

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 680 638**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2012 PCT/FR2012/000046**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2012 WO12107652**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2012 E 12708564 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 2672961**

54 Título: **Gránulos efervescentes de ácido gamma-hidroxibutírico**

30 Prioridad:

11.02.2011 FR 1100433

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

10.09.2018

73 Titular/es:

**DEBREGEAS ET ASSOCIES PHARMA (100.0%)
79 rue de Miromesnil
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**SUPLIE, PASCAL y
LECOUSTEY, SYLVIE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 680 638 T3

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

DESCRIPCIÓN

Gránulos efervescentes de ácido gamma-hidroxibutírico

5 La presente invención tiene por objeto granulados de ácido gamma- hidroxibutírico, así como composiciones farmacéuticas que los contienen. El ácido gamma-hidroxibutírico (GHB u oxibato de sodio) es un metabolito natural presente a nivel cerebral en los mamíferos; su estructura química es similar a la del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), de ahí su actividad en el sistema nervioso central.

10 Este principio activo se ha utilizado como anestésico general y como hipnótico en el tratamiento del insomnio. Actualmente se utiliza sobre todo para determinados trastornos del sueño, como la catalepsia en los pacientes narcolépticos con el nombre comercial Xyrem®, a razón de dos tomas nocturnas de soluto. En este contexto, el paciente toma una dosis inicial al acostarse y se debe levantar aproximadamente cuatro horas después para una segunda toma nocturna.

El GHB es muy soluble, higroscópico y fuertemente alcalino. Las dosis terapéuticas son muy elevadas. En efecto, en el tratamiento de la narcolepsia, las dosis utilizadas van de 4,5 g a 9 g de principio activo al día.

15 Además, el GHB se utiliza con frecuencia como droga recreativa con diferentes objetivos: desinhibición, relajación, búsqueda de rendimientos físico o sexual.

Este conjunto de características demuestra el interés por disponer de una forma de liberación prolongada de este principio activo. Se han realizado numerosos trabajos en este sentido. Así, se pueden observar en la técnica anterior diferentes formulaciones orales de liberación prolongada pero ninguna da una respuesta completa a toda esta compleja problemática.

20 El documento US 5 594 030 describe composiciones farmacéuticas que se presentan bajo la forma de granulados o comprimidos que contienen el GHB en una matriz celulósica; estas preparaciones farmacéuticas tienen un tiempo de disolución de 7 a 8 horas.

25 El documento EP 0 635 265 describe composiciones farmacéuticas de liberación controlada a base de sal de ácido gamma-hidroxibutírico constituidas por un núcleo en forma de granulados o comprimidos que comprenden el principio activo disperso en una matriz celulósica. Se obtiene así una forma de liberación controlada con ayuda de difusión a través de membranas para una liberación a la altura del tubo digestivo del principio activo.

La solicitud US 2006/210630 describe composiciones farmacéuticas de liberación controlada de GHB constituidas por partículas que comprenden el principio activo en forma de núcleo. Estas partículas se recubren a continuación con una capa de protección, la cual está recubierta de una segunda capa de liberación entérica.

30 Se conocen del estado de la técnica partículas inmediatas o gastroprotegidas que se pueden utilizar solas o combinadas.

La solicitud PCT WO 2010/055260 describe un granulado que comprende un núcleo sólido sobre el cual está soportado el GHB, opcionalmente carbonato de calcio, PVP, un colorante, donde dicho granulado está recubierto por una capa de hipromelosa además de ftalato de hipromelosa.

35 El granulado descrito en esta solicitud permite reducir la dosis diaria y la cantidad de tomas cotidianas, aumentando la semivida aparente y la biodisponibilidad del principio activo. Además, está provisto de medios que reducen las desviaciones de uso.

40 En el granulado descrito en esta solicitud de patente, el agente de recubrimiento representa al menos 24 % en peso con relación al peso del granulados y el carbonato de calcio es un agente densificante y no actúa como generador de gas.

Por último y como punto esencial, el núcleo sólido de dicho granulado representa el 11,48 % en peso con relación al peso total del granulado.

45 La solicitud PCT WO 2011/018583 describe una composición destinada a evitar el mal uso de los medicamentos y tiene un propósito diferente del de la composición de acuerdo con la presente invención, además del hecho de que describe constituyentes diferentes de los que son objeto de la presente invención.

Es importante recordar que la problemática del GHB es compleja y múltiple: en efecto, el GHB es extremadamente soluble y después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta es solo del 25 %. Los tiempos medios para alcanzar niveles plasmáticos van de 30 minutos a 2 horas, siendo la absorción muy variable de un individuo al otro.

50 La eliminación se efectúa esencialmente por metabolización en dióxido de carbono con una semivida de 30 minutos a una hora. Sin embargo, la absorción parece ser de capacidad limitada y regioespecífica, y más particularmente, se sitúa muy alto en el tubo digestivo (Palatini et al., European Journal of Clinical Pharmacology, 1993).

El grupo de formulaciones descritas en la técnica menciona formas de liberación prolongada y más en particular, formas gastroprotegidas, es decir, para las cuales la liberación del GHB se hará a la salida del estómago, gracias a la utilización del polímero dependiente del pH (disolución del polímero a pH 5,5 o 6).

5 Se obtiene, en este caso e igualmente en el caso de las matrices, a nivel fisiológico, un retraso en el tiempo de absorción del GHB. Esto no ha sido siempre completamente satisfactorio porque el tiempo de presencia a nivel de los sitios preferenciales de absorción queda limitado y cuanto más importante sea el efecto liberación prolongada, menos importante será la concentración efectiva sanguínea.

Este tipo de formulación no conviene en el tratamiento de patologías que necesiten una disposición muy rápida *in vivo* del GHB como especialmente en el caso de la narcolepsia o el síndrome de abstinencia alcohólica.

10 La solución aportada por la presente invención permite responder a esta problemática.

Así, la presente invención tiene por objeto proporcionar una nueva forma galénica a base de ácido gamma-hidroxibutírico o de una de sus sales (en especial sodio) que permite evitar los inconvenientes antes mencionados.

15 La presente invención tiene por objeto proporcionar una nueva forma galénica a base de ácido gamma-hidroxibutírico o de una de sus sales que permite aumentar el tiempo de residencia del principio activo en el estómago.

La presente invención se refiere a un granulado que comprende un núcleo sólido sobre el cual está soportado un principio activo, donde dicho principio activo se selecciona de ácido gamma-hidroxibutírico o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, comprendiendo dicho granulado:

- 15-25 % de núcleo sólido,
- 20 - 50-60 % de principio activo
- 5-15 % de bicarbonato de sodio, generador de gas
- 2-18 % de aluminosilicato de magnesio, diluyente
- 3-10 % de goma laca, aglutinante
- 3-6 % de membrana de recubrimiento.

25 El carácter alcalino del principio activo se refuerza así con la adición de sales alcalinas mezcladas con el principio activo e incluso con el núcleo del granulado activo. Se obtiene así, al sumergir los granulados así constituidos en un líquido ácido, una remanencia de los granulados en la superficie del líquido. El uso del agente alcalino (susceptible de generar un desprendimiento gaseoso) en combinación con un recubrimiento permite de esta manera modular la reacción con este mismo medio y finalmente garantizar un tiempo de presencia prolongada a nivel de los sitios de absorción.

30 La membrana de los granulados según la presente invención permite que el principio activo se difunda lentamente después de reaccionar con el medio estomacal y finalmente garantizar un tiempo de presencia prolongado a nivel de los sitios de absorción.

35 La presente invención se refiere por lo tanto a una forma multiparticulada de gránulos o de granulados. Estos granulados están constituidos por un núcleo sólido constituido o no por un soporte sólido, sobre el cual se deposita una mezcla de principio activo y diferentes excipientes. Estos excipientes se seleccionan entre compuestos susceptibles de generar un desprendimiento gaseoso (agentes alcalinos) y diluyentes. El granulado obtenido se recubre posteriormente de una membrana que permitirá liberar progresivamente el principio activo y los adyuvantes necesarios para mantener la forma en la superficie del bolo estomacal. Preferiblemente, la membrana se selecciona entre los excipientes de recubrimiento independientes del pH y con mayor preferencia, la goma laca.

40 La presente invención consiste en proporcionar formulaciones farmacéuticas que comprenden el uso de varios artificios galénicos para hacer imposible cada una de las técnicas encontradas durante sus usos indirectos. Estas formulaciones, a base de los granulados anteriormente mencionados, se presentan en forma monolítica (comprimida) o multiparticulada. Dichos granulados de la invención comprenden, por lo tanto, varias capas de composición diferente, presentando cada una funcionalidad particulada.

45 La expresión "granulado" designa una preparación constituida por granos sólidos secos, formando cada uno un agregado de partículas de polvo de una solidez suficiente para permitir diversas manipulaciones.

Desde el punto de vista físico, los granulados son agregados de partículas de polvos diversos cristalizadas o amorfas.

50 Los granulados de la presente invención están especialmente destinados a una administración por vía oral, y más en

particular, para tragarse enteros.

Los granulados de la presente invención presentan una estructura característica de tipo núcleo-corteza, donde el núcleo no es de la misma naturaleza que los compuestos que forman la corteza.

5 Así, estos granulados presentan una estructura multicapa. En efecto, el principio activo se deposita sobre el núcleo, formando así una capa (o corteza) depositada alrededor del núcleo (o soporte).

El núcleo de los granulados también se puede considerar como un soporte sobre el cual se van a fijar las partículas de principio activo.

El núcleo está constituido por partículas sólidas y el principio activo soportado por dicho núcleo también está en forma sólida.

10 La presente invención se basa así en el desarrollo de una nueva forma oral multiparticulada.

Los granulados de la invención presentan una capa de principio activo.

15 Los granulados de la invención pueden comprender igualmente uno o varios agentes colorantes. Así, los colorantes se eligen en función de sus solubilidades en los disolventes. Por ejemplo, se selecciona un colorante por su solubilidad en etanol y además por su solubilidad en agua. En efecto, estos dos disolventes son los disolventes habitualmente usados para extraer o solubilizar los principios activos.

La coloración obtenida permite ahora visualizar las adiciones maliciosas en una bebida, por ejemplo, para sumisión química.

20 Los granulados de la invención pueden comprender igualmente uno o varios pigmentos metálicos. La presencia de colorantes y de pigmentos metálicos permite visualizar igualmente una solubilización eventual después de la trituración de la forma farmacéutica y después, una eventual ingestión. Del mismo modo, en caso de masticación, se observa un fenómeno idéntico.

Los colorantes y los pigmentos metálicos se pueden colocar indiferentemente en las distintas capas de los granulados de la invención.

25 Ventajosamente, se efectúa una mezcla íntima del o de los colorantes con el principio activo y se usa el pigmento metálico en la capa superficial de la composición, es decir, aquella que es visible en la superficie.

Los granulados de la invención comprenden asimismo en su estructura uno o varios compuestos susceptibles de generar un desprendimiento gaseoso cuando la forma medicamentosa está hidratada.

Entre los agentes colorantes de los granulados de la invención, se pueden mencionar en especial los agentes colorantes solubles en los disolventes acuosos y los agentes colorantes solubles en los disolventes alcohólicos.

30 Entre los agentes colorantes solubles en etanol, cabe mencionar en especial los siguientes colorantes: rojo neutro, azul brillante FDC.

35 Entre los agentes colorantes solubles en agua, se usan los colorantes clásicos alimentarios. Los colorantes proporcionados en el contexto de la presente invención son en especial aquellos enumerados en la directiva 95/45/CE del 26 de julio de 1995 relativa a los colorantes que se pueden emplear en los productos alimenticios (modificada por la directiva 2006/33/CE del 20 de marzo de 2006). De este modo, cabe mencionar en especial los colorantes E 100 a E 180.

Asimismo, se puede mencionar el colorante E131 (azul patente) soluble a la vez en agua y en etanol.

Según un modo de realización particularmente preferido, los pigmentos metálicos de los granulados de la invención son pigmentos a base de dióxido de titanio presente en la superficie de dicho granulado.

40 Preferiblemente, el núcleo sólido de los granulados según la invención es un soporte insoluble. A título de soporte insoluble, se usan preferiblemente polioles, gomas, derivados de sílice, derivados de calcio o de potasio, compuestos minerales tales como fosfatos dicálcicos, fosfatos tricálcicos y carbonatos de calcio, sacarosa, derivados de celulosa, en especial celulosa microcristalina, etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, almidón o mezclas de los mismos.

45 Los granulados de la invención comprenden un núcleo sólido seleccionado preferiblemente entre los soportes insolubles en los disolventes acuosos o alcohólicos. La selección de estos soportes insolubles para formar un núcleo sólido de granulados de la invención permite evitar una solubilización total del granulado en caso de trituración.

50 El núcleo sólido de los granulados puede asimismo estar constituido por una mezcla de compuestos, en especial de una mezcla de soportes insolubles. Así, cabe mencionar en especial la mezcla formada por sacarosa y almidón o por compuestos minerales derivados de sílice o de calcio.

El núcleo sólido asimismo puede estar constituido por soportes solubles entre los que se pueden citar ciertos grados sólidos de PEG (en especial PEG 4000 o PEG 6000).

La expresión "derivados de la sílice" designa la sílice, así como las sílices precipitadas obtenidas a partir de los silicatos alcalinos, en especial Aerosil®, o incluso el talco, la bentonita o el caolín.

- 5 La expresión "derivados de calcio" designa excipientes cristalinos derivados del hidróxido de calcio, productos insolubles en agua usados en medicina como diluyentes, o agentes de carga e igualmente abrasivos.

La expresión "derivados de potasio" designa en especial el bicarbonato de potasio y el cloruro de potasio.

Entre los soportes insolubles que forman el núcleo de los granulados de la invención, cabe citar igualmente los derivados de magnesio (en especial carbonatos u óxidos).

- 10 Preferiblemente se usan esferas de azúcar a título de soporte sólido que forma el núcleo de los granulados de la invención. Estas esferas están constituidas por una mezcla de sacarosa y de almidón.

Según un modo preferido, los granulados anteriormente mencionados comprenden igualmente un aglutinante. El papel del aglutinante consiste en ligar las partículas entre sí, es decir, mejorar la cohesión del granulado. Así, los aglutinantes permiten asegurar una buena cohesión del principio activo y del núcleo en los granulados.

- 15 Así, los aglutinantes se hallan depositados, como el principio activo, alrededor del núcleo de los granulados.

Como aglutinantes cabe citar la mayor parte de los excipientes hidrófilos que hacen viscosas las soluciones: gomas arábica y tragacanto, metilcelulosa y carboximetilcelulosa, gelatina, almidones, maltodextrinas, PEG 4000 y 6000 en solución alcohólica, polividona en solución acuosa o alcohólica, y también las soluciones de sacarosa, de glucosa o de sorbitol.

- 20 Los aglutinantes de los granulados de la invención se seleccionan preferiblemente entre el grupo constituido por almidón, sacarosa, goma arábica, polivinilpirrolidona (PVP o polividona), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), goma laca, hidroxipropilcelulosa (HPC), celulosa, polioles o alginatos, glicéridos poliglicolizados (Gelucire®) o glicéridos de macrogol, en especial glicéridos de macrogol de estearoilo, igualmente derivados acrílicos, así como mezclas de los mismos.

- 25 Entre los polioles cabe citar en especial manitol, sorbitol, maltitol o xilitol.

Según una realización particular, los aglutinantes se seleccionan preferiblemente del grupo formado por polivinilpirrolidona, goma laca, polioles o alginatos, glicéridos poliglicolizados (Gelucire®) o glicéridos de macrogol, en especial glicéridos de macrogol de estearoilo, así como las mezclas de los mismos.

- 30 Igualmente se puede utilizar un aglutinante seleccionado de los grupos mencionados anteriormente por propiedades particulares; por ejemplo, puede ser de utilidad usar como aglutinante excipientes dependientes del pH tales como EUDRAGIT® L100 o la goma laca. Igualmente se puede elegir usar preferiblemente glicéridos poliglicolizados (Gelucire®) por su carácter hidrófobo.

Según una realización preferida, los granulados de la invención comprenden además uno o varios agentes de amargor.

- 35 Preferiblemente, dicho agente de amargor se selecciona del grupo que consiste en benzoato de denatonio, extractos de gencianas, quinina, cafeína, brucina, cuasina, propiltiouracilo (PROP), feniltiocarbamida (PTC), compuestos astringentes como los taninos, aromatizantes de pomelo y aromatizantes de cacao amargo.

La presencia de dicho agente de amargor (o promotor de amargor) (ejemplo: Bitrex® - benzoato de denatonio) en mezcla íntima con el principio activo hace que sea difícil o imposible una absorción por masticación accidental o incluso después de la extracción y/o solubilización. En efecto, dicho agente de amargor se encuentra solubilizado al mismo tiempo que el principio activo, siendo muy difícil la separación diferencial.

- 40 El uso de tal compuesto amargo permitir evitar las administraciones voluntarias o disimuladas bajo la forma de "cócteles" en las mezclas de agua/alcohol (cubitos de hielo/vodka, etc.).

- 45 Según una realización de particular preferencia, un núcleo sólido de los granulados de la invención representa del 15 % al 30 %, y preferiblemente del 20 % al 25 %, en peso respecto del peso total del granulado.

Según una realización particularmente preferida, el núcleo sólido de los granulados de la invención representa de 15 % a 30 %, y preferiblemente de 20 % a 25 %, en peso con relación al peso total del granulado.

Entre los diluyentes preferidos según la invención, cabe mencionar los derivados de sílice, y en especial los derivados del aluminometasilicato de magnesio.

- 50 Entre los derivados del aluminometasilicato de magnesio, cabe citar en especial el producto Neusilin® que presenta

un interés relativo carácter muy higroscópico del GHB.

Preferiblemente, el compuesto susceptible de generar un desprendimiento gaseoso se selecciona del grupo que consiste en carbonatos y bicarbonatos, y se selecciona en especial del grupo que consiste en bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de glicina de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio.

5

Según una realización preferida, el granulado según la invención comprende bicarbonato de sodio a título de compuesto susceptible de generar un desprendimiento gaseoso.

Preferiblemente, el principio activo de los granulados de la invención es la sal de sodio del ácido gamma-hidroxibutírico.

Según una realización, los granulados según la presente invención pueden comprender una membrana constituida por excipientes de recubrimiento para liberación inmediata. En lo sucesivo, estos granulados se designan como granulados de liberación inmediata.

10

Según otra realización, los granulados según la presente invención pueden comprender una membrana constituida por excipientes de recubrimiento para liberación sostenida o progresiva. En lo sucesivo, estos granulados se designan como granulados de liberación sostenida progresiva.

15

La presente invención se refiere igualmente a una composición farmacéutica que comprende una mezcla de granulados como los definidos anteriormente, en la que dicha mezcla está constituida por dos grupos de granulados (A) y (B), los granulados (A) y los granulados (B) que presentan cinéticas diferentes de liberación del principio activo.

Esta forma galénica específica consiste en la combinación de dos tipos de gránulos que presentan cinéticas diferentes. Tal composición permite obtener resultados *in vivo* coherentes con los que se observan *in vitro*. Además, el hecho de utilizar una forma multiparticulada permite disminuir la fuerte variabilidad interindividual observada para este principio activo, comparativamente con las formas monolíticas.

20

La presente invención se refiere igualmente a una composición farmacéutica que comprende granulados de liberación inmediata y granulados de liberación sostenida/progresiva.

Según una realización preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende granulados de liberación inmediata, a razón del 5 % al 50 % en peso, y granulados de liberación sostenida/progresiva, a razón del 50 % al 95 % en peso. Preferiblemente, dicha composición farmacéutica comprende 25 % en peso de granulados de liberación inmediata y 75 % en peso de granulados de liberación sostenida/progresiva.

25

La presente invención se refiere igualmente a un granulado como el definido anteriormente, o a una composición farmacéutica tal como la definida anteriormente, para usar para el tratamiento de la catalepsia en los pacientes narcolépticos, o para usar para el síndrome de abstinencia alcohólica.

30

La presente invención se refiere igualmente a un granulado como el definido anteriormente, o a una composición farmacéutica como la definida anteriormente, para usar para la prevención y/o el tratamiento de la fibromialgia, para la prevención de las recaídas alcohólicas y el mantenimiento de la abstinencia, o incluso para el tratamiento de la ansiedad en los alcohólicos.

35

La presente invención se refiere igualmente a un procedimiento de preparación de un granulado como el definido anteriormente, caracterizado porque comprende una etapa de aplicación por espolvoreado del principio activo sobre el núcleo sólido.

Según una realización preferida del procedimiento de la invención, el principio activo está mezclado con los compuestos susceptibles de generar un desprendimiento gaseoso, los diluyentes, los eventuales agentes colorantes y los eventuales pigmentos metálicos antes de la etapa de aplicación por espolvoreado sobre el núcleo sólido.

40

El procedimiento de la invención igualmente puede comprender, antes de la etapa de espolvoreado, una etapa de recubrimiento del granulado, en especial depositando como película el agente de recubrimiento en forma de película sobre el granulado, seguido, si es necesario, de una etapa de mezcla con un lubricante y/o un aromatizante y/o un edulcorante y/o un colorante o pigmento metálico.

45

La estructura de los granulados de la invención está asociada a la implementación de este procedimiento particular que permite la obtención de granulados de estructura núcleo-corteza.

Al efectuar ensayos comparativos de preparación de granulados por medio de un procedimiento de granulación directa con diferentes excipientes habitualmente utilizados en granulación, se ha constatado que los resultados obtenidos respecto al propio granulado son satisfactorios respecto del aspecto, la friabilidad y la disolución. Sin embargo, los granulados obtenidos por medio de dicho procedimiento presentan una superficie específica muy elevada que necesita cantidades importantes de polímeros de recubrimiento según las técnicas usadas

50

convencionalmente.

Así, los granulados de la presente invención se caracterizan por que presentan una superficie específica baja. Además, en cuanto al aspecto, son relativamente lisos y presentan una forma más bien regular.

5 La etapa de espolvoreado antes mencionada del procedimiento para la preparación de los granulados de la invención igualmente puede comprender una etapa de pulverización de una solución alcohólica o hidroalcohólica o acuosa de un aglutinante.

Esta etapa de pulverización y la etapa de espolvoreado se efectúan preferiblemente de forma simultánea o alternada.

10 Preferiblemente, la etapa de espolvoreado antes mencionada se realiza de modo concomitante con una etapa de pulverización de un aglutinante en forma de solución.

La combinación de estas etapas permite asegurar una buena cohesión del principio activo sobre el núcleo de los granulados.

15 Una implementación ventajosa del procedimiento de la invención consiste así en aplicar el principio activo en forma de polvo sobre el soporte particulado antes mencionado (o núcleo de los granulados) alternando las secuencias de pulverización del aglutinante bajo la forma de solución.

El procedimiento de la invención también puede comprender, después de la etapa precedente, una o varias etapas de recubrimiento del granulado, en especial depositando como película el o los agentes de recubrimiento en forma de películas sobre el granulado.

20 La superficie específica baja de los granulados de la invención permite así, en caso de recubrimiento, reducir la cantidad de agente de recubrimiento utilizada y, así, diluir menos el principio activo en dichos granulados recubiertos.

Una realización preferida del procedimiento de la invención consiste en un procedimiento que comprende, después de la etapa de recubrimiento, una etapa de mezcla con un lubricante y/o un aromatizante y/o un edulcorante, pudiendo estar estos preparados en forma de granulados a fin de ser finalmente mezclas de granulados activos.

25 Sin embargo, los lubricantes, aromatizantes y edulcorantes se pueden añadir igualmente antes de la etapa de espolvoreado anteriormente mencionada.

Ejemplos

I - Protocolos de preparación de los granulados de la invención

30 El principio activo se mezcla durante quince minutos con el compuesto susceptible de generar un desprendimiento gaseoso y el diluyente en un mezclador rotativo. La mezcla obtenida se tritura a continuación en una trituradora de tipo Forplex F1, con el fin de obtener una granulometría adecuada. La mezcla activa se deposita sobre los soportes neutros (núcleo sólido). Los gránulos se colocan en una turbina convencional, la mezcla se deposita por espolvoreado alternando las fases de espolvoreado y las fases de pulverización de una solución aglutinante.

35 Después de esta etapa de espolvoreado, se realiza una fase de secado con el fin de eliminar los disolventes utilizados en la etapa precedente.

Se procede a continuación con la etapa de recubrimiento. Para ello, los gránulos de la etapa precedente se colocan sobre un lecho de aire fluidizado de tipo GPCG 30 y la solución de recubrimiento (para la membrana) se pulveriza sobre la masa de gránulos en fluidización.

40 Después de una última etapa de secado, se procede con la fase de lubricación, última etapa del procedimiento, que consiste en el acondicionamiento en barras, sobres, ampollas o viales.

II - Ejemplos de formulaciones según la invención

Ejemplo 1 (liberación inmediata)

Fórmula N.º 1	
Ingredientes	%
GHB (sal hidratada)	57,60
Bicarbonato de sodio	8,64

Fórmula N.º 1	
Ingredientes	%
Neusilin® UFL2 (diluyente)	5,18
Goma laca desparafinada blanqueada (aglutinante)	4,60
Esferas de azúcar (núcleo sólido)	20,57
Sepifilm LP014 (membrana protectora de la humedad)	2,90
Talco	0,50
Masa teórica	100,0

Ejemplo 2 (liberación modificada)

Fórmula N.º 2	
Ingredientes	%
GHB (sal hidratada)	56,49
Bicarbonato de sodio	8,47
Neusilin® UFL2 (diluyente)	5,09
Goma laca desparafinada blanqueada (aglutinante)	7,12
Esferas de azúcar (núcleo sólido)	20,08
Sépifilm LP014 (membrana protectora de la humedad)	0,76
Pharmacoat 603 (membrana de difusión)	1,15
Talco	0,85
Masa teórica	100,0

Ejemplo 3 (Mezcla 50/50)

Fórmula N.º 3	
Ingredientes	%
GHB (sal hidratada)	57,04
Bicarbonato de sodio	8,56
Neusilin® UFL2 (diluyente)	5,13
Goma laca desparafinada blanqueada (aglutinante)	5,87
Esferas de azúcar (núcleo sólido)	20,32
Sépifilm LP014 (membrana protectora de la humedad)	1,82
Pharmacoat 603 (membrana de difusión)	0,58
Talco	0,68
Masa teórica	100,0

Ejemplo 4 (liberación inmediata)

Fórmula N.º 4	
Ingredientes	%
GHB (sal hidratada)	56,47
Bicarbonato de sodio	8,47
Neusilin® UFL2 (diluyente)	5,08
Goma laca desparafinada blanqueada (aglutinante)	6,56
Esferas de azúcar (núcleo sólido)	19,88
Recubrimiento protector	3,04
Talco	0,50
Masa teórica	100,0

Ejemplo 5 (liberación modificada)

Fórmula N.º 5	
Ingredientes	%
GHB (sal hidratada)	54,75
Bicarbonato de sodio	8,22
Neusilin® UFL2 (diluyente)	4,91
Goma laca desparafinada blanqueada (aglutinante)	9,79
Esferas de azúcar (núcleo sólido)	19,27
Recubrimiento protector	1,89
Talco	1,18
Masa teórica	100,0

5 **Ejemplo 6 (mezcla de granulados 25-75)**

Fórmula N.º 6	
Ingredientes	%
GHB (sal hidratada)	55,17
Bicarbonato de sodio	8,28
Neusilin® UFL2 (diluyente)	4,95
Goma laca desparafinada blanqueada (aglutinante)	9,00
Esferas de azúcar (núcleo sólido)	19,42
Recubrimiento protector	2,16
Talco	1,02
Masa teórica	100,0

III – Estudios de estabilidad y de disolución

Método analítico

Las formulaciones presentadas se ensayaron analíticamente y su disolución se estudió con el fin de anticipar el *in vitro* el comportamiento *in vivo* de las diferentes formulaciones. El método utilizado es el siguiente:

5 Los ensayos se someten a una agitación constante de 100 rpm en 900 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, a 37 °C en un aparato de disolución equipado con paletas (USP aparato 2). Las muestras se toman mediante un recolector de muestras, a los 5, 10, 15 y 30 min, luego se analizan por HPLC.

Los resultados de los ensayos de disolución efectuados sobre las diferentes formulaciones se presentan más abajo.

10 También se estudió el comportamiento de las formulaciones a lo largo del tiempo: las barras y las ampollas se produjeron a partir de las formulaciones presentes y después de la distribución en cámaras climáticas, se realizó un estudio de estabilidad de acuerdo con las normas ICH en vigor.

Los resultados de estos estudios se presentan más abajo.

15 Se puede constatar para los dos acondicionamientos presentes la ausencia de modificación significativa de los parámetros evaluados. Las formulaciones demuestran una estabilidad perfectamente aceptable con respecto a las normas ICH.

III.1. Resultados con la fórmula N.º 1 según el ejemplo 1

Resultados en ampollas de 1,75 g a 25 °C/60 % HR

Puntos de prueba	T0	T6 meses	T12 meses	T18 meses
Características de los gránulos				
Color	Blancuzco	Blancuzco	Blancuzco	Blancuzco
Forma	Esférica	Esférica	Esférica	Esférica
Aspecto	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
Dosis				
Contenido (g/ampolla)	1,753	1,753	1,736	1,758
% / teoría	100,2	100,2	99,2	100,5
Cantidad de impurezas				
Suma total (%)	< LD (límite de detección)	< LC (límite de cuantificación)	< LC	< LD
Prueba de disolución				
Tiempo (min)	% disuelto			
5	---	88,7	90,1	87,3
10	---	92,5	97,9	94,9
15	93,5	94,6	98,6	98,2
30	97,8	97,1	99,9	99,6

Los resultados de este estudio de estabilidad son satisfactorios en términos de las normas ICH.

ES 2 680 638 T3

Resultados en ampollas de 1,75 g a 40 °C/75 % HR

Puntos de prueba	T0	T2 meses	T3 meses	T6 meses
Características de los gránulos				
Color	Blancuzco	Blancuzco	Blancuzco	Blancuzco
Forma	Esférica	Esférica	Esférica	Esférica
Aspecto	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
Dosis				
Contenido (g/ampolla)	1,753	1,765	1,753	1,723
% / teoría	100,2	100,9	100,2	98,5
Cantidad de impurezas				
Suma total (%)	< LD	< LC	< LC	< LD
Prueba de disolución				
Tiempo (min)	% disuelto			
5	---	---	---	77,0
10	---	---	---	88,3
15	93,5	95,9	90,6	91,8
30	97,8	99,4	93,3	96,8

Los resultados de este estudio de estabilidad son satisfactorios en términos de las normas ICH.

III. Resultados con la fórmula N.º 3 según el ejemplo 3

5

Resultados en ampollas de 1,50 g a 25 °C/60 % HR

Puntos de prueba	T0	T5 meses	T9 meses	T12 meses
Características de los gránulos				
Color	Blancuzco	Blancuzco	Blancuzco	Blancuzco
Forma	Esférica	Esférica	Esférica	Esférica
Aspecto	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
Dosis				
Contenido (g/ampolla)	1,502	1,485	1,496	1,515
% / teoría	100,1	99,0	99,7	101,0
Cantidad de impurezas				
Suma total (%)	< LD	< LD	< LD	< LD
Disolventes residuales				
Etanol (ppm)	414	< LD	< LC	< LC
Prueba de disolución				

ES 2 680 638 T3

Tiempo (min)	% disuelto			
5	50,8	50,4	50,2	49,4
15	55,4	56,2	56,0	54,4
60	72,5	72,8	73,4	72,0
120	85,3	87,4	88,4	87,0
180	92,1	94,6	96,1	94,5

Los resultados de este estudio de estabilidad son satisfactorios en términos de las normas ICH.

Resultados en ampollas de 1,50 g a 40 °C/75 % HR

Puntos de prueba	T0	T1 mes	T3 meses	T7 meses
Características de los gránulos				
Color	Blancuzco	Blancuzco	Blancuzco	Blancuzco
Forma	Esférica	Esférica	Esférica	Esférica
Aspecto	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
Dosis				
Contenido (g/ampolla)	1,502	1,485	1,506	1,500
% / teoría	100,1	99,0	100,3	100,0
Cantidad de impurezas				
Suma total (%)	< LD	< LC	< LC	< LD
Disolventes residuales				
Etolol (ppm)	414	205	< LC	< LC
Prueba de disolución				
Tiempo (min)	% disuelto			
5	50,8	49,2	49,0	49,3
15	55,4	55,5	56,5	55,2
60	72,5	73,0	72,3	71,0
120	85,3	86,1	86,8	86,8
180	92,1	94,5	93,8	95,7

5 Los resultados de este estudio de estabilidad son satisfactorios en términos de las normas ICH.

IV – Resultados de disolución *in vitro*

- Liberación inmediata

ES 2 680 638 T3

Tiempo (h)	% disuelto	
	SMO.IR A001 (ejemplo 1)	SMO.IR A002 (ejemplo 4)
0	0,0	0,0
0,0833	88,7	79,6
0,1667	92,5	86,0
0,25	94,6	89,2
0,5	97,1	95,1

- Liberación sostenida

Tiempo (h)	% disuelto	
	SMO.SR A001 (ejemplo 2)	SMO.SR A002 (ejemplo 5)
0	0,0	0,0
0,25	9,6	10,5
0,5	20,6	22,4
1	41,5	45,8
2	72,0	75,6
3	87,0	90,7
4	94,8	

5 - Mezcla 50/50

Tiempo (h)	% disuelto	
	SMO.MR A001 (ejemplo 3)	
0	0,0	
0,0833	50,8	
0,25	55,4	
0,5	59,0	
1	72,5	
2	85,3	
3	92,1	

Se ha realizado un estudio de la relación *in vitro/in vivo* en las formulaciones de prueba y en las referencias. Las formulaciones de prueba se desarrollaron en el marco de la presente invención y se presentan en forma de microgránulos como los descritos anteriormente.

- 10 Hay dos referencias de formulaciones orales en el mercado: ALCOVER® y XYREM®. Están en forma líquida, en botella. Las bioequivalencias de los microgránulos frente a las soluciones se estudiaron en estudios clínicos con las siguientes dosis: 1750 y 2250 mg.

El primer objetivo de este estudio es describir la cinética de absorción intestinal del ácido gamma-hidroxibutírico en

el ser humano, después de su administración oral en forma de solución o en forma de microgránulos, con el fin de saber si su perfil y su velocidad de disolución *in vitro* a partir de los microgránulos influyen sobre el perfil de las concentraciones plasmáticas del ácido gamma-hidroxibutírico y sobre los parámetros farmacocinéticos.

5 El segundo objetivo consiste en analizar la cinética de absorción *in vivo* de los microgránulos y de compararla con la de las formas de soluciones orales existentes en el mercado.

La exposición al ácido gamma-hidroxibutírico (AUCinf) no es dependiente de la dosis para las dosis ensayadas (1750-2250 mg), la absorción y la exposición presentan una buena proporcionalidad en relación con las dosis, lo que permite determinar y comparar las cinéticas de absorción en las dos dosis.

10 Se calcularon las cinéticas de absorción ora expresadas en % de dosis absorbidas acumuladas luego a velocidades de absorción en función del tiempo por medio de un método de deconvolución farmacocinética compartimental (Wagner JG, Nelson E.) para las soluciones de ALCOVER® y de XYREM® y para los microgránulos, administrados a voluntarios sanos en dosis unitarias de 1750 mg y 2250 mg (en dos estudios separados).

15 En el caso de las soluciones y los microgránulos, las cinéticas de absorción sistémica acumulativas de ácido gamma-hidroxibutírico se analizaron luego para caracterizar matemáticamente sus perfiles, calculando las constantes de las ecuaciones que describen la absorción sistémica de ácido gamma-hidroxibutírico (curvas acumulativas y velocidades en función del tiempo). Se describen los modelos de absorción y las ecuaciones.

Para las soluciones ensayadas de 1750 y 2250 mg, las cinéticas de absorción son muy rápidas; la duración total del mecanismo de absorción es inferior a 1 hora.

20 El tiempo necesario para que ocurra un 50 % de absorción de la dosis (T50 %) es muy corto, de 0,21 a 0,28 horas, las velocidades máximas de absorción (314 a 362 %/h) se observan temprano, a las 0,33 horas. Todos los mecanismos de absorción siguen las cinéticas de primer orden; las constantes de absorción son muy elevadas: 4,5 a 9,3 H-1, lo que confirma una absorción oral muy rápida de las soluciones de ácido gamma-hidroxibutírico.

25 Para los microgránulos, las cinéticas de absorción acumulativas, las velocidades de absorción en función del tiempo y los parámetros se pueden superponer con los obtenidos después de la administración de dos soluciones, independientemente de la dosificación; las constantes de las ecuaciones que describen las cinéticas de absorción son similares.

Los procesos de disolución *in vivo* de los microgránulos son tan rápidos que no influyen sobre los perfiles y los parámetros cinéticos de absorción del ácido gamma-hidroxibutírico.

30 Las cinéticas de disolución *in vitro* del ácido gamma-hidroxibutírico a partir de los microgránulos son muy rápidas, más del 85 % de la dosis se disuelve en menos de 5 minutos en todas las condiciones de pH fisiológico ensayadas (pH 1,2 a 6,8) en todas las condiciones *in vitro*.

La rapidísima velocidad de disolución del ácido gamma-hidroxibutírico a partir de los microgránulos explica la ausencia de diferencia de velocidad de absorción *in vivo* entre las soluciones y los microgránulos.

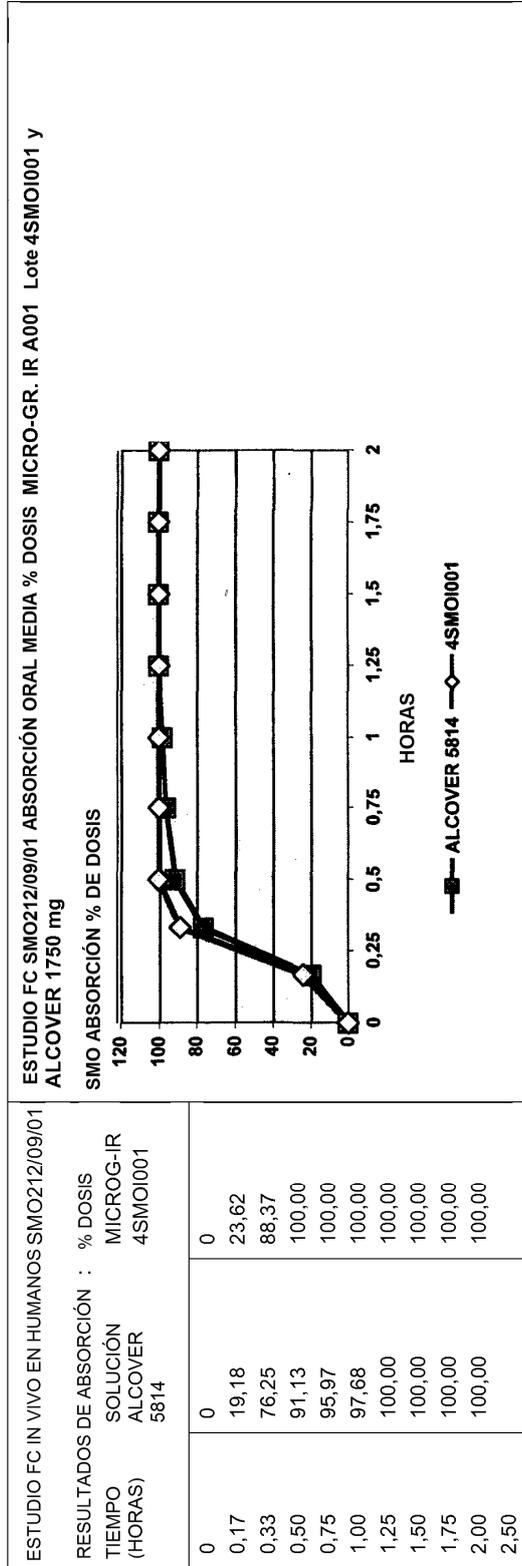
35 La disolución de los microgránulos no afecta a la cinética de absorción del ácido gamma-hidroxibutírico, la cual es comparable a la de las soluciones disponibles en el mercado.

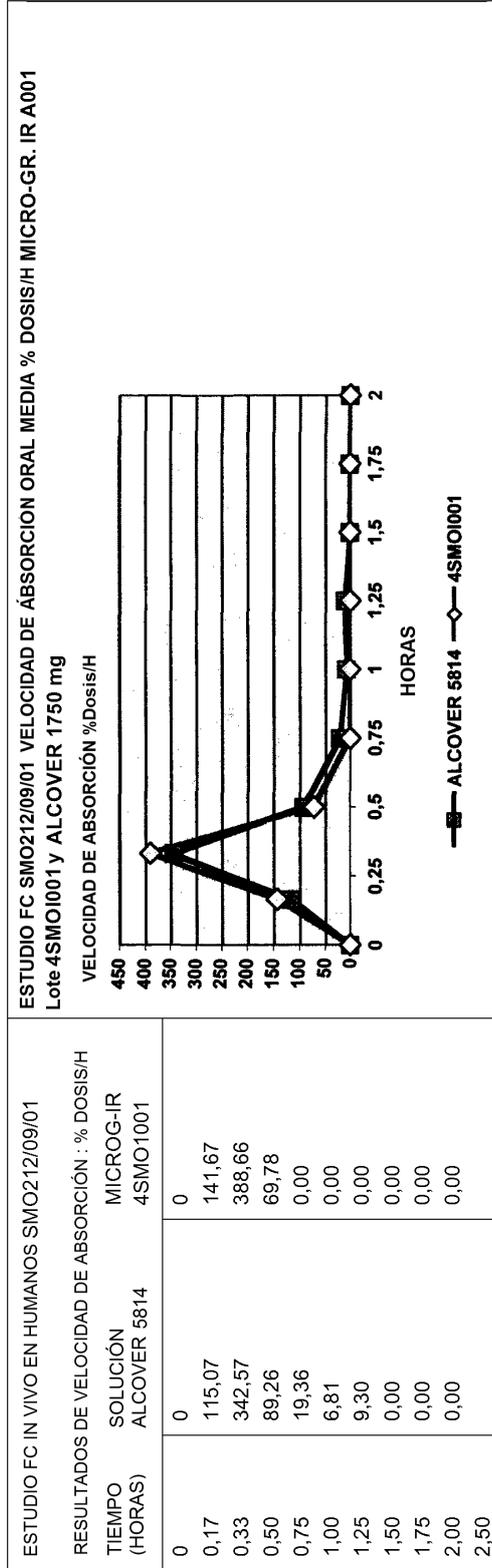
40 Los parámetros de absorción se estudiaron de acuerdo con el método de deconvolución farmacocinética compartimental de Wagner JG, Nelson E. [J. Pharm. Sci. 1968; 53(11):1392-1403]. Este método farmacocinético basado en el cálculo de las áreas debajo de las curvas de concentraciones plasmáticas medias en función del tiempo y de la pendiente de eliminación terminal de las curvas promedio permite calcular en cada momento de la cinética plasmática el porcentaje de dosis que entra en la circulación sistémica respecto de la cantidad total que entra al final de la absorción; este método lleva a caracterizar, por lo tanto, del 0 al 100 % el perfil de entrada sistémica de las formulaciones probadas. Se verificó la condición de aplicación del método: la pendiente terminal media de eliminación calculada por regresión semilogarítmica sobre la parte lineal de las curvas plasmáticas de 1,5 a 4 horas de los microgránulos es similar a la de las soluciones y corresponde a la semivida plasmática (T1/2) muy corta del ácido gamma- hidroxibutírico: tabla siguiente:

	ALCOVER1750	XYREM1750	MICROG1750	ALCOVER2250	MICROG2250
Pendiente (H-1)	1,06	1,11	0,85	1,03	1,02
T1/2 (H)	0,65	0,62	0,81	0,68	0,68

Las curvas y las tablas siguientes presentan los porcentajes de absorción, así como las proporciones de absorción de las formas de prueba y referencia.

Dosis 1750 mg : Referencia Alcover



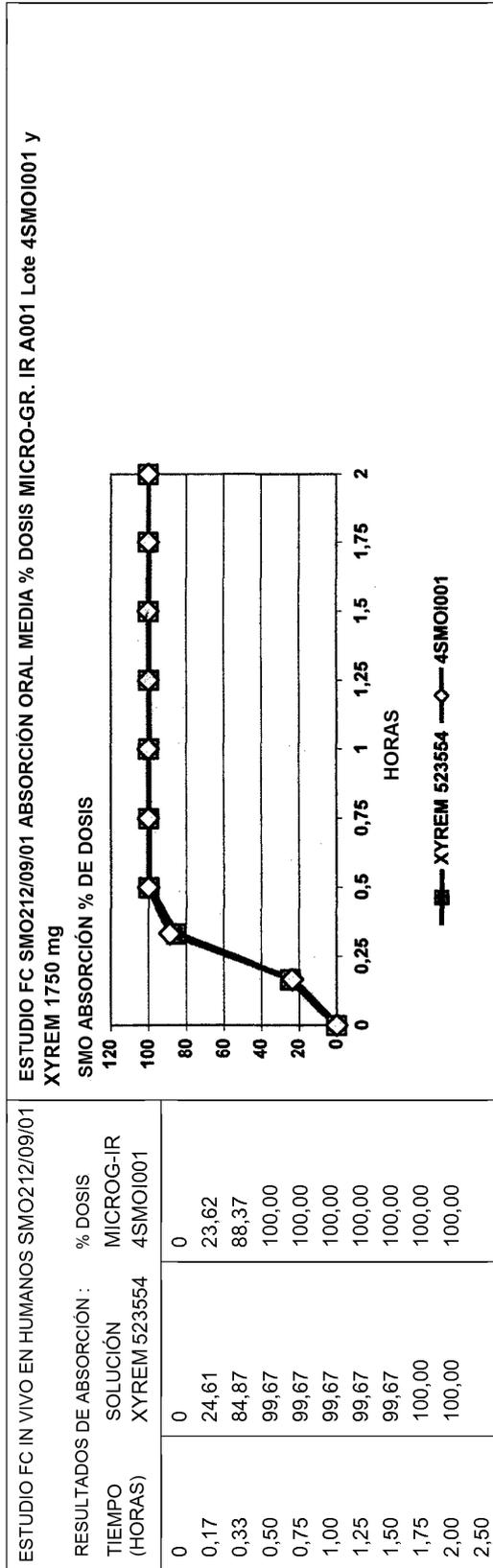


ES 2 680 638 T3

Las cinéticas de absorción del ácido gamma-hidroxi-butírico (% de dosis y velocidad) presentan los mismos perfiles y se pueden superponer.

Los microgránulos IR no inducen retraso ni modificación del proceso de absorción del ácido gamma-hidroxi-butírico con respecto a la solución de referencia Alcover. La disolución *in vivo* en el estómago es muy rápida y total.

5 Dosis 1750 mg: *Referencia Xyrem:*



ESTUDIO FC IN VIVO EN HUMANOS SMO212/09/01			ESTUDIO FC SMO212/09/01 VELOCIDAD DE ABSORCIÓN ORAL MEDIA %Dosis/H MICRO-GR.IRA001 Lote 4SMOI001 y XYREM 1750 mg	
RESULTADO VELOCIDAD DE ABSORCIÓN :			VELOCIDAD DE ABSORCIÓN %Dosis/H	
% DOSIS/H				
TIEMPO (HORAS)	SOLUCIÓN XYREM 523554	MICROG-IR 4SMOI001		
0	0	0		
0,17	147,64	141,79		
0,33	361,67	388,98		
0,50	88,80	69,34		
0,75	0,00	0,00		
1,00	0,00	0,00		
1,25	0,00	0,00		
1,50	0,00	0,00		
1,75	1,32	0,00		
2,00	0,00	0,00		
2,50				

Las cinéticas de absorción del ácido gamma-hidroxibutírico (% de dosis y velocidad) presentan los mismos perfiles y se pueden superponer.

- 5 Los microgránulos IR no inducen retraso ni modificación del proceso de absorción del ácido gamma-hidroxibutírico con respecto a la solución de referencia Xyrem. La disolución *in vivo* en el estómago es muy rápida y total.

Dosis 1750 mg: Formulación de microgránulos frente a Alcover y Xyrem:

ESTUDIO FC SMO212/09/01 RELACIÓN MEDIA DE ABSORCIÓN ORAL		ESTUDIO FC SMO212/09/01 RELACIÓN DE ABSORCIÓN ORAL MEDIA MICRO-GR.IRA001 Lote 4SMOI001 FRENTE A ALCOVER 1750 mg	
MICRO-GR. IR A001 Lote 4SMOI001			
FRENTE A ALCOVER 1750 mg			
HORAS	MICROG-IR RELACIÓN DE ABSORCIÓN	SMO ABSORCIÓN % DE DOSIS	
0			
0,17	1,23		
0,33	1,16		
0,50	1,10		
0,75	1,04		
1,00	1,02		
1,25	1,00		
1,50	1,00		
1,75	1,00		
2,00	1,00		

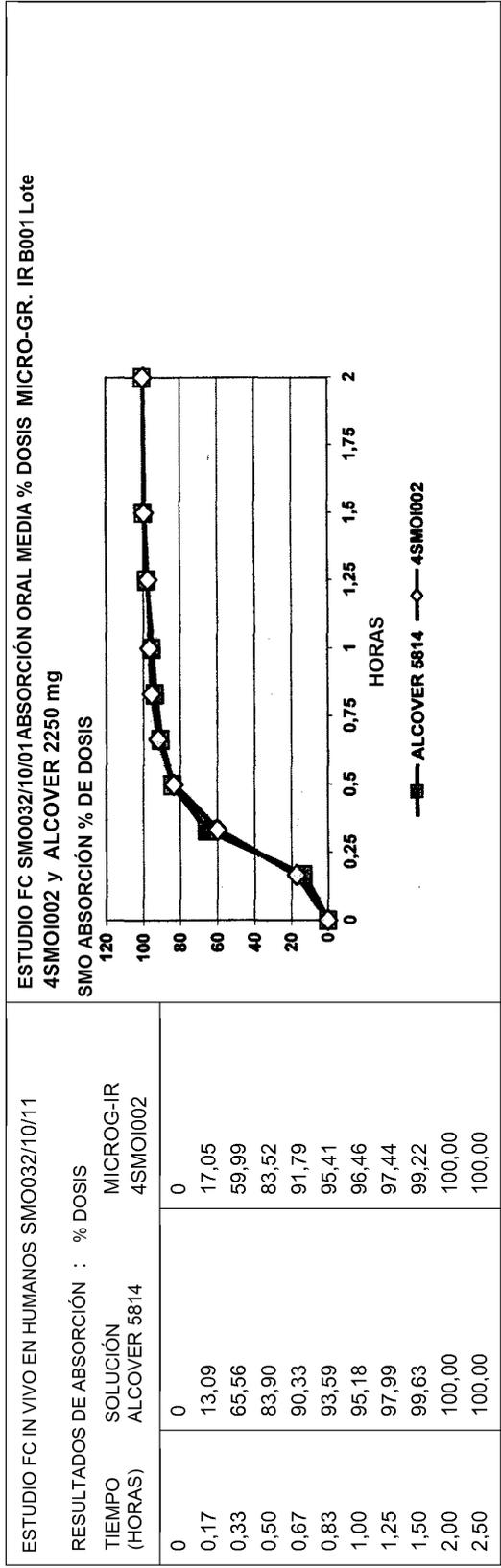
ES 2 680 638 T3

La relación R de los perfiles de absorción de los microgránulos IR 1750 mg y de la solución ALCOVER® está incluida entre los valores 0,8 y 1,2.

ESTUDIO FC SMO212/09/01 RELACIÓN MEDIA DE ABSORCIÓN ORAL MICRO-GR. IR A001 Lote 4SMOI001 FRENTE A XYREM 1750 mg		ESTUDIO FC SMO212/09/01 RELACIÓN DE ABSORCIÓN ORAL MEDIA MICRO-GR.IRA001 Lote 4SMOI001 FRENTE A XYREM 1750 mg
HORAS	MICROG-IR RELACIÓN DE ABSORCIÓN	SMO ABSORCIÓN % DE DOSIS
0		<p>—◇— RELACIÓN DE ABSORCIÓN — 80% — 125%</p>
0,17	0,96	
0,33	1,04	
0,50	1,00	
0,75	1,00	
1,00	1,00	
1,25	1,00	
1,50	1,00	
1,75	1,00	
2,00	1,00	

5 La relación R de los perfiles de absorción de los microgránulos IR 1750 mg y de la solución XYREM® está incluida entre los valores 0,8 y 1,2

Dosis 2250 mg: Referencia Alcover



ESTUDIO FC IN VIVO EN HUMANOS SMO212/09/01			ESTUDIO FC SMO032/10/01 VELOCIDAD DE ABSORCIÓN ORAL MEDIA %Dosis/H MICRO-GR.IRB001 Lote 4SMOI002 y ALCOVER 2250 mg		
VELOCIDAD DE ABSORCIÓN % DOSIS/H			VELOCIDAD DE ABSORCIÓN %Dosis/H		
TIEMPO (HORAS)	SOLUCIÓN ALCOVER 5814	MICROG-IR 4SMOI001			
0	0	0			
0,17	115,07	141,67			
0,33	342,57	388,66			
0,50	89,26	69,78			
0,75	19,36	0,00			
1,00	6,81	0,00			
1,25	9,30	0,00			
1,50	0,00	0,00			
1,75	0,00	0,00			
2,00	0,00	0,00			
2,50					

Las cinéticas de absorción del ácido gamma-hidroxibutírico (% de dosis y velocidad) presentan los mismos perfiles y se pueden superponer.

- 5 Los microgránulos IR no inducen retraso ni modificación del proceso de absorción del ácido gamma-hidroxibutírico con respecto a la solución de referencia Alcover. La disolución *in vivo* en el estómago es muy rápida y total.

Dosis 2250 mg: Formulación de microgránulos frente a Alcover

ESTUDIO FC SMO032/10/01 RELACIÓN MEDIA DE ABSORCIÓN ORAL		ESTUDIO FC SMO032/10/01 RELACIÓN DE ABSORCIÓN ORAL MEDIA	
MICRO-GR. IR B002 Lote 4SMOI002		MICRO-GR. IR B001 Lote 4SMOI002 FRENTE A ALCOVER 2250 mg	
FRENTE A ALCOVER 2250 mg			
HORAS	MICROG-IR RELACIÓN DE ABSORCIÓN	SMO ABSORCIÓN % DE DOSIS	
0			
0,17	1,30		
0,33	0,91		
0,50	1,00		
0,67	1,02		
0,83	1,02		
1,00	1,01		
1,25	0,99		
1,50	1,00		
2,00	1,00		

La relación R de los perfiles de absorción de los microgránulos IR 2250 mg y de la solución Alcover® está incluida entre los valores 0,8 y 1,2

5 Las relaciones R de los perfiles de absorción acumulativas medias del ácido gamma-hidroxibutírico de los microgránulos y de las soluciones se establecieron en cada tiempo entre los microgránulos y las soluciones administradas a la misma dosis: $R(t) = \frac{\% \text{ dosis}(t) \text{ después del microgránulo}}{\% \text{ de dosis}(t) \text{ después de la solución}}$.

10 Los valores de estas relaciones están comprendidos en el intervalo de 0,8 - 1,2 durante la totalidad del proceso de absorción (1,0 a 1,23 y 0,96 a 1,0) para las dosis de 1750 mg; están comprendidos entre 1,3 y 0,91 para las dos dosis de 1750 y 2250 mg, lo que indica una absorción ligeramente más rápida de los microgránulos para todos los primeros momentos de la cinética.

La absorción oral del ácido gamma-hidroxibutírico no es dependiente del proceso de disolución de los microgránulos del lote 4SMOI002 y del lote 4SMOI002.

15 Los resultados obtenidos *in vivo* se correlacionan perfectamente con los resultados observados *in vitro* que indican perfectamente una disolución extremadamente rápida (menos de 5 minutos) que no puede influir sobre la absorción intestinal del ácido gamma-hidroxibutírico. El método es perfectamente predictivo.

V - Estudio de la disolución instantánea y acumulada de las formulaciones según la invención

Con el fin de estudiar el comportamiento *in vivo* de estas formulaciones, se ha evaluado su disolución instantánea. Así, el porcentaje de principio activo liberado se dosificó en un tiempo t, lo que permite simular el comportamiento *in vivo* de la composición según el fluido determinado.

20 La cinética de disolución acumulada se compara con la evolución de la tasa plasmática del principio activo en función del tiempo.

El impacto de la membrana de recubrimiento se estudió en comparación con las disoluciones diferenciales entre una forma inmediata y una forma recubierta.

25 El efecto buscado es aquí únicamente el de lentificar la difusión del principio activo en el estómago para mantener una absorción preferencial en las zonas altas del tubo digestivo.

Así, es igualmente interesante disponer las formulaciones con una disolución a una tasa del 80 % de liberación en dos horas.

30 Los resultados del estudio de la disolución instantánea y acumulada de las formulaciones de liberación inmediata están representados en la Figura 1. La curva con los rombos negros corresponde al porcentaje disuelto de principio activo (%) en función del tiempo (en horas) y la curva de los rombos blancos corresponde a la velocidad de disolución para la formulación del ejemplo 4.

35 Los resultados del estudio de la disolución instantánea y acumulada de las formulaciones de liberación retardada están representados en la Figura 2. La curva con los triángulos negros corresponde al porcentaje disuelto de principio activo (%) en función del tiempo (en horas) y la curva con los triángulos blancos corresponden a la velocidad de disolución para la formulación del ejemplo 5.

Los resultados del estudio de la disolución instantánea y acumulada de las mezclas de las formas de liberación inmediata y liberación retardada están representados en la Figura 3. La curva con los cuadrados blancos corresponde al porcentaje disuelto de principio activo (%) en función del tiempo (en horas) y la curva con los cuadrados negros corresponde a la velocidad de disolución para la formulación del ejemplo 3.

40 VI - Estudios clínicos

Se realizaron dos estudios en el hombre:

1. Primer estudio: formulaciones SMO.IR y SMO.SR contra 2 referencias (Ref.1 = Alcover®; Ref. 2 = Xyrem®), administración de 1,75 g en 12 voluntarios varones sanos, en ayuno.

45 2. Segundo estudio: formulación SMO.MR, administrada a 3,0 g, contra 1 referencia (Ref. = Xyrem®) administrada a 2,25 g, en 8 voluntarios varones sanos, en ayuno.

Los parámetros extraídos de estos 2 estudios se presentan a continuación:

Resultados del primer estudio

Fórmula	C _{max} (µg/ml) (media ± DE)	t _{max} (h) (media)	AUC (µg/ml.h) (media ± DE)	t _{1/2} (h) (media ± DE)
Ref. 1 (Alcover®)	50,19 ± 15,27	0,50	61 ± 31	0,55 ± 0,14
Ref. 2 (Xyrem®)	55,37 ± 16,45	0,50	64 ± 31	0,57 ± 0,21
SMO.IR (ejemplo 1)	54,47 ± 15,75	0,50	70 ± 46	0,56 ± 0,26
SMO.SR (ejemplo 2)	31,35 ± 20,67	1,25	52 ± 39	0,56 ± 0,26

Resultados del segundo estudio

Fórmula	C _{max} (µg/ml) (media ± DE)	t _{max} (h) (media)	AUC (µg/ml.h) (media ± DE)	t _{1/2} (h) (media ± DE)
Ref. 1 (Xyrem®)	61,95 ± 14,21	0,50	83 ± 30	0,53 ± 0,11
SMO.MR (ejemplo 3)	68,52 ± 12,13	0,50	121 ± 54	0,62 ± 0,22

- 5 Las curvas de disolución de estos dos estudios están representadas, respectivamente, en las Figuras 4 y 5. Estas figuras representan las cantidades de principio activo disuelto (en µg/h) en función del tiempo (h).

En la Figura 4, la curva con los cuadrados negros corresponde a la Ref. 1, la curva con los rombos negros corresponde a la Ref. 2, la curva con los cuadrados blancos corresponde a la formulación del ejemplo 1 y la curva con los triángulos negros corresponde a la formulación del ejemplo 2.

- 10 En la Figura 5, la curva con los rombos negros corresponde a la Ref. (Xyrem) y la curva con los cuadrados negros corresponde a la formulación del ejemplo 3.

La formulación inmediata sólida ensayada presenta parámetros farmacocinéticos equivalentes a los de las formas orales líquidas probadas; se obtiene una bioequivalencia entre la formulación probada y la referencia 1.

- 15 Se observa igualmente para las formulaciones inmediatas que las partes ascendentes (absorción) y descendentes (eliminación) son equivalentes, lo que hace suponer un fenómeno lineal.

REIVINDICACIONES

1. Granulado que comprende un núcleo sólido sobre el cual está soportado un principio activo, donde dicho principio activo se selecciona entre ácido gamma-hidroxibutírico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado por que dicho granulado está compuesto por:
- 5 - 15-25 % de núcleo sólido,
 - 50-60 % de principio activo
 - 5-15 % de bicarbonato de sodio, generador de gas
 - 2-18 % de aluminosilicato de magnesio, diluyente
 - 3-10 % de goma laca, aglutinante
- 10 - 3-6 % de membrana de recubrimiento.
2. Granulado según la reivindicación 1, caracterizado por que dicho núcleo sólido se selecciona del grupo constituido por polioles, gomas, derivados de sílice, derivados de calcio o de potasio, compuestos minerales tales como fosfatos dicálcicos, fosfatos tricálcicos y carbonatos de calcio, sacarosa, derivados de celulosa, en especial celulosa microcristalina, etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, almidón o mezclas de los mismos.
- 15 3. Granulado según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que la membrana está constituida por excipientes de recubrimiento para la liberación inmediata.
4. Granulado según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que la membrana está constituida por excipientes de recubrimiento para la liberación sostenida.
- 20 5. Granulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que comprende además un agente colorante.
6. Granulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que comprende además un edulcorante.
7. Granulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que comprende además un agente aromatizante.
- 25 8. Composición farmacéutica que comprende una mezcla de granulados según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la cual dicha mezcla está constituida por dos grupos de granulados (A) y (B), presentando los granulados (A) y los granulados (B) cinéticas diferentes de liberación del principio activo.
9. Granulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la utilización en el tratamiento de patologías que necesitan la disposición *in vivo* muy rápida de GHB.
- 30 10. Granulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la utilización en el tratamiento según la reivindicación 9 caracterizado por que la patología es la narcolepsia.
11. Granulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la utilización en el tratamiento según la reivindicación 9 caracterizado por que la patología es el síndrome de abstinencia alcohólica.

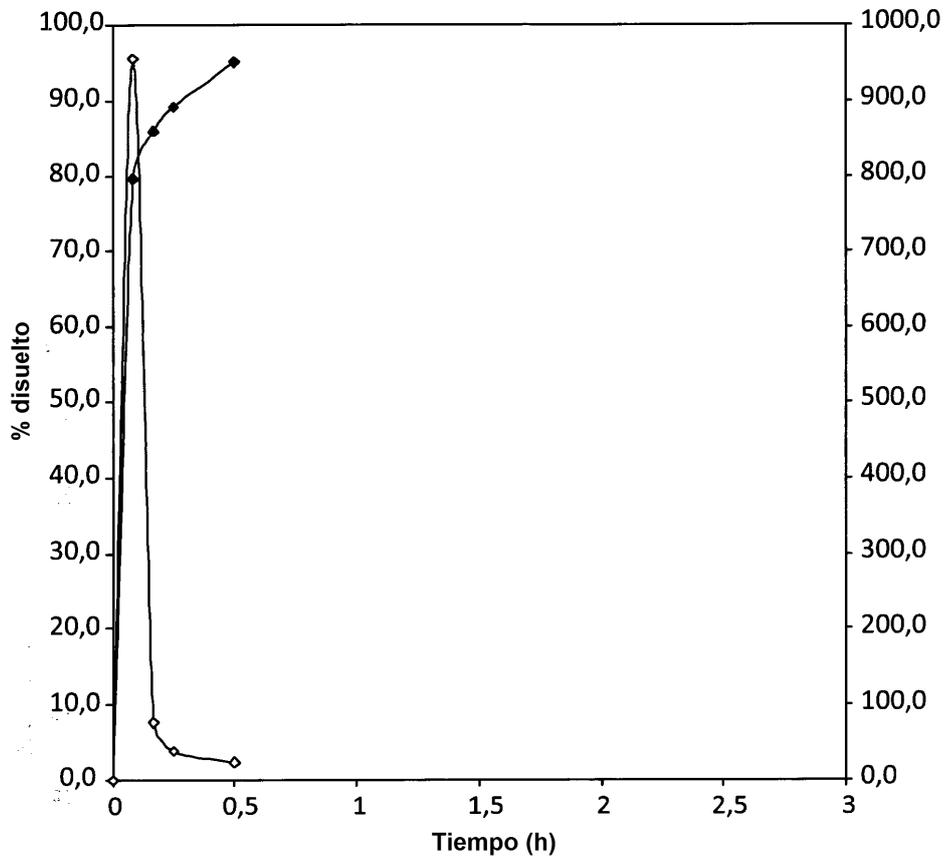


FIG.1

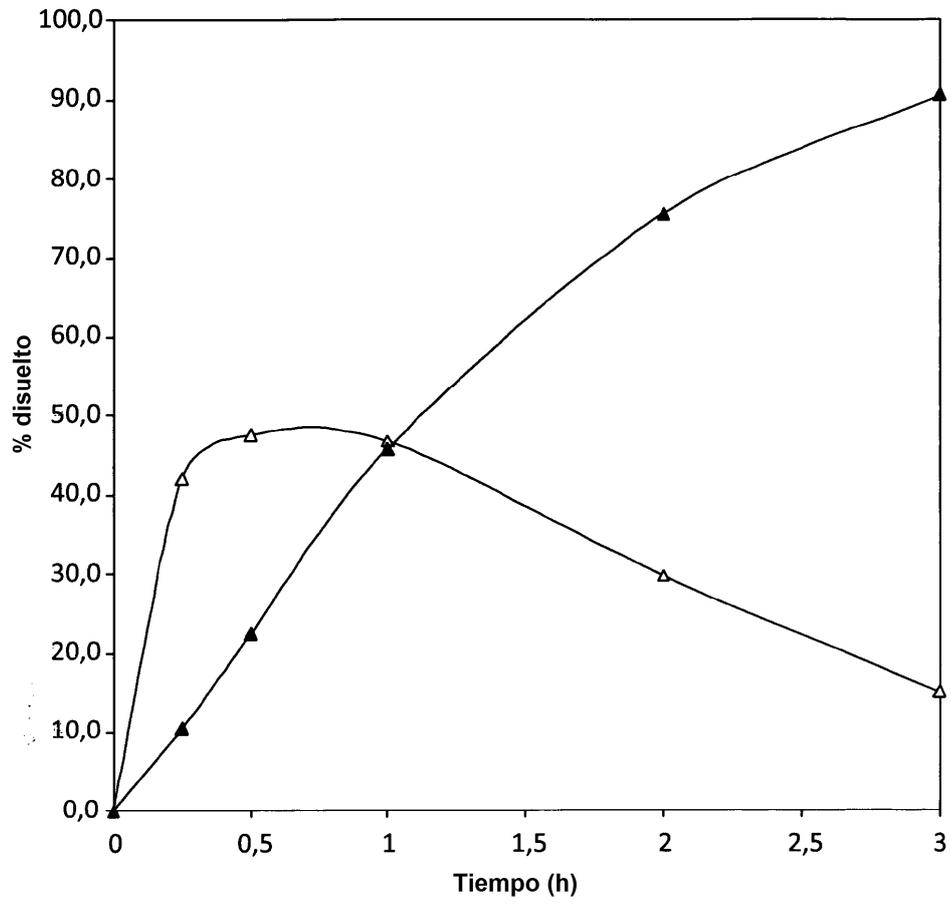


FIG.2

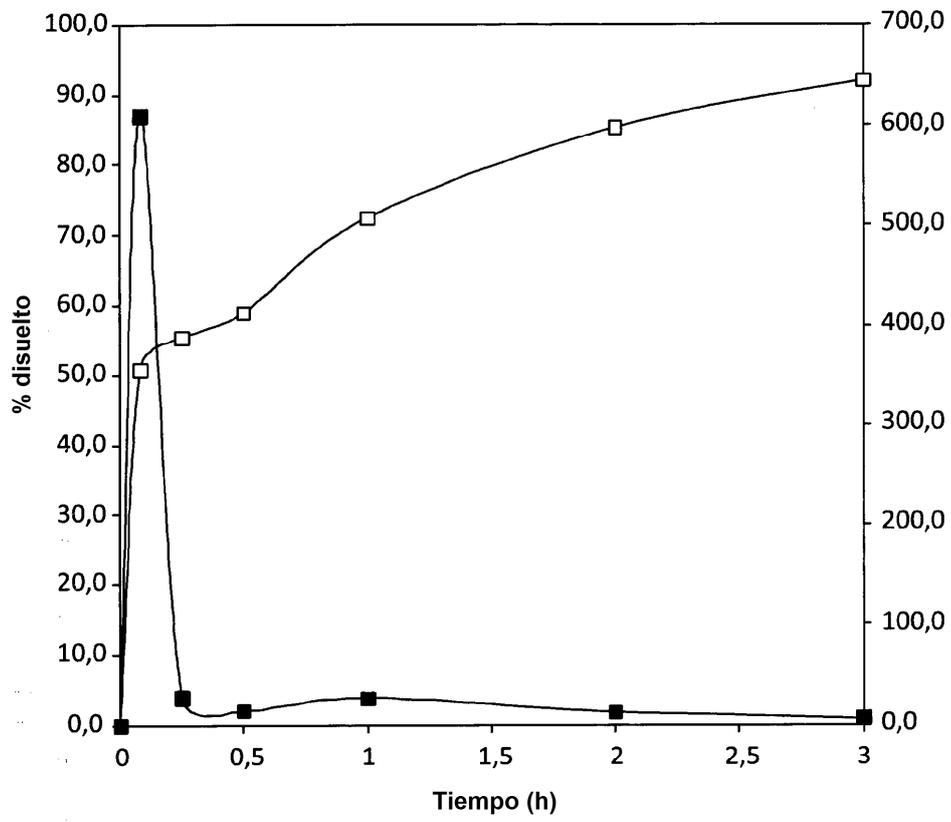


FIG.3

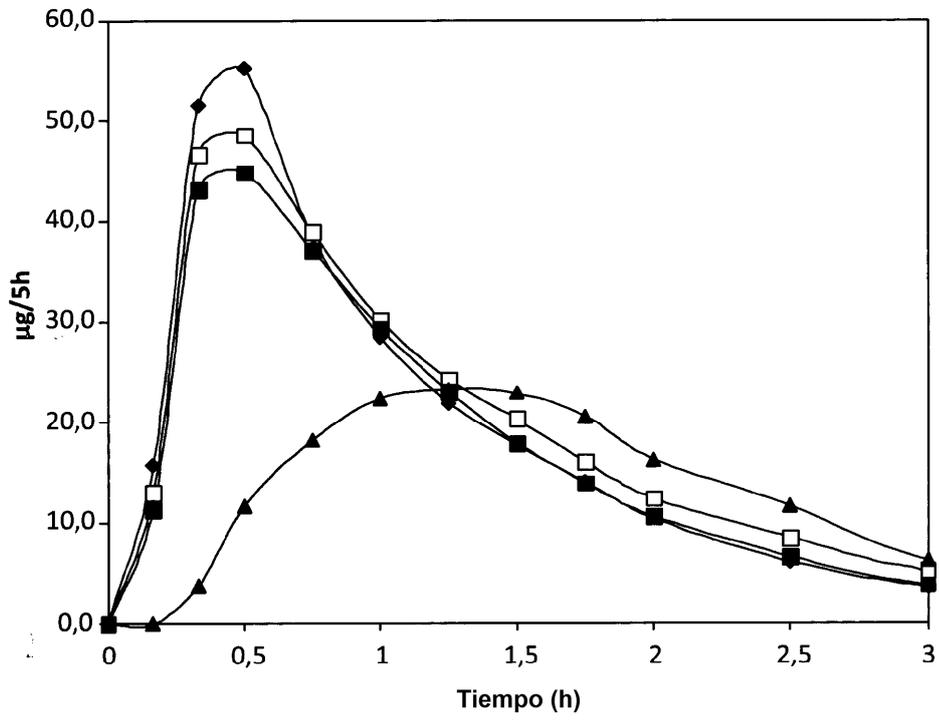


FIG.4

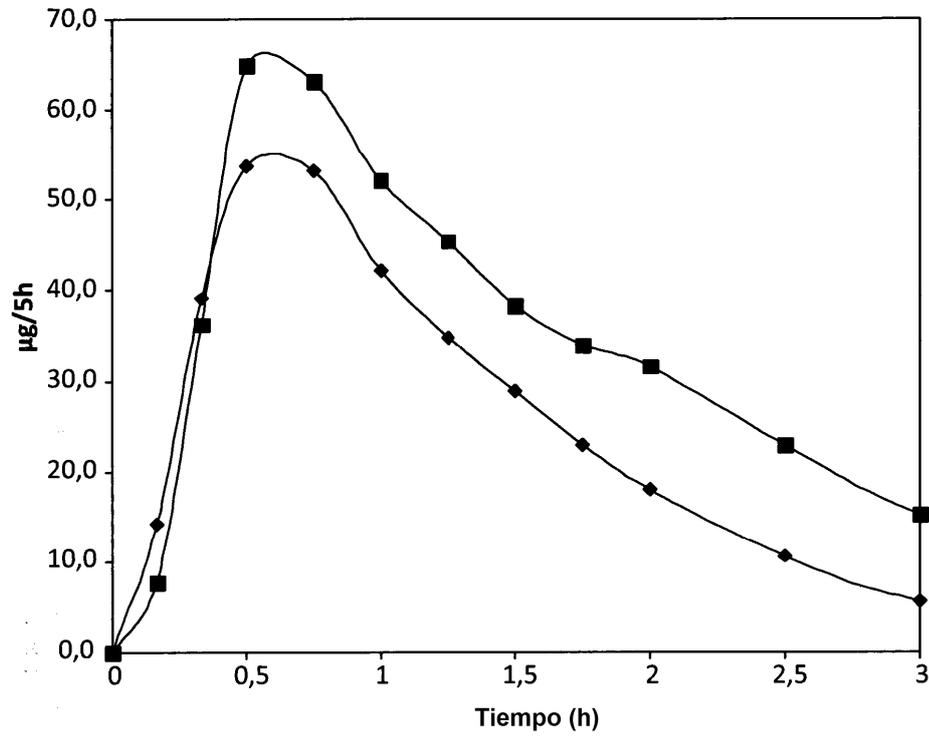


FIG.5