



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 107369

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2012 09384

(22) Дата подання заявки: 01.02.2010

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 25.12.2014(41) Публікація відомостей
про заявку: 25.09.2012, Бюл. № 18(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 25.12.2014, Бюл. № 24(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ RST/EP2010/000579,
01.02.2010

(72) Винахідник(и):

Лос Маріо Атіліо (AR)

(73) Власник(и):

ЛАБОРАТОРІОС БАГО С.А.,

Bernardo de Irigoyen 248, 1072 Buenos Aires,
Argentine Republic (AR),

ІСТБРЕНД ХОЛДІНГ ГМБХ,

Borseplatz 4, A-1010 Wien, Austria (AT)

(74) Представник:

Федорова Ірина Олександрівна, реєстр.
№11(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

US 2006/246141 A1, 02.11.2006

WO 2009/044380 A2, 09.04.2009

WO 2009/116880 A2, 24.09.2009

US 6004996 A, 21.12.1999

(54) ДОЗОВАНА ФОРМА З АКТИВНІСТЮ ПРОТИ ОЖИРІННЯ, ЯКА МІСТИТЬ ПОПЕРЕДНЮ СУМІШ З
ЧИСТИМ ОРЛІСТАТОМ, І ПРОЦЕС ГОТУВАННЯ ТАКОЇ КОМПОЗИЦІЇ

(57) Реферат:

Винахід стосується дозованої форми з активністю проти ожиріння, яка чинить периферичну дію і містить низькоадгезивну попередню суміш, виготовлену з: орлістату у формі чистого, негранульованого, активного інгредієнта, де вміст орлістату в попередній суміші є менше 20 % від загальної маси; мікрокристалічної целюлози в кількості приблизно 37,5 % (мас.) відносно загальної маси попередньої суміші; моногідрату лактози в кількості приблизно 40,75 % (мас.) відносно загальної маси попередньої суміші; лаурилсульфату натрію в кількості приблизно 1,5 % (мас.) відносно загальної маси попередньої суміші; колоїдального безводного двоокису кремнію в кількості приблизно 1,25 % (мас.) відносно загальної маси попередньої суміші; карбоксиметилового крохмалю в кількості приблизно 2,5 % (мас.) відносно загальної маси попередньої суміші; і стеарилфумарату натрію в кількості приблизно 1,5 % відносно загальної маси попередньої суміші, де зазначені компоненти надають попередній суміші відповідних фізичних властивостей для простого готування дозованих форм для перорального вживання шляхом включення в них загусників, коригентів смаку та запаху і барвників.

UA 107369 C2

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які призначаються для лікування від ожиріння, чинять периферичну дію і містять попередню суміш із чистого орлістату, котрий служить активним інгредієнтом, та інших компонентів, котрі надають попередній суміші стабільності і відповідних фізичних властивостей для простого готування пероральних композицій з підходящою гнучкістю дозування, а також необхідних засобів згущування, забарвлення і коригентів смаку та запаху. Винахід стосується також процесу готування таких композицій.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Приблизно третина американців віком від 20 до 70 років страждає від ожиріння, а приблизно половина населення США цієї вікової категорії має надмірну вагу. Ожиріння є зростаючою проблемою також в інших індустріально розвинених країнах та в нових країнах, які отримали незалежність і в яких велика кількість населення, під впливом Заходу, призвичаюється до багатой на калорії їжі. Згідно з проведеними оцінками, ожиріння стає причиною хронічних хвороб у 50 % випадків в усьому західному соціумі і є відповідальним приблизно за 70 % передбачуваних смертельних випадків у Сполучених Штатах.

Ожиріння і розлади, які воно викликає, все частіше стають серйозними проблемами як у Сполучених Штатах, так і в усьому світі. Ожиріння черевної частини тіла є найбільш важливим серед відомих факторів ризику цукрового діабету 2 типу і являє собою важливий фактор ризику серцево-судинних хвороб. Воно є загально визнаним фактором ризику виникнення гіпертонії, артеріосклерозу, застійної серцевої недостатності, інсульту, холециститу, остеоартриту, синдрому апное уві сні, репродукційних розладів, таких як синдром полікістозу яєчників, раку молочної залози, раку простати і раку прямої кишки, а також фактором ризику виникнення, зі звичайною або підвищеною імовірністю, ускладнень від загальної анестезії. Крім того, воно пов'язується також з серйозними спільними ризиками захворюваності через ураження, описані вище, та такі альтерації, як інфікування, варикозні вени, Acanthosis nigricans, екзема, нетолерантність до фізичних навантажень, інсулінорезистентність, гіпертонія, гіперхолестеринемія, жовчні конкременти, ортопедичні ушкодження і тромбоемболічні хвороби. Ожиріння є також фактором ризику групи хвороб, що узагальнено звуться "синдромом інсулінорезистентності" або "Х синдромом".

Витрати на пов'язану з ожирінням медичну допомогу є досить великими.

Таким чином, є зрозумілим виникнення зумовленого існуванням всіх перелічених вище чинників значного комерційного інтересу до розробок композицій, ефективних у боротьбі з ожирінням.

Є добре відомими підходи, серед яких в одних для контролю ваги тіла застосовуються засоби для пригнічення апетиту, а в інших - дієти зі зниженою калорійністю, програми фізичного навантаження, хірургічне втручання тощо. У цьому зв'язку, на сьогоднішній день розроблено чимало різноманітних композицій для контролю ваги тіла. До характеристик цих продуктів висувається низка вимог, котрим вони повинні задовольняти - відсутність небажаних побічних ефектів, висока ефективність, прийнятні величини доз і низька вартість. Одні медикаментозні засоби, розроблені для лікування ожиріння, можуть мати небажані побічні ефекти, є доступними лише під медичним наглядом і можуть бути відносно кошковими. Інші продукти, наприклад, такі, що мають високий уміст харчових волокон, можуть для ефективної дії потребувати вживання їх у неприйнятно високих дозах.

В одному з методів пригнічення травлення і/або метаболізму ліпідів у їжу пропонувалося вводити такі, що не поглинаються, матеріали, здатні сполучатися з ліпідами або захоплювати та виводити їх із організму. В іншому підході для пригнічення травлення і/або метаболізму харчових ліпідів використовувалися сполуки, що інгібують активність деяких ферментів, необхідних для розщеплення ліпідів. У патенті US 3.923.976 описані полімери, що інгібують дію ліпази підшлункової залози.

Іншими інгібіторами ліпаз є ліпстатин та орлістат. Останній, відомий під назвою (-) тетрагідроліпстатину або скорочено THL, є похідною природного продукту, який виділяють *Streptomyces toxytricini*. Було знайдено, що сполуки цього класу мають як *in vitro*, так і *in vivo* активність проти різноманітних ліпаз, таких як ліпаза слизової оболонки язика, ліпаза підшлункової залози, шлункова ліпаза і ліпаза, що відповідає за розщеплення складних ефірів карбонових кислот.

(-) Тетрагідроліпстатин або орлістат (96829-58-2), визнаний як інгібітор ліпази підшлункової залози та засіб від ожиріння (Merck Index XIII Edition), згадувався в декількох патентах і, в тому числі: в Європейському патенті EP 129 748 (US 4.598.089/1986), який був виданий на ім'я Hoffman La Roche і являв собою еквівалент Аргентинського патенту № AR 233.709; в

Американському патенті US 6.004.996, еквіваленті Аргентинського патенту № AR 10.704 B2; та інших.

Терапевтична дія орлістату відбувається у шлунковій порожнині і в тонкій кишці шляхом утворення ковалентного зв'язку в активному сайті серину у шлунковій ліпазі та ліпазі підшлункової залози, що блокує гідроліз жирів або вільних жирних кислот і моногліцеридів, котрі легко поглинаються.

Було показано, що поглинання орлістату є мінімальним і що ефект цей є локальним, а не системним.

Рекомендувалася 120 мг доза орлістату з кожним основним прийомом їжі, включаючи ранковий сніданок.

З метою зниження зворотних шлунково-кишкових ефектів рекомендувалося також поєднувати цю дозу з їжею, що давала більше 30 % загальної кількості калорій жирового походження.

Зворотні шлунково-кишкові ефекти, що при цьому спостерігаються, асоціюються зі здатністю (-) тетрагідроліпстатину запобігати поглинанню жирів. Це, зокрема, є: жирові екскременти і мимовільні випорожнення, пов'язані зі споживанням жирового вмісту їжі.

Такі вторинні ефекти часто призводять до гальмування лікування самим пацієнтом. Особливо часто таке гальмування виникає, коли фармацевтична форма не може бути поділена на частини, і лікар утримується від того, щоб запропонувати альтернативне, більш гнучке дозування.

Відтоді, як був відкритий орлістат, він випускався лише в одній доступній для лікування людей пероральній фармацевтичній формі - капсулах, і в одній промисловій концентрації - 120 мг. Протягом 2007 року Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) видало дозвіл на перший фармацевтичний продукт також у капсулах, до складу якого входило 60 мг орлістату і який явив собою важливе просування в напрямку збільшення гнучкості дозування відповідно до потреб кожного пацієнта, його конкретної ситуації і звичок у харчуванні. У 2009 р. було дозволено відпускати орлістат у 60 мг капсулах без рецепта.

Виготовлення пероральних фармацевтичних форм, що містять орлістат у вигляді гранул, виявилось нелегкою справою, про що можна докладно дізнатися із відповідної технічної літератури. Таким чином, на сьогоднішній день існують лише капсули, що містять 120 мг і 60 мг орлістату. Ця обставина також може являти собою обмеження у гнучкості дозування, котрого можуть потребувати деякі пацієнти.

У літературі згадується про деякі технічні особливості (-) тетрагідроліпстатину, котрі створюють практичні незручності в одержанні інших його пероральних фармацевтичних форм, а саме про те, що:

a) (-) тетрагідроліпстатин є речовиною, що має низьку температуру плавлення: 43 °C (Index Merck XIII Edition);

b) він є чутливим до гідролізу і термічного розкладу, зокрема у вологому середовищі і при температурі вище 35 °C, а також у сухому середовищі (US 6.004.996).

c) у патенті US 6.004.996 повідомлялося, що його таблетки або капсули важко одержувати за допомогою звичайного методу мокрої грануляції через проблеми з адгезією під час готування таблеток або під час інкапсулювання.

Таким чином, відомі технічні рішення спрямовувалися, головним чином, на специфічний процес одержання капсул. У патенті US 6.004.996 описаний процес виготовлення гранул, що містили орлістат разом з іншими інгредієнтами, підходящими для одержання часток розмірами від 0,25 до 2 мм, які б можна було використовувати у виготовленні капсул.

Відомі із літератури альтернативні рішення дозволяють подолати проблему стабільності орлістату. Але при цьому спостерігалось, що:

i) одержання гранул за допомогою процесу, описаного в патенті US 6.004.996, потребує виконання 7 операцій і включає у себе стадію сушки у псевдозрідженому шарі (Aeromatic MP-I) з подаванням на вхід повітря при температурі, яка повинна бути нижчою 35 °C;

ii) він дозволяє одержувати лише однодозову фармацевтичну композицію капсульного типу з низькою гнучкістю дозування для пацієнта і лікаря-куратора;

iii) виготовлення з нього гранул потребує залучення промислового процесу, в котрому використовуються різноманітні деталі специфічного обладнання, які відрізняються від тих, що зазвичай використовуються у виготовленні фармацевтичних форм;

iv) оскільки готування гранул пов'язано з застосуванням різноманітних стадій і спеціального обладнання, це потребує додаткових витрат, окрім вартості промислового виготовлення даної фармацевтичної форми.

Інший підхід у спробі подолання деяких недоліків рівня техніки був описаний у патенті US 6.703.369 (9-3-2004), виданому на ім'я Hoffmann La Roche (еквіваленті Аргентинської заявки AR 025 609 A1 (4-12-2002)), де пропонувалася фармацевтична композиція, яка містила орлістат і

принаймні один складний поліоловий ефір жирної кислоти, який мав температуру плавлення вище 37 °C, і де зазначена жирна кислота мала не менше дванадцяти атомів.

Вищезгадана композиція містить принаймні один складний ефір важкої кислоти та багатоатомного спирту, який відповідає групі трилаурину (PF 46-47 °C), триміристину (PF 56-57 °C), трипальмітину (PF 68 °C), тристеарину (PF 71-73 °C) та моногліцериду, такого як монолаурин (PF 63 °C), мономіристин (PF 69-70 °C) і монопальмітин (PF 63-68 °C).

У зв'язку з природою вищезгаданих компонентів, виготовлення заявлених композицій потребує, де це є прийнятним, застосування таких операцій:

- нагріву до 57-63 °C,
- наступного охолодження до кімнатної температури,
- нагріву при 39 °C протягом часу до 4 годин,
- роботи в інертному середовищі,
- холодного подрібнення за допомогою сухого льоду або азоту (при -80 °C).

Інакше кажучи, деякі стадії процесу потребують високих температур – більше 50 °C. Але, як відомо із літературних джерел з таким самим умістом, що розкривають автори даного патенту, орлістат при температурах вище 35 °C зазнає гідролітичної і термічної деградації (патент US 6.004.996; Stalder Henri, Schneider Pierre, Gottfried Oesterhelt; "Tetrahydrolipstatin: Thermal and Hydrolytic Degradation" (Тетрагідроліпстатин: термічна і гідролітична деградація), Helvetica Chimica Acta; 73 (1990); pages 1022-1035).

Отже, існує потреба у створенні фармацевтичної композиції для лікування ожиріння, яка б дозволяла регулювати дозу введення орлістату і могла готуватися за допомогою простого та економічного процесу, без втрат на деградацію активної сполуки -орлістату.

СУТЬ ВІНАХОДУ

Головною метою даного винаходу є створення попередньої суміші з чистим орлістатом (не у формі гранул), який служить активним інгредієнтом, та іншими компонентами, які дозволяють виготовити фармацевтичну композицію, призначену для регулювання дози введення орлістату. Ця фармацевтична композиція може бути у формі таблетки, що містить загалом 120 мг або 60 мг орлістату і має одну або дві насічки для поділу, або у формі порошку для пероральної суспензії, що постачається в одинарних або подвійних пакетах типу саше. Ці обидва типи фармацевтичної композиції (таблетки і порошок для пероральної суспензії) являють собою альтернативні варіанти регулювання доз введення (-) тетрагідроліпстатину у відповідності до потреб пацієнта і/або рекомендацій лікаря-куратора. Обидві ці форми композиції можна легко готувати із вищезгаданої попередньої суміші.

Метою даного винаходу є створення фармацевтичної композиції з гнучким дозуванням, що дозволяє легко пристосовувати дозу до конкретного пацієнта, зводячи до мінімуму побічні ефекти, якими зазвичай супроводжується вживання гранульованого орлістату в капсулах (здуття живота через скупчення газів у кишечнику, жирові випорожнення тощо) - негативні ефекти, котрі в багатьох випадках змушують пацієнта переривати лікування. Така гнучкість дозування є неможливою при застосуванні капсул, які містять фіксовану дозу гранульованого орлістату.

Іншою метою даного винаходу є створення простого процесу для промислового застосування, що не потребує будь-якого спеціального обладнання або установок, котрі використовуються у промислових процесах нанесення покриття на досить погано розчинні активні інгредієнти. Запропонований процес дозволяє отримувати попередню суміш з задовільними фармакотехнічними характеристиками для наступного готування із неї таблеток та інших фармацевтичних форм для перорального вживання.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Даний винахід стосується пероральної фармацевтичної композиції у формі таблеток з насічками для поділу або у формі порошку для суспензії, дозованого у пакети типу саше, яка містить (-) тетрагідроліпстатин або орлістат і дозволяє лікарю або пацієнту здійснювати більш гнучке дозування у відповідності до конкретної ситуації і звичок харчування даного індивідуума, на противагу доступним у продажу фармацевтичним формам капсульного типу, котрі дозволяють лише заздалегідь забезпечити загальний, наявний у них уміст (-) тетрагідроліпстатину, а не поділену на частини дозу.

Експериментально була показана можливість готувати таблетки і, зокрема, таблетки з насічками для поділу та пакети типу саше з порошком для суспензії, що містять орлістат, як описано нижче, у відповідних прикладах, без необхідності використовувати перед готуванням

фармацевтичної композиції промислові операції з нанесення покриття, гранулювання і/або екструдуювання активного інгредієнта (орлістату), що міститься в цих таблетках і саше-пакетах.

Дотепер у промисловому виготовленні фармацевтичних форм (капсул) було необхідно застосовувати відповідні операції гранулювання, екструзії та покриття активного інгредієнта ((-) тетрагідроліпстатину), що в них містився.

У загальному випадку, як про це вказується в технічній літературі, включаючи патентні першоджерела, операції покриття або гранулювання характеризуються такими особливостями:

а) вони виконуються на активному інгредієнті; ці операції згадуються в різноманітних патентах, наприклад (US 6.004.996);

б) вони потребують спеціального обладнання та промислового устаткування;

с) для їх виконання залучаються різноманітні промислові стадії.

Отримавши покритий або гранульований орлістат, у подальшому процесі виготовлення фармацевтичного продукту (капсул) для терапевтичних цілей використовують типові промислове обладнання та устаткування фармацевтичного виробництва.

Таким чином, оскільки фармацевтичну композицію згідно з винаходом виготовляють за допомогою простого промислового процесу, що не потребує будь-якого спеціального промислового обладнання та установок для нанесення покриття на досить погано розчинні активні інгредієнти. Цей процес дозволяє одержувати попередню суміш з задовільними фармакотехнічними характеристиками для подальшого виготовлення таблеток і навіть інших фармацевтичних форм для перорального вживання.

Крім того, процес готування попередньої суміші, яка містить орлістат та інші компоненти, є значно більш швидким та економічним. Це дозволяє із попередньої суміші згідно з винаходом виготовляти, що нехарактерно, як таблетки, так і порошок для суспензії.

Фармацевтична композиція, яка є предметом даного винаходу, може містити 60 або 120 мг орлістату і мати можливість поділятися на частини.

Гнучкість дозування, яку забезпечує фармацевтична композиція згідно з винаходом, дає нові можливості та є особливо корисною для лікарів, оскільки вона дозволяє легко готувати потрібні дози індивідуально для кожного пацієнта.

Що стосується пацієнта, то для нього фармацевтична композиція згідно з винаходом є економічно вигідною, оскільки у формі багатодозової таблетки з однією насічкою для поділу він може варіювати дозою у відповідності з рекомендаціями лікаря, а також у випадку, коли йому потрібно зменшити до мінімуму побічну дію, з котрою зазвичай пов'язано вживання орлістату. Наявні у продажу однодозові капсули не мають такої гнучкості дозування.

Це є, наприклад:

1) таблетки, які містять 120 мг орлістату і мають

а) одну насічку для поділу, а пацієнт отримує в розпорядження 2 варіанти дозування - 120 і 60 мг;

б) дві насічки для поділу, а пацієнт отримує в розпорядження 3 варіанти дозування: 120, 80 і 40 мг;

2) таблетки, які містять 60 мг орлістату і мають:

а) одну насічку для поділу, а пацієнт отримує в розпорядження 2 варіанти дозування: 60 і 30 мг;

б) дві насічки для поділу, а пацієнт отримує в розпорядження 3 варіанти дозування: 60, 40 і 20 мг;

3) пакети типу саше з порошком для пероральної суспензії, які містять 60 або 120 мг орлістату, також дозволяють поділяти їх на часткові дози після суспендування у воді. Крім того, такі пакети можуть поділятися на відсіки, додаючи фармацевтичні композиції ще більшої гнучкості дозування; наприклад, поділені на відсіки пакети типу саше, що містять 120 мг орлістату, дозволяють оперувати 2 дозами по 60 мг кожна; поділені на відсіки пакети типу саше, що містять 60 мг, дозволяють оперувати 2 дозами по 30 мг кожна або однією 60 мг дозою.

Експерименти показали, що специфічна попередня суміш з орлістатом у формі чистого активного інгредієнта (а не у формі гранул) дозволяє у простий спосіб одержувати як однодозові, так і багатодозові фармацевтичні композиції для перорального вживання у формі таблеток з насічками для поділу та у формі порошку для суспензії.

Мати в розпорядженні таку попередню суміш виявляється цілком достатнім для того, щоб, додаючи до неї послідовно компоненти, що добре відомі фахівцям у даній галузі, готувати будь-яку фармацевтичну форму. Такими компонентами можуть бути, наприклад, покриття і барвники для таблеток або суспензій, барвники та коригенти смаку і запаху для порошкової фармацевтичної форми, що призначається для готування пероральної суспензії.

У кращому варіанті здійснення винаходу попередня суміш містить такі компоненти:

орлістат у формі чистого активного інгредієнта;
розріджувач типу мікрокристалічної целюлози;
речовину типу моногідрату лактози для поліпшення текучості порошкової суміші;
поверхнево-активну речовину типу лаурилсульфату натрію;
5 речовину типу колоїдального безводного двоокису кремнію для активації суміші компонентів попередньої суміші;
змащувальну речовину типу стеарилфумарату натрію;
речовину типу карбоксиметилового крохмалю для полегшення роздрібнювання і диспергування компонентів кінцевого фармацевтичного складу у присутності води;
10 компоненти, які надають попередній суміші відповідні фізичні властивості для простого готування пероральних фармацевтичних композицій шляхом включення в них загусників, коригентів смаку та запаху і барвників.

В кращому варіанті розріджувальну речовину типу мікрокристалічної целюлози вибирають із групи, до якої входять мікрокристалічна целюлоза, порошкова целюлоза, модифікована целюлоза, сітчаста карбоксиметилцелюлоза, кальцій карбоксиметилцелюлоза, кросповідон, 15 гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза спільної обробки.

В ще кращому варіанті речовину для поліпшення текучості порошкової суміші типу моногідрату лактози вибирають із групи, до якої входять лактоза, моногідрат лактози, лактоза спільної обробки.

20 В кращому варіанті поверхнево-активну речовину типу лаурилсульфату натрію вибирають із групи, до якої входять лаурилсульфат натрію, докузат натрію.

В кращому варіанті речовину для активації суміші компонентів попередньої суміші типу колоїдального безводного двоокису кремнію вибирають із групи, до якої входять колоїдальний безводний двоокис кремнію, гідрофобний колоїдальний двоокис кремнію.

25 В кращому варіанті речовину типу карбоксиметилового крохмалю для полегшення роздрібнювання і диспергування компонентів кінцевого фармацевтичної композиції у присутності води вибирають із групи, до якої входять карбоксиметиловий крохмаль, крохмаль і модифікований крохмаль.

В кращому варіанті змащувальну речовину типу стеарилфумарату натрію вибирають із групи, до якої входять стеарилфумарат натрію, стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, 30 стеаринова кислота.

В кращому варіанті, окрім орлістату у формі чистого активного інгредієнта, попередня суміш містить також:

35 мікрокристалічну целюлозу в кількості приблизно від 27 до 47 %(мас.) відносно загальної маси попередньої суміші;
моногідрат лактози в кількості приблизно від 30 до 50 %(мас.) відносно загальної маси попередньої суміші;
лаурилсульфат натрію в кількості приблизно від 0,5 до 3 %(мас.) відносно загальної маси попередньої суміші;
40 колоїдальний безводний двоокис кремнію приблизно від 0,5 до 3 %(мас.) відносно загальної маси попередньої суміші;
карбоксиметиловий крохмаль в кількості приблизно від 1 до 4 %(мас.) відносно загальної маси попередньої суміші;
стеарилфумарат натрію в кількості приблизно від 0,5 до 3 %(мас.) відносно загальної маси попередньої суміші.

45 В ще кращому варіанті, окрім орлістату у формі чистого активного інгредієнта, попередня суміш містить також:

мікрокристалічну целюлозу в кількості приблизно 37,5 %(мас.) відносно загальної маси попередньої суміші;
50 моногідрат лактози в кількості приблизно 40,75 %(мас.) відносно загальної маси попередньої суміші;
лаурилсульфат натрію в кількості приблизно 1,5 %(мас.) відносно загальної маси попередньої суміші;
колоїдальний безводний двоокис кремнію в кількості приблизно 1,25 %(мас.) відносно загальної маси попередньої суміші;
55 карбоксиметиловий крохмаль в кількості приблизно 2,5 %(мас.) відносно загальної маси попередньої суміші;
стеарилфумарат натрію в кількості приблизно 1,5 %(мас.) відносно загальної маси попередньої суміші.

Окрім попередньої суміші, фармацевтичні композиції згідно з винаходом містять також загусники, коригенти смаку та запаху, консерватори, підсолоджувачі на зразок сахарину натрію, а також необхідні барвники, такі як хінолін жовтий та S зелений, і покривні засоби.

5 Як коригенти смаку та запаху можуть використовуватися такі есенції: м'яти, вишні або анісової насінини, ванілі, яблука і лимону.

Кожний із компонентів описаної вище суміші твердих речовин є добре відомим в галузі фармацевтичної промисловості своїми характеристичними властивостями - розріджувачів, сполучних, дезінтеграторів, поверхнево-активних агентів тощо. Але, взята в цілому, суміш згідно з винаходом надає новизни і практичної переваги, оскільки вона готується як суміш чистого орлістату, котрий володіє підходящими і зручними фізичними властивостями для готування заявлених пероральних фармацевтичних композицій.

Даний винахід стосується також процесу виготовлення композицій, які містять попередню суміш чистого орлістату. Виготовлення попередньої суміші потребує завчасного просіювання кожного компонента - мікрокристалічної целюлози, лаурилсульфату натрію, чистого орлістату, висушеної розпорошуванням лактози, колоїдального безводного двоокису кремнію і карбоксиметилового крохмалю, котре у кращому варіанті здійснюють за допомогою сита з розміром комірки 813 мікронів, і

20 змішування цих компонентів у відповідному змішувачі у середовищі з рівнем відносної вологості нижче 40 % протягом часу від 30 до 60 хвилин. Просіювання стеарилфумарату натрію через сито 813 мікронів і додавання його до змішувача разом з іншими компонентами. Перемішування впродовж мінімум 5 хвилин та отримання в результаті цього попередньої суміші з фізичними властивостями, практично позбавленими характерної для чистого орлістату високої здатності розтікатися. У кращому варіанті попередню суміш готують у сухому стані, у середовищі з рівнем відносної вологості нижче 40 %, при температурі нижче 35 °С.

25 Готову попередню суміш можна зберігати у повітронепроникному контейнері аж до її використання в готуванні фармацевтичної композиції.

Із отриманої таким чином попередньої суміші можна виготовляти таблетки і порошок для пероральної суспензії.

Для виготовлення таблеток попередню суміш у складі з чистим орлістатом пресують у відповідних формах, і спресовані таблетки покривають суспензією бажаного кольору.

При виготовленні порошку для пероральної суспензії у попередню суміш заздалегідь додають коригенти смаку та запаху, підсолоджувачі, все це просівають і з отриманого порошкового складу готують дози у пакетах типу саше.

Було встановлено, що кращими є такі умови описаного процесу:

35 1) вміст чистого орлістату менше 20 %(мас), а в найкращому варіанті - в інтервалі від 12 до 17 %(мас.) від загальної маси попередньої суміші;

2) всі операції процесу у кращому варіанті проводять при температурі не вище 35 °С, а найкраще - при температурі нижче 30 °С;

40 3) суміш компонентів у кращому варіанті готують у сухому середовищі, оскільки наявність води буде потребувати проведення в подальшому сушки, що буде негативно відбиватися на стабільності активного інгредієнта і фізичних характеристиках попередньої суміші.

Процес виготовлення композицій згідно з винаходом дає такі переваги у порівнянні з відомими процесами:

45 1) в ньому використовується орлістат у формі чистого активного інгредієнта;
2) він є позбавленим технічних недоліків, зумовлених низькою температурою плавлення і високою адгезивністю орлістату, непідходящих для процесів готування пероральних композицій;

3) він є більш економічним, ніж відомі альтернативні процеси, котрі потребують завчасного перетворення активного інгредієнта на гранулярну форму або його покриття, складається із меншої кількості стадій і не є таким коштовним;

50 4) у промисловому виробництві він не потребує використання спеціального обладнання або установок для гранулювання, екструджування та покриття орлістату;

5) фармацевтичні композиції за його допомогою виготовляють на простому обладнанні та установках, що вже існують у фармацевтичній індустрії;

6) усі операції виконуються при температурах нижче точки плавлення орлістату, що дозволяє уникнути його часткового гідролізу та імовірності термічної деградації;

7) для пацієнта композиція, приготована із попередньої суміші, яка містить орлістат, дає більшу гнучкість дозування, ніж капсули, які містять орлістат у формі гранул і призначаються для вживання однією дозою.

60 Підсумовуючи вищевикладене, можна сказати, що запропонована попередня суміш дозволяє готувати фармацевтичні композиції для перорального вживання з підходящою

гнучкістю дозування та в технологічно простих формах однодозових або багатодозових порошків для пероральної суспензії або таблеток з насічками для поділу, які містять в їхньому складі 60 або 120 мг чистого орлістату. Ці композиції задовольняють необхідним вимогам щодо однорідності вмісту і стабільності. Виготовлення капсул з попередньою сумішшю, що містить орлістат, є також можливим, але через їхню недостатню гнучкість дозування вони для пацієнта є менш цікавими.

Нижче наведені приклади, що не мають будь-якого обмежувального спрямування, а лише ілюструють деякі варіанти втілення даного винаходу на практиці.

ПРИКЛАДИ

10 Приклад 1. Готування попередньої суміші для фармацевтичних композицій, які містять 60 мг орлістату на одиничну дозу

Стадії процесу

А) У млині з конічним ситом Quadro Comill Mod 197 S Conical Sieve Mill або іншому млині, обладнаному ситом з розміром комірки 813 мікронів, просівають такі компоненти:

Мікрокристалічну целюлозу	375,00 г
Лаурилсульфат натрію	15,00 г
Орлістат	150,00
Моногідрат лактози	407,50
Колоїдальний безводний двоокис кремнію	12,50 г
Карбоксиметиловий крохмаль	25,00 г

15 Просів поміщають у роторне сито 5V1M з двигуном типу Erweka AMD, обладнанням типу FGS та еквівалентним конічним змішувачем.

В) Суміш перемішують протягом 30 хвилин.

С) Просівають в ідентичних умовах і в конічний змішувач додають:

Стеарилфумарат натрію (PRUV) 15,00 г

Д) Перемішують упродовж 5 хвилин.

20 Е) Отриману суміш зберігають у повітронепроникному контейнері.

- У разі потреби, вищезгадана кількість орлістату може регулюватися у відповідності до назви активного інгредієнта.

- Отримують 1 кг попередньої суміші.

25 - Отримана попередня суміш в усій її кількості (1 кг) може подаватися на виготовлення або покритих таблеток з насічками для поділу або порошку для пероральної суспензії.

- Із цієї кількості суміші може бути одержано приблизно 2500 дозових одиниць, кожна з котрих містить 60 мг орлістату.

Приклад 2. Виготовлення покритих таблеток з насічками для поділу, які містять кожна 60 мг орлістату

30 Стадії процесу

А) Безпосереднє пресування

Всю суміш орлістату з іншими компонентами, приготовану у Прикладі 1, пресували в роторному пресі Riva Piccola Model B-2, обладнаному 6 прес-формами, з алгоритмом автоматичної установки Autoset HI TECH або іншим подібним алгоритмом, до теоретичної ваги 400 мг.

Отримувалися таблетки з такими характеристикам:

а) Вага

Середня вага: 400 мг (390-410 мг)

Вимірювальне обладнання: Mettler Toledo AB 204-S Scales з принтером LC P45

40 б) Твердість за склероскопом 15-25 Sc

Вимірювальне обладнання: склероскопічний твердомір ERWEKA Type TBH 30 MD

с) Хрупкість: менше 0,5 %

Вимірювальне обладнання: Фармацевтичний вимірювач хрупкості

д) Дезінтеграція: менше 10 хвилин у воді при 37 °C

45 Вимірювальне обладнання: Вимірювач дезінтеграції AVIC

Упакування для зберігання експериментальних таблеток у відповідних контейнерах.

В) Покриття

1) Готування суспензії для кольорового покриття

50 У контейнер із нержавіючої сталі підходящої ємності, обладнаний механічною мішалкою Heidolph type RZR 1 або іншою мішалкою, заливали:

Очищену воду 330,00 г

Починали перемішування зі швидкістю, що забезпечувала утворення коловороту. Додавали перелічені нижче компоненти:

Моногідрат лактози	18,00 г
Гіпромелозу	18,00 г
Триацетин	4,50 г
Двоокис титану	4,50 г

і продовжували безперервне перемішування у коловороті зі швидкістю, при котрій було мінімальним плавання порошку і забезпечувалася дисперсія.

- 5 Підтримували інтенсивне перемішування протягом 5 хвилин. Зменшували швидкість перемішування до такої, при котрій зникав коловорот. Продовжували перемішування до повного диспергування.

Утворену суспензію потрібно було використати протягом 24 годин з моменту її приготування.

2) Нанесення покриття

- 10 Сформовані вироби покривають шаром приготованої суспензії в лотковій установці для нанесення покриття модель NR 18 фірми Rama Co^{ta}, або іншому аналогічному апараті, використовуючи пістолети марки Binks 460.

На таблетки наносили суспензійне кольорове покриття.

Під час виконання цієї операції температуру виробів підтримували на рівні не вище 35 °C.

- 15 Виготовлені таблетки зберігали у відповідних контейнерах з поліетиленовим пакетом.

С) Пакування виробів

Виготовлені таблетки поміщали у блистерне упакування такого типу:

PVC 250 mkm/PVDC 60 г/м² - Алюміній.

Було виготовлено приблизно 2500 таблеток, кожна з яких містила 60 мг орлістату.

- 20 Приклад 3. Виготовлення порошку для пероральної суспензії в одинарній дозі у пакеті типу саше, що містить 60 мг орлістату

Стадії процесу

1) Готують попередню суміш орлістату відповідно до описаного у Прикладі 1, яка містить такі компоненти:

Мікрокристалічна целюлоза	37,00 г
Лаурилсульфат натрію	15,00 г
Орлістат	150,00 г
Моногідрат лактози	407,50 г
Колоїдальний безводний двоокис кремнію	12,50 г
Карбоксиметилловий крохмаль	25,00 г
Стеарилфумарат натрію	15,00 г

- 25 2) Окремо у млині Quadro Comill 197 S з конічним ситом 813 мікронів просівають:

Сахарин натрію	125,00 г
Алгінат натрію	625,00 г
Яблучну есенцію	75,00 г
Лаймову есенцію	81,75 г
Хінолін жовтий	2,50 г
Зелений S	0,125 г
Гранулярний маніт	6840,625 г

Обидві порошкові суміші стадій 1 і 2 засипають у роторне сито 5V1M з двигуном типу Erweka AMD, обладнанням типу FGS та еквівалентним конічним змішувачем, або в іншу подібну установку.

3) Суміші перемішують протягом 20 хвилин.

- 30 4) Отриману суміш поділяють на порції і пакують одиничними дозами у пакети типу саше.

Розподіл порошкової суміші на порції здійснюють у вологому середовищі, при відповідній температурі на дозувальній машині у пакети Rovema або пакети іншої марки типу саше із такого матеріалу:

Плівка 83 г/м² + Pe 40 мкм chrystal (потрійна плівка)

- 35 Пакування проводили відповідно до таких технічних умов:

- Теоретична вага заповнення: 3500 мг
- Максимальна допустима індивідуальна вага: 3675 мг
- Мінімальна допустима індивідуальна вага: 3325 мг

- 40 У результаті отримували приблизно 2500 одиничних доз у пакетах типу саше для пероральної суспензії, кожна з яких містила 60 мг орлістату.

Приклад 4. Виготовлення попередньої суміші для готування фармацевтичної форми, яка містить 120 г орлістату

- Попередню суміш виготовляли відповідно до описаного у Прикладі 1.
- Кількість орлістату корегували відповідно до зазначеного в заголовку.
- 5 - Було отримано 1 кг попередньої суміші.
- Отриману попередню суміш можна було використовувати для готування або таблеток з покриттям та насічками для поділу або порошку для суспензії.
- Було отримано приблизно 1250 дозових одиниць, кожна з яких містила 120 мг орлістату.

10 Приклад 5. Виготовлення таблеток з покриттям та насічками для поділу, які містять 120 мг орлістату

Стадії процесу

1) Безпосереднє пресування

15 Попередню суміш орлістату з іншими компонентами, приготовану так, як описано у Прикладах 4 і 1, пресували в роторному пресі Riva Piccola Model B-2, обладнаному 6 прес-формами, з алгоритмом автоматичної установки Autoset HI TECH або іншим подібним алгоритмом, до теоретичної ваги 800 мг.

Отримувалися таблетки з насічками для поділу, які характеризувалися такими параметрами:

a) Вага

Середня вага: 800 мг (780-820 мг)

20 Вимірювальне обладнання: Mettler Toledo AB 204-S Scales з принтером LC P45

b) Твердість за склероскопом: 22-28 Sc

Вимірювальне обладнання: склероскопічний твердомір ERWEKA Type TBH 30MD

c) Хрупкість: менше 0,5 %

Вимірювальне обладнання: Фармацевтичний вимірювач хрупкості

25 d) Дезінтеграція: менше 10 хвилин у воді при 37 °C

Вимірювальне обладнання: Вимірювач дезінтеграції AVIC.

Отримані експериментальні таблетки пакували у відповідні контейнери з поліетиленовим пакетом.

2) Готування суспензії для кольорового покриття

30 У контейнер із нержавіючої сталі підходящої ємності, обладнаний механічною мішалкою Heidolph type RZR 1 або іншою мішалкою, заливали:

Очищену воду 330,00 г

В умовах перемішування зі швидкістю, що забезпечувала утворення коловороту, зменшуючи, таким чином, спливання порошку і забезпечуючи його однорідне диспергування, у вищезазначений контейнер додавали такі компоненти:

Моногідрат лактози

18,00 г

Гіпромелозу

18,00 г

Триацетин

4,50 г

Двоокис титану

4,50 г

35 Інтенсивне перемішування тривало 5 хвилин. Після цього інтенсивність перемішування знижували і підтримували його до повного диспергування складу. Отриману суспензію для покриття використовували протягом 24 годин з моменту її приготування.

3) Нанесення покриття на отримані таблетки

40 Покриття на таблетках створювали в лотковій установці для нанесення покриття (модель NR 18 фірми Rama Cota), використовуючи пістолети марки Binks 460. Таблетки, на котрі збиралися наносити покриття, готували і витримували при температурі нижче 35 °C.

4) Покриті таблетки пакували в блістери, виготовлені із 250 мкм пакувальної плівки PVC/PVDC 60 г/м² алюміній.

45 Було отримано приблизно 1250 таблеток з насічками для поділу середньою вагою 800 мг, що містили 120 мг орлістату.

Оцінка профілю розчиняння

Профілі розчиняння визначали на отриманих таблетках з насічками для поділу, що містили 120 мг орлістату (E-007), і в партії капсул, які використовували як еталон для порівняння (капсули Xenical партії M1255 - строк вживання 08/2008). Експерименти проводили згідно з методикою, опублікованою у довіднику "Dissolution Methods for Drug Products" - FDA (Управління з контролю за продуктами та ліками (США)).

Матеріали і методика

Апарат: 2 (леза, Фармакопея США); 75 об./хв.
 Середовище: Буфер pH = 6,0; 900 мл
 Час відбору зразків: 10, 20, 30, 45 і 60 хвилин
 Об'єм зразка: 10 мл (з рештою середовища)
 Кількісна оцінка: HPLC (Високоєфективна рідинна хроматографія)

Отримані результати

Орлістат 120 мг CoR E-007		
Час, хвилини	Розчинення, %	CV, % (коефіцієнт варіацій)
10	61	2,3
20	77	2,0
30	84	1,9
45	90	1,6
60	93	1,3
Капсули Xenical L-M1255		
Час, хвилини	Розчинення, %	CV, % (коефіцієнт варіацій)
10	48	7,1
20	72	2,8
30	82	1,9
45	90	1,8
60	94	1,9

Приклад 6. Виготовлення порошку для пероральної суспензії в однодозовому пакеті типу саше, який містить 120 мг орлістату

Стадії процесу

1) Виготовлення 8,750 кг суміші орлістату з іншими компонентами так, як описано у Прикладі 3, з умістом орлістату 150 г.

2) Розподіл суміші в однодозові пакети типу саше (Rovema) в заданих умовах навколишньої температури і вологості за допомогою дозувальної машини, де пакувальним матеріалом служила:

плівка 86 г/м² + Рє 40 мкм chrystal (потрійна плівка)

Загалом було виготовлено 1250 одиничних доз у пакетах типу саше, кожний з яких містив 120 мг орлістату.

Приклад 7. Виготовлення порошку для пероральної суспензії у двосекційних пакетах типу саше

Зазначені пакети були одержані за допомогою процесу, аналогічного використаному в Прикладах 3 і 6; кожний пакет містив загалом 60 і 120 мг орлістату.

В обох випадках отриману порошкову суміш дозували і пакували у двосекційні пакети типу саше, виготовлені із того ж матеріалу, що й у вищезгаданих прикладах. Отримані двосекційні пакети дозволяють регулювати дозу прийому ліків шляхом вибору серед 60 мг чи 30 мг доз або серед 120 мг чи 60 мг доз орлістату.

Приклад 8

У даному прикладі використовувався процес, аналогічний описаному в Прикладах 3 і 6, але з заміною відповідних коригентів смаку та запаху, а кожний однодозовий пакет типу саше містив 39,92 мг цукралози, 50 мг полуничної есенції, 37,5 мг перцево-м'ятної есенції і 15 мг маскувального ароматизатора.

Приклад 9

У даному прикладі використовувався процес, аналогічний описаному в Прикладах 3 і 6, але з заміною відповідних коригентів смаку та запаху, а кожний однодозовий пакет типу саше містив 93,0 мг шоколадної есенції, 199 мг кремової есенції і 307,8 мг какао.

Приклад 10. Виготовлення багатодозового порошку для пероральної суспензії

Взяту в кількості 35 г порошкову суміш, яка була виготовлена відповідно до Прикладу 6 і мала еквівалентний уміст орлістату - 600 мг, упакували в 300 мл поліпропіленову пляшку. Після її реконстиціювання 250 мл води і витримання при низькій температурі суміш продемонструвала свою високу фармацевтичну стабільність і прийнятну гнучкість дозування. Кожні 12,5 мл цієї суміші містили еквівалент 30 мг орлістату.

Випробування

У випробуваннях брали участь 55 пацієнтів обох статей, які перед тим отримували лікування гранулярним орлістатом у капсулах протягом у середньому 8 місяців. Після цього пацієнтів лікували, відповідно в кожному випадку, таблетками чистого орлістату з дозами 120 і 240 мг/день. Результати цих досліджень показали, що 63 % пацієнтів мали однакову

5 толерантність щодо лікування капсулами орлістату, але 37 % продемонстрували більшу толерантність до таблеток орлістату. Крім того, 63 % пацієнтів віддавали перевагу таблеткам перед капсулами.

Описані вище принципи, покладені в основу, кращі варіанти і *modus operandi* (спосіб здійснення) даного винаходу несуть виключно ілюстративне спрямування і не повинні

10 розглядатися як такі, що несуть у собі будь-які обмеження стосовно інших його форм, варіантів і змін, котрі можуть бути знайдені та здійснені фахівцями в даній галузі, не виходячи за межі ідеї та об'єму даного винаходу, окреслені в доданій тут Формулі винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 15 1. Дозована форма з активністю проти ожиріння, яка чинить периферичну дію, яка відрізняється тим, що містить низькоадгезивну попередню суміш, виготовлену з:
- орлістату у формі чистого, негранульованого, активного інгредієнта, де вміст орлістату в попередній суміші є менше 20 % від загальної маси;
- 20 мікрористалічної целюлози в кількості приблизно 37,5 % (мас.) відносно загальної маси попередньої суміші;
- моногідрату лактози в кількості приблизно 40,75 % (мас.) відносно загальної маси попередньої суміші;
- 25 лаурилсульфату натрію в кількості приблизно 1,5 % (мас.) відносно загальної маси попередньої суміші;
- колоїдального безводного двоокису кремнію в кількості приблизно 1,25 % (мас.) відносно загальної маси попередньої суміші;
- карбоксиметилового крохмалю в кількості приблизно 2,5 % (мас.) відносно загальної маси попередньої суміші; і
- 30 стеарилфумарату натрію в кількості приблизно 1,5 % відносно загальної маси попередньої суміші,
- де зазначені компоненти надають попередній суміші відповідних фізичних властивостей для простого готування дозованих форм для перорального вживання шляхом включення в них загусників, коригентів смаку та запаху і барвників.
- 35 2. Дозована форма за п. 1, яка відрізняється тим, що забезпечує гнучкість дозування у формі таблеток з насічками для поділу або порошку для приготування суспензії.
3. Дозована форма за будь-яким із попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що, окрім попередньої суміші, містить: згущувальний і суспендувальний засіб, вибраний серед алгілату натрію, ксантанової смоли, гуміарабіку, гідроксипропілцелюлози, гідроксиметилцелюлози,
- 40 гуарової смоли, метилцелюлози; похідні манітол целюлози як розріджувач; коригенти смаку та запаху, вибрані серед сахарину, цикламату, калій-ацесульфаму, цукралозу, засобу усунення гіркоти, тауматину, сорбітолу, лактитолу, яблучної есенції, лаймової есенції, лимонної есенції, лимонної кислоти, шоколадної і кремової есенції; і барвники, вибрані серед хіноліну жовтого, зелених пігментів, діамантового блакитного та алюра червоного.
- 45 4. Дозована форма за будь-яким із попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що вміст орлістату в попередній суміші становить від 12 до 17 % відносно загальної маси.
5. Дозована форма за будь-яким із пп. 1 або 2, яка відрізняється тим, що має форму таблеток з однією насічкою для поділу, які містять 120 мг орлістату, де кожна частина містить 60 мг орлістату.
- 50 6. Дозована форма за будь-яким із пп. 1 або 2, яка відрізняється тим, що має форму таблеток з однією насічкою для поділу, які містять 60 мг орлістату, де кожна частина містить 30 мг орлістату.
7. Дозована форма за будь-яким із пп. 1 або 2, яка відрізняється тим, що має форму таблеток з двома насічками для поділу, які містять 120 мг орлістату, де кожна частина містить 40 мг
- 55 орлістату.
8. Дозована форма за будь-яким із пп. 1 або 2, яка відрізняється тим, що має форму таблеток з двома насічками для поділу, які містять 60 мг орлістату, де кожна частина містить 20 мг орлістату.

9. Дозована форма за будь-яким із пп. 1-3, яка відрізняється тим, що має форму порошку для приготування шляхом диспергування у воді суспензії і тим, що ця дозована форма містить 60 мг орлістату на одиничну дозу.
- 5 10. Дозована форма за будь-яким із пп. 1-3, яка відрізняється тим, що має форму порошку для приготування шляхом диспергування у воді суспензії і тим, що ця дозована форма містить 120 мг орлістату на одиничну дозу.
11. Дозована форма за п. 9 або п. 10, яка відрізняється тим, що вона упаковується в алюміній-алюмінієві двосекційні пакети типу саше і забезпечує більшу гнучкість дозування.
- 10 12. Дозована форма за будь-яким із пп. 1-3, яка відрізняється тим, що має форму порошку для готування шляхом диспергування у воді суспензії, що містить багатодозові одиниці, які містять 60 мг орлістату.
13. Процес приготування композиції попередньої суміші, придатної для використання у дозованій формі за будь-яким із пп. 1-12, який відрізняється тим, що включає:
просіювання через сито з розміром комірки 813 мікронів і поміщення у відповідний змішувач таких компонентів: мікрокристалічної целюлози, лаурилсульфату натрію, орлістату, висушеної розпорошуванням лактози, колоїдального безводного двоокису кремнію і карбоксиметилового крохмалю;
перемішування впродовж мінімум 30 хвилин;
просіювання через сито з розміром комірки 813 мікронів стеарилфумарату натрію і додавання
20 його у змішувач з іншими компонентами;
перемішування впродовж мінімум 5 хвилин,
з одержанням попередньої суміші з фізичними властивостями, практично позбавленими характерної для чистого орлістату маслянистості.
- 25 14. Процес за п. 13, який відрізняється тим, що попередню суміш готують у сухому стані у середовищі з відносною вологістю нижче 40 % і при температурі нижче 35 °С.
- 15 15. Процес виготовлення насічених таблеток з покриттям, який відрізняється тим, що попередню суміш, одержану за допомогою процесу за пп. 13 і 14, безпосередньо піддають пресуванню, після чого на одержані таблетки наносять покриття.
- 30 16. Процес виготовлення композиції у формі порошку для перорального вживання, який відрізняється тим, що в попередню суміш, одержану за допомогою процесу за пп. 13 і 14, додають коригенти смаку та запаху, загусники, барвники та есенції; цю суміш дозують і упаковують у середовищі з відносною вологістю нижче 40 % і при температурі нижче 35 °С.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601