

# "GRANULATO DI ACIDO GAMMA-IDROSSIBUTIRRICO"

(EP 2349217)

## RIASSUNTO

La presente invenzione riguarda un granulato di acido gamma-idrossibutirrico o di uno dei suoi sali farmaceuticamente accettabili, caratterizzato dal fatto di comprendere un nucleo solido su cui è supportato l'acido gamma-idrossibutirrico o uno dei suoi sali.

## DESCRIZIONE

La presente invenzione ha come oggetto una nuova composizione a base di acido gamma-idrossibutirrico o di uno dei suoi sali farmaceuticamente accettabili, nonché il procedimento di preparazione della composizione menzionata sopra.

L'acido  $\gamma$ -idrossibutirrico (o GHB) è considerato

un neuromodulatore o neurotrasmettitore endogeno presente nel cervello umano. Si tratta di un metabolita dell'acido  $\gamma$ -amminobutirrico (GABA).

Pertanto, il farmaco Xyrem<sup>®</sup> comprendente come principio attivo un sale di sodio di GHB, ossia l'idrossibutirrato di sodio (o oxibato di sodio; Na-GHB) è utilizzato per il trattamento della narcolessia nei pazienti adulti che presentano catalessi.

GHB è anche utilizzato come anestetico.

Esso presenta anche un effetto mimetico dell'alcol sul sistema nervoso centrale. Pertanto, studi clinici hanno già mostrato l'efficacia di GHB nel trattamento della dipendenza da alcol.

Il documento EP0635265A descrive la preparazione di composizioni farmaceutiche somministrabili per via orale comprendenti un nucleo solido (sotto forma di granulato o di compressa) contenente acido gamma-idrossibutirrico disperso in una matrice di tipo cellulosico (tra le altre cose idrossipropilmetilcellulosa) e un film protettivo (tra le altre cose un polimero metacrilico di tipo eudragit) che riveste il nucleo. Il documento US2006/210630A1 descrive la preparazione di pastiglie comprendenti un nucleo contenente NaGHB, cellulosa

microcristallina (Avicel) e talco (un derivato di silice) che è rivestito con un agente enterico di tipo polimero metacrilico (Eudragit). Il documento US2007/270491A1 descrive composizioni farmaceutiche acquose a base di gamma-idrossibutirrato di sodio. L'uso di composizioni a base di GHB nel trattamento della catalessi o per la disintossicazione dall'alcolismo è menzionato nel paragrafo [0003]. Il documento EP0344704A descrive la preparazione di una bustina effervescente comprendente acido gamma-idrossibutirrico, saccarosio e agenti edulcorante/colorante (si veda l'esempio 4) e di una compressa effervescente comprendente acido gamma-idrossibutirrico, bicarbonato di sodio, cellulosa microcristallina, gesilite. Queste composizioni orali solide sono utili per la disintossicazione dall'alcolismo. Il documento WO93/00083A descrive composizioni farmaceutiche a base di acido gamma-idrossibutirrico.

Tuttavia, l'inconveniente principale di GHB in termini di efficacia è legato al suo profilo farmacocinetico. In effetti, GHB presenta un'emivita breve, un picco di concentrazione nel plasma elevato, un'eliminazione rapida e una biodisponibilità variabile (ridotta) in funzione dell'alimentazione.

Ad esempio, è noto che l'idrossibutirrato di sodio viene assorbito molto rapidamente dall'apparato gastroenterico con un picco massimo di circa 30-45 minuti dopo la sua somministrazione e che presenta un'emivita di circa 20-25 minuti. Inoltre, la sua eliminazione è molto rapida (in 4-5 ore circa).

Questo profilo farmacocinetico implica quindi la somministrazione di una dose giornaliera elevata da 4 a 9 g, assunzioni ripetute ogni 3-4 ore e in particolare durante la notte per i pazienti narcolettici, il che determina come conseguenza un'efficacia limitata dovuta alle forti variazioni di concentrazione nel plasma nonché un rischio di intolleranza dovuto a queste stesse variazioni.

Le forme galeniche esistenti non consentono di migliorare questo profilo.

Ad esempio, le soluzioni orali sono vincolanti in termini di osservanza e possono generare problemi di stabilità e di conservazione. Inoltre, dato che il GHB è instabile in mezzo acido, non è possibile escludere la possibile degradazione in ambiente gastrico del GHB e quindi una diminuzione della biodisponibilità.

La presente invenzione ha lo scopo di fornire una nuova forma galenica a base di acido gamma-

idrossibutirrico o di uno dei suoi sali (in particolare sodio) che consenta di ovviare agli inconvenienti menzionati sopra.

Pertanto, la presente invenzione ha lo scopo di fornire una nuova forma galenica a base di acido gamma-idrossibutirrico o di uno dei suoi sali che consenta di ridurre la dose giornaliera e il numero di assunzioni quotidiane, aumentando l'emivita apparente e la biodisponibilità del principio attivo.

Pertanto, la presente invenzione ha lo scopo di fornire una nuova forma galenica a base di acido gamma-idrossibutirrico o di uno dei suoi sali che consenta di diminuire o eliminare gli effetti collaterali riducendo le concentrazioni nel plasma utilizzate.

Pertanto, la presente invenzione ha lo scopo di fornire una nuova forma galenica a base di acido gamma-idrossibutirrico o di uno dei suoi sali che consenta di migliorare il confort del paziente e la compliance al trattamento riducendo il numero di assunzioni giornaliere, in particolare evitando le assunzioni notturne.

Pertanto la presente invenzione ha lo scopo di fornire una nuova forma galenica a base di acido gamma-idrossibutirrico o di uno dei suoi sali che

consenta di migliorare la sicurezza del prodotto con una forma galenica stabile ed evitando o riducendo l'uso deviato dello stesso.

La presente invenzione riguarda un granulato di acido gamma-idrossibutirrico o di uno dei suoi sali farmaceuticamente accettabili, caratterizzato dal fatto di comprendere un nucleo solido su cui è supportato l'acido gamma-idrossibutirrico o uno dei suoi sali come definito nelle rivendicazioni da 1 a 3.

L'invenzione è definita dall'oggetto delle rivendicazioni da 1 a 7.

Preferibilmente, il principio attivo utilizzato è sotto forma di sale, e più in particolare sotto forma di sale di sodio (sale di sodio dell'acido 4-idrossibutirrico o oxibato di sodio).

L'espressione "granulato" indica una preparazione costituita da grani solidi secchi, che formano ciascuno un aggregato di particelle di polvere di solidità sufficiente a consentire diverse manipolazioni.

Generalmente, i granulati si presentano sotto forma di piccoli grani di forma irregolare e angolosa. Tuttavia, i granulati secondo la presente invenzione presentano la particolarità di presentare

una forma alquanto regolare, omogenea e quasi sferica.

Dal punto di vista fisico, i granulati sono aggregati di particelle di diverse polveri cristallizzate o amorfe.

I granulati della presente invenzione sono destinati a una somministrazione per via orale e più in particolare a essere ingeriti come tali.

I granulati della presente invenzione presentano una struttura caratteristica di tipo nucleo-guscio, il nucleo non essendo della stessa natura dei principi attivi che formano il guscio.

Secondo una forma di realizzazione particolare, il nucleo dei granulati può tuttavia comprendere particelle di acido  $\gamma$ -idrossibutirrico o di uno dei suoi sali.

Pertanto, questi granulati presentano una struttura multistrato. Infatti, il principio attivo (acido  $\gamma$ -idrossibutirrico o uno dei suoi sali) è depositato sul nucleo e quindi forma uno strato (o guscio) depositato intorno a questo nucleo (o supporto).

Ciascuno dei documenti US6436438B1, FR2790668A1 e W000/69414A2 descrive la preparazione di granulati comprendenti un nucleo inattivo intorno al quale è

depositato il principio attivo.

Il nucleo dei granulati può anche essere considerato come un supporto su cui si fissano le particelle del principio attivo.

Il nucleo è costituito da particelle solide e il principio attivo supportato da detto nucleo è anch'esso in forma solida.

La presente invenzione si basa quindi sulla messa a punto di una nuova forma orale multiparticellare.

Pertanto, l'originalità della forma presentata qui consiste in un granulato destinato alla via orale, che consente la somministrazione di acido  $\gamma$ -idrossibutirrico o di uno dei suoi sali in dosi sufficientemente elevate da richiedere soltanto una o due somministrazioni al giorno, il granulato dell'invenzione essendo fortemente concentrato in principio attivo.

I granulati della presente invenzione presentano il vantaggio di consentire una diminuzione, per il paziente, del numero di assunzioni giornaliere.

Secondo una forma di realizzazione preferita, il nucleo dei granulati dell'invenzione è costituito da particelle di un composto scelto nel gruppo costituito da polioli quali mannitolo, sorbitolo,

maltitolo o xilitolo, lattosio, fosfato bicalcico, carbonati quali carbonato di calcio, di potassio, di magnesio o di sodio, gluconati, silicati, in particolare amminosilicato di magnesio (Neusilin®), cristalli di zucchero, saccarosio, derivati della silice e derivati dell'amido.

Secondo una forma di realizzazione particolarmente preferita, il nucleo dei granulati dell'invenzione è costituito da mannitolo. Preferibilmente, il nucleo dei granulati non è costituito da nuclei neutri.

Preferibilmente, la presente invenzione riguarda quindi granulati comprendenti l'acido  $\gamma$ -idrossibutirrico (o uno dei suoi sali) depositato su un nucleo costituito da particelle di mannitolo.

Secondo una forma di realizzazione particolarmente vantaggiosa, il nucleo dei granulati secondo la presente invenzione non comprende alcun composto cellulosico.

I granulati menzionati sopra comprendono anche un legante.

La funzione del legante è legare tra loro le particelle, vale a dire perfezionare la coesione del granulato. Pertanto, i leganti consentono di garantire una buona coesione del principio attivo e

del nucleo nei granulati.

Pertanto, i leganti si trovano, come il principio attivo, depositati intorno al nucleo dei granulati.

Come leganti, è possibile citare la maggior parte degli eccipienti idrofili che forniscono soluzioni viscosi: gomma arabica e gomma adragante, metilcellulosa e carbossimetilcellulosa, gelatina, amidi, maltodestrine, PEG 4000 e 6000 in soluzione alcolica, polividone in soluzione acquosa o alcolica, e anche soluzioni di saccarosio, di glucosio o di sorbitolo.

I leganti dei granulati dell'invenzione sono preferibilmente scelti nel gruppo costituito da amido, saccarosio, gomma arabica, polivinilpirrolidone (PVP o polividone), idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), gommalacca, idrossipropilcellulosa (HPC), cellulosa, polioli o alginati, gliceridi poliglicosilati (Gelucire®) o macrogolgliceridi, in particolare macrogolgliceridi di stearoile, anche derivati acrilici, nonché miscele di questi.

Tra i polioli, è possibile citare in particolare mannitolo, sorbitolo, maltitolo o xilitolo.

Secondo una forma di realizzazione particolare,

i leganti utilizzati nei granulati della presente invenzione non sono composti cellulosici. Essi sono quindi preferibilmente scelti nel gruppo costituito da polivinilpirrolidone, gommalacca, polioli o alginati, gliceridi poliglicosilati (Gelucire) o macrogolgliceridi, in particolare macrogolgliceridi di stearoile, nonché miscele di questi.

È possibile utilizzare un legante scelto nei gruppi citati sopra per proprietà particolari; ad esempio può essere utile utilizzare come legante eccipienti pH-dipendenti quali EUDRAGIT® L100 o gommalacca. È possibile anche scegliere di utilizzare preferibilmente gliceridi poliglicosilati (Gelucire®) per il loro carattere idrofobo.

Secondo una forma di realizzazione preferita, i granulati dell'invenzione sono rivestiti.

I granulati rivestiti sono costituiti da grani rivestiti con uno o più strati di miscele di diversi eccipienti.

Pertanto, i granulati rivestiti preferiti secondo la presente invenzione comprendono il principio attivo depositato su un nucleo costituito da particelle di mannitolo, nonché uno strato aggiuntivo costituito dall'agente di rivestimento.

Secondo una forma di realizzazione preferita, i

granulati dell'invenzione presentano una struttura multistrato e sono costituiti da un nucleo, preferibilmente a base di mannitolo, su cui sono depositati il principio attivo (GHB) e il legante, a loro volta rivestiti con uno o più strati di agente/i di rivestimento.

I granulati dell'invenzione sono preferibilmente rivestiti da un agente di rivestimento scelto nel gruppo costituito dalla gommalacca, polivinilpirrolidone, polietilen glicole (PEG), derivati cellulosici quali HPMC o HPC, saccarosio, alginato, gliceridi di acidi grassi e polimeri metacrilici.

Secondo una forma di realizzazione particolarmente preferita, i granulati dell'invenzione sono rivestiti da gommalacca.

I granulati dell'invenzione possono anche essere rivestiti da un film di rivestimento in cui sono aggiunti uno o più eccipienti quali lubrificanti, coloranti, edulcoranti, plastificanti o agenti antiaderenti.

I granulati dell'invenzione possono anche comprendere un rivestimento enterico per una protezione gastrica. Tali granulati sono quindi gastroresistenti.

Tale rivestimento è ottenuto con agenti di rivestimento in particolare costituito da HPMCP (idrossipropilmetilcellulosaftalato - ipromellosa ftalato) o polimeri metacrilici, in particolare Eudragit® L, o gommalacca.

La presenza di questo rivestimento enterico può influire sulla biodisponibilità del principio attivo (GHB o Na-GHB), in particolare evitando la sua degradazione in mezzo acido.

I granulati dell'invenzione possono anche comprendere un rivestimento per il rilascio prolungato.

Tali granulati consentono un rilascio modificato o ritardato dei principi attivi (granulati a rilascio modificato).

Tale rivestimento è ottenuto con agenti di rivestimento in particolare costituiti da copolimeri di metacrilati e acrilati Eudragit® S100, gommalacca, derivati della cellulosa, in particolare etilcellulosa, e derivati acrilici.

La presenza di questo rivestimento per il rilascio modificato influenza in particolare l'emivita apparente del principio attivo (in particolare GHB o Na-GHB).

I granulati secondo la presente invenzione

possono anche comprendere un lubrificante e/o un aroma e/o un edulcorante e/o un colorante.

Tra i lubrificanti utilizzati nell'ambito della presente invenzione, è possibile in particolare citare il talco, lo stearato di magnesio, i derivati di silice (in particolare Aerosil®) o le cere.

Tra gli aromi utilizzati nell'ambito della presente invenzione, è possibile citare gli aromi tradizionalmente utilizzati negli additivi alimentari.

Gli edulcoranti utilizzati nell'ambito della presente invenzione sono in particolare quelli elencati nella direttiva 94/35/CE del 30 giugno 1994 riguardante gli edulcoranti destinati all'impiego nei prodotti alimentari (modificata dalla direttiva 2006/25/CE del 5 luglio 2006). Pertanto, è possibile in particolare citare l'aspartame E 951, il sorbitolo E 420, il mannitolo E 421, l'acesulfame-K E 950 o la saccarina E 954.

I coloranti utilizzati nell'ambito della presente invenzione sono in particolare quelli elencati nella direttiva 95/45/CE del 26 luglio 1995 riguardante i coloranti che possono essere impiegati nei prodotti alimentari (modificata dalla direttiva 2006/33/CE del 20 marzo 2006). Pertanto, è possibile

in particolare citare i coloranti da E 100 a E 180.

Per evitare un'assunzione involontaria di GHB nell'ambito di usi deviati, è particolarmente interessante incorporare nei granulati dell'invenzione un colorante che viene rilasciato se detto granulato è dissolto o macinato.

È possibile utilizzare anche nella formulazione del granulato eccipienti insolubili per prevenire la solubilizzazione totale del granulato per uso deviato e malintenzionato.

I granulati dell'invenzione possono anche contenere uno o più plastificanti quali quelli tradizionalmente utilizzati dall'esperto nel ramo.

Preferibilmente, un granulato secondo la presente invenzione comprende almeno il 35% in peso di acido gamma-idrossibutirrico o di uno dei suoi sali, e preferibilmente almeno il 45% in peso di acido gamma-idrossibutirrico o di uno dei suoi sali.

Secondo un'altra forma di realizzazione preferita, i granulati della presente invenzione comprendono dal 35% al 65% in peso di acido gamma-idrossibutirrico o di uno dei suoi sali.

Peraltro, preferibilmente, il nucleo di un granulato dell'invenzione rappresenta dal 20% all'80% e preferibilmente dal 30% al 55%, o anche dal 35% al

55% in peso rispetto al peso totale di detto granulato.

I granulati dell'invenzione comprendono preferibilmente dallo 0 al 10%, e preferibilmente dal 4 all'8% in peso di legante.

I granulati dell'invenzione comprendono preferibilmente dal 10% al 45% e preferibilmente dal 20% al 30% in peso di agente di rivestimento.

I granulati dell'invenzione comprendono preferibilmente meno del 3% in peso di aroma.

I granulati dell'invenzione comprendono preferibilmente meno del 2% in peso di colorante.

I granulati dell'invenzione comprendono preferibilmente meno dell'1,5% in peso di edulcorante.

I granulati dell'invenzione comprendono preferibilmente meno del 4% in peso di lubrificante.

I granulati dell'invenzione possono anche comprendere un plastificante, in particolare trietilcitrato, in una quantità inferiore al 3% in peso.

La presente invenzione riguarda anche una composizione farmaceutica, comprendente granulati quali definiti sopra.

La presente invenzione riguarda anche i

granulati dell'invenzione quali definiti sopra, per il loro uso per il trattamento della catalessi nei pazienti narcolettici.

La presente invenzione riguarda anche i granulati dell'invenzione, quali definiti sopra, per il loro uso per la disintossicazione dall'alcolismo.

I granulati secondo l'invenzione possono essere confezionati in singoli recipienti, ad esempio in bustine, stick, buste in carta o flaconi e preferibilmente fiale in plastica.

I granulati della presente invenzione presentano il vantaggio di ridurre il numero di assunzioni giornaliere. Pertanto, dato che i granulati dell'invenzione hanno dosi elevate, la quantità di acido  $\gamma$ -idrossibutirrico (o uno dei suoi sali) per unità di assunzione (vale a dire per singolo recipiente contenente i granulati, in particolare fiala in plastica) è preferibilmente superiore o uguale a 500 mg, vantaggiosamente superiore o uguale a 1 g, e preferibilmente superiore o uguale a 1,5 g.

I granulati secondo la presente invenzione possono essere ingeriti direttamente oppure essere dispersi in una soluzione o miscelati in un supporto alimentare come uno yogurt o una composta.

La presente invenzione riguarda anche un

procedimento di preparazione di un granulato quale definito sopra, caratterizzato dal fatto di comprendere una fase di applicazione mediante polverizzazione dell'acido gamma-idrossibutirrico o di uno dei suoi sali su un supporto particellare solido.

Il procedimento dell'invenzione consiste quindi nel miscelare il principio attivo acido  $\gamma$ -idrossibutirrico (o uno dei suoi sali) sotto forma di polvere in presenza di particelle solide come supporto. Pertanto, le particelle solide del supporto utilizzato formano un nucleo su cui si depositano le particelle del principio attivo.

La struttura dei granulati dell'invenzione è quindi legata alla realizzazione di questo procedimento particolare che consente di ottenere granulati di struttura nucleo-guscio.

Effettuando saggi comparativi di preparazione di granulati mediante un procedimento di granulazione diretta con diversi eccipienti normalmente utilizzati in granulazione, è stato constatato che i risultati ottenuti riguardanti il granulato stesso sono soddisfacenti in termini di aspetto, friabilità e dissoluzione. Tuttavia, i granulati ottenuti mediante tale procedimento presentano una superficie specifica

molto elevata che richiede quantità elevate di polimeri di rivestimento secondo le tecniche tradizionalmente utilizzate.

Pertanto, i granulati della presente invenzione sono caratterizzati dal fatto di presentare una superficie specifica ridotta. Peraltro, in termini di aspetto, essi sono relativamente lisci e presentano una forma alquanto regolare.

La fase di polverizzazione menzionata sopra del procedimento per la preparazione dei granulati dell'invenzione può anche comprendere una fase di nebulizzazione di una soluzione alcolica o idroalcolica o acquosa di un legante.

Questa fase di nebulizzazione e la fase di polverizzazione sono preferibilmente effettuate contemporaneamente o in modo alternato.

Preferibilmente, la fase di polverizzazione menzionata sopra è effettuata in modo concomitante a una fase di nebulizzazione di un legante sotto forma di soluzione.

La combinazione di queste fasi consente di garantire una buona coesione del principio attivo sul nucleo dei granulati.

Una realizzazione vantaggiosa del procedimento dell'invenzione consiste pertanto nell'applicare il

principio attivo sotto forma di polvere sul supporto particellare menzionato sopra (o nucleo dei granulati) alternando sequenze di nebulizzazione del legante sotto forma di soluzione.

Il procedimento dell'invenzione può anche comprendere, dopo la fase di polverizzazione, una o più fasi di rivestimento del granulato, in particolare depositando mediante applicazione l'agente o gli agenti di rivestimento sotto forma di film sul granulato.

La ridotta superficie specifica dei granulati dell'invenzione consente pertanto, in caso di rivestimento, di ridurre la quantità utilizzata di agente di rivestimento e quindi di diluire meno il principio attivo in detti granulati rivestiti.

Una forma di realizzazione preferita del procedimento dell'invenzione consiste in un procedimento comprendente, dopo la fase di rivestimento, una fase di miscela con un lubrificante e/o un aroma e/o un edulcorante e/o un colorante, questi potendo essere a loro volta preparati sotto forma di granulati per essere infine miscelati ai granulati attivi.

Tuttavia, i lubrificanti, gli aromi, gli edulcoranti e i coloranti possono essere aggiunti

anche prima della fase di polverizzazione menzionata sopra.

Se necessario, il procedimento menzionato sopra può anche comprendere, prima della fase di polverizzazione, una fase di macinazione del principio attivo (GHB) in presenza di un diluente.

Quando il procedimento comprende una fase di macinazione, questa può essere seguita da una fase di addizione di lubrificanti, aromi, edulcoranti e coloranti.

Pertanto, secondo una forma di realizzazione preferita, il procedimento di preparazione dei granulati dell'invenzione comprende le seguenti fasi:

- una fase di applicazione mediante polverizzazione di acido  $\gamma$ -idrossibutirrico (o di uno dei suoi sali farmaceuticamente accettabili), miscelato con almeno un diluente, su un supporto particellare solido, combinata con una fase di nebulizzazione di una soluzione alcolica o idroalcolica di un legante, per ottenere un granulato, detto granulato essendo costituito da un nucleo corrispondente al supporto menzionato sopra su cui sono depositate le particelle del principio attivo;

- una o più fasi di rivestimento del granulato

ottenuto nella fase precedente, mediante deposito per applicazione dei film di rivestimento, per ottenere un granulato rivestito; e

- una fase facoltativa di miscela con un lubrificante e/o un aroma e/o un edulcorante e/o un colorante, sotto forma di granulato o meno.

### **ESEMPI**

#### **Esempio 1 - Descrizione dettagliata di una forma di realizzazione preferita di preparazione di granulati**

Gli ingredienti sono pesati uno alla volta, successivamente il principio attivo è introdotto in un miscelatore cubico. La quantità di diluente è a sua volta pesata (mannitolo 160) e introdotta nel miscelatore. Successivamente, il miscelatore è messo in funzione. La miscela ottenuta (A) è soddisfacente dopo 10 minuti.

Successivamente, la miscela è introdotta in un mulino Forplex FLO e tutta la miscela è macinata in modo da ridurre la granulometria dell'insieme (principio attivo + diluente). Ciò consente di aumentare la differenza di dimensioni delle particelle di mannitolo (supporto) (circa 300  $\mu$ ) e della miscela macinata (inferiore a 100  $\mu$  e preferibilmente di 25  $\mu$ ).

La fase successiva del procedimento è una fase di polverizzazione che utilizza come apparecchiatura una turbina tradizionale.

Pertanto, il mannitolo che funge da supporto è introdotto in una vasca, quest'ultima è allora messa in rotazione (circa 20 giri/min) e la miscela A è depositata mediante polverizzazione sequenziale sul mannitolo di supporto, in modo alternato con fasi di nebulizzazione della soluzione legante (PVP/HPMC/OH/H<sub>2</sub>O).

Questa fase è effettuata in modo sequenziale per consentire l'evaporazione e l'essiccazione dei granulati.

Al termine della fase di polverizzazione, una fase di essiccazione è effettuata per far circolare sulla massa di granulati aria calda a circa 40°C per circa 14 ore.

Al termine della fase di essiccazione, il prodotto è vagliato in modo da selezionare le particelle ottenute. La miscela è in seguito ricollocata nella vasca.

La fase successiva è la fase di rivestimento. Le soluzioni (o sospensioni) contenenti gli agenti di rivestimento sono collocate in successione in una vasca a bassa pressione sotto agitazione. La massa di

granulati ottenuta è allora collocata nella vasca di un letto d'aria fluidizzato e le soluzioni di rivestimento sono allora nebulizzate in successione in modo continuo sui granulati. È possibile anche realizzare fasi di essiccazione/rivestimento.

Per la fase di rivestimento, si utilizza preferibilmente un apparecchio tipo letto d'aria fluidizzato (o tecnologia simile) per la loro grande efficacia in termini di evaporazione, il che consente di ridurre considerevolmente i tempi di rivestimento.

È possibile anche essere portati a realizzare diversi tipi di rivestimento aventi ciascuno una funzione particolare, ossia: consolidamento, realizzazione di uno strato idrofobo, colorazione, addizione di un agente amaricante, modifica del rilascio del principio attivo...

In seguito, è possibile aggiungere ai granulati, in un miscelatore, gli additivi quali gli edulcoranti, i lubrificanti, gli aromi e i coloranti sotto forma di granulati o meno.

L'ultima fase consiste nel ripartire i granulati nelle singole bustine di confezionamento quali fiale in plastica o bustine.

Le tabelle che seguono descrivono esempi di granulati ottenuti nell'ambito della presente

invenzione.

**Esempi da 2 a 6 - Preparazione di granulati**

**secondo l'invenzione**

<b>FORMULA N° 1</b>		
Denominazione	Funzione	Formule
		Centesimale (%)
GHB	Principio attivo	48,6
Eudragit® L100	Legante	3,12
Saccarosio	Nucleo (supporto)	20,77
Aspartame	Edulcorante	0,15
Gommalacca	Rivestimento	19,23
Neusilin® (Seppic)	Diluente	4,22
Talco	Lubrificante	3,85
Colorante	Colorante	0,6
TOTALE		100,00

<b>FORMULA N° 2</b>		
Denominazione	Funzione	Formule
		Centesimale (%)
GHB	Principio attivo	34,57
PVP	Legante	5,00
Gélucire (Gattefossé)	Diluente	10,00

Neusilin® (Seppic)	Supporto	21,79
Ipromellosa	Pre-rivestimento	2,00
Eudragit® L30D	Rivestimento	21,89
Trietilcitrato	Plastificante	2,19
Talco	Lubrificante	2,50
Colorante	Colorante	0,06
TOTALE		100,00

<b>FORMULA N° 3</b>		
Denominazione	Funzione	Formule
		Centesimale (%)
GHB	Principio attivo	45,09
PVP	Legante	4,51
Carbonato di calcio	Supporto/tampone	10,48
Mannitolo	Supporto (nucleo)	11,27
Ipromellosa	Pre-rivestimento	2,00
Ipromellosa ftalato	Rivestimento	21,89
Trietilcitrato	Plastificante	2,19
Talco	Lubrificante	2,50
Colorante	Colorante	0,06
TOTALE		100,00

<b>FORMULA N° 4</b>		
Denominazione	Funzione	Formule
		Centesimale (%)
GHB	Principio attivo	48,6
EUD L100	Legante	2,9
saccarosio	Supporto (nucleo)	20,83
Neusilin® (Seppic)	diluente	4,37
Eudragit® L100	Rivestimento	18,35
Trietilcitrato	Plastificante	1,9
Talco	Lubrificante	2,3
Colorante	Colorante	0,75
TOTALE		100,00

<b>FORMULA N 5</b>		
Denominazione	Funzione	Formule
		Centesimale (%)
GHB	Principio attivo	46,33
GLDB (gomma lacca)	Legante	4,55
Mannitolo	Nucleo (supporto)	19,85

Neusilin® (Seppic)	Diluente	4,17
HP55® ftalato di idrossipropil metil cellulosa	Rivestimento	19,19
Trietilcitrato	Plastificante	1,92
Aspartame	Edulcorante	1,2
Talco	Lubrificante	1,34
Sepisperse verde	Colorante	0,5
TOTALE		100,00

## RIVENDICAZIONI

1. Granulato di acido gamma-idrossibutirrico o di uno dei suoi sali farmaceuticamente accettabili, caratterizzato dal fatto di essere costituito da un nucleo solido e da un guscio depositato intorno a detto nucleo, detto acido gamma-idrossibutirrico o uno dei suoi sali farmaceuticamente accettabili essendo compreso in detto guscio in presenza di un legante e dal fatto che:

- detto nucleo è scelto nel gruppo costituito da polioli quali mannitolo, sorbitolo, maltitolo o xilitolo, lattosio, fosfato bicalcico, carbonati quali carbonato di calcio, di potassio, di magnesio o di sodio, gluconati, silicati, cristalli di zucchero, saccarosio, amido, silice colloidale e alluminosilicato di magnesio;

- detto legante è scelto nel gruppo costituito da amido, saccarosio, gomma arabica, polivinilpirrolidone, idrossipropilmetilcellulosa, gommalacca, idrossipropilcellulosa, cellulosa, polioli, alginati, alluminosilicato di magnesio, gliceridi poliglicosilati o macrogolgliceridi, in particolare macrogolgliceridi di stearoile;

- l'acido gamma-idrossibutirrico o uno dei suoi sali farmaceuticamente accettabili rappresentando

almeno il 35% in peso rispetto al peso totale di detto granulato.

2. Granulato secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto di essere rivestito da un agente di rivestimento scelto nel gruppo costituito da gommalacca, polivinilpirrolidone, polietilen glicole, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilcellulosa, etilcellulosa, saccarosio, alginato, gliceridi di acidi grassi e polimeri metacrilici.

3. Granulato secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto di comprendere inoltre un lubrificante e/o un aroma e/o un edulcorante e/o un colorante.

4. Composizione farmaceutica, comprendente granulati secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3.

5. Granulato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, per il suo uso per il trattamento della catalessi nei pazienti narcolettici, o per il suo uso per la disintossicazione dall'alcolismo.

6. Procedimento di preparazione di un granulato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, caratterizzato dal fatto di comprendere una fase di

applicazione mediante polverizzazione dell'acido gamma-idrossibutirrico o di uno dei suoi sali su un supporto particolare solido, detta fase di polverizzazione comprendendo la nebulizzazione di una soluzione acquosa, alcolica o idroalcolica di un legante.

7. Procedimento secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto di comprendere, dopo la fase di polverizzazione, una fase di rivestimento del granulato, in particolare depositando mediante applicazione l'agente di rivestimento sotto forma di film sul granulo, seguita, all'occorrenza, da una fase di miscela con un lubrificante e/o un aroma e/o un edulcorante e/o un colorante.