

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 803**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/191 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2009 PCT/FR2009/052169**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.05.2010 WO10055260**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2009 E 09768176 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 2349217**

54 Título: **Nueva composición a base de ácido gamma-hidroxibutírico**

30 Prioridad:

14.11.2008 FR 0857763

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

23.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LEBON, CHRISTOPHE y
SUPLIE, PASCAL**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 749 803 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

Nueva composición a base de ácido gamma-hidroxibutírico

La presente invención tiene por objeto una nueva composición a base de ácido gamma-hidroxibutírico o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, así como el procedimiento para preparar la composición mencionada anteriormente.

El ácido γ -hidroxibutírico (o GHB) se considera un neuromodulador o neurotransmisor endógeno presente en el cerebro humano. Es un metabolito del ácido γ -aminobutírico (GABA).

Por tanto, el medicamento Xyrem® que comprende como principio activo una sal de sodio del GHB, a saber, hidroxibutirato sódico (u oxibato sódico; Na-GHB), se utiliza para el tratamiento de la narcolepsia en pacientes adultos que presentan una cataplejía.

El GHB se utiliza también como anestésico.

También tiene un efecto mimético del alcohol sobre el sistema nervioso central.

Por tanto, estudios clínicos han demostrado ya la eficacia del GHB en el tratamiento de la dependencia del alcohol.

El documento EP 0 635 265 A describe la preparación de composiciones farmacéuticas administrables por vía oral que comprenden un núcleo sólido (en forma de gránulo o de comprimido) que contiene ácido gamma-hidroxibutírico disperso en una matriz de tipo celulósico (entre otros, de hidropropilmetilcelulosa) y una película de protección (entre otros un polímero metacrílico de tipo eudragit) que reviste el núcleo. El documento US 2006/210630 A1 describe la preparación de pastillas que comprenden un núcleo que contiene NaGHB, celulosa microcristalina (Avicel) y talco (un derivado de la sílice) que está revestido por un agente entérico de tipo polímero metacrílico (Eudragit). El documento US 2007/270491 A1 describe composiciones farmacéuticas acuosas a base de gamma-hidroxibutirato sódico. La utilización de composiciones a base de GHB en el tratamiento de la catalepsia o para el abandono del alcoholismo se menciona en el párrafo [0003]. El documento EP 0 344 704 A describe la preparación de una bolsita efervescente que comprende ácido gamma-hidroxibutírico, sacarosa y agentes edulcorantes/colorantes (ver el ejemplo 4) y un comprimido efervescente que comprende ácido gamma-hidroxibutírico, bicarbonato sódico, celulosa microcristalina, gesilita (gel de sílice hidratada). Estas composiciones orales sólidas son útiles para el abandono del alcoholismo. El documento WO 93/00083 A describe composiciones farmacéuticas a base de ácido gamma-hidroxibutírico.

Sin embargo, el principal inconveniente del GHB en términos de eficacia está relacionado con su perfil farmacocinético. En efecto, el GHB tiene una semivida corta, un pico de concentración plasmática elevado, eliminación rápida y biodisponibilidad variable (baja) en función de la alimentación. Por ejemplo, se sabe que el hidroxibutirato sódico es absorbido muy rápidamente por el tracto gastroentérico con un pico máximo de aproximadamente 30-45 minutos tras su administración y que presenta una semivida de aproximadamente 20-25 minutos. Además, su eliminación es muy rápida (en aproximadamente 4 a 5 horas).

Por tanto, este perfil farmacocinético implica la administración de una gran dosis diaria de 4 a 9 g, ingestas repetidas cada 3 a 4 horas, y en particular a medianoche para los pacientes narcolépticos, lo que tiene como consecuencia una eficacia limitada debida a las grandes variaciones de concentración plasmática así como un riesgo de intolerancia debido a estas mismas variaciones.

Las formas galénicas existentes no permiten mejorar este perfil.

Por ejemplo, las disoluciones orales son limitantes en términos de observancia y pueden generar problemas de estabilidad y de conservación. Además, dado que el GHB es inestable en medio ácido, no se puede excluir la posible degradación del GHB en medio gástrico y por tanto una disminución de la biodisponibilidad.

La presente invención tiene como objetivo proporcionar una nueva forma galénica a base de ácido gamma-hidroxibutírico o de una de sus sales (en particular sódica) para superar los inconvenientes mencionados anteriormente.

Por tanto, la presente invención tiene como objetivo proporcionar una nueva forma galénica a base de ácido gamma-hidroxibutírico o de una de sus sales para reducir la dosis diaria y el número de ingestas cotidianas, aumentando la semivida aparente y la biodisponibilidad del principio activo.

Por tanto, la presente invención tiene como objetivo proporcionar una nueva forma galénica a base de ácido gamma-hidroxibutírico o de una de sus sales para disminuir o suprimir los efectos secundarios reduciendo las concentraciones plasmáticas utilizadas.

Por tanto, la presente invención tiene como objetivo proporcionar una nueva forma galénica a base de ácido gamma-hidroxibutírico o de una de sus sales para mejorar la comodidad del paciente y el seguimiento del tratamiento reduciendo el número de ingestas diarias, en particular evitando las ingestas nocturnas.

Por tanto, la presente invención tiene como objetivo proporcionar una nueva forma galénica a base de ácido gamma-hidroxibutírico o de una de sus sales para mejorar la seguridad del producto con una forma galénica estable evitando o reduciendo las desviaciones de utilización.

5 La presente invención se refiere a un granulado de ácido gamma-hidroxibutírico o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado por que comprende un núcleo sólido sobre el que está soportado el ácido gamma-hidroxibutírico o una de sus sales como se define en las reivindicaciones 1-3.

La invención está definida por el objetivo de las reivindicaciones 1-7.

Preferiblemente, el principio activo utilizado está en forma de sal, y más concretamente en forma de sal sódica (sal sódica del ácido 4-hidroxibutírico u oxibato sódico).

10 El término "granulado" se refiere a una preparación constituida por granos sólidos secos, formando cada uno un agregado de partículas de polvo de suficiente resistencia para permitir diversas manipulaciones.

En general, los granulados se presentan en forma de pequeños granos de forma irregular y angulosa. Ahora bien, los granulados según la presente invención tienen la particularidad de presentar una forma bastante regular, homogénea y casi esférica.

15 Desde el punto de vista físico, los granulados son agregados de partículas de polvos diversos cristalizados o amorfos.

Los granulados de la presente invención se destinan a una administración por vía oral, y más concretamente a ser deglutidos como tales.

20 Los granulados de la presente invención tienen una estructura característica de tipo núcleo-corteza, no siendo el núcleo de la misma naturaleza que los principios activos que forman la corteza.

Sin embargo, según un modo de realización particular, el núcleo de los granulados puede comprender partículas de ácido γ -hidroxibutírico o de una de sus sales.

25 Por tanto, estos granulados presentan una estructura de múltiples capas. En efecto, el principio activo (ácido γ -hidroxibutírico o una de sus sales) se deposita sobre el núcleo y por tanto forma una capa (o corteza) depositada alrededor de este núcleo (o soporte). Cada uno de los documentos US 6 436 438 B1, FR 2 790 668 A1 y WO 00/69414 A2 describe la preparación de granulados que comprenden un núcleo inactivo alrededor del cual se deposita el principio activo.

El núcleo de los granulados puede considerarse también como un soporte sobre el cual se fijarán las partículas del principio activo.

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

Por tanto, la presente invención se basa en la puesta a punto de una nueva forma oral de partículas múltiples.

35 Por tanto, la originalidad de la forma presentada en la presente invención consiste en un granulado para vía oral, que permite la administración de ácido γ -hidroxibutírico o de una de sus sales en dosis lo suficientemente grandes para no necesitar más que una o dos administraciones por día, estando el granulado de la invención muy concentrado en principio activo.

Los granulados de la presente invención tienen la ventaja de permitir una disminución del número de ingestas diarias para el paciente.

40 Según un modo de realización preferido, el núcleo de los granulados de la invención está constituido por partículas de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en polioles tales como manitol, sorbitol, maltitol o xilitol, lactosa, fosfato dicálcico, carbonatos tales como carbonato cálcico, potásico, magnésico o sódico, gluconatos, silicatos, en particular aminosilicato magnésico (Neusilin®), cristales de azúcar, sacarosa, derivados de la sílice y derivados del almidón.

45 Según una realización particularmente preferida, el núcleo de los granulados de la invención está constituido por manitol. Preferiblemente, el núcleo de los granulados no está constituido por núcleos neutros.

Preferiblemente, la presente invención se refiere por tanto a granulados que comprenden ácido γ -hidroxibutírico (o una de sus sales) depositado sobre un núcleo constituido por partículas de manitol.

Según una realización particularmente conveniente, el núcleo de los granulados según la presente invención no comprende ningún compuesto celulósico.

Los granulados mencionados anteriormente comprenden también un aglutinante.

El papel del aglutinante es unir las partículas entre sí, es decir, perfeccionar la cohesión del granulado. Por tanto, los aglutinantes permiten garantizar una buena cohesión del principio activo y del núcleo en los granulados.

5 Por tanto, los aglutinantes se encuentran, como el principio activo, depositados alrededor del núcleo de los granulados.

Como aglutinantes, se pueden mencionar la mayoría de los excipientes hidrófilos que dan disoluciones viscosas: goma arábica y tragacanto, metilcelulosa y carboximetilcelulosa, gelatina, almidones, maltodextrinas, PEG 4000 y 6000 en disolución alcohólica, polividona en disolución acuosa o alcohólica, y también disoluciones de sacarosa, glucosa o sorbitol.

10 Los aglutinantes de los granulados de la invención se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en almidón, sacarosa, goma arábica, poli(vinilpirrolidona) (PVP o polividona), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), goma laca, hidroxipropilcelulosa (HPC), celulosa, polioles o alginatos, glicéridos poliglicolizados (Gelucire®) o macroglicéridos, en particular macroglicéridos de estearoilo, también derivados acrílicos, así como mezclas de los mismos.

15 Entre los polioles, se pueden mencionar en particular manitol, sorbitol, maltitol o xilitol.

Según una realización particular, los aglutinantes utilizados en los granulados de la presente invención no son compuestos celulósicos. Por tanto, se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en poli(vinilpirrolidona), goma laca, polioles o alginatos, glicéridos poliglicolizados (Gelucire) o macroglicéridos, en particular macroglicéridos de estearoilo, así como mezclas de los mismos.

20 También se puede utilizar un aglutinante seleccionado de los grupos mencionados anteriormente para propiedades particulares; por ejemplo, puede ser útil utilizar como aglutinantes excipientes dependientes del pH tales como EUDRAGIT® L100 o goma laca. También es posible utilizar preferiblemente glicéridos poliglicolizados (Gelucire®) por su carácter hidrófobo.

Según una realización preferida, los granulados de la invención están revestidos.

25 Los granulados revestidos están constituidos por granos revestidos con una o varias capas de mezclas de excipientes diversos.

Por tanto, los granulados revestidos preferidos según la presente invención comprenden el principio activo depositado sobre un núcleo constituido por partículas de manitol, así como una capa adicional constituida por el agente de revestimiento.

30 Según una realización preferida, los granulados de la invención presentan una estructura multicapa y están constituidos por un núcleo, preferiblemente a base de manitol, sobre el cual están depositados el principio activo (GHB) y el aglutinante, revestidos por sí solos con una o varias capas de agente(s) de revestimiento.

35 Los granulados de la invención están revestidos preferiblemente por un agente de revestimiento seleccionado del grupo que consiste en goma laca, poli(vinilpirrolidona), poli(etilenglicol) (PEG), derivados celulósicos tales como HPMC o HPC, sacarosa, alginato, glicéridos de ácidos grasos y polímeros metacrílicos.

Según una realización particularmente preferida, los granulados de la invención están revestidos por goma laca.

Los granulados de la invención pueden también revestirse con una película de revestimiento en la que se añaden uno o varios excipientes tales como lubricantes, colorantes, edulcorantes, plastificantes o agentes antiadherentes.

40 Los granulados de la invención pueden comprender también un revestimiento entérico para protección gástrica. Tales granulados son, por tanto, gastrorresistentes.

Tal revestimiento se obtiene con agentes de revestimiento constituido en particular por HPMCP (ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa – ftalato de hipromelosa) o polímeros metacrílicos, en particular Eudragit® L, o goma laca.

La presencia de este revestimiento entérico puede influir en la biodisponibilidad del principio activo (GHB o Na-GHB), en particular evitando su degradación en medio ácido.

45 Los granulados de la invención pueden comprender también un revestimiento para liberación prolongada.

Dichos granulados permiten una liberación modificada o retardada de los principios activos (granulados de liberación modificada).

Tal revestimiento se obtiene con agentes de revestimiento constituidos en particular por copolímeros de metacrilatos y acrilatos Eudragit® S100, goma laca, derivados de celulosa, en particular etilcelulosa, y derivados acrílicos.

La presencia de este revestimiento para liberación modificada influye particularmente en la semivida aparente del principio activo (en particular GHB o Na-GHB).

Los granulados según la presente invención pueden comprender también un lubricante y/o un sabor y/o un edulcorante y/o un colorante.

- 5 Entre los lubricantes utilizados en el marco de la presente invención, se pueden mencionar en particular el talco, estearato magnésico, derivados de la sílice (en particular Aerosil®) o las ceras.

Entre los sabores utilizados en el marco de la presente invención, se pueden mencionar los sabores utilizados convencionalmente en los aditivos alimentarios.

- 10 Los edulcorantes utilizados en el marco de la presente invención son en particular los enumerados en la directiva 94/35/CE del 30 de junio de 1994 sobre edulcorantes a utilizar en los productos alimentarios (modificada por la directiva 2006/25/CE del 5 de julio de 2006). Por tanto, se puede mencionar en particular aspartamo E 951, sorbitol E 420, manitol E 421, acesulfamo-K E 950 o sacarina E 954.

- 15 Los colorantes utilizados en el marco de la presente invención son en particular los enumerados en la directiva 95/45/CE del 26 de julio de 1995 sobre colorantes que pueden utilizarse en productos alimenticios (modificada por la directiva 2006/33/CE del 20 de marzo de 2006). Por tanto, se pueden mencionar en particular los colorantes E 100 a E 180.

Para evitar una ingesta involuntaria del GHB en el marco de usos desviados, es particularmente interesante incorporar en los granulados de la invención un colorante que se libera si dicho granulado se disuelve o tritura.

- 20 En la formulación del granulado, también se pueden utilizar excipientes insolubles con el fin de prevenir la disolución total del granulado para uso desviado y malicioso.

Los granulados de la invención pueden contener también uno o varios plastificantes tales como los utilizados convencionalmente por el experto en la técnica.

- 25 Preferiblemente, un granulado según la presente invención comprende al menos 35% en peso de ácido gamma-hidroxibutírico o de una de sus sales, y preferiblemente al menos 45% en peso de ácido gamma-hidroxibutírico o de una de sus sales.

Según otra realización preferida, los granulados de la presente invención comprenden de 35% a 65% en peso de ácido gamma-hidroxibutírico o de una de sus sales.

Por otra parte, preferiblemente, el núcleo de un granulado de la invención representa del 20% al 80%, y preferiblemente del 30% al 55%, incluso del 35% al 55% en peso con respecto al peso total de dicho granulado.

- 30 Los granulados de la invención comprenden preferiblemente de 0 a 10%, y preferiblemente de 4 a 8%, en peso de aglutinante.

Los granulados de la invención comprenden preferiblemente de 10% a 45%, y preferiblemente de 20% a 30%, en peso de agente de revestimiento.

Los granulados de la invención comprenden preferiblemente menos del 3% en peso de sabor.

- 35 Los granulados de la invención comprenden preferiblemente menos del 2% en peso de colorante.

Los granulados de la invención comprenden preferiblemente menos del 1,5% en peso de edulcorante.

Los granulados de la invención comprenden preferiblemente menos del 4% en peso de lubricante.

Los granulados de la invención pueden comprender también un plastificante, en particular citrato de trietilo, en una proporción de menos del 3% en peso.

- 40 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende granulados como se han definido anteriormente.

La presente invención se refiere también a los granulados de la invención como se han definido anteriormente, para su utilización para el tratamiento de la catalepsia en pacientes narcolépticos.

- 45 La presente invención se refiere también a los granulados de la invención como se han definido anteriormente, para su utilización para el abandono del alcoholismo.

Los granulados según la invención se pueden envasar en recipientes individuales, por ejemplo en bolsitas, barritas, bolsas de papel o frascos, y preferiblemente en ampollas de plástico.

- 5 Los granulados de la presente invención tienen la ventaja de reducir el número de ingestas diarias. Por tanto, dado que los granulados de la invención están altamente dosificados, la cantidad de ácido γ -hidroxibutírico (o una de sus sales) por unidad de ingesta (es decir, por recipiente individual que contiene los granulados, en particular ampolla de plástico) es preferiblemente superior o igual a 500 mg, convenientemente superior o igual a 1 g, y preferiblemente superior o igual a 1,5 g.
- Los granulados según la presente invención pueden ingerirse directamente o dispersarse en una disolución, o mezclarse en un soporte alimentario tal como yogur o compota.
- 10 La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de un granulado como se ha definido anteriormente, caracterizado por que comprende una etapa de aplicación por espolvoreado del ácido gamma-hidroxibutírico o una de sus sales sobre un soporte de partículas sólidas.
- Por tanto, el procedimiento de la invención consiste en mezclar el principio activo ácido γ -hidroxibutírico (o una de sus sales) en forma de polvo en presencia de partículas sólidas como soporte. Por tanto las partículas sólidas del soporte utilizado forman un núcleo sobre el cual se depositan las partículas del principio activo.
- 15 La estructura de los granulados de la invención está, por tanto, relacionada con la implementación de este procedimiento particular que permite la obtención de granulados de estructura núcleo-corteza.
- Realizando pruebas comparativas de preparación de granulados por un procedimiento de granulación directa con diferentes excipientes habitualmente utilizados en la granulación, se ha constatado que los resultados obtenidos con respecto al granulado por sí solo son satisfactorios en cuanto a apariencia, friabilidad y disolución. Sin embargo, los granulados obtenidos por tal procedimiento presentan una superficie específica muy alta que requiere grandes cantidades de polímeros de revestimiento según las técnicas utilizadas convencionalmente.
- 20 Por tanto, los granulados de la presente invención se caracterizan por que presentan una superficie específica reducida. Por otra parte, en apariencia, son relativamente lisos y presentan una forma bastante regular.
- La etapa de espolvoreado mencionada anteriormente del procedimiento para la preparación de los granulados de la invención puede comprender también una etapa de pulverización de una disolución alcohólica o hidroalcohólica o acuosa de un aglutinante.
- 25 Esta etapa de pulverización y la etapa de espolvoreado se realizan preferiblemente simultánea o alternativamente.
- Preferiblemente, la etapa de espolvoreado mencionada anteriormente se realiza de manera concomitante con una etapa de pulverización de un aglutinante en forma de disolución.
- 30 La combinación de estas etapas permite garantizar una buena cohesión del principio activo sobre el núcleo de los granulados.
- Una implementación conveniente del procedimiento de la invención consiste, por tanto, en aplicar el principio activo en forma de polvo al soporte en partículas mencionado anteriormente (o núcleo de los granulados) alternando secuencias de pulverización del aglutinante en forma de disolución.
- 35 El procedimiento de la invención puede comprender también, tras la etapa de espolvoreado, una o varias etapas de revestimiento del granulado, en particular depositando mediante recubrimiento pelicular el o los agentes revestidores en forma de películas sobre el granulado.
- La baja superficie específica de los granulados de la invención permite, por tanto, en caso de revestimiento reducir la cantidad utilizada de agente de revestimiento y por tanto diluir menos el principio activo en dichos granulados revestidos.
- 40 Una realización preferida del procedimiento de la invención consiste en un procedimiento que comprende, tras la etapa de revestimiento, una etapa de mezcla con un lubricante y/o un sabor y/o un edulcorante y/o un colorante, pudiendo éstos prepararse por sí solos en forma de granulados para finalmente mezclarse con los granulados activos.
- 45 Sin embargo, también se pueden añadir lubricantes, sabores, edulcorantes y colorantes antes de la etapa de espolvoreado mencionada anteriormente.
- Si fuese necesario, el procedimiento mencionado anteriormente puede comprender también, antes de la etapa de espolvoreado, una etapa de trituración del principio activo (GHB) en presencia de un diluyente.
- Cuando el procedimiento comprende una etapa de trituración, ésta puede ser seguida por una etapa de adición de lubricantes, sabores, edulcorantes y colorantes.
- 50 Por tanto, según una realización preferida, el procedimiento para preparar los granulados de la invención comprende las etapas siguientes:

-- una etapa de aplicación, por espolvoreado, de ácido γ -hidroxibutírico (o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables), mezclado con al menos un diluyente, sobre un soporte sólido en partículas, combinada con una etapa de pulverización de una disolución alcohólica o hidroalcohólica de un aglutinante, para obtener un granulado, estando dicho granulado constituido por un núcleo correspondiente al soporte mencionado anteriormente sobre el cual se depositan partículas del principio activo;

5

-- una o varias etapas de revestimiento del granulado obtenido en la etapa precedente, mediante depósito por recubrimiento pelicular de las películas revestidoras, para obtener un granulado revestido; y

-- una etapa opcional de mezcla con un lubricante y/o un sabor y/o un edulcorante y/o un colorante, en forma de granulado o no.

10 Ejemplos

Ejemplo 1 – Descripción detallada de una realización preferida para preparar granulados

Los ingredientes se pesan uno por uno, después el principio activo se introduce en un mezclador cúbico. La cantidad de diluyente se pesa a su vez (manitol 160) y se introduce en el mezclador. Después se pone en funcionamiento el mezclador. La mezcla obtenida (A) es satisfactoria después de 10 minutos.

15 Después la mezcla se introduce en un molino Forplex FLO y la mezcla completa se muele para reducir la granulometría del conjunto (principio activo + diluyente). Esto permite aumentar la diferencia de tamaño de las partículas de manitol (soporte) (aproximadamente 300 μ) y de la mezcla molida (inferior a 100 μ y preferiblemente de 25 μ).

20 La etapa siguiente del procedimiento es una etapa de espolvoreado utilizando como material una turbina convencional.

Por tanto, el manitol que sirve de soporte se introduce en un tanque, luego se pone en rotación (alrededor de 20 revoluciones por minuto) y la mezcla A se deposita por espolvoreado secuencial sobre el manitol soporte, alternativamente con fases de pulverización de la disolución aglutinante (PVP/HPMC/OH/H₂O).

Esta etapa se realiza de manera secuencial para permitir la evaporación y secado de los granulados.

25 Al final de la etapa de espolvoreado, se realiza una fase de secado para hacer circular sobre la masa de granulados aire caliente a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 14 horas.

Al final de la etapa de secado, el producto se tamiza para seleccionar las partículas obtenidas. La mezcla se devuelve después al tanque.

30 La etapa siguiente es la etapa de revestimiento. Las disoluciones (o suspensiones) que contienen los agentes de revestimiento se colocan sucesivamente en un tanque de baja presión con agitación. La masa de granulados obtenida se coloca entonces en el tanque de un lecho de aire fluidificado y las disoluciones de revestimiento se pulverizan entonces sucesivamente de manera continua sobre los granulados. También se pueden realizar etapas de secado/revestimiento.

35 Para la etapa de revestimiento se utiliza preferiblemente un aparato de tipo lecho de aire fluidificado (o tecnología relacionada) por su gran eficacia en términos de evaporación, lo que permite reducir considerablemente los tiempos de revestimiento.

También puede ser necesario realizar diferentes tipos de revestimiento teniendo cada uno un papel particular, a saber: consolidación, realización de una capa hidrófoba, coloración, generación de amargor, modificación de la liberación del principio activo...

40 Después, se pueden añadir a los granulados, en un mezclador, los aditivos tales como edulcorantes, lubricantes, sabores y colorantes en forma de granulados o no.

La última etapa consiste en distribuir los granulados en las bolsitas individuales de envasado tales como ampollas de plástico o bolsitas.

Las tablas a continuación describen ejemplos de granulados obtenidos en el marco de la presente invención.

45 Ejemplos 2 a 6 – Preparación de granulados según la invención

ES 2 749 803 T3

FORMULA N° 1		
Nombre	Función	Fórmulas
		Centesimal (%)
GHB	Principio activo	48,6
Eudragit® L100	Aglutinante	3,12
Sacarosa	Núcleo (soporte)	20,77
Aspartamo	Edulcorante	0,15
Goma laca	Revestimiento	19,23
Neusilin® (Seppic)	Diluyente	4,22
Talco	Lubricante	3,85
Colorante	Colorante	0,06
TOTAL		100,00

FORMULA N° 2		
Nombre	Función	Fórmulas
		Centesimal (%)
GHB	Principio activo	34,57
PVP	Aglutinante	5,00
Gelucire (Gattefossé)	Diluyente	10,00
Neusilin® (Seppic)	Soporte	21,79
Hipromelosa	Pre-revestimiento	2,00
Eudragit® L30D	Revestimiento	21,89
Citrato de trietilo	Plastificante	2,19
Talco	Lubricante	2,50
Colorante	Colorante	0,06
TOTAL		100,00

FORMULA N° 3		
Nombre	Función	Fórmulas
		Centesimal (%)
GHB	Principio activo	45,09
PVP	Aglutinante	4,51
Carbonato cálcico	Soporte/tampón	10,48
Manitol	Soporte (núcleo)	11,27
Hipromelosa	Pre-revestimiento	2,00
Ftalato de hipromelosa	Revestimiento	21,89
Citrato de trietilo	Plastificante	2,19
Talco	Lubricante	2,50
Colorante	Colorante	0,06
TOTAL		100,00

ES 2 749 803 T3

FORMULA N° 4		
Nombre	Función	Fórmulas
		Centesimal (%)
GHB	Principio activo	48,6
EUD L100	Aglutinante	2,9
sacarosa	Soporte (núcleo)	20,83
Neusilin® (Seppic)	diluyente	4,37
Eudragit® L100	Revestimiento	18,35
Citrato de trietilo	Plastificante	1,9
Talco	Lubricante	2,3
Colorante	Colorante	0,75
TOTAL		100,00

FORMULA N° 5		
Nombre	Función	Fórmulas
		Centesimal (%)
GHB	Principio activo	46,33
GLDB (goma laca)	Aglutinante	4,55
Manitol	Núcleo (soporte)	19,85
Neusilin® (Seppic)	Diluyente	4,17
HP55® (ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa)	Revestimiento	19,19
Citrato de trietilo	Plastificante	1,92
Aspartamo	Edulcorante	1,2
Talco	Lubricante	1,34
Verde sepisperse	Colorante	0,5
TOTAL		100,00

REIVINDICACIONES

- 5 1. Granulado de ácido gamma-hidroxibutírico o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado por que está constituido por un núcleo sólido y una corteza depositada alrededor de dicho núcleo, estando comprendido dicho ácido gamma-hidroxibutírico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en dicha corteza en presencia de un aglutinante, y por que:
- dicho núcleo se selecciona del grupo que consiste en polioles tales como manitol, sorbitol, maltitol o xilitol, lactosa, fosfato dicálcico, carbonatos tales como carbonato cálcico, potásico, magnésico o sódico, gluconatos, silicatos, cristales de azúcar, sacarosa, almidón, sílice coloidal, y aluminosilicato de magnesio;
 - 10 - dicho aglutinante se selecciona del grupo que consiste en almidón, sacarosa, goma arábiga, poli(vinilpirrolidona), hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca, hidroxipropilcelulosa, celulosa, polioles, alginatos, aluminosilicato de magnesio, glicéridos poliglicolizados o macroglicéridos, en particular macroglicéridos de estearoilo;
 - el ácido gamma-hidroxibutírico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables representa al menos 35% en peso con respecto al peso total de dicho granulado.
- 15 2. Granulado según la reivindicación 1, caracterizado por que está revestido por un agente de revestimiento seleccionado del grupo que consiste en goma laca, poli(vinilpirrolidona), poli(etilenglicol), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, sacarosa, alginato, glicéridos de ácidos grasos y polímeros metacrílicos.
3. Granulado según la reivindicación 2, caracterizado por que comprende además un lubricante y/o un sabor y/o un edulcorante y/o un colorante.
4. Composición farmacéutica, que comprende granulados según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 20 5. Granulado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su utilización para el tratamiento de catalepsia en pacientes narcolépticos, o para su utilización para el abandono del alcoholismo.
- 25 6. Procedimiento para preparar un granulado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que comprende una etapa de aplicación, por espolvoreado, del ácido gamma-hidroxibutírico o de una de sus sales sobre un soporte sólido en partículas, comprendiendo dicha etapa de espolvoreado la pulverización de una disolución acuosa, alcohólica o hidroalcohólica de un aglutinante.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por que comprende, tras la etapa de espolvoreado, una etapa de revestimiento del granulado, en particular depositando por recubrimiento pelicular el agente revestidor en forma de película sobre el granulado, seguida en caso necesario por una etapa de mezcla con un lubricante y/o un sabor y/o un edulcorante y/o un colorante.

30