

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **042201**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.01.24**

(51) Int. Cl. **A61K 9/14** (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201071103**

(22) Дата подачи заявки  
**2009.03.19**

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПОРОШКОВЫХ КОМПОЗИЦИЙ ОРЛИСТАТА**

---

(31) **P.384756**

(56) DE-A1-10021618  
US-A1-2004126424  
US-A1-2006269510  
WO-A-2009039157  
WO-A-2009044380

(32) **2008.03.20**

(33) **PL**

(43) **2011.02.28**

(86) **PCT/PL2009/000025**

(87) **WO 2009/116880 2009.09.24**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЗАКЛЯДЫ ФАРМАЦЕУТИЧНЕ  
ПОЛФАРМА СА (PL)**

(72) Изобретатель:  
**Мазгальский Ярослав, Шемецка-  
Голябек Анна, Каминская Анна (PL)**

(74) Представитель:  
**Агуреев А.П., Фелицына С.Б. (RU)**

(57) Изобретение относится к способу изготовления фармацевтической композиции в форме инкапсулированного порошка, содержащей орлистат и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, включающие глидант, дезинтегрант и наполнитель, причем дезинтегрант присутствует в композиции в количестве от 3 до 30 мас.%, и способ включает две стадии: первую стадию получения фармацевтического порошка путем смешивания орлистата и фармацевтически приемлемых добавок и вторую стадию инкапсулирования полученного таким образом порошка, при этом вторая стадия следует непосредственно после первой стадии. Кроме того, изобретение относится к фармацевтической композиции, полученной вышеуказанным способом и к применению орлистата, имеющего размер частиц  $D_{90}$  более 30 мкм, но менее 250 мкм, для производства фармацевтических порошковых композиций в форме инкапсулированного порошка посредством первой стадии смешивания орлистата и фармацевтически приемлемых добавок, содержащих глидант, дезинтегрант и наполнитель, причем указанный дезинтегрант присутствует в композиции в количестве от 3 до 30 мас.% и выбран из группы, состоящей из натрия крахмала гликолята, кроскармеллозы, кросповидона и их смесей, и второй стадии инкапсулирования полученного таким образом порошка, при этом вторая стадия следует непосредственно после первой стадии. Изобретение позволяет создать простой, недорогой и быстрый способ без необходимости использования в композиции нетипичных, часто создающих технологические проблемы и дорогих фармацевтических добавок и обеспечивает более стабильные химически порошковые фармацевтические композиции, содержащие орлистат.

**B1**

**042201**

**042201**

**B1**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Изобретение относится к новому способу изготовления стабильных, отвечающих соответствующим требованиям к качеству, фармацевтических композиций в форме инкапсулированного порошка, содержащих орлистат и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям орлистата в форме инкапсулированного порошка, полученным в соответствии с способом согласно настоящему изобретению.

### **Уровень техники**

Орлистат, известный под названием тетрагидролипостатин (ТГЛ), является ингибитором липазы поджелудочной железы. Орлистат действует в желудочно-кишечном тракте, ингибируя ферменты, гидролизующие жиры пищи на глицерин и жирные кислоты, и препятствуя таким образом абсорбции липидов в кровеносную систему. Поэтому орлистат показан к применению при лечении ожирения у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) равным или превышающим 30 кг/м<sup>2</sup>.

Вследствие четко выраженных физико-химических свойств, а именно восковой консистенции, температуры плавления 44°C и низкой химической стабильности орлистат в настоящее время считают технологически требовательным и сложным в обращении активным ингредиентом. В известных в настоящее время методах получения фармацевтических композиций, содержащих орлистат, используются сложные и дорогие технологии. Например, экструдирование и сферонизация, раскрытые в международной патентной заявке WO 98/34607, или испарение раствора или гомогенной суспензии, содержащих орлистат, при пониженном давлении без кипения, раскрытая в международной патентной заявке WO 02/00201. Аналогично, известные в настоящее время фармацевтические композиции, содержащие орлистат, указывают на использование в рецептурах этого активного ингредиента, редко применяемых в практике, нетипичных, дорогих и часто нестабильных фармацевтических вспомогательных веществ с целью получения продукта, отвечающего соответствующим требованиям к качеству. Такими нетипичными фармацевтическими добавками являются, например, эфиры жирных кислот и многоатомных спиртов, раскрытые в международной патентной заявке WO 01/19378, эфиры жирных кислот и сахарозы, раскрытые в международной патентной заявке WO 02/098412, жирные кислоты, соли жирных кислот или смеси жирных кислот и солей жирных кислот, раскрытые в международной патентной заявке WO 02/098413, стимуляторы экскреции желчной кислоты, раскрытые в международной патентной заявке WO 02/09815, плохо усваиваемые, слабо ферментируемые, гидрофильные и/или гидроколлоидные пищевые загустители, раскрытые в международной патентной заявке WO 00/09122, и комплексные сурфактанты, раскрытые в международной патентной заявке WO 01/19340.

Приведенные выше публикации ясно указывают на необходимость использования в производстве фармацевтических композиций орлистата сложных технологий и/или нетипичных, часто создающих технологические проблемы и дорогих фармацевтических вспомогательных веществ. Аналогично использование в производстве препарата сравнения Xenical® фирмы Roche метода экструдирования и сферонизации, который считается довольно сложным, времязатратным, требующим надзора опытных технологов и дорогой технологии, является убедительным подтверждением обсуждаемого положения.

Технология экструдирования и сферонизации, используемая фирмой Roche при производстве Xenical®, включает многочисленные критические этапы, непосредственно влияющие на химическую чистоту и конечное качество лекарственной формы. Такими критическими этапами являются, например, стадия влажной грануляции (вследствие того, что орлистат легко гидролизуется) и стадия экструдирования, сопровождающаяся повышением температуры (орлистат легко окисляется и имеет низкую температуру плавления, всего 44°C). Схема способа получения Xenical® фирмы Roche методом экструдирования и сферонизации представлена на фиг. 1.

Кроме того, в рецептуру Xenical® фирмы Roche входит микронизированный орлистат, имеющий большую общую поверхность по сравнению с немикронизированным активным ингредиентом. В результате этой особенности активный ингредиент, входящий в рецептуру Xenical®, гораздо более подвержен указанным выше нежелательным явлениям. Поэтому, для уменьшения их влияния на способ получения Xenical®, этот способ необходимо проводить в нестандартных условиях, например некоторые стадии способа проводят в инертной атмосфере или в вакууме. Поэтому обсуждаемый способ производства считают очень сложным и дорогим.

### **Раскрытие изобретения**

Удивительно, но было обнаружено, что капсулы с фармацевтическими композициями орлистата можно получить, используя сравнительно простой, недорогой и быстрый способ, включающий смешивание орлистата с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и заключение полученной таким образом порошковой фармацевтической композиции в оболочку, без необходимости использования в композиции нетипичных, часто создающих технологические проблемы и дорогих фармацевтических добавок. Обнаружено также, что способ, согласно настоящему изобретению, обеспечивает порошковые фармацевтические композиции, содержащие орлистат, более стабильные химически, чем Xenical®. Вышеуказанная особенность является результатом лучшей защиты активного ингредиента орлистата от химической дегградации в композиции, получаемой с помощью способа согласно настоящему изобретению.

Изобретение относится к способу изготовления фармацевтической композиции в форме инкапсулированного порошка, содержащей орлистат и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, включающие глидант, дезинтегрант и наполнитель, причем дезинтегрант присутствует в композиции в количестве от 3 до 30 мас.%, и способ включает две стадии: первую стадию получения фармацевтического порошка путем смешивания орлистата и фармацевтически приемлемых добавок и вторую стадию инкапсулирования полученного таким образом порошка, при этом вторая стадия следует непосредственно после первой стадии. Схема способа производства фармацевтических композиций, содержащих орлистат, согласно настоящему изобретению представлена на фиг. 2.

Кроме того, изобретение относится к применению орлистата, имеющего размер частиц  $D_{90}$  более 30 мкм, но менее 250 мкм, для производства фармацевтических порошковых композиций в форме инкапсулированного порошка посредством первой стадии смешивания орлистата и фармацевтически приемлемых добавок, содержащих глидант, дезинтегрант и наполнитель, причем указанный дезинтегрант присутствует в композиции в количестве от 3 до 30 мас.% и выбран из группы, состоящей из натрия крахмала гликолята, кросскармеллозы, кроссповидона и их смесей, и второй стадии инкапсулирования полученного таким образом порошка, при этом при этом вторая стадия следует непосредственно после первой стадии.

Способ изготовления фармацевтических композиций, содержащих орлистат, согласно настоящему изобретению, не требует использования нетипичных, часто создающих технологические проблемы и дорогих фармацевтических добавок, использование которых предполагается при современном состоянии вопроса. Способ, согласно настоящему изобретению, позволяет использовать в изготовлении фармацевтической композиции, содержащей орлистат, типичные, широко используемые в практике фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, что значительно упрощает способ производства и снижает затраты.

В предпочтительном варианте изобретения порошковая фармацевтическая композиция, полученная в соответствии со способом согласно изобретению, включает орлистат в количестве от 30 до 70 мас.% порошковой композиции. В другом предпочтительном варианте изобретения порошковая фармацевтическая композиция, полученная в соответствии со способом согласно изобретению, включает орлистат в количестве 120 мг в одной дозе. В еще одной предпочтительном варианте изобретения порошковая фармацевтическая композиция, полученная в соответствии со способом согласно изобретению, включает орлистат в количестве 60 мг в одной дозе.

Способ получения порошковых фармацевтических композиций, содержащих орлистат, согласно изобретению, не включает использования в нем микронизированного активного ингредиента. Вышеуказанное является очевидным преимуществом способа согласно изобретению, вследствие значительной технической сложности использования микронизированного орлистата, вызванной его восковой консистенцией. Кроме того, способ, согласно изобретению, не требует использования в порошковых композициях орлистата активного ингредиента в определенном узком диапазоне размеров частиц, в частности способ не требует удаления из композиций самых крупных частиц, содержащихся в коммерчески доступном орлистате, т.е. частиц размером от 200 до 300 мкм. В соответствии с вышеуказанным, способ, согласно изобретению, включает использование в порошковой композиции орлистата активного ингредиента,  $D_{90}$  размера частиц которого превышает 30 мкм.

В предпочтительном варианте изобретения порошковая фармацевтическая композиция, полученная в соответствии со способом согласно изобретению, включает глидант, в количестве от 1 до 10 мас.% порошковой композиции. В другом предпочтительном варианте изобретения порошковая фармацевтическая композиция включает глидант, выбранный из группы, состоящей из безводного диоксида кремния, талька, стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, натрия стеарила фумарата, глицерила бегената, глицерила пальмитостеарата, лаурилсульфата натрия и их смесей.

Способ получения порошковых фармацевтических композиций, содержащих орлистат, согласно изобретению, включает использование в композиции дезинтегранта и наполнителя.

В предпочтительном варианте изобретения порошковая фармацевтическая композиция, полученная в соответствии со способом согласно изобретению, включает дезинтегрант в количестве от 3 до 30 мас.% порошковой композиции. В другом предпочтительном варианте изобретения порошковая фармацевтическая композиция включает дезинтегрант, выбранный из группы, состоящей из натрия крахмала гликолята, кросскармеллозы, кроссповидона и их смесей.

В предпочтительном варианте изобретения порошковая фармацевтическая композиция, полученная в соответствии со способом согласно изобретению, включает наполнитель в количестве от 10 до 80 мас.% порошковой композиции. В другом предпочтительном варианте изобретения порошковая фармацевтическая композиция включает наполнитель, выбранный из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, порошка целлюлозы, кукурузного крахмала, модифицированного кукурузного крахмала, картофельного крахмала, моногидрата лактозы, безводной лактозы, маннитола, дигидрата двухзамещенного фосфата кальция, безводного двухзамещенного фосфата кальция, карбоната магния, эритритола, трехалозы и их смесей. В еще одном предпочтительном варианте изобретения порошковая фармацевтическая композиция включает наполни-

тель, выбранный из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы с низким содержанием воды, кукурузного крахмала с низким содержанием воды, картофельного крахмала с низким содержанием воды и их смесей.

Упомянутые выше наполнители с низким содержанием воды характеризуются пониженным содержанием свободной воды по сравнению со стандартными наполнителями того же типа. Например, микрокристаллическая целлюлоза с низким содержанием воды, содержащая менее 1,5% свободной воды, доступна в JRS Pharma под торговым названием Vivapur PH 112, кукурузный крахмал с низким содержанием воды, содержащий 7,5% свободной воды, доступен в Roquette под торговым названием Corn starch 400L NF, картофельный крахмал с низким содержанием воды, содержащий 8,0% свободной воды, доступен в Roquette под торговым названием Potato starch 8,0%.

В предпочтительном варианте изобретения порошковая фармацевтическая композиция, полученная в соответствии с способом согласно изобретению, включает одно или более дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В другом предпочтительном варианте изобретения порошковая фармацевтическая композиция содержит в качестве дополнительного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества сурфактант, присутствующий в порошковой композиции в количестве от 0,1 до 5% массы. В еще одном предпочтительном варианте изобретения сурфактантом, используемым в качестве дополнительного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, является лаурилсульфат натрия.

Следующие примеры иллюстрируют различные аспекты настоящего изобретения. Они никоим образом не ограничивают формулу изобретения.

Пример 1. Способ получения инкапсулированной порошковой композиции, содержащей орлистат, для партии величиной 3,45 кг (15000 капсул по 230 мг каждая), включающей следующие ингредиенты.

Ингредиент	Количество (кг)	Количество (мг/капс.)	% в капсуле
Орлистат	1,800	120,00	52,17
Vivapur PH 112	0,856	57,10	24,83
Натрия крахмала гликолят типа А	0,621	41,40	18,00
Безводный диоксид кремния	0,138	9,20	4,00
Лаурилсульфат натрия	0,035	2,30	1,00
<b>ВСЕГО</b>	<b>3,450</b>	<b>230,00</b>	<b>100,00</b>

Перечисленные выше ингредиенты в указанных количествах были пропущены через сито с размером ячеек 1,0 мм и в течение 30 мин смешивались в бункерном смесителе с объемом бункера 20 л со скоростью 12 об/мин до получения однородной порошковой смеси. Затем порошковую композицию инкапсулировали в капсулы размера 1 с помощью ротационной машины для наполнения капсул. Были получены твердые желатиновые капсулы, содержащие 120 мг орлистата в 230 мг порошка.

Пример 2. Способ получения инкапсулированной порошковой композиции, содержащей орлистат, для партии величиной 3,45 кг (30000 капсул по 115 мг каждая), включающей следующие ингредиенты.

Ингредиент	Количество (кг)	Количество (мг/капс.)	% в капсуле
Орлистат	1,800	60,00	52,17
Маннитол	0,930	31,00	26,96
Кроссповидон	0,345	11,50	10,00
Corn starch 400L NF	0,2025	6,75	5,87
Безводный диоксид кремния	0,138	4,60	4,00
Лаурилсульфат натрия	0,0345	1,15	1,00
<b>ВСЕГО</b>	<b>3,450</b>	<b>115,00</b>	<b>100,00</b>

Перечисленные выше ингредиенты в указанных количествах были пропущены через сито с размером ячеек 1,0 мм и в течение 30 мин смешивались в бункерном смесителе с объемом бункера 20 л со скоростью 12 об/мин до получения однородной порошковой смеси. Затем порошковую композицию инкапсулировали в капсулы размера 3 с помощью ротационной машины для наполнения капсул. Были получены твердые желатиновые капсулы, содержащие 60 мг орлистата в 115 мг порошка.

Пример 3. Способ получения инкапсулированной порошковой композиции, содержащей орлистат, для партии величиной 3,45 кг (15000 капсул по 230 мг каждая), включающей следующие ингредиенты.

Ингредиент	Количество (кг)	Количество (мг/капс.)	% в капсуле
Орлистат	1,800	120,00	52,17
Дигидрат двухзамещенного фосфата кальция	0,7385	49,23	21,41
Натрия крахмала гликолят типа А	0,739	49,27	21,42
Безводный диоксид кремния	0,138	9,20	4,00
Лаурилсульфат натрия	0,0345	2,30	1,00
<b>ВСЕГО</b>	<b>3,450</b>	<b>230,00</b>	<b>100,00</b>

Перечисленные выше ингредиенты в указанных количествах были пропущены через сито с размером ячеек 1,0 мм и в течение 30 мин смешивались в бункерном смесителе с объемом бункера 20 л со скоростью 12 об/мин до получения однородной порошковой смеси. Затем порошковую композицию ин-

капсулировали в капсулы размера 1 с помощью ротационной машины для наполнения капсул. Были получены твердые желатиновые капсулы, содержащие 120 мг орлистата в 230 мг порошка.

Пример 4. Способ получения инкапсулированной порошковой композиции, содержащей орлистат, для партии величиной 3,2 кг (20000 капсул по 160 мг каждая), включающей следующие ингредиенты.

Ингредиент	Количество (кг)	Количество (мг/капс.)	% в капсуле
Орлистат	2,400	120,00	75,00
Безводная лактоза	0,512	25,60	16,00
Натрия крахмала гликолят типа А	0,160	8,00	5,00
Безводный диоксид кремния	0,064	3,20	2,00
Лаурилсульфат натрия	0,064	3,20	2,00
<b>ВСЕГО</b>	<b>3,200</b>	<b>160,00</b>	<b>100,00</b>

Перечисленные выше ингредиенты в указанных количествах были пропущены через сито с размером ячеек 1,0 мм и в течение 30 мин смешивались в бункерном смесителе с объемом бункера 20 л со скоростью 12 об/мин до получения однородной порошковой смеси. Затем порошковую композицию инкапсулировали в капсулы размера 2 с помощью ротационной машины для наполнения капсул. Были получены твердые желатиновые капсулы, содержащие 120 мг орлистата в 160 мг порошка.

Пример 5. Способ получения инкапсулированной порошковой композиции, содержащей орлистат, для партии величиной 3,45 кг (15000 капсул по 230 мг каждая), включающей следующие ингредиенты.

Ингредиент	Количество (кг)	Количество (мг/капс.)	% в капсуле
Орлистат	1,800	120,00	52,17
Corn starch 400L NF	0,856	57,10	24,83
Натрия крахмала гликолят типа А	0,621	41,40	18,00
Безводный диоксид кремния	0,138	9,20	4,00
Лаурилсульфат натрия	0,035	2,30	1,00
<b>ВСЕГО</b>	<b>3,450</b>	<b>230,00</b>	<b>100,00</b>

Перечисленные выше ингредиенты в указанных количествах были пропущены через сито с размером ячеек 1,0 мм и в течение 30 мин смешивались в бункерном смесителе с объемом бункера 20 л со скоростью 12 об/мин до получения однородной порошковой смеси. Затем порошковую композицию инкапсулировали в капсулы размера 1 с помощью ротационной машины для наполнения капсул. Были получены твердые желатиновые капсулы, содержащие 120 мг орлистата в 230 мг порошка.

Пример 6. Способ получения инкапсулированной порошковой композиции, содержащей орлистат, для партии величиной 3,45 кг (30000 капсул по 115 мг каждая), включающей следующие ингредиенты.

Ингредиент	Количество (кг)	Количество (мг/капс.)	% в капсуле
Орлистат	1,800	60,00	52,17
Corn starch 400L NF	0,856	28,55	24,83
Натрия крахмала гликолят типа А	0,621	20,70	18,00
Безводный диоксид кремния	0,138	4,60	4,00
Лаурилсульфат натрия	0,035	1,15	1,00
<b>ВСЕГО</b>	<b>3,450</b>	<b>115,00</b>	<b>100,00</b>

Перечисленные выше ингредиенты в указанных количествах были пропущены через сито с размером ячеек 1,0 мм и в течение 30 мин смешивались в бункерном смесителе с объемом бункера 20 л со скоростью 12 об/мин до получения однородной порошковой смеси. Затем порошковую композицию инкапсулировали в капсулы размера 3 с помощью ротационной машины для наполнения капсул. Были получены твердые желатиновые капсулы, содержащие 60 мг орлистата в 115 мг порошка.

Изобретение относится также к фармацевтическим композициям в форме инкапсулированного порошка, содержащим орлистат, полученный в соответствии с способом согласно настоящему изобретению.

Фармацевтические композиции в форме инкапсулированного порошка, содержащие орлистат, полученный в соответствии со способом согласно настоящему изобретению, эффективно защищают орлистат, который считается очень нестабильным химически активным ингредиентом, от химической деградации. Вышесказанное было убедительно показано путем сравнения результатов испытаний химической стабильности композиции, полученной в соответствии со способом согласно настоящему изобретению, представленных в примере 1, и продукта сравнения Xenical® фирмы Roche.

Испытания химической стабильности фармацевтических композиций, содержащих орлистат, проведены путем измерения увеличения во времени содержания основного продукта деградации орлистата, т.е. 5-[(N-формиллейцил)окси]-2-гексил-3-гидроксигексадекановой кислоты, известной также как делактон. Результаты испытаний стабильности, проведенных после хранения обоих испытываемых продуктов в условиях, соответственно, температуры 40°C и относительной влажности 75% и температуры 30°C и относительной влажности 65%, приведены ниже.

Содержание делактона	Условия хранения: 40°C, относительная влажность 75%			
	T <sub>0</sub>	1 месяц	2 месяца	3 месяца
Состав по примеру 1 в упаковке из ПВДХ	НПРИ	0,33	0,97	3,26
Xenical®	0,39	0,89	3,88	7,22

НПРИ - ниже порога регистрации примеси.

Содержание делактона	Условия хранения: 30°C, относительная влажность 65%				
	T <sub>0</sub>	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев
Состав по примеру 1 в упаковке из ПВДХ	НПРИ	НПРИ	НПРИ	НПРИ	0,11
Xenical®	0,39	0,44	0,49	0,54	0,65

НПРИ - ниже порога регистрации примеси.

Приведенные выше данные по стабильности ясно показывают, что фармацевтические композиции в форме инкапсулированного порошка, содержащие орлистат и типичные, широко используемые фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, полученные в соответствии со сравнительно простым и недорогим способом согласно настоящему изобретению, были значительно более стабильны химически, чем продукт сравнения Xenical®, получаемый с использованием сложного и дорогого метода экструдирования и сферонизации.

Изобретение относится также к использованию орлистата с размером частиц D<sub>90</sub>, превышающим 30 мкм, в производстве порошковых фармацевтических композиций путем смешивания орлистата с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, выбранными из группы, включающей глидант, и дезинтегрант или наполнитель, или предпочтительно смесь дезинтегранта и наполнителя, как определено выше.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ изготовления фармацевтической композиции в форме инкапсулированного порошка, содержащей орлистат и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, включающие глидант, дезинтегрант и наполнитель, отличающийся тем, что дезинтегрант присутствует в композиции в количестве от 3 до 30 мас.%, и способ включает две стадии: первую стадию получения фармацевтического порошка путем смешивания орлистата и фармацевтически приемлемых добавок и вторую стадию инкапсулирования полученного таким образом порошка, при этом вторая стадия следует непосредственно после первой стадии.

2. Способ по п.1, в котором орлистат присутствует в порошковой композиции в количестве от 30 до 70 мас.%.  
3. Способ по п.1, в котором глидант присутствует в порошковой композиции в количестве от 1 до 10 мас.%.  
4. Способ по п.3, в котором глидант выбирают из группы, состоящей из безводного диоксида кремния, талька, стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, натрия стеарил фумарата, глицерила бегената, глицерила пальмитостеарата, лаурилсульфата натрия и их смесей.  
5. Способ по п.1, в котором дезинтегрант выбирают из группы, состоящей из натрия крахмала гликолята, кроскармеллозы, кросповидона и их смесей.  
6. Способ по п.1, в котором наполнитель присутствует в порошковой композиции в количестве от 10 до 80 мас.%.  
7. Способ по п.6, в котором наполнитель выбирают из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, порошка целлюлозы, кукурузного крахмала, модифицированного кукурузного крахмала, картофельного крахмала, моногидрата лактозы, безводной лактозы, маннита, дигидрата двухзамещенного фосфата кальция, безводного двухзамещенного фосфата кальция, карбоната магния, эритрита, трегалозы и их смеси.  
8. Способ по п.7, в котором наполнитель предпочтительно выбирают из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы с низким содержанием влаги, кукурузного крахмала с низким содержанием влаги, картофельного крахмала с низким содержанием влаги и их смесей.  
9. Способ по п.1, в котором порошковая композиция включает одну или несколько дополнительных фармацевтически приемлемых добавок.  
10. Способ по п.9, в котором дополнительной фармацевтически приемлемой добавкой является сурфактант, присутствующий в порошковой композиции в количестве от 0,1 до 5 мас.%.  
11. Способ по п.10, в котором сурфактантом является лаурилсульфат натрия.  
12. Фармацевтическая композиция в форме инкапсулированного порошка, содержащая орлистат, полученная в соответствии со способом, определенным в любом из пп.1-11.  
13. Применение орлистата, имеющего размер частиц D<sub>90</sub> более 30 мкм, но менее 250 мкм, для производства фармацевтических порошковых композиций в форме инкапсулированного порошка посредством первой стадии смешивания орлистата и фармацевтически приемлемых добавок, содержащих глидант, дезинтегрант и наполнитель, причем указанный дезинтегрант присутствует в композиции в количе-

стве от 3 до 30 мас.% и выбран из группы, состоящей из натрия крахмала гликолята, кроскармеллозы, кросповидона и их смесей, и второй стадии инкапсулирования полученного таким образом порошка, при этом вторая стадия следует непосредственно после первой стадии.

14. Применение орлистата по п.13, при котором орлистат присутствует в порошковой композиции в количестве от 30 до 70 мас.%.

15. Применение орлистата по п.13, при котором глидант присутствует в порошковой композиции в количестве от 1 до 10 мас.% и выбран из группы, состоящей из безводной двуокиси кремния, талька, стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, натрия стеарила фумарата, глицерила бегената, глицерила пальмитостеарата, лаурилсульфата натрия и их смеси.

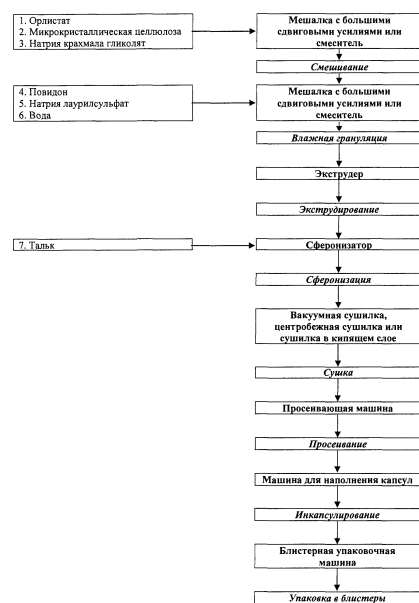
16. Применение орлистата по п.13, при котором наполнитель присутствует в порошковой композиции в количестве от 10 до 80 мас.% и выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, порошка целлюлозы, кукурузного крахмала, модифицированного кукурузного крахмала, картофельного крахмала, моногидрата лактозы, безводной лактозы, маннита, дигидрата двухзамещенного фосфата кальция, безводного двухзамещенного фосфата кальция, карбоната магния, эритрита, трегалозы и их смеси.

17. Применение орлистата по п.16, при котором наполнитель выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы с низким содержанием влаги, кукурузного крахмала с низким содержанием влаги, картофельного крахмала с низким содержанием влаги и их смесей.

18. Применение орлистата по п.13, при котором порошковая композиция включает одну или несколько дополнительных фармацевтически приемлемых добавок.

19. Применение орлистата по п.18, при котором дополнительной фармацевтически приемлемой добавкой является сурфактант, присутствующий в композиции в количестве от 0,1 до 5 мас.%.

20. Применение орлистата по п.19, при котором сурфактантом является лаурилсульфат натрия.



Фиг. 1



Фиг. 2

