(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 394 926**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2001** **E 10181335 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **22.12.2010** **EP 2263654**

(54) Título: **Composiciones para mejorar la absorción oral de agentes antimicrobianos**

(30) Prioridad:

21.06.2000 US 598089
09.04.2001 US 829405
16.04.2001 US 283976 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.02.2013

(73) Titular/es:

CUBIST PHARMACEUTICALS, INC. (33.3%)
65 Hayden Avenue
Lexington, MA 02421;
INTERNATIONAL HEALTH MANAGEMENT ASSOCIATES, INC. (33.3%) y
THE UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION (33.3%)

(72) Inventor/es:

CHOI, SEUNG-HO;
LEE, JEOUNG-SOO y
KEITH, DENNIS

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 394 926 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

Composiciones para mejorar la absorción oral de agentes antimicrobianos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones y procedimientos para mejorar la absorción intestinal de agentes antimicrobianos, y a sus sales, ésteres, éteres o hidratos farmacéuticamente aceptables, combinando el agente antimicrobiano seleccionado con un agente de unión catiónico, un biopolímero y un potenciador de absorción. Particularmente, la invención se refiere a composiciones y procedimientos para mejorar la absorción intestinal de agentes antimicrobianos de cefalosporina de tercera generación.

Antecedentes de la invención

El tracto gastrointestinal, ("Gl"), particularmente el intestino delgado, es el sitio principal para la absorción de nutrientes y la mayor parte de agentes bioactivos. Para acomodar la cantidad de absorción que debe tener lugar en el intestino delgado, el área superficial se amplía debido a la presencia de vellosidades y micro vellosidades. Sin embargo, antes de que un compuesto bioactivo se transfiera del lumen intestinal a la sangre, el compuesto puede tener que soportar degradación o desactivación por los diversos componentes de los contenidos luminales. Además, puede requerirse que el compuesto pase a través de diversas barreras de absorción, tales como la capa de mucosa y la membrana intestinal del borde en cepillo. Muchos compuestos pasan estas barreras fácilmente, aunque hay muchos nutrientes y agentes bioactivos para los que estas barreras representan una grave obstrucción.

Hay muchos factores contributivos que pueden afectar a la biodisponibilidad oral de los fármacos en el tracto gastrointestinal. Éstos incluyen, por ejemplo, características del propio tracto Gl, tales como el espesor del epitelio, el área superficial, y el flujo sanguíneo, así como en entorno físico y químico local. Además, la absorción puede verse afectada por características de la propia sustancia farmacéutica, tales como su solubilidad en agua, su estabilidad química y su peso molecular.

La cefalosporina es el término general para un grupo de derivados antibióticos de cefalosporina C, que se obtienen a partir el hongo *Cephalsporium Acremonium*. Las cefalosporinas de primera generación y la mayor parte de las cefalosporinas de segunda generación son funcionales en formas de dosificación oral, aunque pueden ser ineficaces contra muchas formas de bacterias, tales como aquellas encontradas en las infecciones hospitalarias típicas. Muchas cefalosporinas de tercera generación, tales como ceftiofur, cefixima, cefepima, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftizoxima y ceftriaxona, debido a su amplio espectro de actividad, son eficaces contra algunas cepas bacterianas que son resistentes a muchas cefalosporinas de primera y segunda generación. Sin embargo, puesto que generalmente no son biodisponibles por vía oral, deben administrarse mediante inyección. Hay diversos factores que contribuyen a la baja absorción en el intestino de cefalosporinas de tercera generación después de la administración oral. En primer lugar, estos agentes antibacterianos generalmente están altamente ionizados y, por lo tanto, son muy polares e hidrófilos. Estas propiedades no les permiten penetrar fácilmente en la membrana mucosa intestinal hidrófoba. En segundo lugar, debido a sus propiedades reactivas, estos agentes antibacterianos generalmente son inestables en un entorno acuoso, tal como en los jugos gástricos y fluidos del intestino delgado.

Por lo tanto, estas cefalosporinas han sido menos eficaces cuando se administran por vías distintas de la parenteral para tratar infecciones bacterianas sistémicas. Frecuentemente, estos agentes deben administrarse más de una vez al día para conseguir el nivel de eficacia deseado. La necesidad de obtener un tratamiento mediante inyecciones intravenosas (i.v.) o intramusculares (i.m.) es poco práctica, puesto que dichos tratamientos a menudo requieren los servicios de doctores, enfermeras, u otros técnicos cualificados. Además, las inyecciones pueden ser dolorosas y provocar tensión física y psicológica a muchos pacientes, especialmente a pacientes pediátricos.

Aunque en algunos casos se ha encontrado que los tensioactivos iónicos, tales como lauril sulfato sódico, o agentes quelantes, tales como EDTA, potencian la absorción intestinal de moléculas grandes, se sabe que estas sustancias son dañinas para la membrana de la mucosa.

Otras tecnologías han demostrado alguna promesa a la hora de proporcionar composiciones y procedimientos para suministrar cefalosporinas de tercera generación por vía oral, mediante el aumento de la absorción intestinal. En la Patente de Estados Unidos N.º 4.525.339, se demostró que los agentes antibacterianos de β-lactama penetraban la membrana de la mucosa del intestino coadministrando mono-, di-, o triglicéridos de ácido graso C_2-C_{12} (es decir, tales como Capmuls) como potenciadores de absorción. En la Patente de Estados Unidos N.º 5.190.748, la absorción de agentes antibacterianos (tales como ceftriaxona) por las vías oral y rectal se potenció utilizando un sistema para potenciar la absorción de dos componentes que comprende un éter de un alcohol C_6-C_{18} y un polioxietilenglicol junto con un segundo componente seleccionado entre el grupo que consiste en ésteres de glicérido C_6 a C_{18} de polioxietilenglicol, ácidos carboxílicos C_6 a C_{18} o sales de los mismos, y ésteres de dos o más ácidos carboxílicos C_6 a C_{18}, glicerol, y un polioxietilenglicol. Además, en la Patente de Estados Unidos N.º

5.318.781, la absorción de agentes antibacterianos (tales como ceftriaxona) por las vías oral y rectal se potenció utilizando un sistema para potenciar la absorción de dos componentes que comprende Laureth-12 y un segundo componente en forma de sal de ácido cáprico y ácidos caprílicos, y un vehículo. Para la absorción óptima, el agente antimicrobiano que contiene el sistema potenciador de dos componentes desvelado en la misma puede incluir Miglyol-812, que es un triglicérido caprílico/cáprico. En la Patente de Estados Unidos N.º 4.722.941, la absorción permucosa de diversos terapéuticos, incluyendo agentes antibacterianos, se informa que se potencia mediante el uso de ácidos grasos y glicéridos de ácido graso saturados o insaturados.

Otras divulgaciones relacionadas con mejoras en la administración intestinal de antibióticos incluyen, por ejemplo, preparaciones orales que combinan un polímero que es soluble solo a pH 5,5 o mayor y un polímero insoluble dirigido a liberarse en el intestino grueso (Patente Europea 49.590); y una forma de dosificación oral sólida revestida con una cantidad apropiada de polímero aniónico, documento WO 83/00435).

Veda et al, J. Pham. Sci 1983, 72 (4), pág. 454-458, desvelan una combinación de ceftizoxina sódica con etilcelulosa y un triglicérido de cadena media, que potenciaba la absorción oral del antibiótico.

Aunque cada uno de estos sistemas es bastante eficaz a la hora de suministrar agentes antibacterianos a través de la membrana de la mucosa después de la administración oral, cada uno tiene inconvenientes en el sentido de que previenen su uso generalizado. Algunas de las composiciones y/o procedimientos no proporcionan una administración de fármaco suficientemente significativa de manera que el uso funcional sea práctico. Además, otras composiciones y/o procedimientos de administración a la mucosa son demasiado costosos. Como los beneficios de las cefalosporinas de tercera generación y otros agentes antibacterianos han resultado evidentes, es deseable proporcionar composiciones y procedimientos para administrar estos agentes antibacterianos por vía oral y, de esta manera, proporcionar una vía de administración que es más conveniente y rentable para el paciente, y potencia la concentración funcional de agente antimicrobiano que puede absorberse.

La baja absorción oral los agentes antimicrobianos es perjudicial por diversas razones. La eficacia del fármaco puede reducirse o eliminarse debido a las bajas cantidades de fármaco que cruzan del tracto Gl en la circulación sistémica. La seguridad y la tolerancia pueden verse comprometidas puesto que una gran cantidad del fármaco ingerido puede terminar en el colon, causando diarrea, colitis y otros problemas gastrointestinales. Como resultado, puede haber una mayor incidencia de organismos resistentes al fármaco "seleccionados" en el colon debido a los mayores niveles de fármaco presentes.

La presente invención aborda la necesidad de agentes antimicrobianos biodisponibles por vía oral proporcionando composiciones y procedimientos para mejorar la absorción de agentes antimicrobianos que superen las dificultades asociadas con los procedimientos y composiciones conocidos en la técnica.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1. La divulgación se refiere adicionalmente a composiciones y procedimientos útiles para las múltiples clases terapéuticas de fármacos donde la ausencia de transporte a través de la mucosa intestinal limita la captación sistémica de ingredientes activos del fármaco, o donde se desea el aumento de la captación sistémica. Dichas clases terapéuticas de fármacos incluyen, por ejemplo, todos los agentes antimicrobianos, incluyendo agentes antibacterianos. La presente divulgación resuelve estos problemas mejorando la captación total de fármaco activo en el plasma, permitiendo el desarrollo de nuevas clases de agentes antimicrobianos orales que no estaban disponibles previamente, permitiendo una "terapia intermedia" (es decir, la transición de un paciente que recibe terapia parenteral a terapia oral) dentro de la misma clase antimicrobiana, cuando esta opción actualmente no existe, y satisfaciendo necesidades médicas no satisfechas para agentes antimicrobianos con malos perfiles de seguridad o tolerancia debido a aspectos relacionados con una baja captación en el tracto gastrointestinal. La presente divulgación adicionalmente puede dar como resultado una estabilidad mejorada de compuestos tradicionalmente inestables mediante la protección del ingrediente activo a lo largo de todo el intestino, y puede proporcionar perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos potenciados y/o efectos post-antibióticos mejorados.

La divulgación en el presente documento son composiciones farmacéuticas para administración oral de agentes antimicrobianos que comprenden (a) un biopolímero, que es preferentemente hinchable y/o mucoadhesivo cuando está hidratado; (b) un agente antimicrobiano atrapado dentro de, o unido iónicamente, al biopolímero; y (c) un agente de unión catiónico unido iónicamente a al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en el biopolímero y el agente antimicrobiano.

Se desvelan también composiciones farmacéuticas para administración oral de agentes antimicrobianos que comprenden (a) un biopolímero, que es preferentemente hinchable y/o mucoadhesivo cuando está hidratado; (b) un agente antimicrobiano atrapado dentro de, o unido iónicamente, al biopolímero; (c) un agente de unión catiónico unido iónicamente a al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en el biopolímero y el agente

antimicrobiano; y (d) un potenciador de absorción.

En ciertos aspectos de la divulgación el agente antimicrobiano se selecciona entre el grupo que consiste en cefalosporinas, glucopéptidos, penicilinas, monobactamas, gliciciclinas, macrólidos, oxazolidinonas, lipopéptidos, carbapenems, aminoglucósidos, antifúngicos, inhibidores de β-lactamasa y combinaciones de los mismos.

Los biopolímeros son conocidos por los especialistas en la técnica, y pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas. En diversas realizaciones, los biopolímeros usados en la divulgación en el presente documento pueden incluir carragenina, xilano, quitina, quitosano, sulfato de condroitina, alginato sódico, carboximetilcelulosa, pectina, polisacáridos, polipropilenglicoles, polietilenglicoles, poli acetatos, liposomas, complejos de ácido graso, ciclodextrinas, cicloamilosas, clatratos, cicloalquilamilosas, polixilosa, gomas de gelano y ácidos polilácticos. Los biopolímeros preferidos son carragenina y pectina.

La divulgación en el presente documento en realizaciones adicionales incluye un agente de unión catiónico, tal como por ejemplo, un ión metálico cargado positivamente o moléculas catiónicas, incluyendo sales de calcio, magnesio, litio, hierro, cobre, cinc, aluminio, manganeso, cromo, cobalto, níquel, sales de amonio, sales de amonio cuaternario y aminoácidos básicos. En las realizaciones preferidas, el agente de unión catiónico es calcio o cinc. Los aminoácidos preferidos incluyen aminoácidos básicos seleccionados entre el grupo que consiste en arginina, lisina, histidina, y combinaciones de los mismos. Las sales de amonio cuaternario preferidas se seleccionan entre el grupo que consiste en derivados de benzalconio, derivados de cetil piridinio, derivados de sal de dodecil-trimetil amonio, derivados de sal de tetradecil-trimetil amonio, y derivados de cetil-trimetil amonio. Puede usarse cualquier combinación de los anteriores.

En otras realizaciones, las composiciones desveladas en el presente documento pueden incluir un potenciador de absorción, tal como alguna forma de potenciador de absorción lipófilo, incluyendo, por ejemplo, lípidos, gelucire, ácidos cáprico y/o caprílico, ácidos oleicos, ácidos palmíticos, ácido esteáricos, Capmuls, por ejemplo, CAPMUL MCM 90 (una mezcla de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos C_8-C_{10} saturados con monoglicérido; Abitec, Corp.) o CAPMUL 8210 (similar a MCM, pero con aproximadamente un 70% de monoglicéridos, glicéridos sólidos, lauril sulfato sódico, ácidos grasos incluyendo mono-, di, o triglicéridos, TWEEN 80 (ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano), tensioactivos no iónicos, sales biliares, y combinaciones de los mismos, así como cualquier otro tensioactivo conocido por los especialistas en la técnica. Capmul y gelucire son los preferidos.

En otras realizaciones, el agente antimicrobiano es una cefalosporina seleccionada entre el grupo que consiste en ceftiofur, cefipima, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefpiroma, cefclidina, cefmenoxima, cefozoprano, y combinaciones de las mismas.

En ciertas realizaciones preferidas el agente antimicrobiano es un lipopéptido tal como daptomicina. Además se prefieren análogos de lipopéptido tales como los descritos en los documentos U.S.S.N. 09/738.742, 09/737. 908, y 09/739.535. Otros agentes antimicrobianos preferidos son inhibidores de β-lactamasa.

En otras realizaciones el agente antimicrobiano es un aminoglucósido seleccionado entre el grupo que consiste en amikacina, gentamicina, tobramicina, polimixina-B, estreptomicina, kanamicina y combinaciones de las mismas.

En otras realizaciones más el agente antimicrobiano es un glucopéptido seleccionado entre el grupo que consiste en vancomicina, dalbavancina, oritavancina y combinaciones de las mismas, o un carbapenem seleccionado entre el grupo que consiste en meropenem, imipenem, MK0826, R-115,685, J-114,870 y CP5068.

En realizaciones en las que el agente antimicrobiano es un monobactam, el agente puede ser aztreonam o carumonam.

En otras realizaciones, el agente antimicrobiano es una penicilina, tal como piperacilina o amoxicilina, o un glucopéptido, tal como vancomicina o daptomicina. En otras realizaciones más, la cefalosporina preferida es ceftriaxona.

En otras realizaciones más, el agente antimicrobiano es un agente antifúngico, por ejemplo, seleccionado entre el grupo que consiste en amfotericina B, equinocandinas, y cancidas.

En diversas realizaciones, el agente de unión catiónico puede estar unido iónicamente al biopolímero formando un complejo de agente de unión catiónico-biopolímero y el agente antimicrobiano puede quedar atrapado dentro del complejo de agente de unión catiónico-biopolímero. En otras realizaciones, el agente de unión catiónico puede estar unido iónicamente al agente antimicrobiano formando un complejo de agente de unión catiónico-antimicrobiano y el complejo de agente de unión catiónico-antimicrobiano queda atrapado dentro del biopolímero. Además, en algunos casos, el agente de unión catiónico puede estar complejado al antimicrobiano y el agente de unión catiónico puede estar unido iónicamente adicionalmente al biopolímero, formando un puente antimicrobiano-agente de unión catiónico-biopolímero.

En otras realizaciones, la divulgación en el presente documento abarca formulaciones orales para la administración de una composición farmacéutica que tiene un biopolímero, un agente antimicrobiano atrapado dentro de o unido iónicamente al biopolímero y un agente de unión catiónico atrapado dentro de o unido iónicamente al biopolímero o al antimicrobiano. Las formulaciones orales pueden ser comprimidos, cápsulas, líquidos, suspensiones y similares y, preferentemente, pueden ser cápsulas, comprimidos o partículas revestidas entéricamente.

Descripción de los dibujos

La Figura 1 es una representación gráfica de los resultados de la administración de OCTX1 y capmul a monos.
La Figura 2 es una representación gráfica de los resultados de la administración de un complejo de daptomicina.
La Figura 3 es una comparación gráfica de formulaciones que tienen ceftriaxona + capmul, OCTX2 + un potenciador de absorción, y OCTX2 sin capmul.
La Figura 4 es una representación gráfica de los resultados de la administración de OCTX1 y capmul a ratas.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, los siguientes términos tendrán los significados indicados:

Debe observarse que, como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares de "un", "una", "el" y "la" incluyen las referencias en plural, a menos que el contenido claramente dicte otra cosa.

"Potenciador de Absorción" significará cualquier sustancia que es eficaz para aumentar la absorción de un agente antimicrobiano a través de la mucosa respecto a la absorción sin dicho agente.

"Biocompatible" significará cualquier sustancia que no es tóxica para el animal a tratar.

"Biopolímero" significará un polímero biológicamente compatible que puede ser de origen natural o sintético. Los ejemplos incluyen carragenina, xilano, quitina, quitosano, carboximetilcelulosa, pectina, polisacáridos, polipropilenglicoles, polietilenglicoles, poliacetatos, ácidos polilácticos, liposomas, gomas de gelano, complejos de ácido graso, ciclodextrinas, cicloamilosas, clatratos, cicloalquil amilosas y polixilosa.

"Capmul", como se usa en el presente documento, significará un mono, di- o triglicérido de un ácido graso C_8-C_{18} o una mezcla de dichos glicéridos.

"Antimicrobiano poco absorbible" significará cualquier agente antimicrobiano que presente baja biodisponibilidad en una forma de dosificación oral u otra forma no parenteral, típicamente debido a la hidrofilia relativamente alta y/o propiedades de ionización del agente antimicrobiano. El agente antimicrobiano puede estar cargado positivamente, cargado negativamente, ser zwitteriónico o anfífilo.

"Absorción oral" se usa para describir la manera en la que las composiciones de la presente invención se administran al sujeto y los ingredientes activos se absorben en la sangre. Típicamente, la composición se administra por vía oral y el agente antimicrobiano de la composición cruza entonces una membrana de la mucosa del tracto gastro-intestinal, preferentemente en el intestino. Sin embargo, pueden usarse otros procedimientos de puesta en contacto de las composiciones descritas en el presente documento con la membrana de la mucosa del tracto gastro-intestinal.

"Ión metálico" o "catión metálico" significará cualquier ión metálico cargado positivamente que sea funcional para su uso con las composiciones desveladas. Básicamente, el catión metálico se une al agente antimicrobiano y/o el biopolímero. El catión metálico puede estar complejado, quelado, o unido iónicamente al agente antimicrobiano. Los cationes metálicos ejemplares incluyen, aunque sin limitación calcio, potasio, magnesio, hierro, cobre, cinc, aluminio, manganeso, cromo, cobalto, níquel, sodio, y combinaciones de los mismos.

"Molécula catiónica" significará cualquier molécula con uno o más restos cargado positivamente que actúan para unirse iónicamente al agente antimicrobiano y/o el biopolímero. Los restos cargados negativamente pueden estar presentes también, aunque esto no se requiere. Las moléculas catiónicas ejemplares incluyen polímeros catiónicos, aminoácidos básicos, sales de amonio cuaternario, sales de amonio y combinaciones de los mismos.

"Agente de unión catiónico" pretende incluir tanto cationes metálicos como moléculas catiónicas.

"Hinchable" significará que los biopolímeros y/o composiciones tienen la capacidad hincharse o agrandarse, tal como cuando están hidratados.

"Mucoadhesivo" significará cualquier biopolímero que es capaz de adherirse a una membrana de la mucosa, particularmente cuando está hidratado.

"OCTX", como se usa en el presente documento, se refiere a un complejo que comprende ceftriaxona, un biopolímero y un agente de unión catiónico.

La presente divulgación proporciona procedimientos y composiciones para tratar infecciones en seres humanos y otros animales (denominados colectivamente "animales" en el presente documento) propiciando el aumento de absorción de los agentes antimicrobianos orales. En general, las composiciones comprenden una composición farmacéutica para administración oral a un ser humano u otro animal que comprende un agente antimicrobiano, un biopolímero, y un agente de unión catiónico que está unido iónicamente a al menos uno del biopolímero o el agente antimicrobiano. La absorción de agentes antimicrobianos se ve potenciada significativamente por las composiciones y procedimientos. Aunque no están limitadas a ningún mecanismo de acción particular, las composiciones pueden potenciar la estabilidad del agente antimicrobiano, y neutralizar parcialmente la carga iónica (especialmente pertinente para las cefalosporinas de tercera generación, fácilmente ionizables) facilitando de esta manera la absorción por la mucosa a través de la pared intestinal. La absorción intestinal de estos agentes antibacterianos puede potenciarse por cualquier formulación oral, incluyendo por ejemplo, formas de dosificación sólidas, líquidas, en emulsión y suspensión.

En ciertas realizaciones desveladas en el presente documento se da una composición farmacéutica para administración oral de un agente antimicrobiano que comprende (a) un biopolímero (b) un agente antimicrobiano atrapado dentro de, o unido iónicamente al biopolímero; y (c) un agente de unión catiónico unido iónicamente a al menos uno del biopolímero o el agente antimicrobiano. Dichas composiciones pueden prepararse para dosificación oral, por ejemplo, en formas sólidas, líquidas, de emulsión o suspensión. Además, en el presente documento se desvelan procedimientos para la administración de agentes antimicrobianos terapéuticos o profilácticos al torrente circulatorio de un animal que comprende las etapas de (a) administrar por vía oral a un animal una composición farmacéutica que comprende un biopolímero, una cantidad eficaz de un agente antimicrobiano atrapado dentro de, o unido iónicamente, al biopolímero, y un agente de unión catiónico unido iónicamente a al menos uno del biopolímero o el agente antimicrobiano; (b) provocar que el biopolímero se hinche y se adhiera a una membrana de la mucosa revestida de una pared intestinal del animal, de manera que el agente antimicrobiano y, en ciertas realizaciones, el agente de unión catiónico, en la composición se administren al revestimiento de la membrana de la mucosa, crucen la pared intestinal y entren en el torrente circulatorio. En procedimientos de administración preferidos, la composición farmacéutica que se administrará adicionalmente comprende un potenciador de absorción.

En otras realizaciones más, desveladas en el presente documento, se dan procedimientos de tratamiento de un animal administrando a un animal que lo necesite (1) una composición farmacéutica que tiene un agente antimicrobiano, un agente de unión catiónico y un biopolímero, y (2) un potenciador de absorción.

Agentes antimicrobianos:

Un especialista en la técnica puede determinar fácilmente el agente antimicrobiano que se desea usar en las composiciones y procedimientos, así como la dosificación a administrar. Esta determinación puede estar basada en múltiples factores, incluyendo, aunque sin limitación, la infección a tratar, la farmacocinética y farmacodinámica del agente antimicrobiano, la identidad y susceptibilidad del microbio infectante, la gravedad de la infección y la edad y la historia médica del animal a tratar.

En las realizaciones preferidas, los antimicrobianos se seleccionan entre el grupo que consiste en cefalosporinas, aminoglucósidos, carbapenems, inhibidores de β-lactamasa, antifúngicos, penicilinas, lipopéptidos, glucopéptidos, mono-bactamas, y oxazolidinonas.

Los antimicrobianos preferidos incluyen, aunque sin limitación cefalosporinas, tales como, por ejemplo, ceftiofur, cefipima, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefmenoxima, cefozoprano, cefpirome, y cefclidina. Además, las cefalosporinas MRSA-activas que están en las fases de desarrollo, tales como RO 65-5788 (Patente de Estados Unidos N.º 6.232.306), RWJ-54428 (Patente de Estados Unidos N.º 6.025.352), RWJ-333441 (Curr. Opin. Invest. Drugs (2001); 2(2) 209-211), son apropiadas para su uso. Además, las cefalosporinas tales como las descritas en la Patente de Estados Unidos N.º 6.093.813 son útiles. La cefalosporina más preferida es ceftriaxona, tal como se describe en el documento U.S.S.N 09/598.089 (que se expedirá como Patente de Estados Unidos N.º 6.248.360), y el documento U.S.S.N 09/829.405.

En otras realizaciones, los antimicrobianos pueden seleccionarse entre aminoglucósidos, tales como, por ejemplo amikacina, gentamicina, tobramicina, polimixina-B, estreptomicina, y kanamicina. El agente, en algunas realizaciones, puede ser una glicilclina.

En otras realizaciones preferidas, los antimicrobianos son carbapenems, tales como por ejemplo, uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en meropenem, imipenem, MK0826 (Invanz, documento WO 99/45010), R-115,685 (Sankyo, documento WO 01/02401), J-114,870 (Banyu, documento WO 99/31106) y CP-5068 (Meiji,

véase R&D Focus, Feb. 19, 2001; IMS World Publications).

Además, los compuestos pueden ser un inhibidor de β-lactamasa, tal como tazobactam, oxapenem, ácido clavulánico, sublactama, o, por ejemplo, Zosyn®, que es una combinación de tazobactam y pipericilina comercializada por Wyeth-Ayerst.

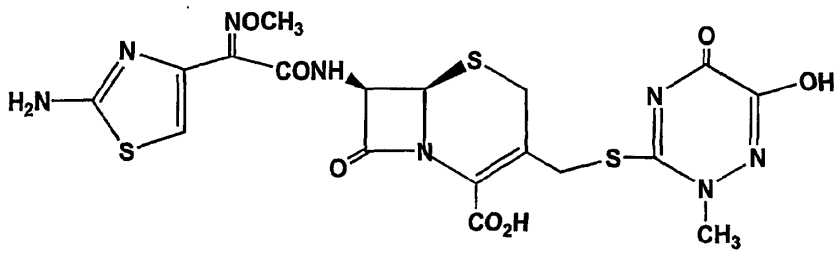
Los lipopéptidos, tales como daptomicina, y los análogos desvelados en los documentos U.S.S.N. 09/738.742, 09/737.908, y 09/739.535.

Los antimicrobianos adicionales incluyen glucopéptidos, tales como vancomicina, dalbavancina y oritavancina, mono-bactamas, tales como aztreonam o carumonam.

En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano comprende un agente anti-fúngico, tal como, por ejemplo, amfotericina B, equinocandinas y cancidas.

En otras realizaciones, se prefieren las penicilinas, tales como, por ejemplo, piperacilina y amoxicilina.

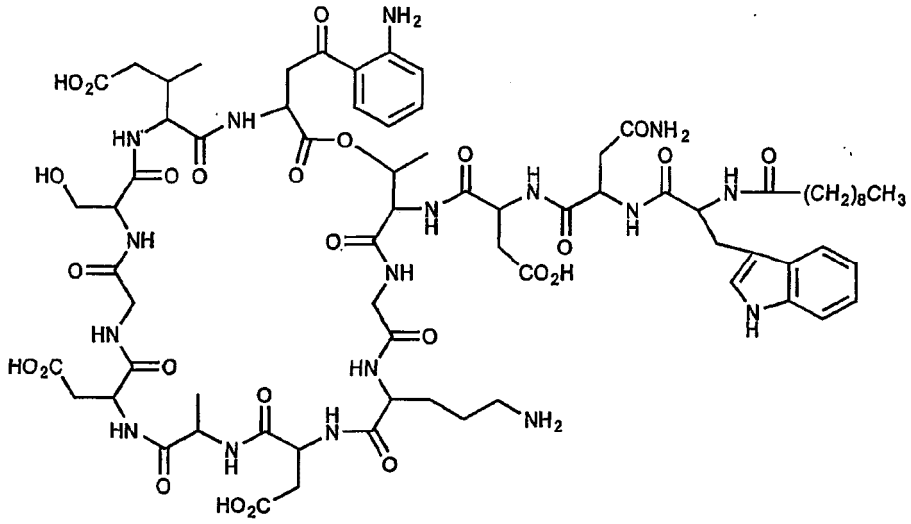
Las más preferidas son ceftriaxona (Fórmula 1) y daptomicina (Fórmula 2). La ceftriaxona es un antibiótico poco absorbible y, de esta manera, previamente no estaba disponible para administración oral. La molécula de ceftriaxona tiene diversas características inherentes que pueden contribuir a su mala biodisponibilidad oral, incluyendo, por ejemplo, su polaridad e hidrofobicidad, y el hecho de que es inestable en presencia de ácido y peptidasas gracias a la presencia de enlaces peptídicos. La sal de ceftriaxona de fórmula 1 es la más preferida.



Fórmula 1.

La daptomicina (mostrada en la fórmula 2) es un lipopéptido descrito en detalle en la Patente de Estados Unidos 5.912.226 (y a la que aquí se hace referencia como LY 146032).

Son adicionalmente preferidos los análogos de lipopéptidos, tales como los descritos en los números de serie de Estados Unidos en trámite junto con la presente 09/738.742, 09/737.908 y 09/739.535.



Fórmula 2

Biopolímeros:

Las composiciones desveladas en el presente documento pueden comprender cualquier biopolímero que no sea tóxico para el animal a tratar, y proporcione las características deseadas de la composición farmacéutica. Sin embargo, los biopolímeros mucoadhesivos y/o hinchables son los más preferidos. Los biopolímeros ejemplares incluyen, aunque sin limitación, carrageninas, pectinas, sulfato de condroitina, alginato sódico, y/o ácido polimetacrílico, xilano, ácido hialurónico, quitina, quitosano, sulfato de condroitina, alginato sódico, carboximetilcelulosa, pectina, polisacáridos, polipropilenglicoles, polietilenglicoles, poliacetatos, liposomas, complejos de ácido graso, ciclodextrinas, cicloamilosas, clatratos, cicloalquil amilosas, polixilosa y ácidos polilácticos. Carragenina y pectina son los más preferidos.

La carragenina es el término general usado para describir polisacáridos hidrófilos extraídos de un número de especies muy relacionadas de algas rojas marinas, que están altamente sulfatadas, moléculas lineales que tienen una estructura básica de galactosa. Hay tres tipos diferentes de carragenina, Kappa, Lambda e Iota, que se diferencian por la cantidad de restos 3,6-anhidrogalactosa y el número y la posición de los grupos sulfato. Por ejemplo, las siguientes carrageninas pueden obtenerse a partir de FMC Biopolimer: Gelcarin®GP379 (Iota) y Gelcarin®GP911 (Kappa). La carragenina puede tener un contenido de calcio de aproximadamente el 3,6% en peso.

La carragenina preferida para ciertas composiciones de la invención es una carragenina que tiene un bajo contenido de calcio, es decir, un contenido de calcio de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 3%, más preferentemente de aproximadamente el 0-2%, y aún más preferentemente de aproximadamente el 0,1-1% en peso de calcio. La carragenina más preferida tiene un contenido de sodio de aproximadamente el 0,4% o menos, tal como por ejemplo, Viscarin® XP (FMC Biopolimer). En ciertas composiciones, el procesamiento con otras carrageninas daba como resultado la precipitación indeseada del agente antimicrobiano activo. Las composiciones más preferidas comprenden ceftriaxona como el agente antimicrobiano, carragenina de bajo contenido de calcio, calcio, y Capmul. OCTX2, como se define en el Ejemplo 2, es el más preferido.

Agentes de unión catiónicos:

Puede usarse cualquier agente de unión catiónico, y los agentes de unión catiónicos preferidos incluyen, por ejemplo, cualquier ión metálico cargado positivamente, o cualquier molécula catiónica cargada, tal como, por ejemplo, sales de calcio, potasio, magnesio, litio, hierro, cobre, cinc, sodio, aluminio, manganeso, cromo, cobalto, níquel, sales de amonio, sales de amonio cuaternario tales como derivados de benzalconio, derivados de cetil piridinio, derivados de sal de dodecil-trimetil amonio, derivados de sal de tetradecil-trimetil amonio y derivados de sal de cetil-trimetil amonio. Además, aminoácidos básicos tales como arginina, lisina y histidina son agentes de unión catiónicos preferidos.

Los cationes metálicos preferidos incluyen, por ejemplo, calcio, potasio, magnesio, hierro, cobre, cinc, aluminio, manganeso, cromo, cobalto, níquel, y/o sodio. Estos cationes son preferidos porque cada uno de estos cationes metálicos es biocompatible.

Sin embargo, los cationes tales como cinc, y particularmente, calcio son más preferidos.

El catión metálico puede disponerse, en relación con el biopolímero y el agente antimicrobiano poco absorbible, en una de tres maneras preferidas. En primer lugar, el catión metálico puede unirse al biopolímero formando una combinación catión-biopolímero, de manera que el agente antimicrobiano quede atrapado dentro de la combinación catiónico-biopolímero iónico. En segundo lugar, el catión metálico puede estar complejado con el agente antimicrobiano y el complejo catión-agente antimicrobiano puede estar atrapado dentro del biopolímero. En tercer lugar, el catión metálico puede complejarse al agente antimicrobiano y unirse adicionalmente al biopolímero formando un puente de agente antimicrobiano-catión-biopolímero. Cuando se usa el catión metálico como el agente de unión, las composiciones pueden prepararse tanto en forma sólida (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, etc.), líquidos, emulsiones como en forma de suspensión. Las formulaciones en otras realizaciones pueden comprender gránulos que se compactan en forma de comprimido, o se ponen en cápsulas.

Si se usa una molécula catiónica como el agente de unión (en lugar del catión metálico), hay tres tipos moleculares preferidos que pueden usarse. En primer lugar, polímeros catiónicos incluyendo, aunque sin limitación, poli(alilamina, poli-(l-lisina), poli(arginina) y bromuro de dodeciltrimetilamonio. También pueden usarse polietileniminas (primaria, secundaria y terciaria). Además, la molécula catiónica puede ser una sal de amonio cuaternario incluyendo, aunque sin limitación, derivados de benzalconio, derivados de cetilpiridinio, tales como cloruros o bromuros, derivados de sal de dodecil-trimetil amonio, derivados de sal de tetradecil-trimetil amonio, y/o derivados de sal de cetil-trimetil amonio.

Lípidos

Las composiciones preferidas comprenden un potenciador de absorción, tal como un lípido o, como alternativa, comprenden un polímero o agente antimicrobiano que tiene propiedades similares a los lípidos. Por ejemplo, las composiciones descritas en el Ejemplo 7 contienen cetilpiridinio que, además de proporcionar una carga positiva, puede contribuir a las propiedades similares a los lípidos para la composición y, por lo tanto, el efecto deseado puede verse en ausencia de adición de un lípido a la composición.

Frecuentemente, los potenciadores de absorción usados incluyen, por ejemplo, lípidos, gelucire, ácidos cáprico y caprílico, ácidos oleicos, ácidos palmíticos, ácido esteáricos, Capmuls, por ejemplo, CAPMUL MCM 90 (una mezcla de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos C_8-C_{10} saturados con monoglicérido; Abitec, Corp.) o CAPMUL 8210 (similar a MCM, pero con aproximadamente un 70% de monoglicéridos). Capmul es el preferido, y puede estar presente en la composición en cualquier proporción deseada, preferentemente de 12: 1 a 1:1 de capmul: OCTX en peso. Como alternativa, puede usarse cualquier potenciador de la absorción, incluyendo cualquier mezcla de los anteriores. Capmul y gelucire son los preferidos.

Con cada una de estas composiciones y procedimientos, el agente antimicrobiano y el agente de unión pueden estar presentes dentro de una proporción molar específica preferida, aunque estas proporciones no pretenden cubrir todas las composiciones eficaces. Por ejemplo, si se usa un catión metálico como el agente de unión, entonces la proporción molar de agente antimicrobiano a catión metálico puede ser de aproximadamente 30:1 a 1:5, preferentemente de aproximadamente 20:1 a 5:1, y aún más preferentemente, de aproximadamente 20:1 en peso. Además, la proporción molar de agente antimicrobiano a biopolímero puede ser de aproximadamente 5:1 a 1:5, preferentemente de aproximadamente 2:1. Como alternativa, si se usa una molécula catiónica como el agente de unión, entonces la proporción molar de agente antimicrobiano a molécula catiónica puede ser de aproximadamente 1:4 a 1:1, preferentemente de aproximadamente 1:2 a 1:1, por ejemplo, 1:2 para realizaciones de agente antimicrobiano: amino ácido y 1:1 para realizaciones de agente antimicrobiano: cetil piridinio. Además, en esta realización, la proporción molar de agente antimicrobiano a biopolímero puede ser de aproximadamente 5:1 a 1:5, preferentemente de aproximadamente 2:1.

Formulaciones

Las composiciones de la invención se formulan para administración oral a un animal y, preferentemente, pueden estar en formulaciones sólidas tales como comprimidos y cápsulas. Pueden preverse también preparaciones de liberación sostenida o revestidas entéricamente. Para aplicaciones pediátricas y geriátricas, las emulsiones, suspensiones, jarabes y comprimidos masticables pueden ser especialmente adecuados. Para administración oral, las composiciones farmacéuticas reivindicadas están en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición preferentemente está en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del agente antimicrobiano. Los comprimidos y cápsulas de la invención pueden contener, además de los ingredientes activos, vehículos convencionales tales como agentes de unión, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, polivinilpirrolidona, sorbitol, o tragacanto; cargas, por ejemplo, fosfato de calcio, glicina, lactosa, almidón de maíz, sorbitol, o sacarosa; lubricantes por ejemplo, estearato de magnesio, polietilenglicol, sílice o talco; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata, agentes aromatizantes o colorantes, o agentes humectantes aceptables. Las preparaciones líquidas orales generalmente pueden estar en forma de soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, jarabes o elixires, y pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes no acuosos, conservantes, agentes colorantes y agentes aromatizantes. En cualquier caso, la composición está diseñada de manera que el agente antimicrobiano puede administrarse por vía transmucosa al torrente circulatorio, preferentemente a través de las paredes del intestino delgado.

En ciertas realizaciones, las composiciones pueden comprender más de un agente antimicrobiano. Esto es especialmente útil cuando se tratan infecciones resultantes de más de un organismo microbiano infectante.

Los factores a tener en cuenta a la hora de elegir el agente antimicrobiano apropiado a usar incluyen, por ejemplo, la identidad del organismo infectante, la susceptibilidad antimicrobiana (o susceptibilidad potencial) del organismo infectante, y una diversidad de factores relacionados con el animal a tratar, incluyendo, por ejemplo, la historia del paciente, la edad, sitio y gravedad de infección, etc. Las consideraciones adicionales incluyen las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del agente antimicrobiano. Las composiciones orales pueden tomar formas tales como comprimidos, cápsulas, suspensiones orales y soluciones orales. Las composiciones orales pueden utilizar vehículos tales como agentes de formulación convencionales, y pueden incluir propiedades de liberación sostenida así como formas de administración rápida.

Se prefieren las cápsulas. Puede usarse cualquier material para cápsula conocido en la técnica, dependiendo de las características de disolución deseadas de las composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, las cápsulas pueden comprender hidroxipropil-metilcelulosa, una mezcla de polietilenglicol con hidroxipropilmetilcelulosa, gelatina o agar.

Preferentemente, las composiciones de la invención se formulan con revestimientos entéricos para evitar la degradación del agente antimicrobiano por la acidez del fluido gástrico y optimizar la administración del agente activo a la localización deseada en el intestino. Las cápsulas pueden revestirse con los materiales seleccionados dependiendo de las características deseadas de la cápsula, y pueden incluir, por ejemplo, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, goma laca, ácido metacrílico y ésteres del mismo, zeína u otros materiales conocidos en la técnica. Los materiales de revestimiento entérico pueden aplicarse con o sin plastificantes, tales como glicéridos acetilados, citrato de trietilo, propilenglicol o dietilftalatos. Los materiales de revestimiento preferidos son aquellos que se disuelven a un pH de 5 o por encima. Los revestimientos, por lo tanto, solo empiezan a disolverse cuando han salido del estómago y han entrado en el intestino delgado. Se proporciona una capa gruesa de revestimiento que se disolverá en aproximadamente quince minutos, permitiendo de esta manera que la cápsula subyacente se rompa solo cuando ha alcanzado el duodeno. Dicho revestimiento puede estar hecho de una diversidad de polímeros tales como acetato trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), acetato ftalato de celulosa (CAP) y goma laca, como describe Healy en su artículo"Enteric Coatings and Delayed Release" Capítulo 7 en Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract, editores Hardy et al., Ellis Horwood, Chichester, 1989. Para revestimientos de ésteres de celulosa, sería adecuado un espesor de 200-250 μm.

Los materiales especialmente preferidos son metacrilatos de metilo o copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo. Dichos materiales están disponibles como polímeros EUDRAGIT™ (R6hm Pharma, Darmstadt, Alemania). Los Eudragits son copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo. Las composiciones preferidas están basadas en EUDRAGIT L 30 D-55, EUDRAGIT L1W-55, EUDRAGIT™ L100 y Eudragit S100. EUDRAGIT L30-D55 y L1W-55 se disuelven a pH $\geq$ 5,5, EUDRAGIT™ L100 se disuelve a pH 6 y mayor y comprende un 48,3% de unidades de ácido metacrílico por g de sustancia seca; EUDPAGIT™ S100 se disuelve a pH 7 y mayor y comprende un 29,2% de unidades de ácido metacrílico por g de sustancia seca. Las composiciones de revestimiento preferidas están basadas en EUDRAGIT™ L100 y EUDRAGIT™ S100 en el intervalo de 100 partes de L100: 0 partes de S100 a 20 partes de L100:80 partes de S100. El intervalo más preferible es 70 partes de L100:30 partes de S100 a 80 partes de L100:20 partes de S100. A medida que aumenta el pH al que el revestimiento empieza a disolverse, el espesor necesario para conseguir una administración específica al colon disminuye. Para formulaciones en las que la proporción de EUDRAGIT™ L100:S100 es alta, es preferible un espesor del revestimiento del orden de 150-200 μm. Esto es equivalente a 70-110 mg de revestimiento para un tamaño de cápsula 0. Para revestimientos en los que la proporción EUDRAGIT™ L100:S100 es baja, es preferible un espesor de revestimiento del orden de 80-120 μm, equivalente a de 30 a 60 mg de revestimiento para un tamaño de cápsula 0.

El más preferido es EUDRAGIT L30-D55, para administración en el duodeno (es decir, pH ≥ 5,5 y menor de 6,8).

La dosificación a administrar depende en gran medida del estado y el tamaño del sujeto que se está tratando, la vía y frecuencia de administración, la sensibilidad del patógeno al compuesto seleccionado particular, la virulencia de la infección y otros factores. Dichos asuntos, sin embargo, se dejan a la discreción rutinaria del médico de acuerdo con los principios de tratamiento bien conocidos en las técnicas antibacterianas. Otro factor que influye en el régimen de dosificación preciso, aparte de la naturaleza de la infección e identidad peculiar del individuo que se está tratando, está el peso molecular del compuesto. Las dosificaciones preferidas, por ejemplo para la administración de composiciones de ceftriaxona, pueden ser de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 8 gramos por día, más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 gramos por día. Los intervalos de dosificación los puede determinar un especialista en la técnica, y pueden ser, por ejemplo, cada 6 a cada 24 horas. Las dosificaciones preferidas para la administración de composiciones de daptomicina, por ejemplo, están en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 mg/kg, más preferentemente aproximadamente 8-10 mg/kg día.

Las composiciones de la invención son útiles en procedimientos de tratamiento de sujetos que tienen una infección. El término "tratar" se usa para denotar tanto la prevención de una infección como el control de una infección establecida una vez que el animal huésped ha resultado infectado. Los procedimientos de la invención comprenden administrar a un ser humano u otro animal una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz del agente antimicrobiano. "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de agente antimicrobiano suficiente para evitar el comienzo, aliviar los síntomas, o detener el progreso de una infección microbiana. Las composiciones de la invención pueden administrarse como una sola dosis diaria o en múltiples dosis al día. El régimen de tratamiento puede requerir la administración durante periodos de tiempo prolongados, por ejemplo durante varios días o durante varias semanas. La cantidad por dosis administrada o la cantidad total administrada dependerán de factores tales como la naturaleza y gravedad de la infección, la edad y salud general del paciente, la tolerancia del paciente al agente antimicrobiano y el microorganismo o microorganismos implicados en la infección. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las composiciones de la invención pueden usarse para tratar infecciones del tracto respiratorio, infecciones de la piel y los tejidos blandos, infecciones del tracto urinario, sinusitis, enfermedades de transmisión sexual, endocarditis, bactericemia, osteomielitis, septicemia y enfermedad de Lyme.

En ciertas realizaciones, descritas en el presente documento, se da un procedimiento para tratar un animal que comprende las etapas de (1) administrar al animal una composición farmacéutica que comprende un biopolímero, un agente antimicrobiano, y un agente de unión catiónico, y (2) un potenciador de absorción. En otras realizaciones, la divulgación abarca procedimientos de tratamiento de un animal que comprenden administrar al animal una composición farmacéutica que comprende un biopolímero, un agente antimicrobiano, un agente de unión catiónico y un potenciador de absorción.

Los siguientes ejemplos no pretenden ser limitantes y además ejemplifican diversas realizaciones de la invención reivindicada.

Ejemplos:

1. Preparación de OCTX1 (ejemplo comparativo)

Se añadieron aproximadamente 400 mg de carragenina a 80 ml de una solución acuosa a aproximadamente 55 ºC. La solución se mezcló después mediante un agitador magnético a temperatura ambiente hasta que la carragenina se hubo hinchado básicamente completamente. Después, una solución acuosa que contenía iones Ca^{2+} se preparó disolviendo 44,5 mg (0,33 mol) de cloruro de calcio en 10 ml de agua. Una solución acuosa de CTX se preparó disolviendo 1,0 g de ceftriaxona sódica en 10 ml de agua. Todo el volumen de las soluciones de CTX y $CaCl_2$ se añadió simultáneamente gota a gota a la solución de CG. La dispersión se centrifugó y el sobrenadante se retiró para una posterior liofilización a sequedad. La composición resultante comprende 0,4 g (27,7%) de carragenina, 1 g (69,2%) de ceftriaxona, 0,0445 g (3,1%) de cloruro cálcico, y puede molerse produciendo un polvo fino.

2. Preparación de OCTX2

Se preparó una solución acuosa de cloruro de calcio disolviendo aproximadamente 0,0114 g de $CaCl_2$ en 80 ml de una solución acuosa. Aproximadamente 400 mg de carragenina de bajo contenido de calcio (<0,4% Ca^{++}) se hidrata en la solución de $CaCl_2$. Después, 1,0 g de ceftriaxona se disuelven en 20 ml de agua y se añaden a la solución a temperatura ambiente. La composición resultante comprende 69,2% de ceftriaxona, 28,4% de carragenina de bajo contenido de calcio y 0,7% de $CaCl_2$.

3. Preparación de un complejo de CTX-ZN-CG (ejemplo comparativo)

Se añadieron aproximadamente 400 mg de carragenina a 80 ml de una solución acuosa que contenía 1,0 g (1,67 mol) de ceftriaxona. La solución se mezcló después mediante un agitador magnético a temperatura ambiente hasta que la carragenina se hubo hinchado básicamente completamente, formando un hidrogel de ceftriaxona-carragenina. Después, una solución acuosa que contenía iones cinc se preparó disolviendo 45 mg (0,33 mol) de cloruro de cinc en 20 ml de agua. Toda la solución acuosa se añadió entonces gota a gota en el hidrogel o suspensión de ceftriaxona-carragenina. El complejo se agitó entonces mediante un agitador magnético a temperatura ambiente durante 2 horas. Esto dio como resultado la formación de un complejo de gel de ceftriaxona-cinc-carragenina. El gel de ceftriaxona-cinc-carragenina se liofilizó entonces mientras estaba en el estado hinchado. Se obtuvieron aproximadamente 1,4 gramos de un complejo de ceftriaxona-cinc-carragenina.

Se suspendieron aproximadamente 40 mg de CTX equiv./kg del complejo de ceftriaxona-cinc-carragenina en agua y se administraron i.d. con 0,2 ml de capmul por rata (peso aproximado de 300 g) a cuatro ratas. A intervalos de tiempo específicos, se tomaron 0,6 ml de sangre de cada rata y se centrifugaron. Después, se analizaron aproximadamente 0,2 ml de plasma sanguíneo para CTX por HPLC. Los resultados se representan en la Tabla 1 a continuación:

TABLA 1

Tiempo Después de la Dosificación i.d. (minutos)	Concentración Media en Plasma de CTX (µg/ml)
30	17
60	16
90	17
120	13
180	14
240	8

4. Preparación de un complejo de CTX-ARG-CG (ejemplo comparativo)

Se disolvieron aproximadamente 582 mg (3,34 mol) de arginina en 50 ml de agua destilada. Además, se disolvieron aproximadamente 1,0 gramos (1,67 mol) de ceftriaxona en 50 ml de un volumen diferente de agua destilada. La

solución que contenía arginina se ajustó con HCl 1 N hasta que el pH alcanzó 6,0. La solución de ceftriaxona se añadió después a la solución de arginina y se mezcló mediante un agitador magnético a temperatura ambiente durante 1 hora formando una solución de ceftriaxona-arginina. A la solución de ceftriaxona-arginina se le añadieron aproximadamente 400 mg de carragenina y la solución se mezcló mediante un agitador magnético a temperatura ambiente durante 2 horas. Se formó un complejo de ceftriaxona-arginina-carragenina que se liofilizó mientras estaba en el estado hinchado, produciendo aproximadamente 1,84 g del complejo liofilizado.

Se suspendieron en agua aproximadamente 40 mg de CTX equiv./kg del complejo de ceftriaxona-arginina-carragenina descrito anteriormente y se administraron i.d. con 0,2 ml de capmul a cuatro ratas. A intervalos de tiempo específicos, se tomaron 0,6 ml de sangre de cada rata y se centrifugaron. Después, se analizaron aproximadamente 0,2 ml del plasma sanguíneo para CTX por HPLC. Los resultados se representan en la Tabla 2 a continuación:

TABLA 2

Tiempo Después de la Dosificación i.d. (minutos)	Concentración Media en Plasma de CTX (µg/ml)
30	57
60	39
90	26
120	20
180	13
240	9

Se disolvieron aproximadamente 610 mg (3,34 mol) de lisina en 50 ml de agua destilada. Además, se disolvieron 1,0 gramos (1,67 mol) de ceftriaxona en 50 ml de un volumen diferente de agua destilada. La solución que contenía arginina se ajustó con HCl 1 N hasta que la solución alcanzó pH 6,0. La solución de ceftriaxona se añadió después a la solución de lisina y se agitó con un agitador magnético a temperatura ambiente durante 1 hora formando una solución de ceftriaxona-lisina. A la solución de ceftriaxona-lisina se le añadieron aproximadamente 400 mg de carragenina y la solución se agitó mediante un agitador magnético a temperatura ambiente durante 2 horas. Se formó un hidrogel de ceftriaxona-lisina-carragenina. El hidrogel se liofilizó después mientras estaba en el estado hinchado, produciendo aproximadamente 1,92 g del complejo liofilizado.

Se suspendieron en agua aproximadamente 40 mg de CTX equiv./kg del complejo de ceftriaxona-lisina-carragenina descrito y se administraron i.d. con 0,2 ml de capmul a cuatro ratas. A intervalos de tiempo específicos, se tomaron 0,6 ml de sangre de cada rata y se centrifugaron. Después, se analizaron aproximadamente 0,2 ml de plasma sanguíneo para CTX por HPLC. Los resultados se representan en la Tabla 3 a continuación:

TABLA 3

Tiempo Después de la Dosificación i.d. (minutos)	Concentración Media en Plasma de CTX (µg/ml)
30	14
60	6
90	5
120	4
180	3
240	2

6. Preparación del complejo de CTX-HIS-CG (ejemplo comparativo)

Se disolvieron aproximadamente 518,4 mg (3,34 mol) de histidina en 50 ml de agua destilada. Además, se disolvieron aproximadamente 1,0 gramos (1,67 mol) de ceftriaxona en 50 ml de un volumen diferente de agua destilada. La solución que contenía histidina se ajustó con HCl 1 N hasta que la solución alcanzó pH 5,5. Después, la solución de ceftriaxona se añadió a la solución de histidina y se agitó con un agitador magnético a temperatura ambiente durante 1 hora formando una solución de complejo de ceftriaxona-histidina. Se añadieron aproximadamente 400 mg de carragenina a la solución de ceftriaxona-histidina y se agitaron con un agitador magnético a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez finalizada la agitación, se formó una suspensión blanca en el hidrogel. El hidrogel de ceftriaxona-histidina-carragenina en un estado hinchado se liofilizó rápidamente usando una mezcla de acetona secada en hielo. Se produjeron aproximadamente 1,75 g de producto.

7. Preparación de un complejo de CTX-CP-CG (ejemplo comparativo)

Se disolvieron aproximadamente 210 mg (0,62 mol) de cloruro de cetilpiridinio en forma de partículas en 50 ml de agua destilada. Además, se disolvieron aproximadamente 378 mg (0,62 mol) de ceftriaxona en 50 ml de un volumen diferente de agua destilada. Después, la solución de ceftriaxona se añadió a la solución de cloruro de cetilpiridinio y se agitó con un agitador magnético a temperatura ambiente durante 1 hora formando una solución de ceftriaxona-cloruro de cetilpiridinio. Se añadieron aproximadamente 400 mg de carragenina a la solución de ceftriaxona-cloruro de cetilpiridinio y la solución se agitó con un agitador magnético a temperatura ambiente durante 2 horas. Se formó un complejo de hidrogel de ceftriaxona-cloruro de cetilpiridinio-carragenina. El complejo se liofilizó después, produciendo aproximadamente 0,86 g del complejo liofilizado.

Se suspendieron en agua aproximadamente 40 mg de CTX equiv./kg del complejo de ceftriaxona-cloruro de cetilpiridinio-carragenina descrito anteriormente y se administraron i.d. sin capmul a cuatro ratas. A intervalos de tiempo específicos, se tomaron 0,6 ml de sangre de cada rata y se centrifugaron. Después, se analizaron aproximadamente 0,2 ml del plasma sanguíneo para CTX por HPLC. Los resultados se representan en la Tabla 4 a continuación:

TABLA 4

Tiempo Después de la Dosificación i.d. (minutos)	Concentración Media en Plasma de CTX (µg/ml)
30	28
60	30
90	29
120	27
180	25
240	21

8. Preparación de CTX-Ca-CG (ejemplo comparativo)

Se añadieron 400 mg de carragenina (CG) en 80 ml de agua destilada a 50 ºC y se agitaron hasta que se hidrató completamente. Se añadieron gota a gota 10 ml de solución de ceftriaxona y 10 ml de diversas concentraciones de solución de $CaCl_2$ en la solución de CG simultáneamente y se agitó durante 30 minutos más a 50 ºC. El CTX-Ca-CG formado se centrifugó a 5.000 rpm durante 10 min y el sobrenadante se liofilizó. La cantidad de CTX en la formulación se analizó por espectroscopía UV-VIS (λmáx = 272 nm).

9. Preparación de CTX-Ca-PT (ejemplo comparativo)

Se añadieron 400 mg de pectina (PT) en 80 ml de agua destilada a 50 ºC y se agitaron hasta que se hinchó completamente. Se añadieron gota a gota 10 ml de solución de ceftriaxona y 10 ml de diversas concentraciones de solución de $CaCl_2$ en la solución de PT simultáneamente y se agitó durante 30 minutos más a 50 ºC. El CTX-Ca-PT formado se liofilizó. La cantidad de CTX en la formulación se analizó por espectroscopía UV-VIS (λmáx = 272 nm).

Administración intravenosa a ratas

Ratas Sprague Dawley macho, que pesaban 250-300 g con acceso libre al agua se dejaron en ayunas durante aproximadamente 18 h antes del experimento. Estas ratas se anestesiaron con 5,0 mg/100 g de pentobarbital por inyección intraperitoneal. La ceftriaxona se disolvió en agua destilada para conseguir una concentración final de 20 mg/kg y se inyectó en una vena yugular. Se recogieron muestras de sangre a través del catéter de la vena yugular a intervalos de tiempo predeterminados.

Administración intraduodenal a ratas

Para determinar la absorción desde el intestino, ratas Sprague Dawley macho que pesaban 250-300 g con acceso libre al agua se dejaron en ayunas durante aproximadamente 18 horas antes del experimento. Estas ratas se anestesiaron y mantuvieron con Ketamina/Xlazina ((60 mg/kg)/(80 mg/kg)) por inyección intraperitoneal. El intestino delgado se expuso mediante una incisión en el medio del abdomen. Se hizo una pequeña incisión en el estómago para insertar un tubo de polietileno (d.i. 0,76 mm, d.e. 1,22 mm, Clay Adams) hacia el duodeno, que se cerró en el extremo expuesto mediante una llave de paso para evitar el drenaje de la solución de fármaco desde el duodeno. La ceftriaxona y las formulaciones orales de CTX se disolvieron en agua destilada para conseguir una concentración final de 40 mg de CTX equiv./kg y se inyectó en el duodeno usando el tubo. Después, 0,2 ml de una mezcla de mono- y diglicérido (Capmul) se co-administró en el duodeno usando el tubo intraduodenal. Se tomaron muestras de sangre con una jeringuilla heparinizada a través del catéter de la vena yugular a intervalos predeterminados.

Análisis de ceftriaxona

La concentración de ceftriaxona en el plasma se determinó por HPLC. Las muestras de sangre se centrifugaron durante 5 min a 5.000 rpm y se recogieron 0,2 ml de plasma en el microtubo. Se diluyeron 0,2 ml plasma con 0,2 ml de agua destilada, y después se añadieron 0,8 ml de acetonitrilo para retirar la proteína. Las suspensiones resultantes se centrifugaron durante 10 min a 12.000 rpm y se usaron 50 µl del sobrenadante transparente para el análisis de HPLC. Los datos de i.v. e i.d. se analizaron por Pharsight Winnonlin versión 3.0 para obtener Cmáx, Tmáx, AUC 0-4 horas, y AUC_{inf} a partir de la curva concentración en plasma-tiempo. El porcentaje de biodisponibilidad se calculó de la siguiente manera: % BA = (AUC i.d. / AUC i.v.) x (Dosis i.v. / Dosis i.d.) x 100

Tabla 5: Datos farmacocinéticas de ceftriaxona (CTX) después de la administración i.d. de diversos CTX-CA-CG en ratas. Todas menos las de i.v. recibieron 0,2 ml. de capmul agregado.

muestra	Cmáx (µg/ml)	Tmáx (h)	AUC 0-4 h (µgh/ ml)	AUC_{00} (µgh/ ml)	BA 0-4 h (%)	BA_{00} (%)
CTX i.v.	---	---	1,68,2 ± 29,4	188,0 ± 6,4	---	---
CTX i.d.	17,2	1,0	31,7 ± 12,4	52,3 ± 32,4	9,4	13,9
CTX1-CG4	15,32	0,67	33,7 ± 19,5	47,4 ± 25,8	10,0	12,68
CTX1-Ca 0,1 -CG4	36,96	1,0	82,8 ± 36,5	106,0 ± 44,4	24,6	28,2
Ca 0,2-CG4	69,1	0,5	124,3 ± 0,5	136,0 ± 0,1	24,6	28,2
CTX1-Ca 0,5-CG4	14,0	0,5	20,6 ± 4,5	22,7 ± 5,1	6,1	6,8
Ca1-CG4	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a.
CTX i.d.: control; n.a.: sin absorción dosis i.v.: 20 mg de CTX/kg, dosis i.d.: 40 mg de CTX eq/kg. las proporciones son cantidades relativas, como sigue: CTX g-Ca M-CG mg						

Tabla 6. Datos farmacocinéticas de ceftriaxona después de la administración i.d. de diversos CTX-Ca-Pectina en ratas. Todas menos las de i.v. recibieron 0,2 ml de capmul agregado

muestra	Cmáx (µg/ ml)	Tmáx (h)	$AUC_{0,4h}$ (µgh/ ml)	AUC_{00} (µgh/ ml)	BA_0_4hr (%)	BA_{00} (%)
CTX i.v.	---	---	1,68,2 ± 29,4	188,0 ± 6,4	---	---
CTX i.d.	17,2	1,0	31,7 ± 12,4	52,3 ± 32,4	9,4	13,9
CTX1-PT4	57,3	0,5	105,5 ± 32,6	128,8 ± 29,6	29,9	38,3
CTX1-						
Ca0,2-PT4	67,43	0,678	133,6+48,1	224,0 ± 131,7	40,6	66,6
-PT8	27,51	0,5	46,5 ± 22,2	54,6 ± 29,3	13,8	16,2
CTX1-Ca 0,4-PT4	54,8	0,5	81,6 ± 22,1	94,2 ± 24,0	24,2	28,0
CTX i.d.: control; n.a.: sin absorción dosis i.v.: 20 mg de CTX/kg, dosis i.d.: 40 mg de CTX eq/kg. las proporciones indican cantidades relativas, como sigue: CTX g- Ca M - PT mg						

Ejemplo 10 - Concentración en plasma de ceftriaxona con el tiempo en ratas después de la administración intraduodenal (i.d.) de un complejo de ceftriaxona-calcio-carragenina (ejemplo comparativo)

Se suspendieron aproximadamente 40 mg de ceftriaxona (CTX) equiv./kg del complejo descrito en el Ejemplo 1 en agua y se administraron i.d. con 0,2 ml de capmul (un potenciador de absorción) a cuatro ratas. A intervalos de tiempo específicos, se tomaron 0,6 ml de sangre de cada rata y se centrifugaron. Después, se analizaron aproximadamente 0,2 ml del plasma sanguíneo para CTX por HPLC. Los resultados se representan en la Tabla 7 a continuación:

TABLA 7

Tiempo Después de la Dosificación i.d. (minutos)	Concentración Media en Plasma de CTX (µg/ml)
30	53
60	40
90	33
120	25
180	14
240	9

Ejemplo 11 - Concentración en plasma de ceftriaxona con el tiempo en ratas después de la administración intraduodenal (i.d.) del CTX con capmul como control (ejemplo comparativo)

Como control, se co-administraron i.d. aproximadamente 40 mg/kg de CTX con 0,2 ml de capmul a cuatro ratas. Véase, Chemotherapy 34: 77-84 (1988). A intervalos de tiempo específicos, se tomaron 0,6 ml de sangre de cada rata y se centrifugaron. Después, se analizaron aproximadamente 0,2 ml del plasma sanguíneo para CTX por HPLC. Los resultados se representan en la Tabla 8 a continuación:

TABLA 8

Tiempo Después de la Dosificación i.d. (minutos)	Concentración Media en Plasma de CTX (µg/ml)
30	10
60	11
90	9
120	7
180	6
240	5

Ejemplo 12 - Concentración en plasma de ceftriaxona con el tiempo en ratas después de la administración i.v.

Para propósitos de comparación, se administraron aproximadamente 20 mg/kg de CTX (i.v.) a cuatro ratas. A intervalos de tiempo específicos, se tomaron 0,6 ml de sangre de cada rata y se centrifugaron. Después, se analizaron aproximadamente 0,2 ml del plasma sanguíneo para CTX por HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 9 a continuación:

TABLA 9

N.º Estudio	Artículo de Ensayo	Capmul: OCTX	Capmul: CTX	Capmul Conc. de Emulsión	Capmul Total Administrado (g)	Cmáx (µg/ml)	% Biodisponibilidad
103-2	OCTX1 (C)		10:1	N/A		36-57	48,5
103-6	1 = OCTX1 (E) 2 = OCTX2 (C)	1 = 1:1 2 = 10:1	1 = 2,2:1 2 = 11:1	1 = 21,6 mg/ml 2 = N/A		1 = 5-7 2 = 44-55	3,3 44,6
103-7	1 = OCTX2 (E) 2 = OCTX2 (E)	1 = 5:1 2 = 10:1	1 = 9:1 2 = 18:1	1 = 97,8 mg/ml 2 = 179,4		1 = 43-49 2 = 19-39	47,9 23,6
103-8	CTX-Capmul (E)	5:1	6,25:	62,5 mg/ml		14-30	14,6
103-9	CTX-CG	0	0	0		0	0
103-10	CTX-Capmul (E)		9:1			2,5-31	
(C) - Capmul agregado (E) - Emulsión de capmul							

Ejemplo 13 Preparación del complejo de meropenem-calcio-carragenina (ejemplo comparativo)

Se hidrató carragenina en agua a una temperatura de 50 ºC o mayor. Después, una solución acuosa que contenía iones Ca^{2+} se preparó disolviendo cloruro de calcio en agua. Análogamente, una solución de meropenem se preparó mediante la adición de meropenem a agua. La solución de meropenem y la solución de calcio se añadieron

después simultáneamente a la solución de carragenina. La solución de meropenem-calcio-carragenina se liofilizó.

Concentración en plasma de meropenem con el tiempo en ratas después de la administración intraduodenal del complejo de meropenem-calcio-carragenina.

Se infundió meropenem como una solución a través de un catéter intraduodenal seguido de 0,2 ml. Se agregó capmul y se lavó con solución salina. La formulación de vehículo era meropenem en calcio-carragenina hasta una concentración final de aproximadamente el 55% en peso de meropenem. Se dosificaron dos ratas a través de un catéter duodenal y se recogieron muestras de plasma a lo largo de 4 horas después de la dosificación. Para fines de comparación, un grupo de control recibió meropenem reconstituido de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y se infundió como una solución a través del catéter ID seguido de un lavado con solución salina.

Dos ratas en ayunas se dosificaron a través de un catéter duodenal y se recogieron muestras de plasma a lo largo de 4 horas después de la dosificación. Estos resultados muestran que meropenem no se absorbía y que las concentraciones de sangre permanecían indetectables cuando se preparaban de acuerdo con la técnica. Una tercera rata expiró antes de la dosificación, posiblemente debido a la anestesia requerida para la cirugía. La rata N.º 1 expiró a las 4 horas, posiblemente debido a los efectos de anestesia prolongada y recogida de sangre.

Animal	Cmáx (en g/ml)	AUC_{0-4h} (en gxh/ml)	$T_{1/2}$ (minutos)
Rata 1	5,98	5,54	35,2
Rata 2	2,83	1,44	19,7

El meropenem se absorbió rápidamente y alcanzó concentraciones de pico en las muestras del primer punto temporal (15 minutos). La dosificación IV (en progreso) permitirá el cálculo de la fracción absorbida (%F). Los valores de AUC de 1,4 y 5,4 en gxh/ml sugieren un %F oral < 5%, suponiendo que una dosificación IV de 10 mg/kg generaría una AUC de > 30 en gxh/ml.

Los datos muestran que meropenem se absorbió rápidamente y alcanzó concentraciones de pico en las muestras del primer punto temporal (15 minutos). La dosificación IV permitirá el cálculo de la fracción absorbida. Los valores de AUC de 1,4 y 5,4 μg x h/ml sugieren un %F oral de < 5%, suponiendo que una dosificación IV de 10 mg/kg generaría una AUC de > 30 μgxh/ml. Los ensayos futuros investigarán la absorción de meropenem en solitario y formulaciones adicionales.

Ejemplo 14: Daptomicina (ejemplo comparativo)

Se añadieron aproximadamente 400 mg de carragenina a 80 ml de una solución acuosa que contenía 1,0 g (0,62 mmol) de daptomicina. La solución se mezcló después con un agitador magnético a temperatura ambiente hasta que la carragenina se hubo hinchado básicamente completamente, formando un hidrogel daptomicina-carragenina. Después, una solución acuosa que contenía iones calcio se preparó disolviendo 18,23 mg (0,125 mmol) de cloruro de calcio en 20 ml de agua. Toda la solución acuosa se añadió entonces gota a gota en el hidrogel o suspensión de daptomicina-carragenina. El complejo se mezcló después con un agitador magnético a temperatura ambiente durante 2 horas. Esto dio como resultado la formación de un complejo de gel de daptomicina-Ca-carragenina. El gel de daptomicina-Ca-carragenina se liofilizó después mientras estaba en el estado hinchado. Véase la Figura 2.

Resultados:

Punto temporal	rata 1	rata 2	rata 3	rata 4
0	0,00	0,00	0,00	0,00
30	10,0	8,01	5,86	8,63
60	10,70	9,54	7,27	11,62
90	11,13	9,47	10,17	10,79
120	10,01	7,74	10,66	8,58
180	7,68	5,85	8,76	7,10
240	7,09	5,31	sin muestra	6,20

Ejemplo 15: Preparación de aztreonam-Arg-CG (ejemplo comparativo)

Se añadieron aproximadamente 400 mg de carragenina a 80 ml de una solución acuosa a aproximadamente 50 ºC. La solución se mezcló después con un agitador magnético a temperatura ambiente hasta que la carragenina se hubo hinchado básicamente completamente. Después, una solución acuosa que contenía arginina se preparó disolviendo 240 mg (0,33 mol) de arginina en 10 ml de agua. Una solución acuosa de aztreonam se preparó disolviendo 120 mg aztreonam en 10 ml de agua. Todo el volumen de las soluciones de aztreonam y $CaCl_2$ se

añadió simultáneamente gota a gota a la solución de hidrogel de CG. La dispersión se centrifugó y el sobrenadante se retiró para una posterior liofilización a sequedad. La composición resultante contenía 7,57 mg de aztreonam/10 mg de composición, y puede molerse para producir un polvo fino.

Ejemplo 16: Preparación de Pipericilina-CG-CA (ejemplo comparativo)

Se añadieron aproximadamente 400 mg de carragenina a 80 ml de una solución acuosa a aproximadamente 50 ºC. La solución se mezcló después con un agitador magnético a temperatura ambiente hasta que la carragenina se hubo hinchado básicamente completamente. A continuación, una solución acuosa que contenía iones Ca^{2+} se preparó disolviendo 54,5 mg (0,37 mmol) de cloruro de calcio en 10 ml de agua. Una solución acuosa de pipericilina se preparó disolviendo 1 mg (1,85 mmol) de pipericilina en 10 ml de agua. Todo el volumen de las soluciones de pipericilina y $CaCl_2$ se añadió simultáneamente gota a gota a la solución de hidrogel de CG. La dispersión se centrifugó y el sobrenadante se retiró para una posterior liofilización a sequedad. 10 mg de la composición final contenían 6,88 mg de pipericilina.

Ejemplo 17: Preparación de un complejo de vancomicina-CG-CA. (ejemplo comparativo)

Se añadieron aproximadamente 400 mg de carragenina a 80 ml de una solución acuosa a aproximadamente 50 ºC. La solución se mezcló después con un agitador magnético a temperatura ambiente hasta que la carragenina se hubo hinchado básicamente completamente. Después, una solución acuosa que contenía iones Ca^{2+} se preparó disolviendo 20 mg (0,0,14 mmol) de cloruro de calcio en 10 ml de agua. Una solución acuosa de vancomicina se preparó disolviendo 1 g (0,67 mmol) de vancomicina en 10 ml de agua. Todo el volumen de las soluciones de vancomicina y $CaCl_2$ se añadió simultáneamente gota a gota a la solución de hidrogel de CG. La dispersión se centrifugó y el sobrenadante se retiró para una posterior liofilización a sequedad. 10 mg de la composición resultante comprenden 3,62 mg de vancomicina.

Ejemplo 18: Preparación de un complejo de amikacina-CG-CA (ejemplo comparativo)

Se añadieron aproximadamente 400 mg de carragenina a 80 ml de una solución acuosa a aproximadamente 50 ºC. La solución se mezcló después con un agitador magnético a temperatura ambiente hasta que la carragenina se hubo hinchado básicamente completamente. Después, una solución acuosa que contenía iones Ca^{2+} se preparó disolviendo 50 g de cloruro de calcio en 10 ml de agua. Una solución acuosa de amikacina se preparó disolviendo 1 g de amikacina en 10 ml de agua. Todo el volumen de las soluciones de amikacina y $CaCl_2$ se añadió simultáneamente gota a gota a la solución de hidrogel de CG. La dispersión se centrifugó y el sobrenadante se retiró para una posterior liofilización a sequedad. La composición resultante comprendía 6,9 mg de amikacina/ 10 mg de formulación.

Ejemplo 19: Preparación de amoxacilina-CG-CA (ejemplo comparativo)

Se añadieron aproximadamente 400 mg de carragenina a 80 ml de una solución acuosa a aproximadamente 50 ºC. La solución se mezcló después con un agitador magnético a temperatura ambiente hasta que la carragenina se hubo hinchado básicamente completamente. Después, una solución acuosa que contenía iones Ca^{2+} se preparó disolviendo 69,98 mg (0,48 mmol) de cloruro de calcio en 10 ml de agua. Una solución acuosa de amoxicilina se preparó disolviendo 0,25 mg (0,6 mmol) de amoxicilina en 10 ml de agua. Todo el volumen de las soluciones de amoxicilina y $CaCl_2$ se añadió simultáneamente gota a gota a la solución de hidrogel de CG. La dispersión se centrifugó y el sobrenadante se retiró para una posterior liofilización a sequedad. 10 mg de la composición final contenían 3,47 mg amoxicilina.

Aunque la presente invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a unas pocas realizaciones preferidas, los especialistas en la técnica entenderán que pueden hacerse diversos cambios en la forma y detalles de la misma.

REIVINDICACIONES

1. El uso de:

a) una carragenina que tiene un contenido de calcio de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 3% en peso;

b) una ceftriaxona atrapada dentro de, o unida iónicamente a, la carragenina;

c) un catión calcio atrapado dentro de, o unido iónicamente a, la carragenina o la ceftriaxona; y

d) un Capmul.

en la fabricación de una composición farmacéutica para mejorar la absorción intestinal de un agente antimicrobiano de cefalosporina después de la administración oral.

2. El uso de la reivindicación 1, en la que la carragenina tiene un contenido de calcio menor de aproximadamente el 0,4% en peso.

FIGURA 1

Dosificación Intraduodenal en Monos

20 mq/kg de OCTX1 + Capmul

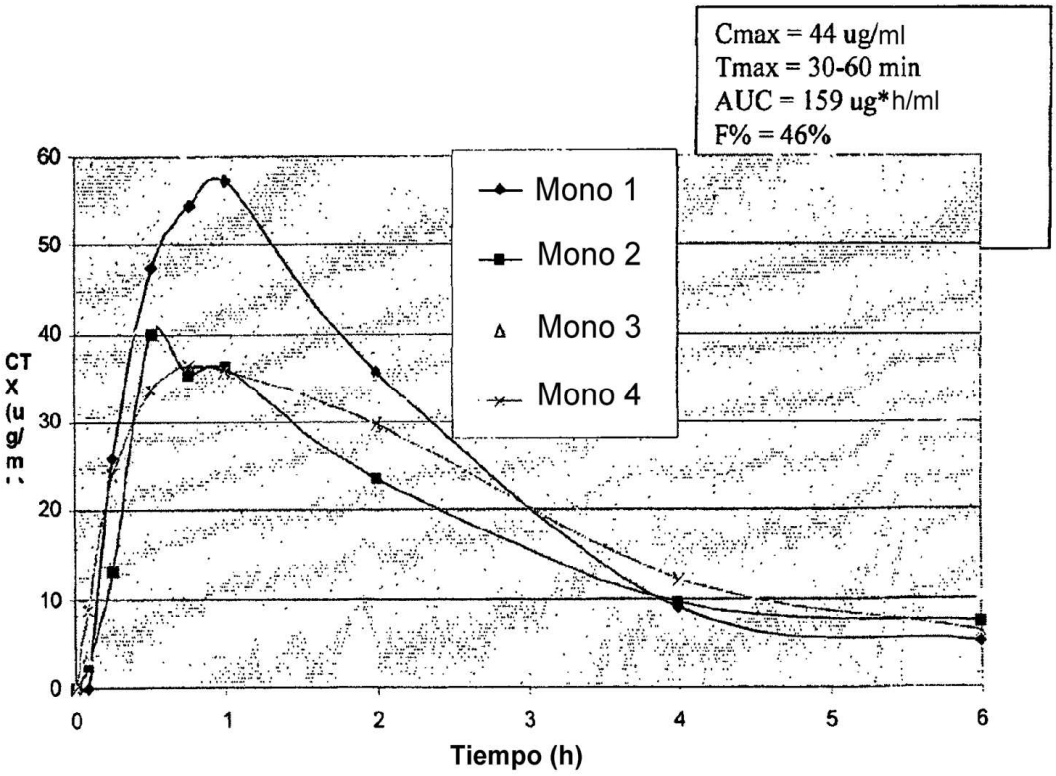


FIGURA 2

Estudio de pK de Daptomicina Oral

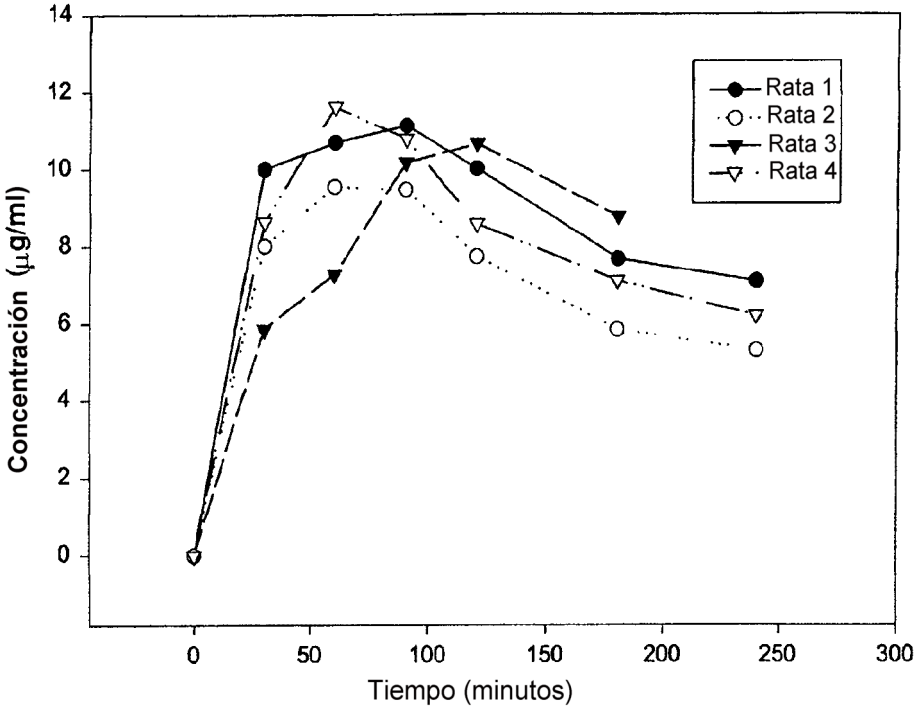


FIGURA 3

NEAD-103

Sesión 7: OCTX-2 (CTX:Capmul, 1:9)

Sesión 9: OCTX-2 (Sin Capmul)

Sesión 10: OCTX-2 (CTX:Capmul, 1:9)

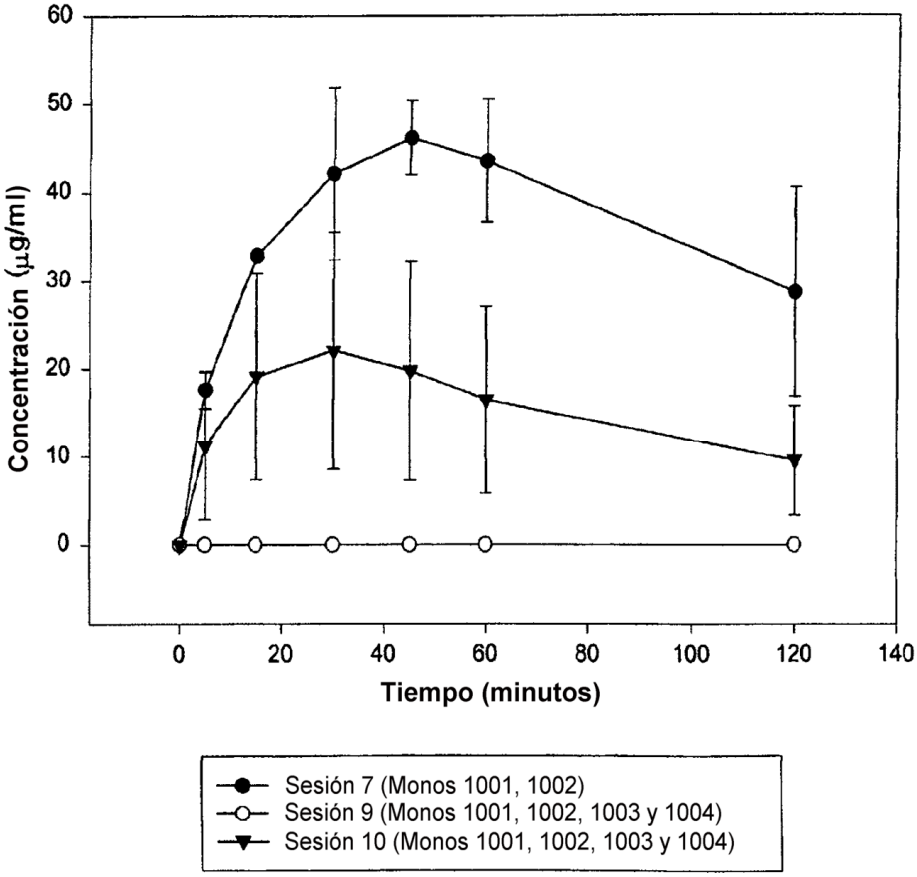
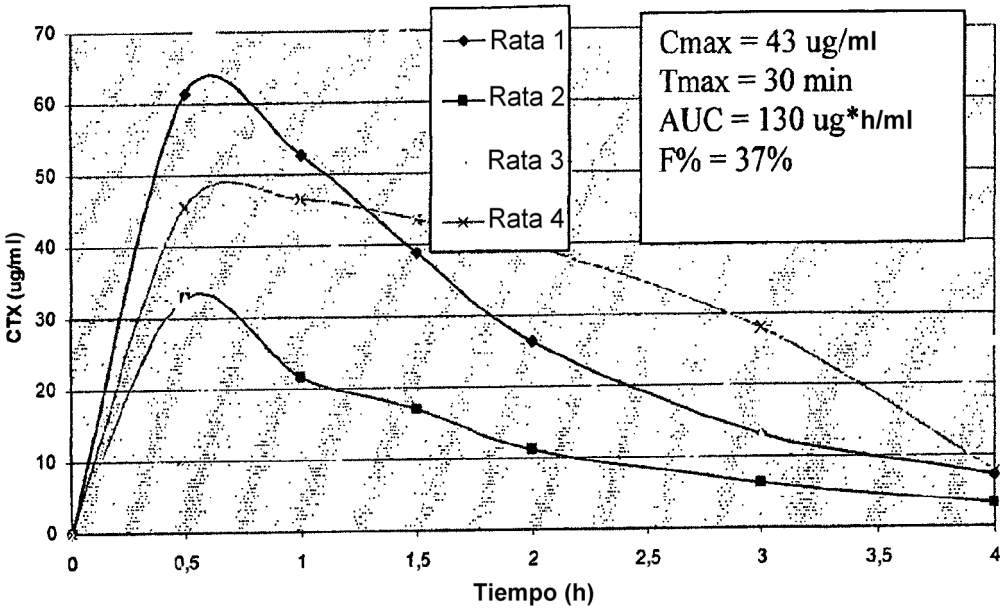


FIGURA 4

Dosificación Intraduodenal en Ratas

40 mg/kg de OCTX1 + Capmul