido de pulverización de la capa 8A de revestimiento superior]

- Manitol 140,0 g
- Agua purificada 860,0 g

<Ejemplo de Fabricación Comparativo 1>

Se introdujeron 15 g de celulosa cristalina (gránulos) (nombre comercial: CELPHERE (marca comercial registrada) CP-203) como partículas núcleo en un aparato de tipo granulación/revestimiento de lecho microfluido (tipo: MICRO FLUID BED), y la temperatura del aire de carga del aparato se ajustó a 60 °C, la tasa de suministro de aire de 28 l/min a 30 l/min, y la velocidad del líquido a aproximadamente 0,3 g/min.

La cantidad total de un líquido de pulverización de capa 1B de ingrediente farmacéutico activo, la cantidad total de un líquido de pulverización de capa subyacente 1B, y la cantidad total de un líquido de pulverización de capa suprayacente 1B, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, se revistieron por pulverización en este orden sobre las partículas núcleo, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura del aire de carga del aparato a 80 °C.

De ese modo, se obtuvieron gránulos finos primarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa 1B de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 1B (capa subyacente 1B / capa suprayacente 1B)].

[Líquido de pulverización de la capa 1B de ingrediente farmacéutico activo]

- Bromuro de butilescopolamina (ingrediente activo, agente antiespasmódico) 2,46 g
- Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa 3,7 g
- Ácido silícico anhidro ligero (partículas insolubles en agua) 0,62 g

- Agua purificada 9,6 g

[Líquido de pulverización de la capa subyacente 1B]

- 5 • Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa (componente de película de revestimiento) 0,84 g
- Manitol 0,56 g
- Ácido silícico anhidro ligero (partículas insolubles en agua) 0,14 g
- Agua purificada 2,2 g

10

[Líquido de pulverización de la capa suprayacente 1B]

- 15 • Hidroxipropil metilcelulosa (nombre comercial: TC-5, clase de producto: M, grado de tipo de sustitución: 2910, viscosidad: 4,5 mPa·s, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) 5,1 g
- Manitol 0,5 g
- Talco (partículas insolubles en agua) 0,2 g
- Agua purificada 4,4 g

20 Se introdujeron 12 g de los gránulos finos primarios obtenidos de ese modo en un aparato de tipo granulación/revestimiento de lecho microfluido (tipo: MICRO FLUID BED), y la temperatura del aire de carga del aparato se ajustó a 40 °C, la tasa de suministro de aire de 28 l/min a 30 l/min, y la velocidad del líquido a aproximadamente 0,3 g/min.

25 Se revistieron por pulverización 27,9 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 1B enmascaradora de amargor y 6,9 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 1B de revestimiento superior, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, sucesivamente en este orden sobre los gránulos finos primarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura del aire de carga del aparato a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación Comparativo 1 [configuración de capas: partícula núcleo / capa 1B de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 1B (capa subyacente 1B / capa suprayacente 1B) / capa 1B enmascaradora de amargor / capa 1B de revestimiento superior].

30

[Líquido de pulverización de la capa 1B enmascaradora de amargor]

- 35 • Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RS30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG) 13,5 g
- Citrato de trietilo 0,40 g
- Monoestearato de glicerina (GMS: Monoestearato de glicerilo) 0,81 g
- 40 • Polisorbato 0,32 g
- Agua purificada 12,88 g

[Líquido de pulverización de la capa 1B de revestimiento superior]

- 45 • Manitol 140,0 g
- Agua purificada 860,0 g

<Ejemplo de Fabricación Comparativo 2>

50 Se introdujeron 400 g de celulosa cristalina (gránulos) (nombre comercial: CELPHERE (marca comercial registrada) CP-203) como partículas núcleo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 60 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 2 g/min.

55 La cantidad total de un líquido de pulverización de capa 2B de ingrediente farmacéutico activo y la cantidad total de un líquido de pulverización de capa subyacente 2B, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, se revistieron por pulverización en este orden sobre las partículas núcleo, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron gránulos finos primarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa 2B de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 2B (capa subyacente 2B)].

60

[Líquido de pulverización de la capa 2B de ingrediente farmacéutico activo]

- 65 • Bromuro de butilescolamina (ingrediente activo, agente antiespasmódico) 107,98 g
- Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa 162,0 g

- Ácido silícico anhidro ligero (partículas insolubles en agua) 27,0 g
- Agua purificada 422,9 g

[Líquido de pulverización de la capa subyacente 2B]

- 5
- Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa (componente de película de revestimiento) 24,3 g
 - Manitol 16,2 g
 - Ácido silícico anhidro ligero (partículas insolubles en agua) 4,0 g
 - 10 • Agua purificada 64,3 g

Se introdujeron 12 g de los gránulos finos primarios obtenidos de ese modo en un aparato de tipo granulación/revestimiento de lecho microfluido (tipo: MICRO FLUID BED), y la temperatura del aire de carga del aparato se ajustó a 40 °C, la tasa de suministro de aire de 10 l/min a 28 l/min, y la velocidad del líquido a aproximadamente 0,3 g/min.

15 La cantidad total de un líquido de pulverización de capa suprayacente 2B que tenía la composición que se describe posteriormente y se había preparado con antelación, se revistió por pulverización sobre los gránulos finos primarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura del aire de carga del aparato a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron gránulos finos secundarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa 2B de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 2B (capa subyacente 2B / capa suprayacente 2B)].

[Líquido de pulverización de la capa suprayacente 2B]

- 25
- Hidroxipropil metilcelulosa (nombre comercial: TC-5, clase de producto: M, grado de tipo de sustitución: 2910, viscosidad: 4,5 mPa·s, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) 10,5 g
 - Manitol 1,0 g
 - Talco (partículas insolubles en agua) 0,4 g
 - 30 • Agua purificada 9,0 g

Se introdujeron 10 g de los gránulos finos secundarios obtenidos de ese modo en un aparato de tipo granulación/revestimiento de lecho microfluido (tipo: MICRO FLUID BED), y la temperatura del aire de carga del aparato se ajustó a 40 °C, la tasa de suministro de aire de 28 l/min a 30 l/min, y la velocidad del líquido a aproximadamente 0,3 g/min.

35 Se revistieron por pulverización 70,6 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 2B enmascaradora de amargor y 6,2 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 2B de revestimiento superior, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, sucesivamente en este orden sobre los gránulos finos secundarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura del aire de carga del aparato a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación Comparativo 2 [configuración de capas: partícula núcleo / capa 2B de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 2B (capa subyacente 2B / capa suprayacente 2B) / capa 2B enmascaradora de amargor / capa 2B de revestimiento superior].

[Líquido de pulverización de la capa 2B enmascaradora de amargor]

- 45
- Copolímero de metacrilato de aminoalquilo E (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) EPO, polímero gástrico, Evonik Industries AG) 7,1 g
 - 50 • Lauril sulfato de sodio 0,7 g
 - Ácido esteárico 1,9 g
 - Monoestearato de glicerina (GMS: Monoestearato de glicerilo) 0,4 g
 - Polisorbato 80 0,1 g
 - 55 • Agua purificada 61,2 g

[Líquido de pulverización de la capa 2B de revestimiento superior]

- 60
- Manitol 140,0 g
 - Agua purificada 860,0 g

<Ejemplo de Fabricación Comparativo 3>

Se introdujeron 15 g de celulosa cristalina (gránulos) (nombre comercial: CELPHERE (marca comercial registrada) CP-203) como partículas núcleo en un aparato de tipo granulación/revestimiento de lecho microfluido (tipo: MICRO FLUID BED), y la temperatura del aire de carga del aparato se ajustó a 60 °C, la tasa de suministro de aire de 28 l/min a 30 l/min, y la velocidad del líquido a aproximadamente 0,3 g/min.

La cantidad total de un líquido de pulverización de capa 3B de ingrediente farmacéutico activo y la cantidad total de un líquido de pulverización de capa suprayacente 3B, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, se revistieron por pulverización en este orden sobre las partículas núcleo, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura del aire de carga del aparato a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron gránulos finos primarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa 3B de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 3B (capa suprayacente 3B)].

[Líquido de pulverización de la capa 3B de ingrediente farmacéutico activo]

- Bromuro de butilescopolamina (ingrediente activo, agente antiespasmódico) 2,52 g
- Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa 3,78 g
- Ácido silícico anhídrido ligero (partículas insolubles en agua) 0,63 g
- Agua purificada 9,88 g

[Líquido de pulverización de la capa suprayacente 3B]

- Hidroxipropil metilcelulosa (nombre comercial: TC-5, clase de producto: M, grado de tipo de sustitución: 2910, viscosidad: 4,5 mPa·s, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) 12,77 g
- Manitol 1,28 g
- Talco (partículas insolubles en agua) 0,51 g
- Agua purificada 10,99 g

Se introdujeron 15 g de los gránulos finos primarios obtenidos de ese modo en un aparato de tipo granulación/revestimiento de lecho microfluido (tipo: MICRO FLUID BED), y la temperatura del aire de carga del aparato se ajustó a 40 °C, la tasa de suministro de aire de 28 l/min a 30 l/min, y la velocidad del líquido a aproximadamente 0,3 g/min.

Se revistieron por pulverización 9,4 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 3B enmascaradora de amargor y 7,5 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 3B de revestimiento superior, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, sucesivamente en este orden sobre los gránulos finos primarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura del aire de carga del aparato a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación Comparativo 3 [configuración de capas: partícula núcleo / capa 3B de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 3B (capa suprayacente 3B) / capa 3B enmascaradora de amargor / capa 3B de revestimiento superior].

[Líquido de pulverización de la capa 3B enmascaradora de amargor]

- Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RL30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG) 4,20 g
- Citrato de trietilo 0,25 g
- Polisorbato 80 0,10 g
- Monoestearato de glicerina (GMS: Monoestearato de glicerilo) 0,25 g
- Agua purificada 2,51 g

[Capa de revestimiento superior 3B Líquido de pulverización]

- Manitol 140,0 g
- Agua purificada 860,0 g

<Ejemplo de Fabricación Comparativo 4>

Se introdujeron 15 g de celulosa cristalina (gránulos) (nombre comercial: CELPHERE (marca comercial registrada) CP-203) como partículas núcleo en un aparato de tipo granulación/revestimiento de lecho microfluido (tipo: MICRO FLUID BED), y la temperatura del aire de carga del aparato se ajustó a 60 °C, la tasa de suministro de aire de 28 l/min a 30 l/min, y la velocidad del líquido a aproximadamente 0,3 g/min.

La cantidad total de un líquido de pulverización de capa 4B de ingrediente farmacéutico activo que tenía la composición que se describe posteriormente y se había preparado con antelación, se revistió por pulverización sobre las partículas núcleo, y se produjo a agregación de forma tan perceptible que no se pudieron obtener gránulos finos.

[Líquido de pulverización de la capa 4B de ingrediente farmacéutico activo]

- Bromuro de butilescopolamina (ingrediente activo, agente antiespasmódico) 2,99 g

- Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa 4,88 g
- Agua purificada 11,19 g

[Evaluación del disimulo del amargor]

5 Los gránulos finos de los Ejemplos de Fabricación 1 a 8 y los Ejemplos de Fabricación Comparativos 1 a 3 se midieron respectivamente de un modo tal que se incluyeron 10 mg de bromuro de butilescopolamina en una dosis, y los gránulos finos se introdujeron en las cavidades orales de los sujetos de ensayo. Se midió el periodo de tiempo para el que se disimuló el amargor (denominado en lo sucesivo en el presente documento "tiempo de enmascaramiento de amargor"), y se llevó a cabo una evaluación en el disimulo de amargor de acuerdo con los

10 siguientes criterios. Por otra parte, en el Ejemplo de Fabricación Comparativo 4, no se pudieron formar gránulos finos y, por lo tanto, la evaluación del disimulo de amargor no se llevó a cabo.

15 Si una muestra se califica como [A] o [B] de los siguientes criterios de evaluación, no existe ningún problema en uso práctico.

- Criterios de evaluación -

- 20 A: El tiempo de enmascaramiento de amargor es 60 segundos o más.
 B: El tiempo de enmascaramiento de amargor es 30 segundos o más y menos de 60 segundos.
 C: El tiempo de enmascaramiento de amargor es menos de 30 segundos.

25 Las composiciones de los líquidos de pulverización para la formación de las diversas capas de los gránulos finos de los Ejemplos de Fabricación 1 a 8 y de los Ejemplos de fabricación Comparativos 1 a 3 se presentan en la Tabla 1.

Las composiciones y los resultados de evaluación para los gránulos finos de los Ejemplos de Fabricación 1 a 8 y los Ejemplos Comparativos 1 a 3 se presentan en la Tabla 2.

30 En la Tabla 1 y la Tabla 2, la unidad "porcentaje (%)" significa "porcentaje (%) en masa".

En la Tabla 1 y la Tabla 2, el símbolo "-" significa que no existe ningún dato relevante y, por ejemplo, en las columnas para la composición, se implica que no se ha incorporado el componente pertinente.

[Tabla 1]

		Partícula núcleo	Núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo	Ejemplo de Producción 1	Ejemplo de Producción 2	Ejemplo de Producción 3	Ejemplo de Producción 4	Ejemplo de Producción 5	Ejemplo de Producción 6	Ejemplo de Producción 7	Ejemplo de Producción 8	Ejemplo de Producción Comparativo 1	Ejemplo de Producción Comparativo 2	Ejemplo de Producción Comparativo 3		
Capa intermedia	Capa de ingrediente farmacéutico activo	Celulosa cristalina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Bromuro de butilscopolamina	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	
		Hidroxipropil celulosa (HPC), solución acuosa al 10 % en masa	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	
	Capa subyacente	Ácido silícico anhídrido ligero	3,8 %	3,8 %	3,8 %	3,8 %	3,8 %	3,8 %	3,8 %	3,8 %	3,8 %	3,8 %	3,8 %	3,8 %	3,8 %	
		Talco	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,8 %	-	-	-	
Capa suprayacente	Capa de ingrediente farmacéutico activo	Agua purificada	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	
		Hidroxipropil celulosa (HPC), solución acuosa al 10 % en masa	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	
		Manitol	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	15,0 %	
	Capa subyacente	Ácido silícico anhídrido ligero	3,8 %	3,8 %	3,8 %	3,8 %	3,8 %	3,8 %	3,8 %	3,8 %	3,8 %	-	3,8 %	3,8 %	3,8 %	
		Talco	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,8 %	-	-	-	
Capa enmascaradora de amargor	Capa de ingrediente farmacéutico activo	Agua purificada	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	58,7 %	
		Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC)	50,0 %	50,0 %	50,0 %	50,0 %	50,0 %	50,0 %	50,0 %	50,0 %	50,0 %	50,0 %	50,0 %	50,0 %	50,0 %	
		Manitol	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %	
	Capa subyacente	Talco	2,0 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %	
		Agua purificada	43,0 %	43,0 %	43,0 %	43,0 %	43,0 %	43,0 %	43,0 %	43,0 %	43,0 %	43,0 %	43,0 %	43,0 %	43,0 %	
Capa de revestimiento superior	Capa de ingrediente farmacéutico activo	Polímero de metacrilato de aminoalquilo RS (EUDRAGIT RS30D)	20,8 %	36,0 %	41,7 %	41,7 %	41,7 %	41,7 %	-	-	15,9 %	48,3 %	-	-	-	
		Polímero de metacrilato de aminoalquilo RS (EUDRAGIT RL30D)	20,8 %	-	-	-	-	-	-	41,7 %	41,7 %	15,9 %	-	-	-	-
		Polímero de metacrilato de aminoalquilo E (EUDRAGIT EPO)	-	1,1 %	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10,0 %	-	-
	Capa subyacente	Copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo (EUDRAGIT NE30D)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,9 %	-	-	-	-
		Citrato de trietilo	1,3 %	1,1 %	1,3 %	1,3 %	1,3 %	1,3 %	1,3 %	1,3 %	1,3 %	1,0 %	1,4 %	-	-	2,7 %
Capa de revestimiento superior	Capa de ingrediente farmacéutico activo	Talco	6,3 %	5,9 %	6,3 %	6,3 %	6,3 %	6,3 %	6,3 %	6,3 %	7,1 %	-	-	-	-	-
		Lauril sulfato de sodio	-	0,1 %	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0 %	-	-
		Ácido estearico	-	0,2 %	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5 %	-	-
	Capa subyacente	GMS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,9 %	0,5 %	2,7 %	2,7 %
		Polisorbato 80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,1 %	0,2 %	1,1 %	1,1 %
Capa de revestimiento superior	Capa de ingrediente farmacéutico activo	Agua purificada	50,8 %	55,6 %	50,7 %	50,7 %	50,7 %	50,7 %	50,7 %	50,7 %	52,2 %	46,3 %	86,8 %	48,5 %	14,0 %	14,0 %
		Manitol	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %
		Agua purificada	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %
	Capa subyacente	Manitol	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %	14,0 %
		Agua purificada	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %	86,0 %

[Tabla 2]

		Ejemplo de Producción 1	Ejemplo de Producción 2	Ejemplo de Producción 3	Ejemplo de Producción 4	Ejemplo de Producción 5	Ejemplo de Producción 6	Ejemplo de Producción 7	Ejemplo de Producción 8	Ejemplo de Producción Comparativo 1	Ejemplo de Producción Comparativo 2	Ejemplo de Producción Comparativo 3	
Núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo	Partícula núcleo	Celulosa cristalina	36,6 %	35,4 %	36,6 %	39,7 %	36,6 %	47,5 %	27,4 %	47,5 %	26,9 %	55,2 %	
	Capa de ingrediente farmacéutico activo	Bromuro de butilscopolamina	9,9 %	9,6 %	9,9 %	10,7 %	9,9 %	7,8 %	7,4 %	7,8 %	7,3 %	9,3 %	
		Hidroxiopropil celulosa (HPC)	1,5 %	1,4 %	1,5 %	1,5 %	1,6 %	1,5 %	1,2 %	1,1 %	1,2 %	1,1 %	
		Talco	-	-	-	-	-	-	-	1,8 %	-	-	
Capa intermedia	Capa subyacente	Ácido silícico anhidro ligero	2,5 %	2,4 %	2,5 %	2,5 %	2,7 %	2,5 %	-	1,9 %	1,8 %	2,3 %	
		Esesor de película (µm)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0
	Capa suprayacente	Hidroxiopropil celulosa (HPC)	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	-	0,3 %	0,3 %	0,2 %	-
		Manitol	1,5 %	1,4 %	1,5 %	1,5 %	1,6 %	1,5 %	-	1,7 %	1,8 %	1,1 %	-
	Capa intermedia	Talco	-	-	-	-	-	-	-	0,4 %	-	-	-
		Ácido silícico anhidro ligero	0,4 %	0,4 %	0,4 %	0,4 %	0,4 %	0,4 %	-	-	0,4 %	0,3 %	-
	Capa suprayacente	Esesor de película (µm)	3	3	3	13	8	3	5	3	3	13	5
		Hidroxiopropil metilcelulosa (HPMC)	1,3 %	2,6 %	1,3 %	6,1 %	4,0 %	1,3 %	2,7 %	1,5 %	1,6 %	4,6 %	4,7 %
	Capa enmascaradora de amargor	Capa subyacente	Manitol	1,3 %	2,6 %	1,3 %	6,1 %	4,0 %	1,3 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %	4,7 %
			Talco	0,5 %	1,0 %	0,5 %	2,5 %	1,6 %	0,5 %	0,5 %	0,6 %	0,6 %	1,8 %
Capa intermedia		Polímero de metacrilato de aminoalquilo RS (EUDRAGIT RS30D)	12,3 %	21,6 %	24,6 %	17,5 %	17,9 %	-	-	11,9 %	21,8 %	-	-
		Polímero de metacrilato de aminoalquilo RS (EUDRAGIT RL30D)	12,3 %	-	-	-	-	24,6 %	18,8 %	11,9 %	-	-	8,4 %
Capa suprayacente		Polímero de metacrilato de aminoalquilo E (EUDRAGIT EPO)	-	2,2 %	-	-	-	-	-	-	-	35,0 %	-
		Copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo (EUDRAGIT NE30D)	-	-	-	-	-	-	-	5,9 %	-	-	-
Capa intermedia		Citrato de trietilo	2,5 %	2,2 %	2,5 %	1,7 %	1,8 %	2,5 %	1,9 %	2,4 %	2,2 %	-	1,7 %
		Talco	12,4 %	1,9 %	12,4 %	8,7 %	8,9 %	12,4 %	9,4 %	17,8 %	-	-	-
Capa suprayacente		Lauril sulfato de sodio	-	0,2 %	-	-	-	-	-	-	-	3,5 %	-
		Ácido estearico	-	0,3 %	-	-	-	-	-	-	-	5,2 %	-
Capa intermedia	GMS	-	-	-	-	-	-	-	-	4,4 %	1,7 %	1,7 %	
	Polisorbato 80	-	-	-	-	-	-	-	-	1,7 %	0,7 %	0,7 %	
Capa de revestimiento superior	Manitol	4,8 %	4,6 %	4,8 %	4,8 %	4,9 %	4,8 %	5,0 %	6,4 %	5,2 %	4,2 %	8,0 %	
Evaluación de disímulo de amargor		A	A	A	B	A	B	B	A	C	C	C	

Como se muestra en la Tabla 2, en los gránulos finos de los Ejemplos de Fabricación 1 a 8, el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina se disimula lo suficiente.

5 Por otra parte, en los gránulos finos de los Ejemplos de Fabricación Comparativos 1 a 3 que no tienen una capa enmascaradora de amargor que incluye talco y un polímero insoluble en agua, el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina no se pudo disimular lo suficiente.

10 Los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 3 y el Ejemplo de Fabricación 5, en los que el espesor de la capa intermedia fue de 10 µm o menos, tuvieron un efecto excelente de disimulo del sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina, en comparación con los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 4, en los que el espesor fue más de 10 µm.

15 Los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 3 que incluyeron EUDRAGIT (marca comercial registrada) RS30D como polímero insoluble en agua en la capa enmascaradora de amargor tuvieron un efecto excelente de disimulo del sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina, en comparación con los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 6 que incluyeron EUDRAGIT (marca comercial registrada) RL30D.

[Evaluación del comprimido de disgregación oral]

20 «Ejemplo 1»

Se mezclaron los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 1 y los componentes de excipiente en la proporción de la siguiente Formulación (1), y se obtuvo un polvo para la formación de comprimidos (polvo mezclado). Los gránulos finos se pesaron de un modo tal que se pudiera incluir el bromuro de butilescopolamina en una cantidad de 10 mg, y se mezclaron.

30 Se midió una cantidad definida del polvo para la formación de comprimidos (polvo mezclado) obtenido de ese modo y se sometió a moldeado por compresión a una velocidad de rotación de 20 rpm y una presión de formación de comprimidos de aproximadamente 5 kN, usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (nombre de producto: Hata Tekkosho Co., Ltd.) y usando un punzón que tenía una cara en R de ángulos esquinados con 8 mmφ. De ese modo, se obtuvo un comprimido de disgregación oral (preparación de comprimido) del Ejemplo 1.

[Formulación (1)]

35	• Gránulos finos	50,0 % en masa
	• Material granulado de manitol/almidón de maíz	40,2 % en masa
	• Etil celulosa	5,0 % en masa
	• Crospovidona	3,0 % en masa
	• Aspartamo	1,0 % en masa
40	• STRAWBERRY MICRON	0,1 % en masa
	• Estearil fumarato de sodio	0,7 % en masa

«Ejemplos 2 a 8»

45 Los gránulos finos de los Ejemplos de Fabricación 2 a 8 y los componentes de excipiente se mezclaron, respectivamente, en la proporción de la Formulación (1) que se ha descrito anteriormente, y se obtuvieron polvos para la formación de comprimidos (polveros mezclados).

50 La fabricación se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo 1 usando los polvos para la formación de comprimidos (polveros mezclados) obtenidos de ese modo, y se obtuvieron los comprimidos de disgregación oral (preparaciones de comprimido) de los Ejemplos 2 a 8.

55 Los comprimidos de disgregación oral de los Ejemplos 1 a 8 obtenidos de ese modo se sometieron a una evaluación del disimulo de amargor de acuerdo con los criterios de evaluación que se han descrito anteriormente. Como resultado, para la totalidad de los comprimidos de disgregación oral, se obtuvieron los mismos resultados que los resultados de la evaluación para los gránulos finos que se muestran en la Tabla 2, y se disimuló lo suficiente el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina.

60 Además, el comprimido de disgregación oral del Ejemplo 3 que incluía los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 3, y el comprimido de disgregación oral del Ejemplo 5 que incluía los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 5 obtuvieron un excelente efecto de disimulo del sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina, en comparación con el comprimido de disgregación oral del Ejemplo 4 que incluía los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 4.

65 «Ejemplo 9»

Los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 1 y los componentes de excipiente se mezclaron en la proporción de la siguiente Formulación (2), y se obtuvo un polvo para la formación de comprimidos (polvo mezclado).

Se midió una cantidad definida del polvo para la formación de comprimidos (polvo mezclado) obtenido de ese modo y se sometió a moldeado por compresión a una velocidad de rotación de 20 rpm y una presión de formación de comprimidos de aproximadamente 5 kN, usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (nombre de producto: HT-AP-SS, Hata Tekkosho Co., Ltd.) y usando un punzón que tenía una cara en R de ángulos esquinados con 9 mmφ. De ese modo, se obtuvo un comprimido de disgregación oral (preparación de comprimido) del Ejemplo 9.

[Formulación (2)]

• Gránulos finos	50,0 % en masa
• Material granulado de manitol/almidón de maíz	39,2 % en masa
• Etil celulosa	5,0 % en masa
• Crospovidona	3,0 % en masa
• Aspartamo	1,0 % en masa
• Lauril sulfato de sodio	1,0 % en masa
• STRAWBERRY MICRON	0,1 % en masa
• Estearil fumarato de sodio	0,7 % en masa

«Evaluación del disimulo del amargor»

Los comprimidos de disgregación oral del Ejemplo 1 y el Ejemplo 9 obtenidos de ese modo se introdujeron en las cavidades bucales de sujetos de ensayo. Se llevó a cabo una evaluación de acuerdo con los siguientes criterios de evaluación, para comprobar si el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescolamina permanecía en la cavidad oral 5 minutos después de la introducción. Los resultados se presentan en la Tabla 3. En la Tabla 3, la unidad "porcentaje (%)" significa "porcentaje (%) en masa", y el símbolo "-" significa que no se ha incorporado el componente pertinente.

- Criterios de evaluación -

0: El sabor amargo no permanece 5 minutos después de la introducción.

1: El sabor amargo permanece ligeramente 5 minutos después de la introducción.

[Tabla 3]

	Ejemplo 9	Ejemplo 1
Gránulos finos	50,0 %	50,0 %
Material granulado de manitol/almidón de maíz	39,2 %	40,2 %
Etil celulosa	5,0 %	5,0 %
Crospovidona	3,0 %	3,0 %
Aspartamo	1,0 %	1,0 %
Lauril sulfato de sodio	1,0 %	-
STRAWBERRY MICRON	0,1 %	0,1 %
Estearil fumarato de sodio	0,7 %	0,7 %
Evaluación de disimulo del amargor (permanencia de amargor después de 5 minutos)	0	1

Como se muestra la Tabla 3, el comprimido de disgregación oral del Ejemplo 9, que incluyó lauril sulfato de sodio (sustancia aniónica que tiene un pKa de 3,5 o menos) en el exterior de los gránulos finos como componente de excipiente, tuvo un excelente efecto de disimulo del sabor amargo atribuido al bromuro de butilescolamina, en comparación con el comprimido de disgregación oral del Ejemplo 1 que no incluyó lauril sulfato de sodio. Además, los comprimidos de disgregación oral del Ejemplo 1 y el Ejemplo 9 exhibieron una dureza y una capacidad de disgregación que fueron suficientes para el uso práctico.

[Fabricación de gránulos finos]

<Ejemplo de Fabricación 9>

Se introdujeron 400 g de D-manitol (nombre comercial: NONPAREIL (marca comercial registrada)-108) como partículas núcleo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 80 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 4 g/min.

5 La cantidad total de un líquido de pulverización de capa 9A de ingrediente farmacéutico activo, la cantidad total de un líquido de pulverización de capa subyacente 9A, y la cantidad total de un líquido de pulverización de capa suprayacente 9A, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, se revistieron por pulverización en este orden sobre las partículas núcleo, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron gránulos finos primarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa 9A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 9A (capa subyacente 9A / capa suprayacente 9A)].

[Líquido de pulverización de la capa 9A de ingrediente farmacéutico activo]

- | | | |
|----|---|---------|
| 15 | • Bromuro de butilescopolamina (ingrediente activo, agente antiespasmódico) | 172,2 g |
| | • Dióxido de silicio hidratado (partículas insolubles en agua) (nombre comercial: ADSOLIDER (marca comercial registrada) 102, Freund Corporation) | 172,2 g |
| 20 | • Agua purificada | 229,6 g |

[Líquido de pulverización de la capa subyacente 9A]

- | | | |
|----|---|---------|
| | • Dióxido de silicio hidratado (partículas insolubles en agua) (nombre comercial: ADSOLIDER (marca comercial registrada) 102, Freund Corporation) | 55,8 g |
| 25 | • Agua purificada | 209,9 g |

[Líquido de pulverización de la capa suprayacente 9A]

- | | | |
|----|--|---------|
| | • Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa (componente de película de revestimiento) | 243,9 g |
| 30 | • Manitol | 24,4 g |
| | • Talco (partículas insolubles en agua) | 9,8 g |
| | • Agua purificada | 209,7 g |

35 Se introdujeron 400 g de los gránulos finos primarios obtenidos de ese modo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 40 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 4 g/min.

40 Se revistieron por pulverización 1745 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 9A enmascaradora de amargor y 309 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de la primera capa 9A de revestimiento superior, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, sucesivamente en este orden sobre los gránulos finos primarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron gránulos finos secundarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa 9A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 9A (capa subyacente 9A / capa suprayacente 9A) / capa 9A enmascaradora de amargor / primera capa 9A de revestimiento superior].

[Líquido de pulverización de la capa 9A enmascaradora de amargor]

- | | | |
|----|---|----------|
| 50 | • Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RS30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG) | 415,5 g |
| | • Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RL30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG) | 415,5 g |
| 55 | • Líquido de dispersión de copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) NE30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG) | 207,7 g |
| | • Citrato de trietilo | 24,9 g |
| 60 | • Talco | 187,0 g |
| | • Agua purificada | 1366,9 g |

[Líquido de pulverización de la primera capa 9A de revestimiento superior]

- | | | |
|----|-------------------|---------|
| 65 | • Manitol | 140,0 g |
| | • Agua purificada | 860,0 g |

Se introdujeron 130 g de los gránulos finos secundarios obtenidos de ese modo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 60 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 3 g/min.

- 5 Se revistieron por pulverización 47,7 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de segunda capa 9A de revestimiento superior que tenía la composición que se describe posteriormente y se había preparado con antelación sobre los gránulos finos secundarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 9 [configuración de capas: partícula núcleo / capa 9A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 9A (capa subyacente 9A / capa suprayacente 9A) / capa 9A enmascaradora de amargor / primera capa 9A de revestimiento superior / segunda capa 9A de revestimiento superior].

[Líquido de pulverización de la segunda capa 9A de revestimiento superior]

- | | | |
|----|---------------------------|---------|
| 15 | • Lauril sulfato de sodio | 20,0 g |
| | • Agua purificada | 380,0 g |

<Ejemplo de Fabricación 10>

- 20 Se introdujeron 400 g de D-manitol (nombre comercial: NONPAREIL (marca comercial registrada)-108) como partículas núcleo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 80 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 4 g/min.

- 25 La cantidad total de un líquido de pulverización de capa 10A de ingrediente farmacéutico activo, la cantidad total de un líquido de pulverización de capa subyacente 10A, y la cantidad total de un líquido de pulverización de capa suprayacente 10A, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, se revistieron por pulverización en este orden sobre las partículas núcleo, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron gránulos finos primarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa 10A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 10A (capa subyacente 10A / capa suprayacente 10A)].

[Líquido de pulverización de la capa 10A de ingrediente farmacéutico activo]

- | | | |
|----|---|---------|
| 35 | • Bromuro de butilescolamina (ingrediente activo, agente antiespasmódico) | 172,2 g |
| | • Dióxido de silicio hidratado (partículas insolubles en agua) (nombre comercial: ADSOLIDER (marca comercial registrada) 102, Freund Corporation) | 172,2 g |
| | • Agua purificada | 229,6 g |

[Líquido de pulverización de la capa subyacente 10A]

- | | | |
|----|---|---------|
| 45 | • Dióxido de silicio hidratado (partículas insolubles en agua) (nombre comercial: ADSOLIDER (marca comercial registrada) 102, Freund Corporation) | 55,8 g |
| | • Agua purificada | 209,9 g |

[Líquido de pulverización de la capa suprayacente 10A]

- | | | |
|----|--|---------|
| 50 | • Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa (componente de película de revestimiento) | 243,9 g |
| | • Manitol | 24,4 g |
| | • Talco (partículas insolubles en agua) | 9,8 g |
| | • Agua purificada | 209,7 g |

- 55 Se introdujeron 400 g de los gránulos finos primarios obtenidos de ese modo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 40 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 4 g/min.

- 60 Se revistieron por pulverización 1745 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 10A enmascaradora de amargor y 309 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 10A de revestimiento superior, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, sucesivamente en este orden sobre los gránulos finos primarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 10 [configuración de capas: partícula núcleo / capa 10A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 10A (capa subyacente 10A / capa suprayacente 10A) / capa 10A enmascaradora de amargor / capa 10A de revestimiento superior].

[Líquido de pulverización de la capa 10A enmascaradora de amargor]

- Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RS30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG) 415,5 g
- Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RL30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG) 415,5 g
- Líquido de dispersión de copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) NE30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG) 207,7 g
- Citrato de trietilo 24,9 g
- Talco 187,0 g
- Agua purificada 1366,9 g

[Líquido de pulverización de la capa 10A de revestimiento superior]

- Manitol 140,0 g
- Agua purificada 860,0 g

Las composiciones de los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 9 y el Ejemplo de Fabricación 10 se presentan en la Tabla 4. En la Tabla 4, la unidad "porcentaje (%)" significa "porcentaje (%) en masa", y el símbolo "-" significa que no se ha incorporado el componente pertinente.

[Tabla 4]

			Ejemplo de Fabricación 9	Ejemplo de Fabricación 10
Núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo	Partícula núcleo	Manitol	23,0 %	23,6 %
	Capa de ingrediente farmacéutico activo	Bromuro de butilescopolamina	9,9 %	10,1 %
		Dióxido de silicio hidratado	9,9 %	10,1 %
Capa intermedia	Capa subyacente	Espesor de película (µm)	2	2
		Dióxido de silicio hidratado	3,2 %	3,3 %
	Capa suprayacente	Espesor de película (µm)	3	3
		Hidroxipropil celulosa (HPC)	1,4 %	1,4 %
		Manitol	1,4 %	1,4 %
		Talco	0,6 %	0,6 %
Capa enmascaradora de amargor		Polímero de metacrilato de aminoalquilo RS (EUDRAGIT RS30D)	10,3 %	10,5 %
		Polímero de metacrilato de aminoalquilo RS (EUDRAGIT RL30D)	10,3 %	10,5 %
		Copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo (EUDRAGIT NE30D)	5,2 %	5,2 %
		Citrato de trietilo	2,1 %	2,1 %
		Talco	15,5 %	15,7 %
Capa de revestimiento superior		Manitol	5,4 %	5,5 %
		Lauril sulfato de sodio	1,8 %	-

[Fabricación de gránulos finos]

<Ejemplo de Fabricación 11>

Se introdujeron 400 g de D-manitol (nombre comercial: NONPAREIL (marca comercial registrada)-108) como partículas núcleo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 80 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 4 g/min.

La cantidad total de un líquido de pulverización de capa 11A de ingrediente farmacéutico activo, la cantidad total de un líquido de pulverización de capa subyacente 11A, y la cantidad total de un líquido de pulverización de capa suprayacente 11A, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, se revistieron por pulverización en este orden sobre las partículas núcleo, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron gránulos finos primarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa 11A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 11A (capa subyacente 11A / capa suprayacente 11A)].

[Líquido de pulverización de la capa 11A de ingrediente farmacéutico activo]

- Bromuro de butilescopolamina (ingrediente activo, agente antiespasmódico) 172,2 g
- Dióxido de silicio hidratado (partículas insolubles en agua) (nombre comercial: ADSOLIDER (marca comercial registrada) 102, Freund Corporation) 172,2 g
- Agua purificada 229,6 g

[Líquido de pulverización de la capa subyacente 11A]

- Dióxido de silicio hidratado (partículas insolubles en agua) (nombre comercial: ADSOLIDER (marca comercial registrada) 102, Freund Corporation) 55,8 g
- Agua purificada 209,9 g

[Líquido de pulverización de la capa suprayacente 11A]

- Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa (componente de película de revestimiento) 243,9 g
- Manitol 24,4 g
- Talco (partículas insolubles en agua) 9,8 g
- Agua purificada 209,7 g

Se introdujeron 400 g de los gránulos finos primarios obtenidos de ese modo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 40 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 4 g/min.

Se revistieron por pulverización 1745 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 11A enmascaradora de amargor y 309 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 11A de revestimiento superior, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, sucesivamente en este orden sobre los gránulos finos primarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 11 [configuración de capas: partícula núcleo / capa 11A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 11A (capa subyacente 11A / capa suprayacente 11A) / capa 11A enmascaradora de amargor / capa 11A de revestimiento superior].

[Líquido de pulverización de la capa 11A enmascaradora de amargor]

- Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RS30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG) 415,5 g
- Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RL30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG) 415,5 g
- Líquido de dispersión de copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) NE30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG) 207,7 g
- Citrato de trietilo 24,9 g
- Talco 187,0 g
- Agua purificada 1366,9 g

[Líquido de pulverización de la capa 11A de revestimiento superior]

ES 2 700 364 T3

• Manitol	140,0 g
• Agua purificada	860,0 g

<Ejemplo de Fabricación 12>

5 Se introdujeron 400 g de D-manitol (nombre comercial: NONPAREIL (marca comercial registrada)-108) como partículas núcleo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 80 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 4 g/min.

10 La cantidad total de un líquido de pulverización de capa 12A de ingrediente farmacéutico activo, la cantidad total de un líquido de pulverización de capa subyacente 12A, y la cantidad total de un líquido de pulverización de capa suprayacente 12A, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, se revistieron por pulverización en este orden sobre las partículas núcleo, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron gránulos finos primarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa 12A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 12A (capa subyacente 12A / capa suprayacente 12A)].

20 [Líquido de pulverización de la capa 12A de ingrediente farmacéutico activo]

• Bromuro de butilescolamina (ingrediente activo, agente antiespasmódico)	66,2 g
• Talco (partículas insolubles en agua)	66,2 g
• Agua purificada	88,3 g

25 [Líquido de pulverización de la capa subyacente 12A]

• Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa (componente de película de revestimiento)	31,7 g
• Manitol	21,1 g
• Talco (partículas insolubles en agua)	5,3 g
• Agua purificada	82,7 g

35 [Líquido de pulverización de la capa suprayacente 12A]

• Hidroxipropil metilcelulosa (nombre comercial: TC-5, clase de producto: M, grado de tipo de sustitución: 2910, viscosidad: 4,5 mPa·s, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)	193,2 g
• Manitol	19,3 g
• Talco (partículas insolubles en agua)	7,7 g
• Agua purificada	166,2 g

45 Se introdujeron 400 g de los gránulos finos primarios obtenidos de ese modo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 40 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 4 g/min.

50 Se revistieron por pulverización 2009 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 12A enmascaradora de amargor y 363 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 12A de revestimiento superior, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, sucesivamente en este orden sobre los gránulos finos primarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 12 [configuración de capas: partícula núcleo / capa 12A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 12A (capa subyacente 12A / capa suprayacente 12A) / capa 12A enmascaradora de amargor / capa 12A de revestimiento superior].

55 [Líquido de pulverización de la capa 12A enmascaradora de amargor]

• Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RS30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG)	627,8 g
• Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RL30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG)	627,8 g
• Citrato de trietilo	37,7 g
• Talco	188,3 g
• Agua purificada	1531,9 g

[Líquido de pulverización de la capa 12A de revestimiento superior]

- Manitol 140,0 g
- Agua purificada 860,0 g

[Evaluación de estabilidad]

Se determinaron cuantitativamente los contenidos de bromuro de butilescolamina en los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 11 y el Ejemplo de Fabricación 12 por HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento). Además, los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 11 y el Ejemplo de Fabricación 12 se almacenaron durante 3 días a 80 °C o durante 7 días a 70 °C, y se determinaron cuantitativamente por HPLC los contenidos de bromuro de butilescolamina después del almacenamiento. A continuación, se calcularon las proporciones (%) del contenido después del almacenamiento con respecto al contenido antes del almacenamiento y se usaron como índice para la estabilidad. Las condiciones para HPLC se presentan a continuación.

- Condiciones de HPLC -

Columna: CAPCELLPAK C8 UG120 (Shiseido Co., Ltd.) (4,6 mm x 150 mm, tamaño de poro de 5 µm)
 Temperatura de columna: 30 °C
 Eluyente: solución de metanol/tampón fosfato (pH 3,6) = 68/37 (proporciones de volumen)
 Longitud de onda de detección: 210 nm
 Caudal: 1 ml/min
 Cantidad de inyección: 20 µl

[Evaluación del disimulo de amargor]

Los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 11 y el Ejemplo de Fabricación 12 se midieron de un modo tal que se pudieran incluir 10 mg de bromuro de butilescolamina en una dosis, y los gránulos finos se introdujeron en las cavidades orales de los sujetos de ensayo. Se midió el tiempo de enmascaramiento de amargor, y se llevó a cabo una evaluación en el disimulo del amargor de acuerdo con los siguientes criterios de evaluación.

Si la muestra se califica como [A] o [B] de los siguientes criterios de evaluación, no existe ningún problema en su uso práctico.

- Criterios de evaluación -

- A: El tiempo de enmascaramiento de amargor es 60 segundos o más.
- B: El tiempo de enmascaramiento de amargor es 30 segundos o más y menos de 60 segundos.
- C: El tiempo de enmascaramiento de amargor es menos de 60 segundos.

Las composiciones y los resultados de la evaluación para los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 11 y el Ejemplo de Fabricación 12 se presentan en la Tabla 5. En la Tabla 5, la unidad "porcentaje (%)" significa "porcentaje (%) en masa", y el símbolo "-" significa que no se ha incorporado el componente pertinente.

[Tabla 5]

			Ejemplo de Fabricación 11	Ejemplo de Fabricación 12
Núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo	Partícula núcleo	Manitol	30,2 %	31,0 %
	Capa de ingrediente farmacéutico activo	Bromuro de butilescolamina	5,0 %	5,1 %
		Talco	-	5,1 %
		Dióxido de silicio hidratado	5,0 %	-
Capa intermedia	Capa subyacente	Espesor de película (µm)	2	2
		Hidroxipropil celulosa (HPC)	-	0,2 %
		Manitol	-	1,6 %
		Talco	-	0,4 %
		Dióxido de silicio hidratado	3,4 %	-
	Capa	Espesor de película (µm)	3	3

	suprayacente	Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC)	-	1,5 %
		Hidroxipropil celulosa (HPC)	1,5 %	-
		Manitol	1,5 %	1,5 %
		Talco	0,6 %	0,6 %
Capa enmascaradora de amargor		Polímero de metacrilato de aminoalquilo RS (EUDRAGIT RS30D)	11,2 %	14,7 %
		Polímero de metacrilato de aminoalquilo RS (EUDRAGIT RL30D)	11,2 %	14,7 %
		Copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo (EUDRAGIT NE30D)	5,6 %	-
		Citrato de trietilo	2,2 %	2,9 %
		Talco	16,7 %	14,7 %
Capa de revestimiento superior		Manitol	5,9 %	6,0 %
Evaluación de estabilidad (80 °C, durante 3 días)			95,6 %	91,3 %
Evaluación de estabilidad (70 °C, durante 7 días)			97,8 %	94,3 %
Evaluación de disimulo de amargor			A	A

Como se muestra la Tabla 5, en los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 11 y el Ejemplo de Fabricación 12, el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina se disimuló lo suficiente.

- 5 Los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 11 que incluyeron dióxido de silicio hidratado como partículas insolubles en agua en la capa de ingrediente farmacéutico activo y la capa subyacente, exhibieron una excelente estabilidad en comparación con los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 12 que incluyeron talco.

[Evaluación de comprimidos de disgregación oral]

10

«Ejemplo 10»

Los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 9 y los componentes de excipiente se mezclaron en la proporción de la siguiente Formulación (3), y se obtuvo un polvo para la formación de comprimidos (polvo mezclado).

15

Se midió una cantidad definida del polvo para la formación de comprimidos (polvo mezclado) obtenido de ese modo y se sometió a moldeado por compresión a una velocidad de rotación de 40 rpm y una presión de formación de comprimidos de aproximadamente 5 kN, usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (nombre de producto: HT-AP-SS, Hata Tekkosho, Ltd.) y usando un punzón que tenía una cara en R de ángulos esquinados con 9 mmφ. De ese modo, se obtuvo un comprimido de disgregación oral (preparación de comprimido) del Ejemplo 10.

20

[Formulación (3)]

25	• Gránulos finos	33,3 % en masa
	• Material granulado de manitol/almidón de maíz	34,8 % en masa
30	• Etil celulosa	4,0 % en masa
	• Crospovidona	3,0 % en masa
	• Aspartamo	1,0 % en masa
	• Celulosa cristalina	20,0 % en masa
	• Aluminometasilicato de magnesio	2,5 % en masa
	• Dióxido de silicio hidratado	1,0 % en masa
	• STRAWBERRY MICRON	0,1 % en masa
	• Estearato de calcio	0,3 % en masa

35 «Ejemplo 11»

Los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 9 y los componentes de excipiente se mezclaron en la proporción de la siguiente Formulación (4), y se obtuvo un polvo para la formación de comprimidos (polvo mezclado).

- 40 Se midió una cantidad definida del polvo para la formación de comprimidos (polvo mezclado) obtenido de ese modo y se sometió a moldeado por compresión a una velocidad de rotación de 20 rpm y una presión de formación de

comprimidos de aproximadamente 6 kN, usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (nombre de producto: HT-AP-SS, Hata Tekkosho, Ltd.) y usando un punzón que tenía una cara en R de ángulos esquinados con 9 mmφ. De ese modo, se obtuvo un comprimido de disgregación oral (preparación de comprimido) del Ejemplo 11.

5 [Formulación (4)]

	• Gránulos finos	33,3 % en masa
	• Material granulado de manitol/almidón de maíz	56,3 % en masa
	• Etil celulosa	5,0 % en masa
10	• Crospovidona	3,0 % en masa
	• Sucralosa	1,0 % en masa
	• Dióxido de silicio hidratado	1,0 % en masa
	• STRAWBERRY MICRON	0,1 % en masa
	• Estearato de calcio	0,3 % en masa

15

«Ejemplo 12»

Los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 10 y los componentes de excipiente se mezclaron en la proporción de la siguiente Formulación (5), y se obtuvo un polvo para la formación de comprimidos (polvo mezclado).

20

Se midió una cantidad definida del polvo para la formación de comprimidos (polvo mezclado) obtenido de ese modo y se sometió a moldeado por compresión a una velocidad de rotación de 20 rpm y una presión de formación de comprimidos de aproximadamente 6 kN, usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (nombre de producto: HT-AP-SS, Hata Tekkosho, Ltd.) y usando un punzón que tenía una cara en R de ángulos esquinados con 9 mmφ. De ese modo, se obtuvo un comprimido de disgregación oral (preparación de comprimido) del Ejemplo 12.

25

[Formulación (5)]

	• Gránulos finos	33,3 % en masa
30	• Material granulado de manitol/almidón de maíz	55,8 % en masa
	• Etil celulosa	5,0 % en masa
	• Crospovidona	3,0 % en masa
	• Sucralosa	1,0 % en masa
	• Dióxido de silicio hidratado	1,0 % en masa
35	• Lauril sulfato de sodio	0,5 % en masa
	• STRAWBERRY MICRON	0,1 % en masa
	• Estearato de calcio	0,3 % en masa

«Ejemplo 13»

40

Los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 11 y los componentes de excipiente se mezclaron en la proporción de la siguiente Formulación (4), y se obtuvo un polvo para la formación de comprimidos (polvo mezclado).

Se obtuvo un comprimido de disgregación oral (preparación de comprimido) del Ejemplo 13 de la misma forma que en el Ejemplo 11, usando el polvo para la formación de comprimidos (polvo mezclado) obtenido de ese modo.

45

[Evaluación del disimulo del amargor]

Los comprimidos de disgregación oral de los Ejemplos 10 a 13 obtenidos de ese modo se introdujeron en las cavidades orales de los sujetos de ensayo. En lo que respecta a la forma de la sensación del sabor amargo atribuido al bromuro de butilescolamina 5 minutos después de la introducción, se evaluó exhaustivamente el sabor amargo sentido en la cavidad oral así como la irritación en la faringe, y los comprimidos de disgregación oral se calificaron en seis grupos, que incluyeron de "0 (no se sintió amargor)" a "5 (se sintió fuertemente el amargor)". Cuando la calificación es "2" o inferior, no existe ningún problema en el uso práctico. Los resultados se presentan en la Tabla 6.

En la Tabla 6, la unidad "porcentaje (%)" significa "porcentaje (%) en masa", y el símbolo "-" significa que no se incorporó el componente pertinente.

50

55

[Tabla 6]

	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13
Gránulos finos (no incluyen lauril sulfato de sodio)	-	-	33,3 %	33,3 %
Gránulos finos (incluyen lauril sulfato de sodio)	33,3 %	33,3 %	-	-

Material granulado de manitol/almidón de maíz	34,8 %	56,3 %	55,8 %	56,3 %
Etil celulosa	4,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %
Crospovidona	3,0 %	3,0 %	3,0 %	3,0 %
Sucralosa	-	1,0 %	1,0 %	1,0 %
Aspartamo	1,0 %	-	-	-
Celulosa cristalina	20,0 %	-	-	-
Aluminometasilicato de magnesio	2,5 %	-	-	-
Dióxido de silicio hidratado	1,0 %	1,0 %	1,0 %	1,0 %
Lauril sulfato de sodio	-	-	0,5 %	-
STRAWBERRY MICRON	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
Estearato de calcio	0,3 %	0,3 %	0,3 %	0,3 %
Evaluación del disimulo del amargor (permanencia de amargor después de 5 minutos)	0	0	1	2

Como se muestra en la Tabla 6, los comprimidos de disgregación oral del Ejemplo 10 y el Ejemplo 11 que incluyeron lauril sulfato de sodio (sustancia aniónica que tiene un pKa de 3,5 inferior) en la capa de revestimiento superior de los gránulos finos, y el comprimido de disgregación oral del Ejemplo 12 que incluyó lauril sulfato de sodio en el exterior de los gránulos finos como componente de excipiente tuvieron un efecto excelente de disimulo del sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina, en comparación con el comprimido de disgregación oral del Ejemplo 13 que no incluyó lauril sulfato de sodio. Además, los comprimidos de disgregación oral de los Ejemplos 10 a 13 tuvieron una dureza y una capacidad de disgregación que fueron suficientes para su uso práctico.

Los comprimidos de disgregación oral del Ejemplo 10 y el Ejemplo 11 que incluyeron lauril sulfato de sodio en la capa de revestimiento superior de los gránulos finos tuvieron un excelente efecto de disimulo del sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina, en comparación con el comprimido de disgregación oral del Ejemplo 12 que incluyó lauril sulfato de sodio en el exterior de los gránulos finos como excipiente.

[Fabricación de gránulos finos]

<Ejemplo de Fabricación 13>

Se introdujeron 400 g de D-manitol (nombre comercial: NONPAREIL (marca comercial registrada)-108) como partículas núcleo en un granulador de lecho fluido (tipo: MP-01 (SPC)), y la temperatura del aire de carga del granulador de lecho fluido se ajustó a 60 °C, la tasa de suministro de aire de 0,6 m³/h a 1 m³/h, y la velocidad del líquido a aproximadamente 4 g/min.

La cantidad total de un líquido de pulverización de capa 13A de ingrediente farmacéutico activo, la cantidad total de un líquido de pulverización de capa subyacente 13 A, y la cantidad total de un líquido de pulverización de capa suprayacente 13A, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, se revistieron por pulverización en este orden sobre las partículas núcleo, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura de aire de carga del granulador de lecho fluido a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron gránulos finos primarios [configuración de capas: partícula núcleo / capa 13A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 13A (capa subyacente 13A / capa suprayacente 13A)].

[Líquido de pulverización de la capa 13A de ingrediente farmacéutico activo]

- Bromuro de butilescopolamina (ingrediente activo, agente antiespasmódico) 107,5 g
- Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa (componente de película de revestimiento) 161,3 g
- Talco (partículas insolubles en agua) 26,9 g
- Agua purificada 421,2 g

[Líquido de pulverización de la capa subyacente 13A]

- Hidroxipropil celulosa (tipo SSL), solución acuosa al 10 % en masa (componente de película de revestimiento)

		36,5 g
	• Manitol	24,3 g
	• Talco (partículas insolubles en agua)	6,1 g
	• Agua purificada	95,2 g
5	[Líquido de pulverización de la capa suprayacente 13A]	
	• Hidroxipropil metilcelulosa (nombre comercial: TC-5, clase de producto: M, grado de tipo de sustitución: 2910, viscosidad: 4,5 mPa·s, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)	223,6 g
10	• Manitol	22,4 g
	• Talco (partículas insolubles en agua)	8,9 g
	• Agua purificada	192,3 g
15	Se introdujeron 12 g de los gránulos finos primarios obtenidos de ese modo en un aparato de tipo granulación/revestimiento de lecho microfluido (tipo: MICRO FLUID BED), y la temperatura del aire de carga del aparato se ajustó a 40 °C, la tasa de suministro de aire de 28 l/min a 30 l/min, y la velocidad del líquido a aproximadamente 0,3 g/min.	
20	Se revistieron por pulverización 57,0 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 13A enmascaradora de amargor y 10,5 g (cantidad definida) de un líquido de pulverización de capa 13A de revestimiento superior, todos los cuales tenían las composiciones que se describen posteriormente y se habían preparado con antelación, sucesivamente en este orden sobre los gránulos finos primarios, y a continuación se llevó a cabo un secado durante 30 minutos mediante el ajuste de la temperatura del aire de carga del aparato a 80 °C. De ese modo, se obtuvieron los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 13 [configuración de capas: partícula núcleo / capa 13A de ingrediente farmacéutico activo / capa intermedia 13A (capa subyacente 13A / capa suprayacente 13A) / capa 13A enmascaradora de amargor / capa 13A de revestimiento superior].	
25	[Líquido de pulverización de la capa 13A enmascaradora de amargor]	
30	• Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RS30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG)	11,9 g
35	• Líquido de dispersión de copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (polímero insoluble en agua) (nombre comercial: EUDRAGIT (marca comercial registrada) RL30D, líquido de dispersión acuosa al 30 % en masa, Evonik Industries AG)	11,9 g
	• Citrato de trietilo	0,71 g
	• Talco	3,6 g
	• Agua purificada	29,0 g
40	[Líquido de pulverización de la capa 13A de revestimiento superior]	
	• Manitol	140,0 g
	• Agua purificada	860,0 g
45	[Evaluación del disimulo del amargor]	
50	Los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 13 se midieron de un modo tal que se pudieran incluir 10 mg de bromuro de butilescopolamina en una dosis, y los gránulos finos se introdujeron en las cavidades orales de los sujetos de ensayo. Se midió el tiempo de enmascaramiento de amargor, y se llevó a cabo una evaluación en el disimulo del amargor de acuerdo con los siguientes criterios de evaluación.	
	Si la muestra se califica como [A] o [B] en los siguientes criterios de valuación, no existe ningún problema en su uso práctico.	
55	- Criterios de evaluación -	
	A: El tiempo de enmascaramiento de amargor es 60 segundos o más.	
	B: El tiempo de enmascaramiento de amargor es 30 segundos o más y menos de 60 segundos.	
	C: El tiempo de enmascaramiento de amargor es menos de 60 segundos.	
60	Las composiciones y los resultados de la evaluación para los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 13 se presentan en la Tabla 7. En la Tabla 7, la unidad "porcentaje (%)" significa "porcentaje (%) en masa", y el símbolo "-" significa que no se ha incorporado el componente pertinente.	
65	[Tabla 7]	

			Ejemplo de Fabricación 13
Núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo	Partícula núcleo	Manitol	27,4 %
	Capa de ingrediente farmacéutico activo	Bromuro de butilescopolamina	7,4 %
		Hidroxipropil celulosa (HPC)	1,1 %
		Dióxido de silicio hidratado	1,8 %
Capa intermedia	Capa subyacente	Espesor de película (µm)	2
		Hidroxipropil celulosa (HPC)	0,3 %
		Manitol	1,7 %
		Talco	0,4 %
		Dióxido de silicio hidratado	-
	Capa suprayacente	Espesor de película (µm)	3
		Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC)	1,5 %
		Manitol	1,5 %
Talco		0,6 %	
Capa enmascaradora de amargor		Polímero de metacrilato de aminoalquilo RS (EUDRAGIT RS30D)	15,6 %
		Polímero de metacrilato de aminoalquilo RS (EUDRAGIT RL30D)	15,6 %
		Citrato de trietilo	3,1 %
		Talco	15,6 %
Capa de revestimiento superior		Manitol	6,4 %
Evaluación del disimulo del amargor			A

Como se muestra en la Tabla 7, en los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 13, se disimuló lo suficiente el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina.

5 [Evaluación de comprimidos de disgregación oral]

«Ejemplo 14»

10 Los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 13 y los componentes de excipiente se mezclaron en la proporción de la siguiente Formulación (6), y se obtuvo un polvo para la formación de comprimidos (polvo mezclado).

15 Se midió una cantidad definida del polvo para la formación de comprimidos (polvo mezclado) obtenido de ese modo y se sometió a moldeado por compresión a una presión de formación de comprimidos de aproximadamente 3 kN, usando una máquina de moldeado de comprimidos sencilla (ENERPAC) y usando un punzón que tenía una cara en SR con 9 mmφ. De ese modo, se obtuvo un comprimido de disgregación oral (preparación de comprimido) del Ejemplo 14.

[Formulación (6)]

20	• Gránulos finos	50,0 % en masa
	• Material granulado de manitol/almidón de maíz	35,5 % en masa
	• Etil celulosa	5,1 % en masa
	• Crospovidona	3,0 % en masa
	• Aspartamo	1,0 % en masa
25	• STRAWBERRY MICRON	0,1 % en masa
	• Estearil fumarato de sodio	0,8 % en masa
	• Lauril sulfato de sodio	4,5 % en masa

«Ejemplo 15»

Los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 13 y los componentes de excipiente se mezclaron en la proporción de la siguiente Formulación (7), y se obtuvo un polvo para la formación de comprimidos (polvo mezclado).

Se midió una cantidad definida del polvo para la formación de comprimidos (polvo mezclado) obtenido de ese modo y se sometió a moldeado por compresión a una presión de formación de comprimidos de aproximadamente 3 kN, usando una máquina de moldeado de comprimidos sencilla (ENERPAC) y usando un punzón que tenía una cara en SR con 9 mmφ. De ese modo, se obtuvo un comprimido de disgregación oral (preparación de comprimido) del Ejemplo 15.

[Formulación (7)]

• Gránulos finos	50,0 % en masa
• Material granulado de manitol/almidón de maíz	35,5 % en masa
• Etil celulosa	5,1 % en masa
• Crospovidona	3,0 % en masa
• Aspartamo	1,0 % en masa
• STRAWBERRY MICRON	0,1 % en masa
• Estearil fumarato de sodio	0,8 % en masa
• Alginato de sodio	4,5 % en masa

«Ejemplo 16»

Los gránulos finos del Ejemplo de Fabricación 13 y los componentes de excipiente se mezclaron en la proporción de la siguiente Formulación (8), y se obtuvo un polvo para la formación de comprimidos (polvo mezclado).

Se midió una cantidad definida del polvo para la formación de comprimidos (polvo mezclado) obtenido de ese modo y se sometió a moldeado por compresión a una presión de formación de comprimidos de aproximadamente 3 kN, usando una máquina de moldeado de comprimidos sencilla (ENERPAC) y usando un punzón que tenía una cara en SR con 9 mmφ. De ese modo, se obtuvo un comprimido de disgregación oral (preparación de comprimido) del Ejemplo 16.

[Formulación (8)]

• Gránulos finos	50,0 % en masa
• Material granulado de manitol/almidón de maíz	40,0 % en masa
• Etil celulosa	5,1 % en masa
• Crospovidona	3,0 % en masa
• Aspartamo	1,0 % en masa
• STRAWBERRY MICRON	0,1 % en masa
• Estearil fumarato de sodio	0,8 % en masa

<Evaluación del disimulo del amargor>

Los comprimidos de disgregación oral de los Ejemplos 14 a 16 obtenidos de ese modo se introdujeron en las cavidades orales de los sujetos de ensayo. Se llevó a cabo una evaluación de acuerdo con los siguientes criterios de evaluación, para comprobar si el sabor amargo atribuido al bromuro de butilescolamina se sentía en la cavidad oral 60 segundos después de la introducción. Los resultados se presentan en la Tabla 8. En la Tabla 8, la unidad "porcentaje (%)" significa "porcentaje (%) en masa", y el símbolo "-" significa que no se ha incorporado el componente pertinente.

- Criterios de evaluación -

- 0: El sabor amargo no se sintió 60 segundos después de la introducción.
1: El sabor amargo se sintió ligeramente 60 segundos después de la introducción.

[Tabla 8]

	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16
Gránulos finos	50,0 %	50,0 %	50,0 %
Material granulado de manitol/almidón de maíz	35,5 %	35,5 %	40,0 %
Etil celulosa	5,1 %	5,1 %	5,1 %
Crospovidona	3,0 %	3,0 %	3,0 %

Aspartamo	1,0 %	1,0 %	1,0 %
STRAWBERRY MICRON	0,1 %	0,1 %	0,1 %
Estearil fumarato de sodio	0,8 %	0,8 %	0,8 %
Lauril sulfato de sodio	4,5 %	-	-
Alginato de sodio	-	4,5 %	-
Evaluación del disimulo del amargor	0	0	1

5 Como se muestra en la Tabla 8, los comprimidos de disgregación oral del Ejemplo 14 y el Ejemplo 15 que incluyeron lauril sulfato de sodio o alginato de sodio (todas son sustancias aniónicas que tienen un pKa de 3,5 o inferior) en el exterior de los gránulos finos como componente de excipiente, tuvieron un excelente efecto de disimulo del sabor amargo atribuido al bromuro de butilescopolamina, en comparación con el comprimido de disgregación oral del Ejemplo 16 que no incluyó ninguna sustancia aniónica que tiene un pKa de 3,5 o inferior.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido de disgregación oral que comprende:

5 gránulos finos, teniendo cada gránulo fino, en su centro, un núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que comprende bromuro de butilescopolamina y partículas insolubles en agua, y que tiene una capa intermedia que comprende partículas insolubles en agua y reviste el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, y una capa enmascaradora de amargor que comprende talco y al menos un polímero insoluble en agua, en secuencia desde el lado del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo; y
10 un componente de excipiente situado en el exterior de los gránulos finos.

2. El comprimido de disgregación oral de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el gránulo fino tiene además una capa de revestimiento superior que comprende una sustancia aniónica que tiene un pKa de 3,5 o inferior, como capa situada en el lado exterior de la capa enmascaradora de amargor.

15 3. El comprimido de disgregación oral de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el espesor de la capa intermedia es 10 µm o menos.

20 4. El comprimido de disgregación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el tamaño medio de partícula de los gránulos finos es de 100 µm a 500 µm.

5. El comprimido de disgregación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la capa intermedia tiene una capa subyacente y una capa suprayacente en secuencia desde el lado del núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo.

25 6. El comprimido de disgregación oral de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la capa subyacente comprende partículas insolubles en agua, o partículas insolubles en agua y un componente de película de revestimiento, y la proporción del contenido de las partículas insolubles en agua con respecto al contenido del componente de película de revestimiento en la capa subyacente es de 1,0:0,0 a 1,0:1,0 basado en masa.

30 7. El comprimido de disgregación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo tiene una partícula núcleo en su centro, y tiene una capa de ingrediente farmacéutico activo que comprende bromuro de butilescopolamina y partículas insolubles en agua en el exterior de la partícula núcleo.

35 8. Un método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral, comprendiendo el método: obtener gránulos finos mediante un proceso de fabricación que comprende:

40 (A) pulverizar, sobre una partícula núcleo que se configura para servir como centro de un núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, un líquido de pulverización que comprende bromuro de butilescopolamina y partículas insolubles en agua y que es para formar una capa de ingrediente farmacéutico activo, de un modo tal que se revista la partícula núcleo con la capa de ingrediente farmacéutico activo;

45 (B) pulverizar, sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo en el que la partícula núcleo se ha revestido con la capa de ingrediente farmacéutico activo, un líquido de pulverización que comprende partículas insolubles en agua y que es para formar una capa intermedia, de un modo tal que se revista el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con la capa intermedia; y

50 (C) pulverizar, sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que se ha revestido con al menos la capa intermedia, un líquido de pulverización que comprende talco y al menos un polímero insoluble en agua y que es para formar una capa enmascaradora de amargor, de un modo tal que se revista el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con la capa enmascaradora de amargor; y

mezclar los gránulos finos obtenidos con un componente de excipiente.

55 9. El método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de acuerdo con la reivindicación 8, en el que (B) comprende:

(B1) pulverizar, sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo, un líquido de pulverización que comprende partículas insolubles en agua y que es para formar una capa subyacente, de un modo tal que se revista el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con la capa subyacente; y

60 (B2) pulverizar, sobre el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo que se ha revestido con al menos la capa subyacente, un líquido de pulverización que comprende partículas insolubles en agua y que es para formar una capa suprayacente, de un modo tal que se revista el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo con la capa suprayacente.

65 10. El método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el contenido de las partículas insolubles en agua en el líquido de pulverización para formar la capa subyacente es de

un 1,0 % en masa a un 50,0 % en masa con respecto a la cantidad total del líquido de pulverización para formar la capa subyacente.

- 5 11. El comprimido de disgregación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o el método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el componente de excipiente en el exterior de los gránulos finos o el componente de excipiente comprenden una sustancia aniónica que tiene un pKa de 3,5 o inferior.
- 10 12. El comprimido de disgregación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 u 11, en el que la sustancia aniónica que tiene un pKa de 3,5 o inferior es lauril sulfato de sodio.
- 15 13. El comprimido de disgregación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 11 o 12 o el método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que el polímero insoluble en agua comprende al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS y un copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo.
- 20 14. El comprimido de disgregación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 u 11 a 13 o el método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11 o 13, en el que la capa enmascaradora de amargor o el líquido de pulverización para la formación de la capa enmascaradora de amargor comprende citrato de trietilo en una proporción de un 5 % en masa a un 15 % en masa con respecto al contenido total de sólidos del polímero insoluble en agua.
- 25 15. El comprimido de disgregación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 u 11 a 14 o el método para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, 13 o 14, en el que las partículas insolubles en agua incluidas en el núcleo que contiene ingrediente farmacéutico activo y la capa intermedia o las partículas insolubles en agua incluidas en el líquido de pulverización para la formación de la capa de ingrediente farmacéutico activo y el líquido de pulverización para la formación de la capa intermedia están formadas por al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en
- 30 dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, y talco.