



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103057** (13) **C2**  
(51) МПК**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 31/191** (2006.01)  
**A61K 47/34** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)  
**A61P 25/32** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2011 05987</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Лебон Крістоф (FR),</b> <b>Сюплі Паскаль (FR)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>10.11.2009</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ДЕБРЕЖА Е АССОСЬЕ ФАРМА,</b> 79 rue de Miromesnil, F-75008 Paris, France (FR)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.09.2013</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Шляховецький Олександр Михайлович,</b> <b>реєстр. №21</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>0857763</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 0 635 265 A, 25.01.1995 US 2006/210630 A1, 21.09.2006 US 2007/270491 A1, 22.11.2007 EP 0 344 704 A, 06.12.1989 WO 93/00083 A, 07.01.1993
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>14.11.2008</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>FR</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.08.2011, Бюл.№ 16</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.09.2013, Бюл.№ 17</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/FR2009/052169, 10.11.2009</b>	

**(54) КОМПОЗИЦІЯ НА ОСНОВІ ГАММА-ГІДРОКСИМАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ****(57)** Реферат:

Цей винахід стосується гранульованого препарату гамма-гідроксимасляної кислоти або однієї з її фармацевтично прийнятних солей, при цьому він включає в себе тверду основу, на яку нанесена гамма-гідроксимасляна кислота або одна з її солей.

UA 103057 C2



Цей винахід стосується нової композиції на основі гамма-оксимасляної (гамма-гідроксимасляної) кислоти або її фармацевтично прийнятних солей, а також способу виготовлення вищезазначеної композиції.

Гамма-гідроксимасляна кислота (або GHB) вважається ендogenousним нейромодулятором або нейротрансмітером, присутнім у мозку людини. Вона є метаболітом гамма-аміномасляної кислоти (GABA).

Наприклад, лікарський засіб Хугем<sup>®</sup>, який містить як активний інгредієнт натрієву сіль GHB, відомий, як гідроксибутират натрію (або оксибутират натрію; Na-GHB), застосовується для лікування нарколепсії у дорослих пацієнтів, у яких виявлено катаплексію.

GHB також застосовується як анестетик.

Вона також має на центральну нервову систему вплив, подібний до алкоголю. Клінічні дослідження вже показали ефективність GHB при лікуванні алкогольної залежності.

У всіх випадках основною вадою GHB з точки зору її ефективності є її фармакокінетичний профіль. Дійсно, GHB має короткий період напіввиведення, підвищений рівень концентрації у плазмі, швидке виведення та змінну (низьку) біодоступність, яка залежить від способу введення в організм. Наприклад, відомо, що гідроксибутират дуже швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті з максимумом концентрації приблизно через 30-45 хв після його введення, а також що період його напіввиведення становить приблизно 20-25 хв. Крім того, його видалення з організму є дуже швидким (приблизно 4-5 год.).

Такий фармакокінетичний профіль пов'язаний із застосуванням значних добових доз — від 4 г до 9 г, повторюваних через кожні 3-4 год, зокрема, у нічний час для пацієнтів-нарколептиків, що має наслідком обмеження ефективності, обумовлене значними змінами концентрації у плазмі, а також із ризиком непереносності, викликаній цими змінами.

Існуючі галенові препарати не дозволяють покращити цей профіль.

Наприклад, розчини для перорального застосування є незручними з точки зору регулярності застосування та можуть викликати ускладнення з точки зору стабільності та зберігання. Крім того, враховуючи, що GHB нестабільна у кислому середовищі, не можна виключати можливого руйнування GHB в середовищі шлунка і, отже, зниження біодоступності.

Цей винахід має за мету запропонувати нову галенову форму на основі гамма-гідроксимасляної кислоти або однієї з її солей (а саме натрієвої), що дозволяє усунути вищезгадані вади.

Цей винахід має за мету також запропонувати нову галенову форму на основі гамма-гідроксимасляної кислоти або однієї з її солей, яка дозволяє зменшити добову дозу або кількість щоденних прийомів шляхом підвищення згаданого періоду напіввиведення та біодоступності активного інгредієнта.

Цей винахід має за мету також запропонувати нову галенову форму на основі гамма-гідроксимасляної кислоти або однієї з її солей, що забезпечує послаблення або пригнічення вторинних ефектів шляхом зниження застосовуваних концентрацій у плазмі.

Цей винахід має за мету також запропонувати нову галенову форму на основі гамма-гідроксимасляної кислоти або однієї з її солей, яка забезпечує підвищення комфортності для хворого та безперервність лікування шляхом зменшення кількості щоденних прийомів, зокрема, уникнення нічних прийомів.

Цей винахід має за мету також запропонувати нову галенову форму на основі гамма-гідроксимасляної кислоти або однієї з її солей, яка забезпечує підвищення безпечності продукту шляхом застосування безпечної галенової форми з уникненням або послабленням вад застосування.

Цей винахід стосується гамма-гідроксимасляної кислоти або її фармацевтично прийнятних солей у формі гранул, які характеризуються тим, що вони включають в себе тверде осердя, на яке нанесена гамма-гідроксимасляна кислота або одна з її солей.

За варіантом, якому віддається перевага, активний інгредієнт використовується у формі солі, більш конкретно, у формі натрієвої солі (натрієвої солі 4-гідроксимасляної кислоти, або оксиду натрію)

Термін "гранульований" означає препарат, який складається з твердих сухих гранул, кожна з яких є агрегатом порошкоподібних частинок достатньої твердості для уможливлення різних маніпуляцій.

Звичайно гранульовані препарати мають неправильну та нерівну форму. Навпаки, гранульовані препарати за цим винаходом мають доволі правильну, однорідну та майже сферичну форму.

З фізичної точки зору гранульовані препарати являють собою агрегати різних порошкоподібних кристалічних або аморфних частинок.

Гранульовані препарати за цим винаходом призначені для вживання пероральним шляхом, більш конкретно, для ковтання без домішок.

Гранульовані препарати за цим винаходом мають характерну структуру типу осердя-оболонка, в яких осердя відрізняється за природою від активних інгредієнтів, які утворюють оболонку.

За одним із конкретних варіантів здійснення осердя гранул можуть включати в себе частинки гамма-гідроксимаєляної кислоти або однієї з її солей.

Ці гранульовані препарати мають також багатошарову структуру. Дійсно, активний інгредієнт (гамма-гідроксимаєляна кислота або одна з її солей) нанесений на осердя та утворює шар (або оболонку), осаджену на осерді (або основі).

Осердя гранульованих препаратів можна також розглядати як основу, на якій фіксуються частинки активного інгредієнта.

Осердя складається з твердих частинок, і активний інгредієнт, осаджений на осерді, також має тверду форму.

Таким чином, в основу цього винаходу покладено розробку нової багаточастинкової лікарської форми для перорального застосування.

Оригінальність представленої форми полягає також у тому, що гранульований препарат, призначений для перорального застосування, забезпечує вживання гамма-гідроксимаєляної кислоти або однієї з її солей у дозах, досить значних для того, щоб необхідним був лише один або два прийоми на добу, оскільки гранульовані препарати за цим винаходом мають сильно підвищену концентрацію активного інгредієнта.

Перевага гранульованих препаратів за цим винаходом полягає в тому, що вони уможливають зменшення кількості щодобових прийомів лікарського засобу пацієнтом.

Згідно з одним варіантом здійснення винаходу, якому віддається перевага, осердя гранульованого препарату складається із частинок сполуки, вибраної з групи, яку складають поліолі, такі як маніт, сорбіт, мальтит або ксиліт, лактоза, дикальційфосфат, карбонати, такі як карбонат кальцію, калію, магнію або натрію, глюконати, силікати, зокрема, аміносилікат магнію (Neusilin®), кристали цукру, сахароза, похідні діоксиду кремнію та похідні крохмалю.

Згідно з одним варіантом здійснення цього винаходу, якому віддається перевага, осердя гранульованого препарату складається з маніту. Згідно з одним із варіантів здійснення цього винаходу, якому віддається перевага, осердя гранульованого препарату не складається з нейтральних складових частин.

За варіантом, якому віддається перевага, цей винахід стосується гранульованих препаратів, які містять гамма-гідроксимаєляну кислоту (або одну з її солей), нанесену на осердя, яке складається із частинок маніту.

Згідно з одним особливо корисним варіантом здійснення цього винаходу, осердя гранульованого препарату не містить сполук целюлози.

Згідно з одним варіантом здійснення винаходу, якому віддається перевага, вищезгадані гранульовані препарати містять також в'язуче.

Роль в'язучого полягає у зв'язуванні частинок між собою, тобто у покращенні когезії гранульованого препарату. В'язучі дозволяють забезпечувати також ефективну когезію активного інгредієнта та осердя у гранульованих препаратах.

Таким чином, в'язучі, як і активний інгредієнт, наносяться на осердя гранул.

До в'язучих можна віднести більшість гідрофільних наповнювачів, які дають в'язкі розчини: аравійську камедь та гумітрагант, метилцелюлозу та карбоксиметилцелюлозу, желатин, крохмалі, Мальто декстрини, ПЕГ-4000 та ПЕГ-6000 у спиртовому розчині, полівідон у водному або спиртовому розчині, а також розчини сахарози, глюкози або сорбіту.

В'язучі гранульованих препаратів за цим винаходом за варіантом, якому віддається перевага, вибрані з групи, яку складають крохмаль, сахароза, аравійська камедь, полівінілпіролідон (PVP або полівідон), гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), шелак, гідроксипропілцелюлоза (HPC), целюлоза, поліолі або альгірати, полігліколізовані гліцериди (Gelucire®) або макрогільгліцериди, зокрема, макрогільгліцериди — похідні стеароїлу, а також акрилові похідні, а також їх суміші.

Серед поліолів можна згадати, зокрема, маніт, сорбіт, мальтит або ксиліт.

За одним з конкретних варіантів здійснення цього винаходу в'язучі, застосовувані у гранульованих препаратах, не є сполуками целюлози. За варіантом, якому віддається перевага, вони вибрані з групи, яку складають полівінілпіролідон, шелак, поліолі або альгірати, полігліколізовані гліцериди (Gelucire®) або макрогільгліцериди, зокрема, макрогільгліцериди стеароїлу, а також їх суміші.

Можна також застосувати в'яжуче, вибране з груп, згаданих вище, з міркувань його окремих властивостей; наприклад, може бути корисним використати як в'яжучі залежні від pH наповнювачі, такі як EUDRAGIT® L100 або шелак. Можна також віддати перевагу використанню полігліколізованих гліцеридів (Gelucire®) завдяки їхньому гідрофобному характеру.

5 За одним із варіантів здійснення цього винаходу, яким віддається перевага, гранульовані препарати покриті захисною оболонкою.

Покриті захисною оболонкою гранульовані - препарати складаються із зерен, які мають захисну оболонку з одного або кількох шарів сумішей різноманітних наповнювачів.

10 Отже, гранульовані препарати, покриті захисною оболонкою, яким віддається перевага за цим винаходом, включають в себе активний інгредієнт, нанесений на осердя, яке складається із частинок маніту, а також додатковий шар, який складається з покривної речовини.

За одним із варіантів здійснення цього винаходу, якому віддається перевага, гранульовані препарати мають багатошарову структуру і складаються з осердя, переважно на основі маніту, на яке нанесено активний інгредієнт (GHB) та в'яжуче, які, у свою чергу, покриті одним або 15 кількома шарами покривної речовини (речовин).

Гранульовані препарати за цим винаходом за варіантом, якому віддається перевага, покриті покривною речовиною, вибраною з групи, яку складають шелак, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь (ПЕГ), похідні целюлози, такі як HPMC або HPC, сахароза, альгірати, гліцериди жирних кислот та метакрилові полімери.

20 За одним із варіантів здійснення цього винаходу, яким віддається особлива перевага, гранульовані препарати покриті шелаком.

Гранульовані препарати за цим винаходом можуть також бути покриті захисною плівкою, в яку можуть бути додані один або кілька допоміжних речовин, таких як змащувальні агенти, барвники, підсолоджувачі, пластифікатори або агенти, що протидіють адгезії.

25 Гранульовані препарати за цим винаходом можуть також мати оболонку для захисту від ентеричного середовища. Такі гранули стійкі до шлункового середовища.

Таку оболонку одержують із застосуванням покривних речовин, які складаються з HPMCP (фталат гідроксипропілметилцелюлози — фталат гіпромелози) або метакрилових полімерів, зокрема, Eudragit® L, або шелаку.

30 Присутність такої оболонки може впливати на біодоступність активного інгредієнта (GHB або Na-GHB), зокрема, протидіючи його розпаданню у кислому середовищі.

Гранульовані препарати за цим винаходом можуть також включати в себе оболонку, яка забезпечує пролонговане вивільнення.

35 Такі гранульовані препарати забезпечують модифіковане, або відстрочене, вивільнення активного інгредієнта (гранульовані препарати для модифікованого вивільнення).

Таку оболонку одержують із застосуванням покривних речовин, які складаються зі співполімерів метакрилатів та акрилатів Eudragit® SI00, шелаку, похідних целюлози, зокрема, етилцелюлози, та акрилових похідних.

40 Присутність такої оболонки для модифікованого вивільнення впливає, зокрема, на тривалість періоду напіввиведення активного інгредієнта (а саме GHB або Na-GHB).

Гранульовані препарати за цим винаходом можуть також містити змащувальний агент, та/або ароматизатор, та/або підсолоджувач, та/або барвник.

45 Серед змащувальних агентів, застосовуваних у цьому винаході, можна згадати, зокрема, тальк, стеарат магнію, похідні діоксиду кремнію (зокрема, Aerosil®) або воски.

Серед ароматизаторів, застосовуваних у цьому винаході, можна згадати класичні ароматизатори, застосовувані у харчових домішках.

Підсолоджувачами, застосовуваними у цьому винаході, є, зокрема, речовини, перелічені у директиві 94/35/CE від 30 червня 1994 р., яка стосується підсолоджувачів, призначених для 50 застосування у харчових продуктах (зі змінами згідно з директивою 2006/25/CE від 5 липня 2006 р.). Крім того, можна згадати, зокрема, аспартам E 951, сорбіт E 420, маніт E 421, ацесульфам-K E 950 або сахарин E 954.

Барвниками, застосовуваними у цьому винаході, є, зокрема, речовини, перелічені у директиві 95/45/CE від 26 липня 1995 р., яка стосується барвників, призначених для 55 застосування у харчових продуктах (зі змінами згідно з директивою 2006/33/CE від 20 березня 2006 р.). Також можна згадати, зокрема, барвники E 100 — E 180.

Для уникнення помилкового прийому GHB в умовах непризначеного застосування особливий інтерес має введення у гранульовані препарати за цим винаходом барвника, який вивільнюється при розчиненні або подрібненні.

Можна також застосовувати у складі гранульованих препаратів нерозчинні наповнювачі з метою попередження повного розчинення препарату для використання у небажаних або шкідливих цілях.

5 Гранульовані препарати за цим винаходом можуть також містити один або кілька пластифікаторів, таких як пластифікатори, застосовувані фахівцями у звичайних випадках.

За варіантом, якому віддається перевага, гранульований препарат за цим винаходом містить щонайменше 35 % (мас.) гамма-гідроксимаєляної кислоти або однієї з її солей, а за варіантом, якому віддається перевага, щонайменше 45 % (мас.) гамма-гідроксимаєляної\*кислоти або однієї з її солей.

10 За іншим варіантом здійснення цього винаходу гранульований препарат містить від 35 % (мас.) до 65 % (мас.) гамма-гідроксимаєляної кислоти або однієї з її солей.

Крім того, за варіантом, якому віддається перевага, осердя гранульованого препарату за цим винаходом становить від 20 % (мас.) до 80 % (мас), а за варіантом, якому віддається перевага, від 30 % (мас.) до 55 % (мас), навіть від 35 % (мас.) до 55 % (мас) відносно загальної маси заданого гранульованого препарату.

15 Гранульовані препарати за цим винаходом містять за варіантом, якому віддається перевага, від 0 % (мас) до 10 % (мас), а за варіантом, якому віддається більша перевага, — від 4 % (мас.) до 8 % (мас) в'язучого.

20 Гранульовані препарати за цим винаходом містять за варіантом, якому віддається перевага, від 10 % (мас) до 45 % (мас), а за варіантом, якому віддається більша перевага, — від 20 % (мас) до 30 % (мас) покривної речовини.

Гранульовані препарати за цим винаходом містять за варіантом, якому віддається перевага, менше ніж 3 % (мас) ароматизатора.

25 Гранульовані препарати за цим винаходом містять за варіантом, якому віддається перевага, менше ніж 2 % (мас) барвника.

Гранульовані препарати за цим винаходом містять за варіантом, якому віддається перевага, менше ніж 1,5 % (мас) підсолоджувача.

Гранульовані препарати за цим винаходом містять за варіантом, якому віддається перевага, менше ніж 4 % (мас) змашувального агента.

30 Гранульовані препарати за цим винаходом можуть також містити пластифікатор, зокрема, триетилцитрат, в кількості менше ніж 3 % (мас).

Цей винахід стосується також фармацевтичної композиції, яка містить гранульовані препарати, визначені вище.

35 Цей винахід стосується також фармацевтичної композиції, яка містить гранульовані препарати за цим винаходом, визначені вище, з метою використання для лікування каталепсії у пацієнтів-нарколептиків.

Цей винахід стосується також фармацевтичної композиції, яка містить гранульовані препарати за цим винаходом, визначені вище, з метою використання для лікування алкогольної абстиненції.

40 Гранульовані препарати за цим винаходом можуть випускатися у вигляді окремих одиниць дозування, таких як пакетики, тубики, паперові пакетики, або у флаконах; перевага віддається пластмасовим ампулам.

45 Перевага гранульованих препаратів за цим винаходом полягає у зменшенні кількості щоденних прийомів. Крім того, враховуючи, що гранульовані препарати за цим винаходом містять більші кількості гамма-гідроксимаєляної кислоти (або однієї з її солей) на одиницю дозування (тобто на одиницю упаковки, зокрема, пластмасову ампулу), то застосовувані дози активного інгредієнта за варіантом, якому віддається перевага, перевищують або дорівнюють 500 мг, а за варіантом, якому віддається більша перевага, — перевищують або дорівнюють 1 г, за варіантом, якому віддається ще більша перевага, — перевищують або дорівнюють 1,5 г.

50 Гранульовані препарати за цим винаходом можна ковтати безпосередньо або диспергувати у розчині, або змішувати з їстівним носієм, наприклад, з йогуртом або фруктовим пюре.

Цей винахід стосується також способу приготування гранульованого препарату, визначеного вище, який характеризується тим, що він включає стадію нанесення шляхом напилення гамма-гідроксимаєляної кислоти або однієї з її солей на тверду основу, яка має форму частинок.

55 Спосіб за цим винаходом включає, таким чином, перемішування активного інгредієнта (гамма-гідроксимаєляної кислоти або однієї з її солей) у формі порошку у присутності твердих частинок, застосовуваних як основа. Таким чином, тверді частинки утворюють осердя, на яке наносяться частинки активного інгредієнта.

Структура гранульованих препаратів, таким чином, пов'язана із застосуванням цього конкретного способу, який забезпечує одержання гранульованих препаратів структури типу осердя-оболонка.

Шляхом порівнювальних випробувань виготовлення гранульованих препаратів способом безпосереднього гранулювання із застосуванням різних наповнювачів, звичайно застосовуваних при гранулюванні, було виявлено, що одержані результати, які стосуються самого гранульованого препарату, є задовільними стосовно до зовнішнього вигляду, крихкості та розчинення. В той самий час гранульовані препарати, одержані таким способом, мають дуже значну питому поверхню, яка вимагає значних кількостей покривних полімерів при застосуванні звичайних технологій.

Гранульовані препарати за цим винаходом відрізняються тим, що вони мають зменшену питому поверхню. При цьому за зовнішнім виглядом вони відносно гладкі та мають досить правильну форму.

Етап вищезгаданого напilenня способу приготування гранульованих препаратів за цим винаходом може також включати стадію розпилення спиртового або водно-спиртового розчину в'язучого.

Цю стадію розпилення на етапі напilenня за варіантом, якому віддається перевага, можна виконувати одночасно або поперемінно.

За варіантом, якому віддається перевага, вищезгаданий етап напilenня здійснюють одночасно зі стадією розпилення в'язучого у формі розчину.

Комбінація цих двох етапів дозволяє забезпечити задовільну когезію активного інгредієнта на осерді гранульованого препарату.

Перевага застосування способу за цим винаходом полягає, таким чином, у нанесенні активного інгредієнта у формі порошку, зокрема, на конкретну вищезгадану основу (або осердя гранул) шляхом чергування з послідовністю операцій розпилення в'язучого у формі розчину.

Спосіб за цим винаходом може також включати після етапу напilenня один або кілька етапів утворення оболонки на гранулах, зокрема, способом нанесення покривного агента (агентів) у формі плівок на гранульований препарат.

Незначна питома поверхня гранульованих препаратів за цим винаходом дозволяє, таким чином, зменшити використовувану кількість покривного агента і, отже, зменшити ступінь розведення активного інгредієнта у згаданих гранульованих препаратах з оболонкою.

Варіант здійснення способу за цим винаходом, якому віддається перевага, включає після етапу утворення оболонки етап змішування зі змашувальним агентом, та/або з ароматизатором, та/або з підсолоджувачем, та/або з барвником, причому вони можуть бути окремо виготовлені у формі гранульованих препаратів з метою кінцевого змішування з активними гранульованими препаратами.

В той самий час згадані змашувальні агенти, ароматизатори, підсолоджувачі та барвники можна також додавати перед вищезгаданим етапом напilenня.

В разі необхідності вищезгаданий спосіб може також включати перед етапом напilenня етап подрібнення активного інгредієнта (GHB) у присутності розріджувача.

Якщо спосіб включає етап подрібнення, то після нього можна виконувати етапи додавання змашувальних агентів, ароматизаторів, підсолоджувачів та барвників.

Таким чином, у варіанті здійснення цього винаходу, якому віддається перевага, спосіб виготовлення гранульованих препаратів включає такі етапи:

- етап нанесення шляхом напilenня гамма-гідроксимасляної кислоти (або однієї з її фармацевтично прийнятних солей), змішаної із щонайменше одним розріджувачем, на тверду основу у формі частинок, комбінований з етапом розпилення спиртового або водно-спиртового розчину в'язучого, для одержання гранульованого препарату, причому згаданий гранульований препарат складається з осердя, яке відповідає вищезгаданій основі, на яку нанесені частинки активного інгредієнта;

- один або декілька етапів утворення оболонки на гранульованому препараті, одержаному на попередньому етапі, шляхом осадження покривних плівок із метою одержання гранульованого препарату з покриттям; та

- факультативний етап змішування зі змашувальним агентом, та/або ароматизатором, та/або підсолоджувачем, та/або з барвником у гранульованій або негранульованій формі

Приклади

Приклад 1. Детальний опис здійснення способу, якому віддається перевага, виготовлення гранульованого препарату

Інгредієнти відважують кожний окремо, після чого активний інгредієнт завантажують у кубічний змішувач. Необхідну кількість розріджувача (маніту 160) відважують у свою чергу і

завантажують у змішувач. Після цього запускають змішувач. Одержана суміш (А) набуває необхідної якості через 10 хв.

Після цього суміш завантажують у подрібнювач Forplex FLO, і всю суміш подрібнюють для зменшення гранулометричного складу суміші (активний інгредієнт + розріджувач). Таким чином забезпечується збільшення різниці розмірів частинок маніту (основи) (приблизно 300 мкм) і подрібненої суміші (менше ніж 100 мкм; перевага віддається розміру 25 мкм).

Подальшим етапом способу є етап напilenня із застосуванням як устаткування звичайного пристрою типу турбіни.

Таким чином, маніт, який застосовують як основу, завантажують у резервуар, якому надають обертання (приблизно 20 об/хв), і суміш А наносять шляхом напilenня поперемінно із фазами розпилення в'язучого розчину (PVP/HPMC/ОН/H<sub>2</sub>O).

Цей етап виконують у послідовному режимі для забезпечення випарювання та сушіння гранульованого препарату.

Наприкінці етапу напilenня здійснюють фазу сушіння шляхом циркуляції над масою гранульованого препарату повітря, нагрітого приблизно до 40 °С, протягом приблизно 14 год.

Наприкінці етапу сушіння продукт піддають просіюванню з метою класифікації одержаних частинок. Потім суміш повертають у резервуар.

Подальшим етапом є етап нанесення оболонки. Розчини (або суспензії), які містять покривні агенти, послідовно завантажують при перемішуванні у резервуар для роботи під зниженим тиском. Масу гранульованого препарату потім завантажують у резервуар для створення псевдозрідженого шару, і над гранульованим препаратом послідовно безперервно розпилюють розчини покривних матеріалів. Можна також одночасно здійснювати етапи сушіння та нанесення оболонки.

На етапі нанесення оболонки перевага віддається використанню апаратури з псевдозрідженим шаром (або аналогічної технології) з міркувань його високої ефективності з точки зору випарювання, що дозволяє значно скоротити тривалість нанесення оболонки.

Можливо також утворювати різні типи оболонок, з яких кожний призначений для відігравання конкретної ролі, такої як зміцнення, створення гідрофобного шару, забарвлення, надання гіркої смаку, модифікування вивільнення активного інгредієнта тощо.

На подальших етапах до гранульованих препаратів можна додавати у змішувачі домішки різного типу, наприклад, підсолоджувачі, змащувальні матеріали, ароматизатори та барвники у гранульованій або негранульованій формі.

Останній етап полягає в розподіленні гранульованих препаратів в окремі споживчі упаковки, такі як ампули або пакетики.

Нижче в таблицях наведені приклади гранульованих препаратів, одержаних за цим винаходом.

Приклади 2-6. Виготовлення гранульованих препаратів за цим винаходом

Рецептура № 1

Назва	Функція	Вміст (%)
GHB	Активний інгредієнт	48,6
Eudragit® L100	В'язуче	3,12
Сахароза	Осердя (основа)	20,77
Аспартам	Підсолоджувач	0,15
Шелак	Оболонка	19,23
Neusilin® (Seppic)	Розріджувач	4,22
Тальк	Змащувач	3,85
Барвник	Барвник	0,06
РАЗОМ		100,00

Рецептура № 2

Назва	Функція	Вміст (%)
GHB	Активний інгредієнт	34,57
PVP	В'язуче	5,00
Gelucire (Gattefosse)	Розріджувач	10,00
Neusilin® (Seppic)	Основа	21,79
Гіпромелоза	Проміжна оболонка	2,00
Eudragit® L30D	Оболонка	21,89



Триетилцитрат	Пластифікатор	2,19
Тальк	Змашувач	2,50
Барвник	Барвник	0,06
РАЗОМ		100,00

## Рецептура № 3

Назва	Функція	Вміст (%)
GHB	Активний інгредієнт	45,09
PVP	В'яжуче	4,51
Карбонат кальцію	Основа/буфер	10,48
Маніт	Основа (осердя)	11,27
Гіпромелоза	Проміжна оболонка	2,00
Гіпромелози фталат	Оболонка	21,89
Триетилцитрат	Пластифікатор	2,19
Тальк	Змашувач	2,50
Барвник	Барвник	0,06
РАЗОМ		100,00

## Рецептура №4

Назва	Функція	Вміст (%)
GHB	Активний інгредієнт	48,6
EUD L100	В'яжуче.	2,9
Сахароза	Основа (осердя)	20,83
Neusilin® (Seppic)	Розріджувач	4,37
Eudragit® L100	Оболонка	18,35
Рецептура №4		
Назва	Функція	Вміст (%)
Триетилцитрат	Пластифікатор	1,9
Тальк	Змашувач	2,3
Барвник	Барвник	0,75
РАЗОМ		100,00

## Рецептура №5

Назва	Функція	Вміст (%)
GHB	Активний інгредієнт	46,33
GLDB (Шелак)	В'яжуче	4,55
Маніт	Осердя (основа)	19,85
Neusilin® (Seppic)	Розріджувач	4,17
HP55® (фталат гідроксипропіл-метилцелюлози)	Оболонка	19,19
Триетилцитрат	Пластифікатор	1,92
Аспартам	Підсолоджувач	1,2
Тальк	Змашувач	1,34
Сепісперс зелений	Барвник	0,5
РАЗОМ		100,00

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Гранульований препарат гамма-гідроксимасляної кислоти або однієї з її фармацевтично прийнятних солей, який **відрізняється** тим, що гранула має осердя та оболонку, причому гамма-гідроксимасляна кислота або її сіль утворює оболонку, а осердя відрізняється за природою від активних інгредієнтів оболонки.

10

2. Гранульований препарат за п. 1, який **відрізняється** тим, що осердя вибрано з групи, яку складають поліоли, такі як маніт, сорбіт, мальтит або ксиліт, лактоза, дикальційфосфат, карбонати, такі як карбонат кальцію, калію, магнію або натрію, глюконати, силікати, кристали цукру, сахароза, похідні крохмалю та похідні діоксиду кремнію.

3. Гранульований препарат за будь-яким із п. 1 або п. 2, який **відрізняється** тим, що він містить в'язуче, вибране з групи, яку складають крохмаль, сахароза, аравійська камедь, полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлоза, шелак, гідроксипропіл целюлоза, целюлоза, поліюлі, альгінати, полігліколізовані гліцериди або макрогільгліцериди, зокрема  
5 макрогільгліцериди - похідні стеароїлу.
4. Гранульований препарат за будь-яким із пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що він покритий захисною оболонкою, зокрема, з покривного агента, вибраного з групи, яку складають шелак, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь, похідні целюлози, такі як гідроксипропілметилцелюлоза  
10 або гідроксипропілцелюлоза, сахароза, альгінати, гліцериди жирних кислот та метакрилові полімери.
5. Гранульований препарат за будь-яким із пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що він включає в себе ентеричну оболонку, яка складається, зокрема, з метакрилових полімерів, шелаку або фталату гідроксипропілметилцелюлози, та/або оболонку для модифікованого вивільнення, яка  
15 складається, зокрема, зі співполімерів метакрилатів та акрилатів, шелаку або похідних целюлози.
6. Гранульований препарат за будь-яким із пп. 1-5, який містить, крім того, змащувальний агент, та/або ароматизатор, та/або підсолоджувач, та/або барвник.
7. Гранульований препарат за будь-яким із пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що він містить щонайменше 35 % (мас.) гамма-гідроксимасляної кислоти або однієї з її солей, і осердя  
20 становить від 20 % (мас.) до 80 % (мас.) відносно загальної маси гранульованого препарату.
8. Фармацевтична композиція, яка містить гранульовані препарати за будь-яким із пп. 1-7.
9. Гранульований препарат за будь-яким із пп. 1-7 для застосування при лікуванні каталепсії у пацієнтів-нарколептиків або для лікування алкогольної абстиненції.
10. Спосіб виготовлення гранульованого препарату за будь-яким із пп. 1-7, який **відрізняється**  
25 тим, що він включає етап нанесення гамма-гідроксимасляної кислоти або однієї з її солей шляхом напилення на тверду основу у формі частинок, причому згаданий етап напилення включає в разі необхідності розпилення водного, спиртового або водно-спиртового розчину в'язучого.
11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що він включає після етапу напилення етап  
30 утворення оболонки на гранульованому препараті, зокрема, шляхом покриття плівкотвірною речовиною у формі плівки на гранульованому препараті, з подальшим, в разі необхідності, етапом змішування зі змащувальним агентом, та/або ароматизатором, та/або підсолоджувачем, та/або барвником.