

GRANULES EFFERVESCENTS D'ACIDE GAMMA-HYDROXYBUTYRIQUE

La présente invention a pour objet des granulés d'acide gamma-hydroxybutyrique, ainsi que des compositions pharmaceutiques les contenant. L'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB ou oxybate de sodium) est un métabolite naturel présent au niveau du cerveau des mammifères ; sa structure chimique est proche du neurotransmetteur acide gamma-aminobutyrique (GABA), d'où son activité sur le système nerveux central.

Ce principe actif a été utilisé comme anesthésiant général et comme hypnotique dans le traitement de l'insomnie. Il est actuellement surtout utilisé dans certains troubles du sommeil, tels que la catalepsie chez les patients narcoleptiques sous le nom commercial Xyrem®, à raison de deux prises nocturnes de soluté. Dans ce cadre, le patient prend une dose initiale au coucher et doit se lever environ quatre heures après pour une deuxième prise nocturne.

Le GHB est très soluble, hygroscopique et fortement alcalin. Les doses thérapeutiques sont très élevées. En effet, dans le traitement de la narcolepsie, les doses utilisées vont de 4,5 g à 9 g de principe actif par jour.

Par ailleurs, le GHB est fréquemment utilisé comme drogue récréative dans différents objectifs : désinhibition, détente, recherche de performances physique ou sexuelle.

L'ensemble de ces caractéristiques démontre l'intérêt de disposer d'une forme à libération prolongée de ce principe actif. De nombreux travaux ont été menés en ce sens. Ainsi, on peut relever dans l'art antérieur différentes formulations orales à libération prolongée sans toutefois qu'aucune n'apporte une réponse complète à l'ensemble de cette problématique complexe.

US 5 594 030 décrit des compositions pharmaceutiques se présentant sous forme de granulés ou comprimés contenant le GHB dans une matrice cellulosique ; ces préparations pharmaceutiques présentent une dissolution sur une durée de 7 à 8 heures.

EP 0 635 265 décrit des compositions pharmaceutiques à libération contrôlée à base de sel d'acide gamma-hydroxybutyrique constituées d'un noyau sous forme de granulés ou comprimés comprenant le principe actif dispersé dans une matrice cellulosique. On obtient ainsi une forme à libération contrôlée à l'aide de diffusion au travers de membranes visant une libération dans le haut du tube digestif du principe actif.

La demande US2006/210630 décrit des compositions pharmaceutiques à libération contrôlée de GHB constituées de particules comprenant le principe actif comme noyau. Ces particules sont ensuite recouvertes d'une couche de protection, celle-ci étant elle-même recouverte d'une seconde couche à libération entérique.

Il est donc connu de l'état de la technique des particules immédiates ou gastroprotégées pouvant être utilisées seules ou en combinaison.

La demande PCT WO 2010/055260 décrit un granulé comprenant un cœur solide sur lequel est supporté GHB, éventuellement du carbonate de calcium, du PVP, d'un colorant, ledit granulé étant enrobé par une couche d'hypromellose puis de l'hypromellose phtalate.

Le granulé décrit dans cette demande permet de réduire la dose journalière et le nombre de prises quotidiennes, en augmentant la demi-vie apparente et la biodisponibilité du principe actif. Par ailleurs, il est doté de moyens qui réduisent les détournements d'utilisation.

Enfin, et c'est là un point essentiel, le cœur solide du dit granulé représente 11,48% en poids par rapport au poids total du granulé.

Il est important de rappeler que la problématique du GHB est complexe et multiple: en effet, le GHB est extrêmement soluble et après administration orale, la biodisponibilité absolue n'est que de 25%. Les temps moyens d'atteinte des taux plasmatiques vont de 30 minutes à 2 heures, l'absorption étant très variable d'un individu à l'autre.

L'élimination se fait essentiellement par métabolisation en dioxyde de carbone avec une demi-vie allant de 30 minutes à une heure. Cependant l'absorption semble être de capacité limitée et régio-spécifique, et plus particulièrement située très haut dans le tube digestif (Palatini et al, European Journal of Clinical Pharmacology, 1993).

L'ensemble des formulations décrites dans l'art antérieur mentionne des formes à libération prolongée et plus particulièrement des formes gastroprotégées, c'est-à-dire pour lesquelles la libération du GHB se fera à la sortie de l'estomac, ceci grâce à l'utilisation de polymère pH-dépendant (dissolution du polymère à pH 5,5 ou 6).

On obtient, dans ce cas et également dans le cas des matrices, au niveau physiologique, un décalage dans le temps de l'absorption du GHB. Ceci n'est toutefois pas complètement satisfaisant car le temps de présence au niveau des sites préférentiels d'absorption reste limité et plus l'effet de libération prolongée est important, moins la concentration effective sanguine est importante.

Ce type de formulation ne convient pas au traitement de pathologies nécessitant la mise à disposition très rapide *in vivo* de GHB telles que notamment la narcolepsie ou le sevrage de l'alcoolisme.

La solution apportée par la présente invention permet de répondre à cette problématique.

Ainsi, la présente invention a pour but de fournir une nouvelle forme galénique à base d'acide gamma-hydroxybutyrique ou d'un de ses sels (notamment sodium) permettant de contourner les inconvénients susmentionnés.

La présente invention a pour but de fournir une nouvelle forme galénique à base d'acide gamma-hydroxybutyrique ou d'un de ses sels permettant d'augmenter le temps de résidence du principe actif dans l'estomac.

La présente invention concerne un granulé comprenant un cœur solide sur lequel est supporté un principe actif, ledit principe actif étant choisi parmi l'acide gamma-hydroxybutyrique ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,

ledit granulé comprenant en outre, supportés sur ledit cœur solide, les composés suivants :

- un ou plusieurs composés susceptibles de générer un dégagement gazeux,
- un ou plusieurs diluants,
- un liant
- une membrane d'enrobage

ledit granulé étant caractérisé en ce que le cœur solide représente de 15% à 50% en poids par rapport au poids total du granulé.

Avantageusement, le granulé selon la présente invention se compose de :

- 15-25% de cœur solide,
- 50-60% de principe actif
- 5-15% de bicarbonate de sodium, générateur de gaz
- 2-18% de Neusilin®, diluant
- 3-10% de gomme laque, liant
- 3-6% de membrane d'enrobage

L'originalité des granulés de l'invention réside dans l'utilisation d'une forme galénique particulière destinée à augmenter le temps de résidence dans l'estomac. En effet, il a été observé que le caractère alcalin du GHB pouvait réagir en milieu stomacal et générer un dégagement gazeux. Cet effet a été combiné avec l'utilisation d'une membrane permettant de moduler la diffusion du principe actif in situ dans l'estomac.

Le caractère alcalin du principe actif a donc été renforcé par l'ajout de sels alcalins mélangés au principe actif et inclus au cœur du granule actif. On obtient alors, en plongeant les granulés ainsi constitués dans un liquide acide, une rémanence des granulés à la surface du liquide. L'utilisation de l'agent alcalin (susceptible de générer un dégagement gazeux) en combinaison avec un enrobage permet alors de moduler la réaction avec ce même milieu et finalement d'assurer un temps de présence prolongé au niveau des sites d'absorption.

La membrane des granulés selon la présente invention permet au principe actif de diffuser lentement puis de réagir avec le milieu stomacal et finalement d'assurer un temps de présence prolongé au niveau des sites d'absorption.

La présente invention concerne donc une forme multiparticulaire de granules ou de granulés. Ces granulés sont constitués d'un cœur solide lui-même constitué ou non d'un support solide, sur lequel est déposé un mélange de principe actif et différents excipients. Ces excipients sont choisis parmi les composés susceptibles de générer un dégagement gazeux (agents alcalins) et parmi les diluants. Le granulé obtenu est ensuite entouré d'une membrane, qui permettra de relâcher progressivement le principe actif et les adjuvants nécessaires au maintien de la forme en surface du bol stomacal. Préférentiellement, la membrane est choisie parmi les excipients d'enrobage indépendants du pH et plus préférentiellement la gomme laque.

La présente invention consiste à fournir des formulations pharmaceutiques comprenant l'utilisation de plusieurs artifices galéniques afin de rendre impossible chacune des techniques rencontrées lors des utilisations détournées. Ces formulations, à base des granulés susmentionnés, se présentent sous forme monolithique (comprimés) ou multiparticulaire. Lesdits granulés de l'invention comportent donc plusieurs couches de composition différente présentant chacune une fonctionnalité particulière.

L'expression "granulé" désigne une préparation constituée de grains solides secs, formant chacun un agrégat de particules de poudre d'une solidité suffisante pour permettre diverses manipulations.

Du point de vue physique, les granulés sont des agrégats de particules de poudres diverses cristallisées ou amorphes.

Les granulés de la présente invention sont notamment destinés à une administration par voie orale, et plus particulièrement à être avalés tels quels.

Les granulés de la présente invention présentent une structure caractéristique de type cœur-écorce, le cœur n'étant pas de même nature que les composés

formant l'écorce.

Ainsi, ces granulés présentent une structure multicouche. En effet, le principe actif est déposé sur le cœur et donc forme une couche (ou écorce) déposée autour de ce cœur (ou support).

5 Le cœur des granulés peut également être considéré comme étant un support sur lequel vont se fixer les particules du principe actif.

Le cœur est constitué de particules solides et le principe actif supporté par ledit cœur est également sous forme solide.

10 La présente invention est donc basée sur la mise au point d'une nouvelle forme orale multiparticulaire.

Les granulés de l'invention présentent une couche de principe actif.

Les granulés de l'invention peuvent également comporter un ou plusieurs agents colorants. Ainsi, on choisit les colorants en fonction de leurs solubilités dans les solvants. Par exemple, on choisit un colorant pour sa solubilité dans l'éthanol et
15 un autre pour sa solubilité dans l'eau. En effet, ces deux solvants sont les solvants habituellement utilisés pour extraire ou solubiliser les principes actifs.

La coloration obtenue permet alors de visualiser les ajouts malveillants dans une boisson, par exemple pour soumission chimique.

20 Les granulés de l'invention peuvent également comporter un ou plusieurs pigments métalliques. La présence de colorants et de pigments métalliques permet également de visualiser une solubilisation éventuelle après broyage de la forme pharmaceutique et par la suite une éventuelle ingestion. De même, en cas de mastication, on observe un phénomène identique.

25 Les colorants et les pigments métalliques peuvent être indifféremment placés dans les différentes couches des granulés de l'invention.

Avantageusement, on effectue un mélange intime du ou des colorants avec le principe actif et on utilise le pigment métallique dans la couche superficielle de la composition, c'est-à-dire celle qui est visible en surface.

30 Les granulés de l'invention comprennent également dans leur structure un ou plusieurs composés susceptibles de générer un dégagement gazeux lorsque la forme médicamenteuse se trouve hydratée.

Parmi les agents colorants des granulés de l'invention, on peut citer notamment les agents colorants solubles dans des solvants aqueux et les agents colorants solubles dans des solvants alcooliques.

35 Parmi les agents colorants solubles dans l'éthanol, on peut notamment citer les colorants suivants : rouge neutre, brillant bleu FDC...

Parmi les agents colorants solubles dans l'eau, on utilise les colorants classiques alimentaires. Les colorants mis en œuvre dans le cadre de la présente invention sont notamment ceux listés dans la directive 95/45/CE du 26 juillet 1995 concernant les colorants pouvant être employés dans les denrées alimentaires (modifiée par la directive 2006/33/CE du 20 mars 2006). Ainsi, on peut notamment citer les colorants E 100 à E 180.

On peut également citer le colorant E131 (bleu patenté) soluble à la fois dans l'eau et dans l'éthanol.

Selon un mode de réalisation particulièrement préféré, les pigments métalliques des granulés de l'invention sont des pigments à base de dioxyde de titane présents à la surface dudit granulé.

De préférence, le cœur solide des granulés selon l'invention est un support insoluble. A titre de support insoluble, on utilise de préférence des polyols, des gommes, des dérivés de la silice, des dérivés de calcium ou de potassium, des composés minéraux tels que les phosphates dicalciques, des phosphates tricalciques et des carbonates de calcium, du saccharose, des dérivés de cellulose, notamment de la cellulose microcristalline, de l'éthylcellulose et de l'hydroxypropylméthylcellulose, de l'amidon, ou des mélanges de ceux-ci.

Les granulés de l'invention comprennent un cœur solide choisi de préférence parmi les supports insolubles dans des solvants aqueux ou alcooliques. Le choix de ces supports insolubles pour former le cœur solide des granulés de l'invention permet d'éviter une solubilisation totale du granulé en cas de broyage.

Le cœur solide des granulés peut également être constitué d'un mélange de composés, notamment d'un mélange de supports insolubles. Ainsi, on peut notamment citer le mélange formé de saccharose et d'amidon ou de composés minéraux dérivés de la silice ou du calcium.

Le cœur solide peut également être constitué de supports solubles parmi lesquels on peut citer certains grades solides de PEG (notamment PEG 4000 ou PEG 6000).

L'expression "dérivés de la silice" désigne la silice ainsi que les silices précipitées obtenues à partir de silicates alcalins, notamment Aerosil®, ou encore le talc, la bentonite ou le kaolin.

L'expression "dérivés de calcium" désigne des excipients cristallins dérivés de l'hydroxyde de calcium, des produits insolubles dans l'eau utilisés en médecine comme diluants, ou des agents de charges et également abrasifs.

L'expression "dérivés de potassium" désigne notamment le bicarbonate de

potassium et le chlorure de potassium.

Parmi les supports insolubles formant le cœur des granulés de l'invention, on peut également citer les dérivés du magnésium (notamment carbonates ou oxydes).

De préférence, on utilise des sphères de sucre à titre de support solide formant le cœur des granulés de l'invention. Ces sphères sont constituées d'un mélange de saccharose et d'amidon.

Selon un mode préféré, les granulés susmentionnés comprennent également un liant. Le rôle du liant est de lier entre elles les particules, c'est-à-dire de parfaire la cohésion du granulé. Ainsi, les liants permettent d'assurer une bonne cohésion du principe actif et du cœur dans les granulés.

Ainsi, les liants se trouvent, comme le principe actif, déposés autour du cœur des granulés.

Comme liants, on peut citer la plupart des excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses : gommés arabique et adragante, méthylcellulose et carboxyméthylcellulose, gélatine, amidons, maltodextrines, PEG 4000 et 6000 en solution alcoolique, polyvidone en solution aqueuse ou alcoolique, et aussi des solutions de saccharose, de glucose ou de sorbitol.

Les liants des granulés de l'invention sont de préférence choisis dans le groupe constitué de l'amidon, du saccharose, de la gomme arabique, de la polyvinylpyrrolidone (PVP ou polyvidone), de l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), de la gomme laque, de l'hydroxypropylcellulose (HPC), de la cellulose, des polyols ou des alginates, des glycérides polyglycolysés (Gelucire®) ou des macrogolglycérides, notamment macrogolglycérides de stéaroyle, également dérivés acryliques, ainsi que des mélanges de ceux-ci.

Parmi les polyols, on peut citer notamment le mannitol, le sorbitol, le maltitol ou le xylitol.

Selon un mode de réalisation particulier, les liants sont de préférence choisis dans le groupe constitué de la polyvinylpyrrolidone, de la gomme laque, des polyols ou des alginates, des glycérides polyglycolysés (Gelucire) ou des macrogolglycérides, notamment macrogolglycérides de stéaroyle, ainsi que des mélanges de ceux-ci.

On peut également utiliser un liant choisi dans les groupes cités ci-dessus pour des propriétés particulières ; par exemple il peut être utile d'utiliser comme liant des excipients pH-dépendants tels que EUDRAGIT® L100 ou de la gomme laque. On peut également choisir d'utiliser préférentiellement des glycérides polyglycolysés (Gelucire®) pour leur caractère hydrophobe.

Selon un mode de réalisation préféré, les granulés de l'invention comprennent en outre un ou plusieurs agents d'amertume.

De préférence, ledit agent d'amertume est choisi dans le groupe constitué du benzoate de dénatonium, des extraits de gentianes, de la quinine, de la caféine, de la brucine, de la quassine, du propyl thiouracile (PROP), du phénylthiocarbamide (PTC), des composés astringents tels que les tannins, des arômes de pamplemousse et des arômes de cacao amer.

La présence dudit agent d'amertume (ou promoteur d'amertume)(ex : Bitrex® - benzoate de dénatonium) en mélange intime avec le principe actif rend difficile voire impossible une absorption par mastication accidentelle ou même après extraction et/ou solubilisation. En effet, ledit agent d'amertume se trouve alors solubilisé en même temps que le principe actif, la séparation différentielle étant très difficile.

L'utilisation d'un tel composé amer permet de prévenir les administrations volontaires ou dissimulées sous forme de "cocktails" dans des mélanges eau/alcool (glaçons/vodka etc...).

Selon un mode de réalisation particulièrement préféré, le cœur solide des granulés de l'invention représente de 15% à 30%, et de préférence de 20% à 25%, en poids par rapport au poids total du granulé.

Parmi les diluants préférés selon l'invention, on peut citer les dérivés de silice, et notamment les dérivés du magnésium aluminométasilicate.

Parmi les dérivés du magnésium aluminométasilicate, on peut notamment citer le produit Neusilin® qui présente un intérêt relativement au caractère très hygroscopique du GHB.

De préférence, le composé susceptible de générer un dégagement gazeux est choisi dans le groupe constitué des carbonates et bicarbonates, et est notamment choisi dans le groupe constitué du bicarbonate de sodium, du carbonate de sodium, du carbonate de glycine de sodium, du bicarbonate de potassium, du carbonate de magnésium et du carbonate de calcium.

Selon un mode de réalisation préféré, le granulé selon l'invention comprend du bicarbonate de sodium à titre de composé susceptible de générer un dégagement gazeux.

De façon préférée, le principe actif des granulés de l'invention est le sel de sodium de l'acide gamma-hydroxybutyrique.

Selon un mode de réalisation, les granulés selon la présente invention peuvent comprendre une membrane constituée d'excipients d'enrobage pour

libération immédiate. De tels granulés sont désignés par la suite comme des granulés à libération immédiate.

Selon un autre mode de réalisation, les granulés selon la présente invention peuvent comprendre une membrane constituée d'excipients d'enrobage pour libération étalée ou progressive. De tels granulés sont désignés par la suite comme des granulés à libération étalée progressive.

La présente invention concerne également une composition pharmaceutique comprenant un mélange de granulés tels que définis ci-dessus, dans laquelle ledit mélange est constitué de deux groupes de granulés (A) et (B), les granulés (A) et les granulés (B) présentant des cinétiques différentes de libération du principe actif.

Cette forme galénique spécifique consiste en la combinaison de deux types de granules présentant des cinétiques différentes. Une telle composition permet d'obtenir des résultats *in vivo* cohérents avec ce qui est observé *in vitro*. Par ailleurs, le fait d'utiliser une forme multi-particulaire permet de diminuer la forte variabilité interindividuelle observée pour ce principe actif, comparativement aux formes monolithiques.

La présente invention concerne également une composition pharmaceutique comprenant des granulés à libération immédiate et des granulés à libération étalée/progressive.

Selon un mode de réalisation préféré, la présente invention concerne une composition pharmaceutique comprenant des granulés à libération immédiate, à raison de 5% à 50% en poids, et des granulés à libération étalée/progressive, à raison de 50% à 95% en poids. Préférentiellement, ladite composition pharmaceutique comprend 25% en poids de granulés à libération immédiate et 75% en poids de granulés à libération étalée/progressive.

La présente invention concerne également un granulé tel que défini ci-dessus, ou une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, pour son utilisation pour le traitement de la catalepsie chez les patients narcoleptiques, ou pour son utilisation pour le sevrage de l'alcoolisme.

La présente invention concerne également un granulé tel que défini ci-dessus, ou une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, pour son utilisation pour la prévention et/ou le traitement de la fibromyalgie, pour la prévention des rechutes alcooliques et le maintien de l'abstinence, ou encore pour le traitement de l'anxiété chez l'alcoolique.

La présente invention concerne également un procédé de préparation d'un granulé tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend une étape d'application par poudrage du principe actif sur le cœur solide.

5 Selon un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention, le principe actif est mélangé avec les composés susceptibles de générer un dégagement gazeux, les diluants, les éventuels agents colorants et les éventuels pigments métalliques avant l'étape d'application par poudrage sur le cœur solide.

10 Le procédé de l'invention peut également comprendre, après l'étape de poudrage, une étape d'enrobage du granulé, notamment en déposant par pelliculage l'agent enrobant sous forme de film sur le granulé, suivie, le cas échéant d'une étape de mélange avec un lubrifiant et/ou un arôme et/ou un édulcorant et/ou un colorant ou pigment métallique.

La structure des granules de l'invention est liée à la mise en œuvre de ce procédé particulier qui permet l'obtention de granules de structure cœur-écorce.

15 En effectuant des essais comparatifs de préparation de granules par un procédé de granulation directe avec différents excipients habituellement utilisés en granulation, il a été constaté que les résultats obtenus concernant le granulé lui-même sont satisfaisants concernant l'aspect, la friabilité et la dissolution. Cependant, les granules obtenus par un tel procédé présentent une surface spécifique très élevée nécessitant des quantités importantes de polymères d'enrobage selon les techniques conventionnellement utilisées.

20 Ainsi, les granules de la présente invention sont caractérisés en ce qu'ils présentent une surface spécifique abaissée. Par ailleurs, d'aspect, ils sont relativement lisses et présentent une forme plutôt régulière.

25 L'étape de poudrage susmentionnée du procédé pour la préparation des granules de l'invention peut également comprendre une étape de pulvérisation d'une solution alcoolique ou hydroalcoolique ou aqueuse d'un liant.

Cette étape de pulvérisation et l'étape de poudrage sont de préférence effectuées de façon simultanée ou alternée.

30 De préférence, l'étape de poudrage susmentionnée est effectuée de façon concomitante avec une étape de pulvérisation d'un liant sous forme de solution.

La combinaison de ces étapes permet d'assurer une bonne cohésion du principe actif sur le cœur des granules.

35 Une mise en œuvre avantageuse du procédé de l'invention consiste ainsi à appliquer le principe actif sous forme de poudre sur le support particulière susmentionné (ou cœur des granules) en alternant des séquences de pulvérisation

du liant sous forme de solution.

Le procédé de l'invention peut également comprendre, après l'étape précédente, une ou plusieurs étapes d'enrobage du granulé, notamment en déposant par pelliculage le ou les agents enrobants sous forme de films sur le granulé.

La faible surface spécifique des granulés de l'invention permet ainsi, en cas d'enrobage, de réduire la quantité utilisée d'agent d'enrobage et donc de moins diluer le principe actif dans lesdits granulés enrobés.

Un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention consiste en un procédé comprenant, après l'étape d'enrobage, une étape de mélange avec un lubrifiant et/ou un arôme et/ou un édulcorant, ceux-ci pouvant être eux-mêmes préparés sous forme de granulés afin d'être finalement mélangés aux granulés actifs.

Toutefois les lubrifiants, arômes et édulcorants peuvent être également ajoutés avant l'étape de poudrage susmentionnée.

EXEMPLES**I - Protocoles de préparation des granulés de l'invention**

Le principe actif est mélangé pendant quinze minutes avec le composé susceptible de générer un dégagement gazeux et le diluant dans un mélangeur par retournement. Le mélange obtenu est ensuite broyé sur un broyeur type Forplex F1, de manière à obtenir une granulométrie adéquate. Le mélange actif est alors déposé sur les supports neutres (cœur solide). Les granules sont placés dans une turbine conventionnelle, le mélange est déposé par poudrage en alternant des phases de poudrage et des phases de pulvérisation d'une solution liante.

A l'issue de cette étape de poudrage, on effectue une phase de séchage de manière à éliminer les solvants utilisés lors de l'étape précédente

On procède ensuite à l'étape d'enrobage. Pour cela, les granules issus de l'étape précédente sont placés dans un lit d'air fluidisé type GPCG 30 et la solution d'enrobage (pour la membrane) est alors pulvérisée sur la masse de granules en fluidisation.

Après une dernière étape de séchage, on procède à la phase de lubrification, l'étape ultime du procédé, qui consiste au conditionnement en sticks, sachets, ampoules ou flacons.

II - Exemples de formulations selon l'invention***Exemple 1 (libération immédiate)***

Formule N° 1	
Matières	%
GHB (sel hydraté)	57,60
Bicarbonate de sodium	8,64
Neusilin® UFL2 (diluant)	5,18
Gomme laque décolorée blanchie (liant)	4,60
Sphères de sucre (cœur solide)	20,57
Sepifilm LP014 (membrane protectrice contre l'humidité)	2,90
Talc	0,50
Masse théorique	100,0

Exemple 2 (libération modifiée)

Formule N° 2	
Matières	%
GHB (sel hydraté)	56,49
Bicarbonate de sodium	8,47
Neusilin® UFL2 (diluant)	5,09
Gomme laque décolorée blanchie (liant)	7,12
Sphères de sucre (cœur solide)	20,08
Sépifilm LP014 (membrane protectrice contre l'humidité)	0,76
Pharmacoat 603 (membrane de diffusion)	1,15
Talc	0,85
Masse théorique	100,0

Exemple 3 (Mélange 50/50)

5

Formule N° 3	
Matières	%
GHB (sel hydraté)	57,04
Bicarbonate de sodium	8,56
Neusilin® UFL2 (diluant)	5,13
Gomme laque décolorée blanchie (liant)	5,87
Sphères de sucre (cœur solide)	20,32
Sépifilm LP014 (membrane protectrice contre l'humidité)	1,82
Pharmacoat 603 (membrane de diffusion)	0,58
Talc	0,68
Masse théorique	100,0

Exemple 4 (libération immédiate)

Formule N° 4	
Matières	%
GHB (sel hydraté)	56,47
Bicarbonate de sodium	8,47
Neusilin® UFL2 (diluant)	5,08
Gomme laque décolorée blanchie (liant)	6,56
Sphères de sucre (cœur solide)	19,88
Enrobage protecteur	3,04
Talc	0,50
Masse théorique	100,0

Exemple 5 (libération modifiée)

5

Formule N° 5	
Matières	%
GHB (sel hydraté)	54,75
Bicarbonate de sodium	8,22
Neusilin® UFL2 (diluant)	4,91
Gomme laque décolorée blanchie (liant)	9,79
Sphères de sucre (cœur solide)	19,27
Enrobage protecteur	1,89
Talc	1,18
Masse théorique	100,0

Exemple 6 (mélange de granulés 25-75)

Formule N° 6	
Matières	%
GHB (sel hydraté)	55,17
Bicarbonate de sodium	8,28
Neusilin® UFL2 (diluant)	4,95
Gomme laque décolorée blanchie (liant)	9,00
Sphères de sucre (cœur solide)	19,42
Enrobage protecteur	2,16
Talc	1,02
Masse théorique	100,0

III - Etudes de stabilité et de dissolution

Méthode analytique

Les formulations présentées ont été testées analytiquement et leur dissolution a été étudiée afin d'anticiper *in vitro* le comportement *in vivo* des différentes formulations. La méthode retenue est la suivante :

Les essais sont soumis à une agitation constante de 100 tpm dans 900 ml d'acide chlorhydrique 0,1N, à 37°C dans un appareil de dissolution équipé de pales (USP apparatus 2). Des prélèvements sont réalisés grâce à un collecteur d'échantillons, à 5, 10, 15 et 30 min, puis analysés en HPLC.

Les résultats des tests de dissolution effectués sur les différentes formulations sont présentés ci-dessous.

Le comportement dans le temps des formulations a également été étudié : des sticks ainsi que des ampoules ont été réalisés à partir des formulations présentées et après répartition en enceintes climatiques, une étude de stabilité a été conduite selon les normes ICH en vigueur.

Les résultats de ces études sont présentés ci-dessous.

On peut constater pour les deux conditionnements présentés l'absence de modification significative des paramètres évalués. Les formulations démontrent une stabilité parfaitement acceptable au regard des normes ICH.

III.1. Résultats avec la formule N°1 selon l'exemple 1

Résultats en ampoules de 1,75 g à 25°C/60% HR

Points test	T0	T6 mois	T12 mois	T18 mois
Caractéristiques des granulés				
Couleur	Blanchâtre	Blanchâtre	Blanchâtre	Blanchâtre
Forme	Sphérique	Sphérique	Sphérique	Sphérique
Aspect	Homogène	Homogène	Homogène	Homogène
Dosage				
Teneur (g/ampoule)	1,753	1,753	1,736	1,758
% / théorie	100,2	100,2	99,2	100,5
Dosage des impuretés				
Somme totale (%)	< LD (limite de détection)	< LQ (limite de quantification)	< LQ	< LD
Test de dissolution				
Temps (min)	% dissous			
5	---	88,7	90,1	87,3

16

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

Les résultats de cette étude de stabilité sont satisfaisants au regard des standards ICH.

5

Résultats en ampoules de 1,75 g à 40°C/75% HR

Points test	T0	T2 mois	T3 mois	T6 mois
Caractéristiques des granules				
Couleur	Blanchâtre	Blanchâtre	Blanchâtre	Blanchâtre
Forme	Sphérique	Sphérique	Sphérique	Sphérique
Aspect	Homogène	Homogène	Homogène	Homogène
Dosage				
Teneur (g/ampoule)	1,753	1,765	1,753	1,723
% / théorie	100,2	100,9	100,2	98,5
Dosage des impuretés				
Somme totale (%)	< LD	< LQ	< LQ	< LD
Test de dissolution				
Temps (min)	% dissous			
5	---	---	---	77,0
10	---	---	---	88,3
15	93,5	95,9	90,6	91,8
30	97,8	99,4	93,3	96,8

Les résultats de cette étude de stabilité sont satisfaisants au regard des standards ICH.

10

III.2. Résultats avec la formule N°3 selon l'exemple 3

Résultats en ampoules de 1,50 g à 25°C/60% HR

Points test	T0	T5 mois	T9 mois	T12 mois
Caractéristiques des granules				
Couleur	Blanchâtre	Blanchâtre	Blanchâtre	Blanchâtre
Forme	Sphérique	Sphérique	Sphérique	Sphérique
Aspect	Homogène	Homogène	Homogène	Homogène
Dosage				
Teneur (g/ampoule)	1,502	1,485	1,496	1,515
% / théorie	100,1	99,0	99,7	101,0

Dosage des impuretés				
Somme totale (%)	< LD	< LD	< LD	< LD
Solvants résiduels				
Ethanol (ppm)	414	< LD	< LQ	< LQ
Test de dissolution				
Temps (min)	% dissous			
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

Les résultats de cette étude de stabilité sont satisfaisants au regard des standards ICH.

5

Résultats en ampoules de 1,50 g à 40°C/75% HR

Points test	T0	T1 mois	T3 mois	T7 mois
Caractéristiques des granules				
Couleur	Blanchâtre	Blanchâtre	Blanchâtre	Blanchâtre
Forme	Sphérique	Sphérique	Sphérique	Sphérique
Aspect	Homogène	Homogène	Homogène	Homogène
Dosage				
Teneur (g/ampoule)	1,502	1,485	1,506	1,500
% / théorie	100,1	99,0	100,3	100,0
Dosage des impuretés				
Somme totale (%)	< LD	< LQ	< LQ	< LD
Solvants résiduels				
Ethanol (ppm)	414	205	< LQ	< LQ
Test de dissolution				
Temps (min)	% dissous			
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

Les résultats de cette étude de stabilité sont satisfaisants au regard des standards ICH.

IV - Résultats de dissolution *in vitro***- Libération immédiate**

Temps (h)	% dissous	
	SMO.IR A001 (exemple 1)	SMO.IR A002 (exemple 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

5

- Libération étalée

Temps (h)	% dissous	
	SMO.SR A001 (exemple 2)	SMO.SR A002 (exemple 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	

- Mélange 50/50

Temps (h)	% dissous
	SMO.MR A001 (exemple 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

Une étude de relation *in vitro* / *in vivo* a été conduite sur les formulations tests et références. Les formulations tests ont été développées dans le cadre de la présente invention et se présentent sous forme de microgranules telles que décrites précédemment.

Deux références de formulations orales sont sur le marché : ALCOVER® et XYREM®. Elles sont sous forme liquide, en flacon. Les bioéquivalences des microgranules, versus solutions ont été étudiées dans des études cliniques aux dosages suivants : 1750 et 2250 mg.

Le premier objectif de cette étude est de décrire la cinétique d'absorption intestinale de l'acide gamma hydroxybutyrique chez l'Humain, après son administration orale sous forme de solution ou sous forme de microgranules, afin de savoir si son profil et sa vitesse de dissolution *in vitro* à partir des microgranules influent sur le profil des concentrations plasmatiques de l'acide gamma hydroxybutyrique ainsi que sur les paramètres pharmacocinétiques.

Le deuxième objectif est d'analyser la cinétique d'absorption *in vivo* des microgranules et de la comparer à celle des formes orales solutions sur le marché

L'exposition à l'acide gamma hydroxybutyrique (AUC_{inf}) n'est pas dose-dépendante pour les doses testées (1750-2250mg), l'absorption et l'exposition présentent une bonne proportionnalité par rapport aux doses, ce qui permet de déterminer et de comparer les cinétiques d'absorption aux deux dosages.

Les cinétiques d'absorptions orales exprimées en % de dose absorbés cumulés puis en vitesses d'absorption en fonction du temps ont été calculées par une méthode de déconvolution pharmacocinétique compartimentale (Wagner JG, Nelson E.) pour les solutions d'ALCOVER® et de XYREM® et pour les microgranules, administrés à des volontaires sains aux doses unitaires de 1750 mg and 2250 mg (dans deux études séparées).

Dans les cas des solutions et des microgranules, les cinétiques d'absorption systémique cumulatives d'acide gamma hydroxybutyrique sont ensuite analysées pour caractériser mathématiquement leurs profils en calculant les constantes des équations qui décrivent l'absorption systémique d'acide gamma hydroxybutyrique (courbes cumulatives et vitesses en fonction du temps). Les modèles d'absorption ainsi que les équations sont reportés.

Pour les solutions testées à 1750 et 2250 mg, les cinétiques d'absorption sont très rapides; la durée totale du mécanisme d'absorption est inférieure à 1 heure.

Le temps nécessaire à 50% d'absorption de la dose (T50%) est très court de 0,21 à 0,28 heure, les vitesses maximum d'absorption (314 à 362 %/h) sont

observées tôt, à 0,33 heure. Tous les mécanismes d'absorption suivent des cinétiques de 1^{er} ordre ; les constantes d'absorption sont très élevées: 4,5 à 9,3 H-1, confirmant une absorption orale très rapide des solutions d'acide gamma-hydroxybutyrique.

Pour les microgranules, les cinétiques d'absorption cumulatives, les vitesses d'absorption en fonction du temps ainsi que les paramètres sont superposables à ceux obtenus après administration des deux solutions, quelque soit le dosage ; les constantes des équations décrivant les cinétiques d'absorption sont similaires.

Les processus de dissolution *in vivo* des microgranules sont si rapides qu'ils n'influent pas sur les profils et les paramètres cinétiques d'absorption de l'acide gamma hydroxybutyrique.

Les cinétiques de dissolution *in vitro* de l'acide gamma hydroxybutyrique à partir des microgranules sont très rapides, plus de 85% de la dose est dissoute en moins de 5 minutes dans toutes les conditions de pH physiologique testées (pH 1,2 à 6,8) quelque soient les conditions *in vitro*.

La très grande vitesse de dissolution de l'acide gamma hydroxybutyrique à partir des microgranules explique l'absence de différence de vitesse d'absorption *in vivo* entre les solutions et les microgranules.

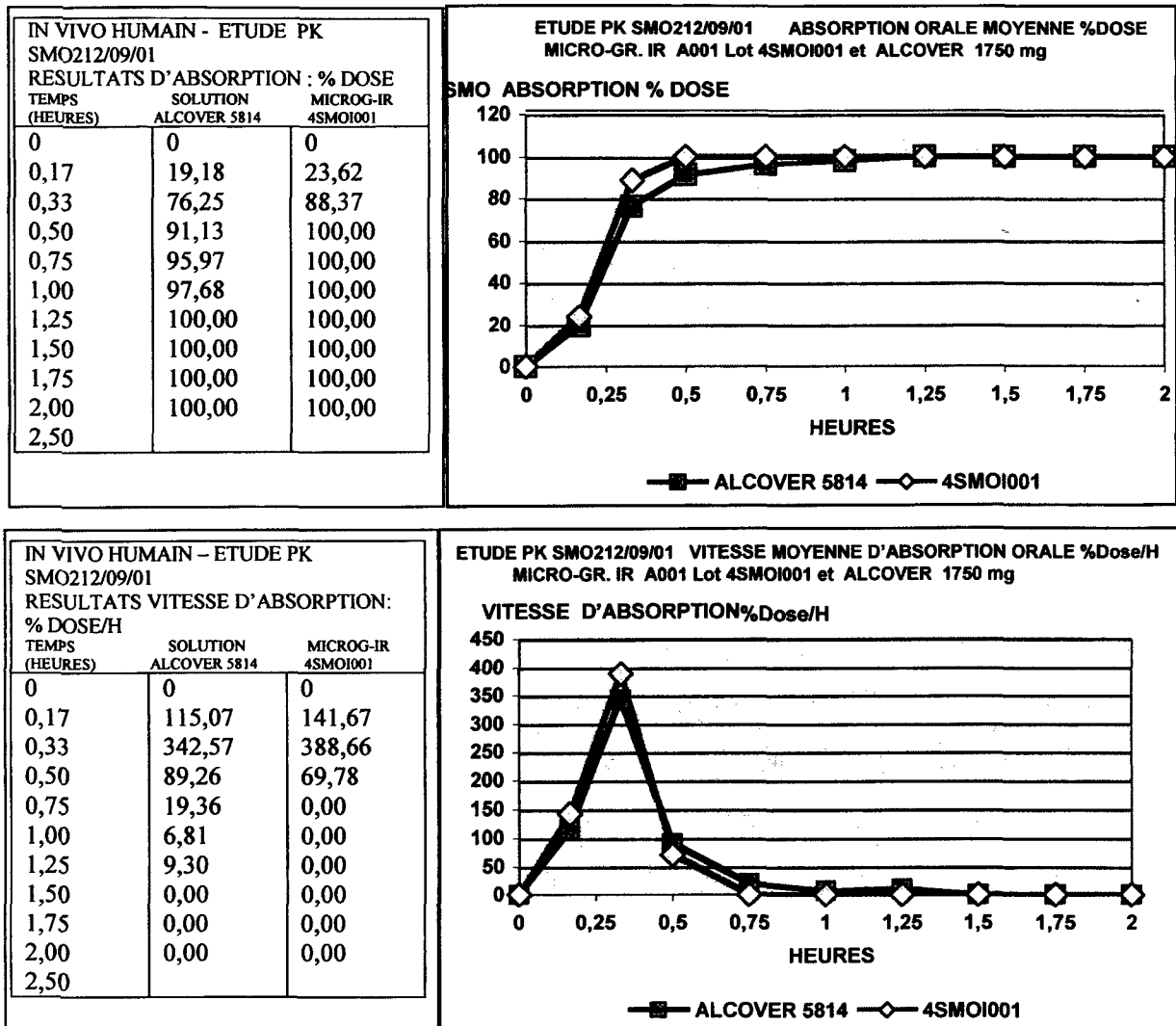
La dissolution des microgranules n'affecte pas la cinétique d'absorption de l'acide gamma hydroxybutyrique, qui est superposable à celle des solutions disponibles sur le marché.

Les paramètres d'absorption ont été étudiés selon la méthode déconvolution pharmacocinétique compartimentale de Wagner JG, Nelson E. [J. Pharm. Sci. 1968 ; 53(11) :1392-1403]. Cette méthode pharmacocinétique basée sur le calcul des aires sous courbes des concentrations plasmatiques moyennes en fonction du temps et de la pente d'élimination terminale des courbes moyennes permet de calculer à chaque temps de la cinétique plasmatique le % de dose entré dans la circulation systémique en relatif à la quantité totale entrée à la fin de l'absorption ; cette méthode aboutit donc à caractériser de 0 à 100 % le profil de l'entrée systémique des formulations testées. La condition d'application de la méthode a été vérifiée : la pente terminale moyenne d'élimination calculée par régression semi logarithmique sur la partie linéaire des courbes plasmatiques de 1,5 à 4 heures des microgranules est similaire à celle des solutions et correspond à la demi-vie plasmatique (T_{1/2}) très courte de l'acide gamma hydroxybutyrique : tableau ci-dessous

	21				
	ALCOVER1750	XYREM1750	MICROG1750	ALCOVER2250	MICROG2250
Pente (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

5

Les courbes et tableaux suivants présentent les pourcentages d'absorption ainsi que les ratios d'absorption des formes test et références.

Dosage 1750 mg : Référence Alcover

5

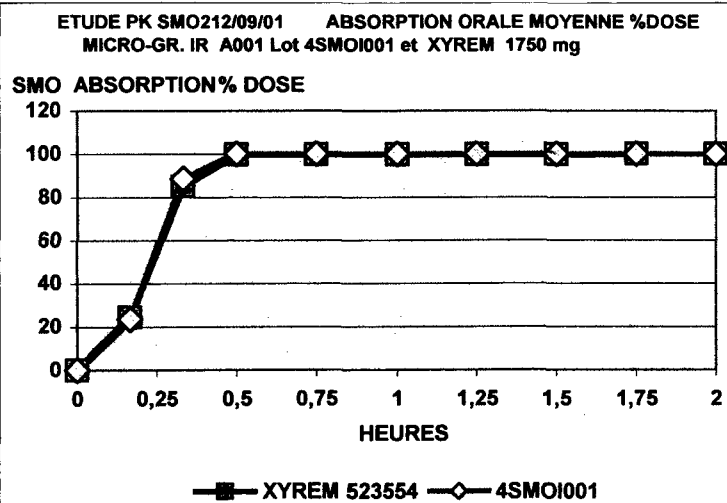
Les cinétiques d'absorption de l'acide gamma hydroxybutyrique (% Dose et vitesse) présentent les mêmes profils et sont superposables.

Les microgranules IR n'induisent pas de retard ni de modification du processus d'absorption de l'acide gamma hydroxybutyrique par rapport à la solution référence Alcover. La dissolution *in vivo* dans l'estomac est très rapide et totale.

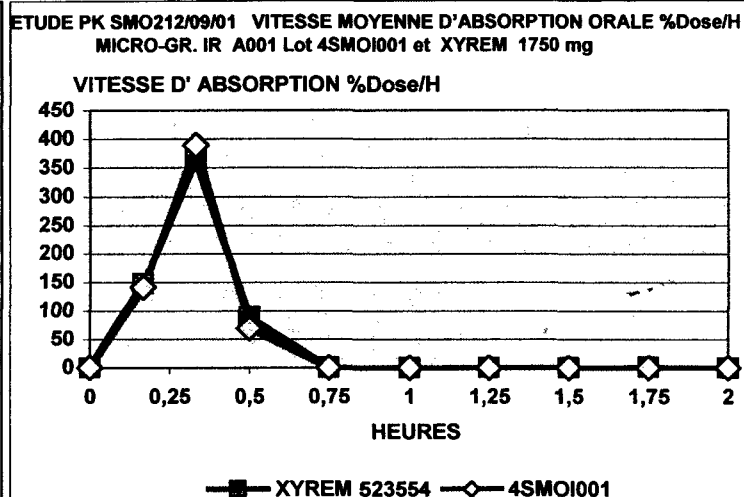
10

Dosage 1750 mg: Référence Xyrem:

IN VIVO HUMAIN- ETUDE PK SMO212/09/01 RESULTATS D'ABSORPTION : % DOSE		
TEMPS (HEURES)	SOLUTION XYREM 523554	MICROG-IR 4SMOI001
0	0	0
0,17	24,61	23,62
0,33	84,87	88,37
0,50	99,67	100,00
0,75	99,67	100,00
1,00	99,67	100,00
1,25	99,67	100,00
1,50	99,67	100,00
1,75	100,00	100,00
2,00	100,00	100,00
2,50		



IN VIVO HUMAIN – ETUDE PK SMO212/09/01 RESULTAT VITESSE D'ABSORPTION : % DOSE/H		
TEMPS (HEURES)	SOLUTION 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		

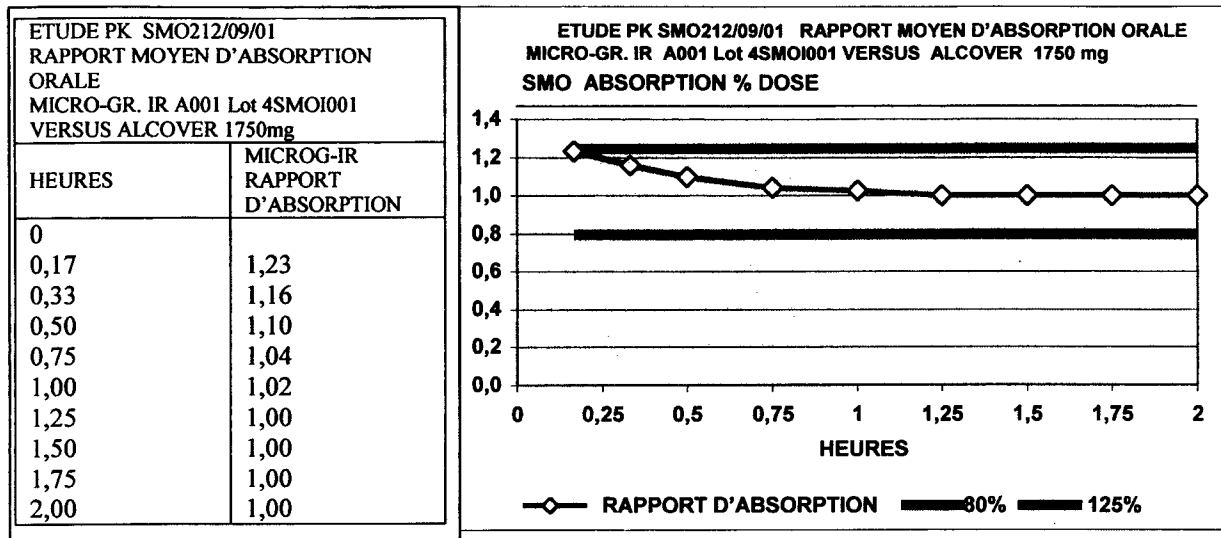


10

Les cinétiques d'absorption de l'acide gamma hydroxybutyrique (% Dose et Vitesse) présentent les mêmes profils et sont superposables.

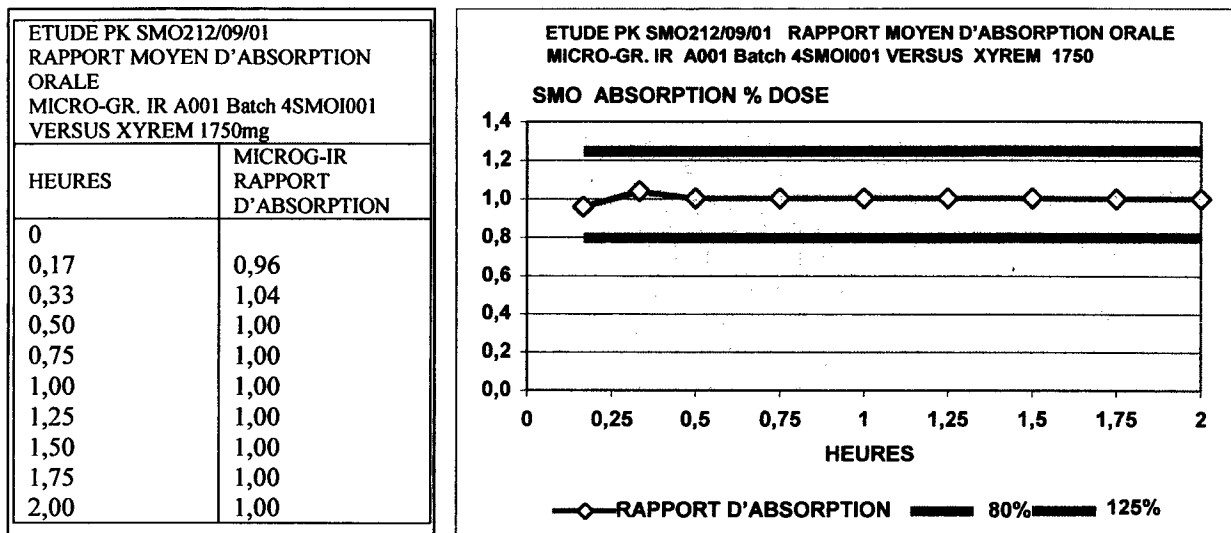
Les microgranules IR n'induisent pas de retard ni de modification du processus d'absorption de l'acide gamma hydroxybutyrique par rapport à la solution référence Xyrem. La dissolution *in vivo* dans l'estomac est très rapide et totale.

15

Dosage 1750 mg :Formulation microgranules versus Alcover et Xyrem :

Le rapport des profils d'absorption des microgranules IR 1750 mg et de la solution
Alcover® est inclus entre les valeurs 0,8 et 1,2

5



Le rapport R des profils d'absorption des microgranules IR 1750 mg et de la solution
XYREM ® est inclus entre les valeurs 0,8 et 1,2.

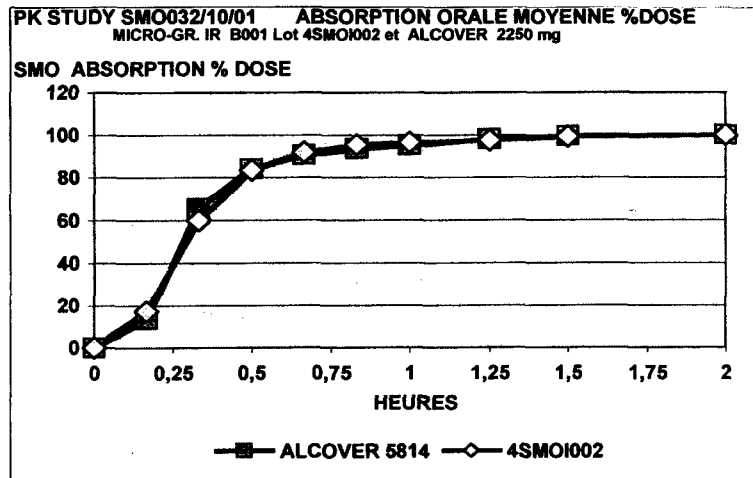
10

15

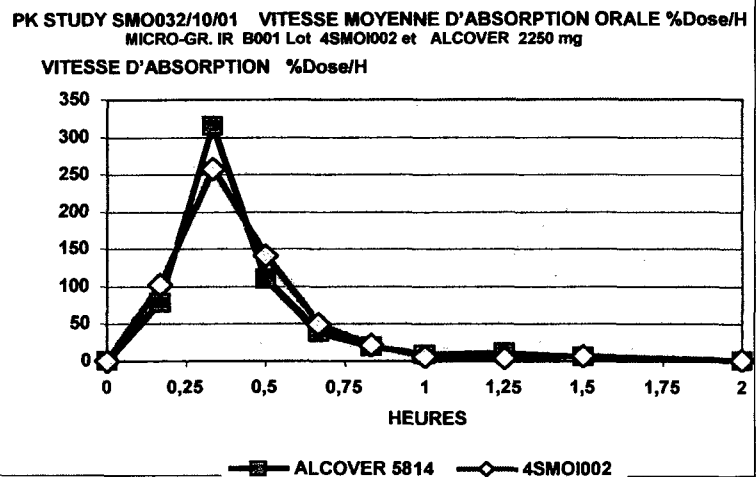
20

Dosage 2250 mg : Référence Alcover

IN VIVO HUMAIN- ETUDE PK SMO032/10/11		
RESULTATS D'ABSORPTION : % DOSE		
TEMPS (HEURES)	SOLUTION ALCOVER 5814	MICROG-IR 4SMOI002
0	0	0
0,17	13,09	17,05
0,33	65,56	59,99
0,50	83,90	83,52
0,67	90,33	91,79
0,83	93,59	95,41
1,00	95,18	96,46
1,25	97,99	97,44
1,50	99,63	99,22
2,00	100,00	100,00
2,50	100,00	100,00



IN VIVO HUMAIN- ETUDE PK SMO212/09/01		
VITESSE D'ABSORPTION : % DOSE/H		
TEMPS (HEURES)	SOLUTION 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	0,00	0,00

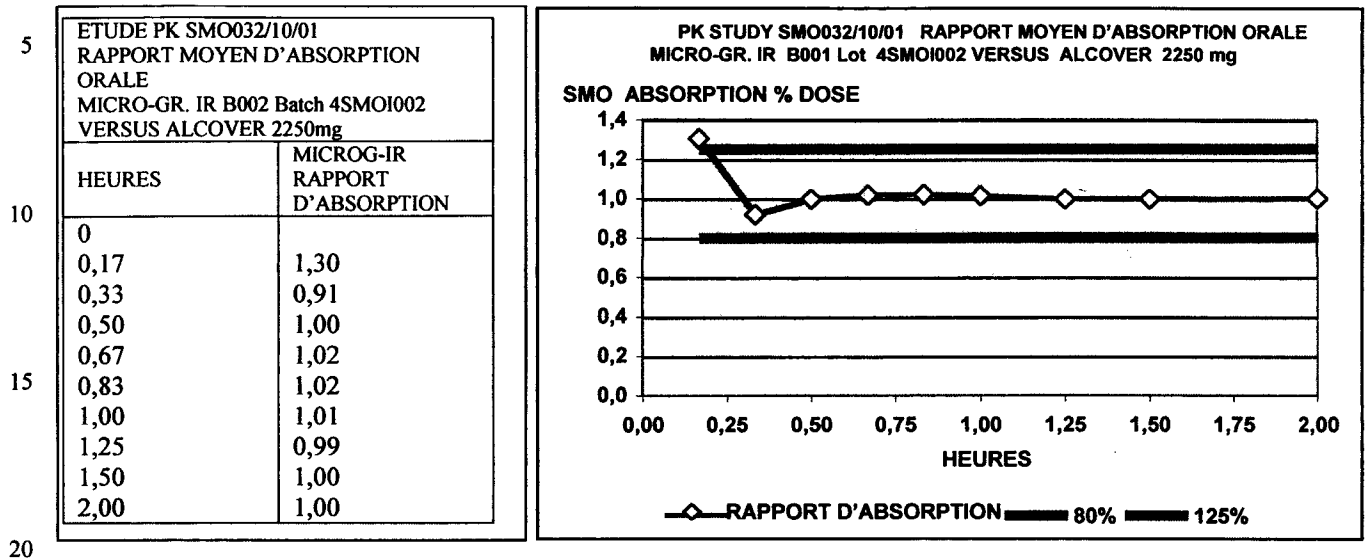


35

Les cinétiques d'absorption de l'acide gamma hydroxybutyrique (% Dose et vitesse) présentent les mêmes profils et sont superposables.

Les microgranules IR n'induisent pas de retard ni de modification du processus d'absorption de l'acide gamma hydroxybutyrique par rapport à la solution référence Alcover. La dissolution *in vivo* dans l'estomac est très rapide et totale.

40

Dosage 2250 mg :Formulation microgranules versus Alcover

Le rapport R des profils d'absorption des microgranules IR 2250 mg et de la solution Alcover® est inclus entre les valeurs 0,8 et 1,2

Les rapports R des profils d'absorption cumulatives moyens de l'acide gamma hydroxybutyrique des microgranules et des solutions ont été établis à chaque temps entre les microgranules et les solutions administrées à la même dose : $R(t) = \frac{\% \text{ dose}(t) \text{ après Microgranule}}{\% \text{ Dose}(t) \text{ après solution}}$

Les valeurs de ces rapports sont bien comprises dans l'intervalle 0,8 - 1,2 pendant la totalité du processus d'absorption (1,0 à 1,23 et 0,96 à 1,0) pour les doses 1750 mg ; elles sont comprises entre 1,3 et 0,91 pour les deux dosages 1750 et 2250 mg indiquant une absorption légèrement plus rapide des microgranules aux tous premier temps de la cinétique.

L'absorption orale de l'acide gamma hydroxybutyrique n'est pas dépendante du process de dissolution des microgranules du lot 4SMOI001 et du lot 4SMOI002.

Les résultats obtenus *in vivo* sont parfaitement corrélés avec les résultats observés *in vitro* qui indiquent très bien une dissolution extrêmement rapide (moins de 5 minutes) ne pouvant pas influencer l'absorption intestinale de l'acide gamma hydroxybutyrique. La méthode est donc parfaitement prédictive.

V - Etude de la dissolution instantanée et cumulée des formulations selon l'invention

5 Afin d'étudier le comportement *in vivo* de ces formulations, leur dissolution instantanée a été évaluée. Ainsi, le pourcentage de principe actif libéré a été dosé à un temps t, ce qui permet de simuler le comportement *in vivo* de la composition dans le fluide déterminé.

10 La cinétique de dissolution cumulée sera à comparer avec l'évolution du taux plasmatique du principe actif en fonction du temps.

 L'impact de la membrane d'enrobage a été étudié en comparant donc les dissolutions différentielles entre une forme immédiate et une forme enrobée.

15 L'effet recherché est ici uniquement de ralentir la diffusion du principe actif dans l'estomac afin de maintenir une absorption préférentielle dans les zones hautes du tube digestif.

 Ainsi, il est également intéressant de disposer de formulations avec une dissolution à un taux de 80% de libération en deux heures.

20 Les résultats de l'étude de la dissolution instantanée et cumulée des formulations à libération immédiate sont représentés sur la Figure 1. La courbe avec les losanges noirs correspond au pourcentage dissous de principe actif (%) en fonction du temps (en heures) et la courbe avec les losanges blancs correspond à la vitesse de dissolution pour la formulation de l'exemple 4.

25 Les résultats de l'étude de la dissolution instantanée et cumulée des formulations à libération retardée sont représentés sur la Figure 2. La courbe avec les triangles noirs correspond au pourcentage dissous de principe actif (%) en fonction du temps (en heures) et la courbe avec les triangles blancs correspond à la vitesse de dissolution pour la formulation de l'exemple 5.

30 Les résultats de l'étude de la dissolution instantanée et cumulée des mélanges de formes à libération immédiate et libération retardée sont représentés sur la Figure 3. La courbe avec les carrés blancs correspond au pourcentage dissous de principe actif (%) en fonction du temps (en heures) et la courbe avec les carrés noirs correspond à la vitesse de dissolution pour la formulation de l'exemple 3.

35

VI - Etudes cliniques

Deux études ont été menées chez l'homme :

1. 1^{ère} étude : formulations SMO.IR et SMO.SR contre 2 références (Réf.1 = Alcover[®]; Réf. 2 = Xyrem[®]), administration de 1,75 g sur 12 volontaires mâles sains, à jeun.

2. 2^{ème} étude : formulation SMO.MR, administrée à 3,0 g, contre 1 référence (Réf. = Xyrem[®]) administrée à 2,25 g, sur 8 volontaires mâles sains, à jeun.

Les paramètres extraits de ces 2 études sont reportés ci-après.

Résultats de la première étude

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

Résultats de la deuxième étude

Formule	C max (µg/ml) (moyenne ± SD)	t max (h) (moyenne)	AUC (µg/ml.h) (moyenne ± SD)	t _{1/2} (h) (moyenne ± SD)
Réf. (Xyrem [®])	61,95 ± 14,21	0,50	83 ± 30	0,53 ± 0,11
SMO.MR (exemple 3)	68,52 ± 12,13	0,50	121 ± 54	0,62 ± 0,22

Les courbes de dissolution de ces deux études sont respectivement représentées sur les Figures 4 et 5. Ces figures représentent les quantités de principe actif dissous (en µg/h) en fonction du temps (h).

Dans la Figure 4, la courbe avec les carrés noirs correspond à la Réf.1, la courbe avec les losanges noirs correspond à la Réf.2, la courbe avec les carrés blancs correspond à la formulation de l'exemple 1 et la courbe avec les triangles noirs correspond à la formulation de l'exemple 2.

Dans la Figure 5, la courbe avec les losanges noirs correspond à la Réf. (Xyrem) et la courbe avec les carrés noirs correspond à la formulation de l'exemple

3.

La formulation immédiate solide testée présente des paramètres pharmacocinétiques équivalents aux deux formes orales liquides testées ; on obtient une bioéquivalence entre la formulation testée et la référence 1.

On remarque également pour les formulations immédiates que les parties ascendantes (absorption) et descendantes (élimination) sont équivalentes, ce qui laisse supposer un phénomène linéaire.

REVENDICATIONS

1. Granulé comprenant un cœur solide sur lequel est supporté un principe actif, ledit principe actif étant choisi parmi l'acide gamma-hydroxybutyrique ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,

ledit granulé comprenant en outre, supportés sur ledit cœur solide, les composés suivants :

- un ou plusieurs composés susceptibles de générer un dégagement gazeux,

- un ou plusieurs diluants,

- un liant

- une membrane d'enrobage

ledit granulé étant caractérisé en ce que le cœur solide représente de 15% à 50% en poids par rapport au poids total du granulé.

2. Granulé selon la revendication 1, dans lequel le cœur solide est choisi dans le groupe constitué des polyols, des gommes, des dérivés de la silice, des dérivés de calcium ou de potassium, des composés minéraux tels que les phosphates dicalciques, des phosphates tricalciques et des carbonates de calcium, du saccharose, des dérivés de cellulose, notamment de la cellulose microcristalline, de l'éthylcellulose et de l'hydroxypropylméthylcellulose, de l'amidon, et des mélanges de ceux-ci.

3. Granulé selon l'une des revendications 1 ou 2, dans lequel le diluant est choisi parmi les dérivés de silice, et notamment les dérivés du magnésium aluminométasilicate.

4. Granulé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le composé susceptible de générer un dégagement gazeux est choisi dans le groupe constitué des carbonates et bicarbonates, et est notamment choisi dans le groupe constitué du bicarbonate de sodium, du carbonate de sodium, du carbonate de glycine de sodium, du bicarbonate de potassium, du carbonate de magnésium et du carbonate de calcium.

5. Granulé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel la membrane est constituée d'excipients d'enrobage pour libération immédiate.

6. Granulé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel la membrane est constituée d'excipients d'enrobage pour libération étalée.

5 7. Granulé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce qu'il se compose de :

- 15-25% de cœur solide,
- 50-60% de principe actif
- 5-15% de bicarbonate de sodium, générateur de gaz
- 10 - 2-18% de Neusilin®, diluant
- 3-10% de gomme laque, liant
- 3-6% de membrane d'enrobage

15 8. Granulé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisé en ce qu'il comprend en outre un agent colorant.

9. Granulé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisé en ce qu'il comprend en outre un édulcorant

20 10. Granulé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 caractérisé en ce qu'il comprend en outre un agent aromatisant

25 11. Composition pharmaceutique comprenant un mélange de granulés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans laquelle ledit mélange est constitué de deux groupes de granulés (A) et (B), les granulés (A) et les granulés (B) présentant des cinétiques différentes de libération du principe actif.

30 12. Application du granulé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour le traitement de pathologies nécessitant au moins la mise à disposition *in vivo* très rapide du GHB.

13. Application du granulé selon la revendication 12 caractérisée en ce que la pathologie est la narcolepsie

35 14. Application du granulé selon la revendication 12 caractérisée en ce que la pathologie est le sevrage de l'alcoolisme