



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102215822 A

(43) 申请公布日 2011. 10. 12

(21) 申请号 200980145760. 9 *A61K 47/34* (2006. 01)
(22) 申请日 2009. 11. 10 *A61K 47/36* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61P 25/32* (2006. 01)
0857763 2008. 11. 14 FR
(85) PCT申请进入国家阶段日
2011. 05. 16
(86) PCT申请的申请数据
PCT/FR2009/052169 2009. 11. 10
(87) PCT申请的公布数据
W02010/055260 FR 2010. 05. 20
(71) 申请人 D&A 制药
地址 法国巴黎
(72) 发明人 克里斯托弗·勒邦 帕斯卡·祖普利
(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332
代理人 陈慧珍 杨生平
(51) Int. Cl.
A61K 9/16 (2006. 01)
A61K 31/191 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 8 页

(54) 发明名称
基于 γ -羟基丁酸的新型组合物

(57) 摘要
本发明涉及一种 γ -羟基丁酸或其一种药用上可接受的盐的颗粒,其特征不在于包括固体核,在该固体核上负载有 γ -羟基丁酸或其一种盐。

1. 一种 γ -羟基丁酸或其一种药用上可接受的盐的颗粒,其特征在于包括固体核,在该固体核上负载有 γ -羟基丁酸或其一种盐。

2. 根据权利要求 1 所述的颗粒,其特征在于,所述核选自多元醇如甘露醇、山梨醇、麦芽糖醇或木糖醇,乳糖,磷酸二钙,碳酸盐如碳酸钙、碳酸钾、碳酸镁或碳酸钠,葡糖酸盐,硅酸盐,糖晶体,蔗糖,淀粉衍生物和二氧化硅衍生物。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的颗粒,其特征在于包含粘合剂,该粘合剂特别是选自淀粉、蔗糖、阿拉伯树胶、聚乙烯基吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、虫胶、羟丙基纤维素、纤维素、多元醇、藻酸盐、多糖醇解甘油酯或聚乙二醇甘油酯,特别是硬脂酰聚乙二醇甘油酯。

4. 根据权利要求 1-3 中任意一项所述的颗粒,其特征在于,该颗粒特别地采用涂覆剂涂覆,该涂覆剂选自虫胶、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙二醇、纤维素衍生物如 HPMC 或 HPC、蔗糖、藻酸盐、脂肪酸甘油酯和甲基丙烯酸聚合物。

5. 根据权利要求 1-4 中任意一项所述的颗粒,其特征在于,该颗粒包括肠溶衣,该肠溶衣特别地包括甲基丙烯酸聚合物、虫胶或 HPMCP 和 / 或释放被改变的涂层,特别包括甲基丙烯酸酯与丙烯酸酯的共聚物、虫胶或纤维素衍生物。

6. 根据权利要求 1-5 中任意一项所述的颗粒,还包括润滑剂和 / 或香味剂和 / 或甜味剂和 / 或着色剂。

7. 根据权利要求 1-6 中任意一项所述的颗粒,其特征在于包含至少 35 重量%的 γ -羟基丁酸或其一种盐,以及所述核相对于所述颗粒的总重占 20 重量% -80 重量%。

8. 一种药物组合物,包含根据权利要求 1-7 中任意一项所述的颗粒。

9. 根据权利要求 1-7 中任意一项所述的颗粒用于治疗嗜眠患者的僵住症的用途,或用于戒酒的用途。

10. 一种制备根据权利要求 1-7 中任意一项所述颗粒的方法,其特征在于,包括通过将 γ -羟基丁酸或其一种盐施粉于固体粒状载体上进行的施加步骤,所述施粉步骤可包括喷洒粘合剂的水溶液、醇溶液或水醇溶液。

11. 根据权利要求 10 所述的方法,其特征在于,在施粉步骤之后,包括颗粒涂覆步骤,该涂覆步骤特别是通过利用层压在颗粒上沉积膜状涂覆剂进行的,根据情况,随后为与润滑剂和 / 或香味剂和 / 或甜味剂和 / 或着色剂混合的步骤。

基于 γ -羟基丁酸的新型组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种基于 γ -羟基丁酸或其一种药用上可接受的盐的新型组合物,以及制备该组合物的方法。

背景技术

[0002] γ -羟基丁酸(或GHB)被认为是人类大脑中存在的一种内源性神经调质或神经传递素。其为 γ -氨基丁酸(GABA)的代谢物。

[0003] 因此,将包含GHB钠盐、即羟基丁酸钠(或羟丁酸钠Na-GHB)作为活性组分的药物Xyrem®用于治疗表现出猝倒的成年患者的嗜眠病。

[0004] GHB还用作麻醉剂。

[0005] 其还对中枢神经系统具有类似于酒精的作用。从而临床研究已显示GHB在酒精依赖性治疗中的有效性。

[0006] 然而,GHB在有效性方面的主要缺陷与其药代动力学特性有关。这是由于取决于给药,GHB具有的半衰期短,血药浓度峰值高,排泄迅速和生物利用率可变(低)。例如,已知胃肠系统对羟基丁酸钠的吸收极其迅速,在羟基丁酸钠施用后约30-45分钟达到最大峰值,并具有约20-25分钟的半衰期。此外,其被迅速排泄(约4-5小时后)。

[0007] 因此,上述药代动力学特性涉及以每3-4小时重复给药的方式施用基本上为4-9g的日剂量,特别是对于嗜眠患者在午夜施药,这导致由于血药浓度大范围变化而效果有限,以及由同样的这些变化引起的过敏风险。

[0008] 现有的医用剂型无法使该特性得到改善。

[0009] 例如,口服溶液按惯例是限制性的,并可导致稳定性和储存方面的问题。此外,由于GHB在酸性环境中不稳定,从而不能排除GHB在胃环境中降解进而导致生物利用率下降的可能性。

发明内容

[0010] 本发明的目的在于提供一种能够避免上述缺陷的、基于 γ -羟基丁酸或其一种盐(特别是钠盐)的新型医用剂型。

[0011] 因此,本发明的一个目的在于提供一种基于 γ -羟基丁酸或其一种盐的新型医用剂型,其能够降低日剂量和每日服用次数,提高活性组分的表观半衰期和生物利用率。

[0012] 因此,本发明的一个目的在于提供一种基于 γ -羟基丁酸或其一种盐的新型医用剂型,其能够通过降低使用的血药浓度来降低或消除副作用。

[0013] 因此,本发明的一个目的在于提供一种基于 γ -羟基丁酸或其一种盐的新型医用剂型,其能够通过降低日剂量的数量来改善患者的舒适性和对治疗的监视,特别是避免夜间服用。

[0014] 因此,本发明的一个目的在于提供一种基于 γ -羟基丁酸或其一种盐的新型医用剂型,其能够通过稳定的医用剂型来改善产品安全性,并避免或降低用途偏移。

[0015] 本发明涉及一种 γ -羟基丁酸或其一种药用上可接受的盐的颗粒,特征在于包含固体核,在该固体核上负载有所述 γ -羟基丁酸或其一种盐。

[0016] 使用的活性组分优选为盐的形式,更具体地为钠盐形式(4-羟基丁酸钠盐或羟丁酸钠)。

[0017] 表述“颗粒”是指由干燥固体粒子构成的制剂,各粒子形成具有足够坚固性以允许各种操作的粉粒团聚体。

[0018] 颗粒通常表现为不规则角形形状的细小粒子形式。根据本发明的颗粒的特征在于其具有非常规则、均匀和准球形的形状。

[0019] 基于物理观点而言,所述颗粒为各种结晶或无定形粉粒的团聚体。

[0020] 根据本发明的颗粒用于口服施用,更具体地,用于原样吞咽。

[0021] 根据本发明的颗粒具有核/壳型的特征结构,其中,核与形成壳的活性组分具有不同的性质。

[0022] 然而,根据一个特定实施方案,颗粒的核可包括 γ -羟基丁酸或其一种盐的微粒。

[0023] 因此,这些颗粒具有多层结构。由于活性组分(γ -羟基丁酸或其一种盐)沉积在核上,从而形成沉积在该核(或载体)周围的层(或壳)。

[0024] 颗粒的核还可认为是载体,在该载体上固定有活性组分微粒。

[0025] 所述核由固体微粒组成,由所述核承载的活性组分同样为固体形式。

[0026] 因此,本发明基于新型口服多微粒形式的开发。

[0027] 由此,这里所示形式的初始特征由用于口服施用的颗粒构成,使得以基本充分的剂量施用 γ -羟基丁酸或其一种盐仅需每天施用一次或两次,根据本发明的颗粒具有高浓度的活性组分。

[0028] 根据本发明的颗粒具有使得能够减少患者的日剂量数的优点。

[0029] 根据一个优选实施方案,本发明颗粒的核由选自多元醇如甘露醇、山梨醇、麦芽糖醇或木糖醇,乳糖,磷酸二钙,碳酸盐如碳酸钙、碳酸钾、碳酸镁或碳酸钠,葡糖酸盐,硅酸盐特别是氨基硅酸镁(Neusilin®),糖晶体,蔗糖,二氧化硅衍生物和淀粉衍生物的化合物的颗粒构成。

[0030] 根据一个特别优选的实施方案,本发明颗粒的核由甘露醇构成。优选地,所述颗粒的核不含中性核。

[0031] 因此,本发明优选涉及包含沉积在由甘露糖醇微粒构成的核上的 γ -羟基丁酸(或其一种盐)的颗粒。

[0032] 根据特别有利的实施方案,本发明颗粒的核不包含纤维素化合物。

[0033] 根据一个优选实施方案,上述颗粒还包括粘合剂。

[0034] 粘合剂的作用在于使微粒彼此粘结,即完善颗粒的粘附。因此,粘合剂使得能够确保颗粒中活性组分与核的良好粘附。

[0035] 因此,所述粘合剂与活性组分类似地沉积于颗粒的核的周围。

[0036] 作为粘合剂,可提及的有大部分提供粘稠溶液的亲水性赋形剂:阿拉伯树胶和黄蓍胶,甲基纤维素和羧甲基纤维素,明胶,淀粉,麦芽糖糊精,PEG 4000 和 6000 的醇溶液,聚维酮的水或醇溶液,以及蔗糖,葡萄糖或山梨醇溶液。

[0037] 本发明颗粒的粘合剂优选选自淀粉、蔗糖、阿拉伯树胶、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)

或聚维酮)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、虫胶、羟丙基纤维素 (HPC)、纤维素、多元醇或藻酸盐、多糖醇解的甘油酯 (Gelucire®) 或聚乙二醇甘油酯特别是硬脂酰基聚乙二醇甘油酯, 以及丙烯酸衍生物, 以及以上的混合物。

[0038] 所述多元醇中, 特别地可提及甘露醇、山梨醇、麦芽糖醇或木糖醇。

[0039] 根据一个特定实施方案, 用于本发明颗粒的粘合剂不是纤维素化合物。因此, 其优选选自聚乙烯基吡咯烷酮、虫胶、多元醇或藻酸盐、多糖醇解的甘油酯 (Gelucire®) 或聚乙二醇甘油酯特别是硬脂酰基聚乙二醇甘油酯, 以及以上的混合物。

[0040] 还可使用针对特定性质从上述粘合剂选择的粘合剂; 例如, 可使用 pH- 依赖型赋形剂如 EUDRAGIT® L100 或虫胶作为粘合剂。还可针对其疏水特性而优选使用多糖醇解甘油酯 (Gelucire®)。

[0041] 根据一个优选实施方案, 本发明的颗粒是经涂覆的。

[0042] 经涂覆的颗粒由采用一层或多层多种赋形剂的混合物涂覆的粒子组成。

[0043] 因此, 本发明优选的经涂覆的颗粒包括沉积在由甘露醇微粒构成的核上的活性组分, 以及由涂覆剂构成的附加层。

[0044] 根据一个优选实施方案, 本发明的颗粒具有多层结构且包括优选基于甘露醇的核, 且其上沉有积活性组分 (GHB) 和粘合剂, 且其自身采用一个或多个涂覆剂层涂覆。

[0045] 本发明的颗粒优选采用选自虫胶、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙二醇 (PEG)、纤维素衍生物如 HPMC 或 HPC、蔗糖、藻酸盐、脂肪酸甘油酯和甲基丙烯酸聚合物的涂覆剂涂覆。

[0046] 根据一个特别优选的实施方案, 本发明的颗粒采用虫胶涂覆。

[0047] 本发明的颗粒还可采用包括一种或多种赋形剂如润滑剂、着色剂、甜味剂、增塑剂或抗堵塞剂的涂覆膜来涂覆。

[0048] 本发明的颗粒还可包括用于胃保护的肠溶衣。因此, 这类颗粒是抗胃溶的。

[0049] 这样的涂层可采用特别包括 HPMCP (羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 - 羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯) 或甲基丙烯酸聚合物特别是 Eudragit® 或虫胶的涂覆剂实现。

[0050] 这种肠溶衣的存在可影响活性组分 (GHB 或 Na-GHB) 的生物利用率, 特别是可防止其在酸性环境中降解。

[0051] 本发明的颗粒还可包括缓释涂层。

[0052] 这类颗粒使得能够改变或延缓活性组分的释放 (释放改变的颗粒)。

[0053] 所述涂层采用特别是包括甲基丙烯酸酯和丙烯酸酯的共聚物、Eudragit® S100、虫胶、纤维素衍生物特别是乙基纤维素、和丙烯酸衍生物的涂覆剂实现。

[0054] 这种释放得到改变的涂层的存在特别影响了活性组分 (特别是 GHB 或 Na-GHB) 的表现半衰期。

[0055] 本发明的颗粒还可包括润滑剂和 / 或香味剂和 / 或甜味剂和 / 或着色剂。

[0056] 在本发明环境中使用的润滑剂当中, 特别地可提及滑石、硬脂酸镁、二氧化硅衍生物 (特别是 Aerosil®) 或蜡。

[0057] 在本发明环境中使用的香味剂当中, 可提及常规用于食品添加剂中的香味剂。

[0058] 本发明环境中使用的甜味剂特别是在关于食品用甜味剂的 1994 年 6 月 30 日的 94/35/EC 规章 (2006 年 7 月 5 日 2006/25/EC 规章修订) 中列出的那些甜味剂。因此, 可特别提及糖精 E951、山梨醇 E420、甘露醇 E421、安赛蜜 -K E950 或糖精 E954。

[0059] 本发明环境中使用的着色剂特别是涉及食品用着色剂的 1995 年 7 月 26 日 95/45/EC 规章 (2006 年 3 月 20 日 2006/33/EC 规章修订) 中列举的那些着色剂。因此,可特别提及着色剂 E100-E180。

[0060] 为避免在误用 (diverted use) 情况下无意地摄入 GHB,在本发明的颗粒中结合可在该颗粒溶解或粉碎时释放的着色剂是非常必要的。

[0061] 还可在颗粒的配方中采用不溶性赋形剂,以防止颗粒在误用或恶意使用时完全溶液化。

[0062] 本发明的颗粒还可包含一种或多种本领域技术人员常用的增塑剂。

[0063] 本发明的颗粒优选包括至少 35 重量%的 γ -羟基丁酸或其一种盐,且优选包括至少 45 重量%的 γ -羟基丁酸或其一种盐。

[0064] 根据另一个优选实施方案,本发明的颗粒包含 35 重量% -65 重量%的 γ -羟基丁酸或其一种盐。

[0065] 此外,本发明颗粒的核优选占所述颗粒总重的 20% -80%,更优选为 30% -55%,甚至 35% -55%。

[0066] 本发明的颗粒优选包含 0-10 重量%、优选为 4-8 重量%的粘合剂。

[0067] 本发明的颗粒优选包含 10-45 重量%、优选为 20-30 重量%的涂覆剂。

[0068] 本发明的颗粒优选包含不足 3 重量%的香味剂。

[0069] 本发明的颗粒优选包含不足 2 重量%的着色剂。

[0070] 本发明的颗粒优选包含不足 1.5 重量%的甜味剂。

[0071] 本发明的颗粒优选包含不足 4 重量%的润滑剂。

[0072] 本发明的颗粒还可以不足 3 重量%的比例包含增塑剂,特别是三乙基柠檬酸酯。

[0073] 本发明还涉及一种包括上述颗粒的药物组合物。

[0074] 本发明还涉及上述根据本发明的颗粒用于治疗嗜眠患者的僵住症的用途。

[0075] 本发明还涉及上述根据本发明的颗粒用于戒酒的用途。本发明的颗粒可包装于独立容器中,例如包装于药囊、条状物、纸袋或瓶中,优选包装于塑料安瓿中。

[0076] 本发明的颗粒具有减少日剂量数的优点。因此,由于本发明颗粒包含较高剂量,从而每单位剂量 (即包含所述颗粒的单一容器,特别是塑料安瓿) 的 γ -羟基丁酸 (或其一种盐) 的量优选大于或等于 500mg,有利地大于或等于 1g,优选大于或等于 1.5g。

[0077] 本发明的颗粒可直接摄取,或可分散于溶液中,或混合于膳食载体如酸乳酪或蜜饯中。

[0078] 本发明还涉及制备上述颗粒的方法,其特征在于包括通过将 γ -羟基丁酸或其一种盐施粉于固体粒状载体上的施用步骤。

[0079] 因此,本发明的方法包括:在存在作为载体的固体微粒的情况下,以粉末形式混合活性组分 γ -羟基丁酸 (或其一种盐)。由此,所使用的载体的固体微粒形成沉积活性组分微粒的核。

[0080] 因此,根据本发明的颗粒的结构与获得具有核 / 壳结构的颗粒的该特定方法的实施相关。

[0081] 通过以通常用于造粒的不同赋形剂采用直接造粒法进行制备颗粒的对比试验,发现得到的关于颗粒本身的结果在外观、易碎性和溶解性方面令人满意。然而,采用该方法得

到的颗粒具有极高的比表面积,导致根据常规使用的技术,需要大量涂层聚合物。

[0082] 因此,本发明颗粒的特征在于具有较低的比表面积。此外,在外观方面,本发明颗粒相对光滑,具有相当规则的形状。

[0083] 本发明颗粒的制备方法的上述施粉步骤还可包括粘合剂的醇溶液或水醇溶液或水溶液的喷雾步骤。

[0084] 所述喷雾步骤和施粉步骤优选同时或交替实施。

[0085] 上述施粉步骤优选与溶液形式粘合剂的喷雾步骤同时实施。

[0086] 这些步骤的组合使得能够保证活性组分在所述颗粒的核上的良好粘附。

[0087] 因此,本发明方法的有利实现在于:通过与溶液形式的粘合剂的喷射序列交替地将粉末形式的活性组分施粉于上述粒状载体(或所述颗粒的核)上。

[0088] 本发明的方法还包括:在施粉步骤之后的一个或多个涂覆所述颗粒的步骤,特别是通过层压在颗粒上沉积膜状的涂覆剂进行该步骤。

[0089] 由此,本发明颗粒的较小比表面积使得能够在涂覆情况下减少涂覆剂的用量,从而较少地稀释所述经涂覆颗粒中的活性组分。

[0090] 本发明方法的一个优选实施方案在于:在涂覆步骤之后包括与润滑剂和/或香味剂和/或甜味剂和/或着色剂混合的步骤的方法,所述润滑剂和/或香味剂和/或甜味剂和/或着色剂本身可制备成颗粒形式,以最终与活性颗粒混合。

[0091] 然而,所述润滑剂、香味剂、甜味剂和着色剂还可在上述施粉步骤之前添加。

[0092] 根据需要,上述方法还可在施粉步骤之前包括在稀释剂存在的情况下粉碎活性组分(GHB)的步骤。

[0093] 当所述方法包括粉碎步骤时,可在该粉碎步骤后实施润滑剂、香味剂、甜味剂和着色剂的添加步骤。

[0094] 由此,本发明颗粒的制备方法的一个优选实施方案包括以下步骤:

[0095] - 与喷洒粘合剂的醇溶液或水醇溶液的步骤结合的、通过施粉于固体粒状载体上而进行的施加与至少一种稀释剂混合的 γ -羟基丁酸(或其一种药用上可接受的盐)的步骤,以获得颗粒,所述颗粒包括对应于前述载体的核,在该核上沉积活性组分微粒;

[0096] - 一个或多个通过利用层压来沉积涂覆膜进行的涂覆前一步骤中所得到的颗粒的步骤,以获得经涂覆的颗粒;和

[0097] - 任选的与可以为颗粒形式或不为颗粒形式的润滑剂和/或香味剂和/或甜味剂和/或着色剂混合的步骤。

实施例

[0098] 实施例 1- 制备颗粒的优选实施方案的详细描述

[0099] 依次称重所述组分,然后将活性组分添加至立方混合器中。依次称量稀释剂的量(甘露醇 160),并添加至混合器中。然后将混合器设置为运转。10 分钟后,得到令人满意的混合物(A)。

[0100] 然后将混合物添加至 Forplex FL0 研磨机中,并将所有混合物以降低整体(活性组分+稀释剂)的粒度大小的方式粉碎。这使得能够提高甘露醇微粒(载体)(约 300 μ)与粉碎后混合物微粒(小于 100 μ , 优选 25 μ)间的粒度差异。

[0101] 所述方法的下一个步骤为施粉步骤,其中使用的设备为常规涡轮。

[0102] 由此,将用作载体的甘露醇添加至容器中,然后将该容器旋转(每分钟约 20 转),并通过与粘合剂溶液的喷雾阶段交替地、相继在甘露醇载体上施粉来沉积混合物 A(PVP/HPMC/OH/H₂O)。

[0103] 相继实施该步骤,以使得能够实施颗粒的蒸发和干燥。

[0104] 在施粉步骤末期,实施干燥阶段,以使约 40°C 的热空气在颗粒物质上循环约 14 小时。

[0105] 在干燥步骤末期,筛分产物,以选择得到的颗粒。然后将混合物返回至容器中。

[0106] 接下来的步骤为涂覆步骤。将含有涂覆剂的溶液(或悬浮液)相继置于受到搅拌的低压容器中。然后将得到的颗粒物质放入流化床容器内,然后将涂覆液以连续方式相继喷洒至颗粒上。还可实施干燥/涂覆步骤。

[0107] 由于其在蒸发方面的良好效果,流化床型(或类似技术)设备优选用于涂覆步骤,这使得能够明显节约涂覆时间。

[0108] 还可生产分别具有不同作用的不同类型涂层,即:固结、生产疏水层、着色、苦化、改变活性组分释放。

[0109] 然后,可在混合器中向颗粒添加可以为颗粒形式或不为颗粒形式的添加剂如甜味剂、润滑剂、香味剂和着色剂。

[0110] 最后一个步骤包括将颗粒分散至独立包装如塑料安瓿或药囊中。

[0111] 下表描述本发明环境中获得的颗粒的示例。

[0112] 实施例 2-6- 本发明颗粒的制备

[0113]

配方 1		
名称	功能	配方
		百分数(%)
GHB	活性组分	48.6
Eudragit® L100	粘合剂	3.12
蔗糖	核(载体)	20.77
糖精	甜味剂	0.15
虫胶	涂层	19.23
Neusilin® (Seppic)	稀释剂	4.22
滑石	润滑剂	3.85
着色剂	着色剂	0.06
总计		100.00

配方 2		
名称	功能	配方
		百分数 (%)
GHB	活性组分	34.57
PVP	粘合剂	5.00
单硬脂酸甘油酯 (Gattefossé)	稀释剂	10.00
Neusilin® (Seppic)	载体	21.79
羟丙甲纤维素	预涂层	2.00
Eudragit® L30D	涂层	21.89
三乙基柠檬酸酯	增塑剂	2.19
滑石	润滑剂	2.50
着色剂	着色剂	0.06
总计		100.00

配方 3		
名称	功能	配方
		百分数 (%)
GHB	活性组分	45.09
PVP	粘合剂	4.51
碳酸钙	载体/缓冲剂	10.48
甘露醇	载体 (核)	11.27
羟丙甲纤维素	预涂层	2.00
羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯	涂层	21.89
三乙基柠檬酸酯	增塑剂	2.19
滑石	润滑剂	2.50
着色剂	着色剂	0.06
总计		100.00

配方 4		
名称	功能	配方
		百分数 (%)
GHB	活性组分	48.6
EUD L100	粘合剂	2.9
蔗糖	载体 (核)	20.83
Neusilin® (Seppic)	稀释剂	4.37
Eudragit® L100	涂层	18.35
三乙基柠檬酸酯	增塑剂	1.9
滑石	润滑剂	2.3
着色剂	着色剂	0.75
总计		100.00

[0114]

[0115]

配方 5		
名称	功能	配方
		百分数 (%)
GHB	活性组分	46.33
GLDB (虫胶)	粘合剂	4.55
甘露醇	核 (载体)	19.85
Neusilin® (Seppic)	稀释剂	4.17
HP55® (羟丙基甲基纤维素 邻苯二甲酸酯)	涂层	19.19
三乙基柠檬酸酯	增塑剂	1.92
糖精	甜味剂	1.2
滑石	润滑剂	1.34
Sepisperse green	着色剂	0.5
总计		100.00