

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 472 703**

51 Int. Cl.:

**A61K 33/44** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 9/10** (2006.01)  
**A61K 9/50** (2006.01)  
**A61K 33/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2007 E 07765272 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2026823**

54 Título: **Suministro intestinal de sitio específico de adsorbentes solos o en combinación con moléculas degradadoras**

30 Prioridad:

**17.05.2006 US 801121 P**

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

**02.07.2014**

73 Titular/es:

**DA VOLTERRA (20.0%)**  
**140, rue du Faubourg Saint Honoré**  
**75008 Paris , FR;**  
**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE (20.0%);**  
**ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS**  
**(20.0%);**  
**UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7 (20.0%)**  
**I B=J9FG+V'D5 F-GIGI 8`%%'fB\$'Si £**  
**.....**

72 Inventor/es:

**HUGUET, HÉLÈNE;**  
**ANDREMONT, ANTOINE;**  
**TSAPIS, NICOLAS y**  
**FATTAL, ELIAS**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 472 703 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

Suministro intestinal de sitio específico de adsorbentes solos o en combinación con moléculas degradadoras

Esta solicitud reivindica la prioridad del documento U.S.S.N. 60/801.121, presentado el 17 de mayo, 2006.

**Antecedentes de la invención**

5 Cuando los antibióticos se administran por vía oral, normalmente son absorbidos por el hospedante en las partes superiores del tracto intestinal, tales como del duodeno o el yeyuno. Si la dosis administrada no es adsorbida completamente, se desplaza más a lo largo del tracto intestinal, a través del íleon y el colon. La parte de la dosis que es adsorbida llega al torrente sanguíneo y, dependiendo de la farmacocinética particular del antibiótico, es excretada por el hígado, por la bilis y de vuelta al tracto intestinal en una forma activa o una forma inactiva, dependiendo del  
10 metabolismo que se haya producido en el hígado.

Los metabolitos activos llegan al íleon y al colon aproximadamente al mismo tiempo como la parte de la dosis de antibiótico que no ha sido absorbida, como se ha descrito antes. Sin embargo, cuando los antibióticos se administran por vía parenteral, parte de la dosis administrada puede llegar al tracto intestinal a través de la excreción biliar, al igual que la fracción absorbida de un antibiótico administrado por vía oral. Por lo tanto, se administren los  
15 antibióticos por vía oral o parenteral, hay una fracción notable de la dosis administrada que llega al colon en una forma activa, donde se pone en contacto con las numerosas poblaciones bacterianas comensales dentro del colon de todas las especies vivas.

El resultado es la producción de bacterias comensales que son resistentes al antibiótico administrado y, a menudo, a muchos otros antibióticos, debido a que los mecanismos de resistencia a diferentes antibióticos a menudo están físicamente conectados en elementos genéticos tales como plásmidos e integrones y por lo tanto pueden ser  
20 seleccionados por una sola presión antibiótica.

Como resultado de este proceso, el paciente, o el animal, que ha recibido el tratamiento antibiótico se convierte en muy colonizado por bacterias resistentes a antibiótico, y esto puede producir la infección adicional por bacterias resistentes, y la diseminación de dichas bacterias resistentes al entorno. Ahora está ampliamente aceptado que la selección y diseminación de dichas bacterias resistentes es un factor principal que acelera la diseminación de la resistencia bacteriana a antibióticos tanto en los centros de salud como en los hospitales. Los niveles de resistencia bacteriana actualmente son extremadamente altos, y esto es un problema de salud pública importante en todo el mundo, que puede conducir a brotes de infecciones importantes muy difíciles de tratar con los antibióticos disponibles en seres humanos o en animales.  
25

Además de producir bacterias resistentes a los antibióticos, los antibióticos que llegan al colon en forma activa también alterarán profundamente la composición de la flora comensal y matarán a las especies susceptibles. Entre estas a menudo están presentes bacterias anaerobias que tienen una función fisiológica principal en el intestino de sujetos y animales normales, es decir, la de prevenir la colonización por microorganismos potencialmente patógenos exógenos tales como *Clostridium difficile* y/o *Candida* sp, y/o bacterias exógenas multiresistentes tales como enterococos resistentes a vancomicina. Por lo tanto, la resistencia a la colonización por dichos potenciales patógenos a menudo está reducida durante los tratamientos con antibióticos. Esto puede conducir a la aparición de signos y síntomas patológicos, tales como diarrea postantibiótica o las formas más graves de colitis pseudomembranosa, infección genital por *Candida*, en particular en mujeres, o infecciones sistémicas resistentes a antibióticos en pacientes hospitalizados, en particular pacientes en cuidados intensivos.  
30

En el pasado, ha habido dos planteamientos diferentes, específico y general, para reducir los efectos mencionados antes de los antibióticos en la flora del colon durante los tratamientos. Un planteamiento específico ha sido usar enzimas que destruyen específicamente los antibióticos residuales en la parte inferior del intestino antes de que puedan alterar la microflora del colon de los sujetos tratados. Este planteamiento se describe, por ejemplo, en la publicación de solicitud de EE.UU. n° 2005/0249716, y puede prevenir los efectos perjudiciales de los antibióticos betalactámicos así como otras familias de antibióticos, tales como los macrólidos y las quinolonas. Una potencial limitación de este planteamiento es que las enzimas o combinaciones de enzimas requeridas a menudo son difíciles y caras de producir a gran escala, y solo son activas frente a una clase seleccionada de moléculas de antibióticos, a menudo solo frente a algunas de las representativas de esa clase. Es decir, las enzimas pueden inhibir algunas betalactamas o algunos macrólidos, pero no todos ellos.  
35

Además, puesto que las enzimas son proteínas, tienen tendencia a ser lábiles, difíciles de formular, y son degradadas rápidamente en la parte superior del tracto intestinal por la actividad proteolítica encontrada en los jugos intestinales normales.  
40

Puede ser importante además que las enzimas no sean liberadas demasiado pronto en el intestino, o degradarán los antibióticos antes de que sean significativamente absorbidos, conduciendo potencialmente a una menor actividad del tratamiento con antibiótico. En una línea similar, ha habido advertencias de que la administración de materiales adsorbentes, tales como carbón, al mismo tiempo que antibióticos, también puede conducir a una menor eficacia de los tratamientos con antibióticos.  
45

Hay que destacar que el uso de antibióticos en animales de granja excede en mucho al de seres humanos, y es una fuerza motriz importante en la evolución general y diseminación de la resistencia bacteriana a antibióticos.

5 La solicitud internacional WO 2006/122835 describe composiciones para la administración de un adsorbente en el colon. No describe una composición recubierta con un material de recubrimiento como se define en las presentes reivindicaciones.

10 La solicitud de patente de EE.UU. 2001/051150 describe composiciones microencapsuladas y/o recubiertas entéricas que contienen una mezcla de sorbentes con afinidades de adsorción específicas para toxinas urémicas. No enseña el uso de la composición de la presente invención para tatar o prevenir efectos adversos de un antibiótico en la flora intestinal, o para tratar o prevenir efectos adversos de un agente farmacéuticamente activo que tiene efectos beneficiosos cuando se une o interacciona con dianas fuera del colon, pero tiene efectos secundarios adversos cuando se une o interacciona con dianas dentro del colon.

15 Sería ventajoso proporcionar composiciones y métodos de tratamiento adicionales para eliminar los antibióticos en exceso y sus metabolitos del tracto intestinal, con el fin de reducir los efectos secundarios indeseables tales como diarrea y el desarrollo de bacterias resistentes a antibacterianos sin cambiar el destino de la absorción en el antibiótico y su potencial para tratar la infección para la que se ha administrado. La presente invención proporciona dichas composiciones y métodos de tratamiento.

### Resumen de la invención

20 La presente invención se dirige a composiciones y métodos de tratamiento, que usan adsorbentes, solos o en combinación con "moléculas degradadoras de fármaco" activas, idealmente suministradas en un sistema de suministro intestinal de sitio específico, para eliminar o al menos disminuir la concentración de material residual no deseado dentro del intestino. El material puede ser, por ejemplo, antibióticos activos residuales y metabolitos. Sin embargo, los adsorbentes también pueden reducir la concentración de otros compuestos, incluyendo fármacos que tienen un efecto secundario beneficioso en el cuerpo en un sitio distinto del tracto intestinal, pero causan efectos secundarios en el tracto intestinal.

25 Específicamente, la invención se refiere a una composición farmacéutica administrable por vía oral para la liberación intestinal de sitio específico de adsorbentes, que comprende

un adsorbente seleccionado del grupo que consiste en carbón activado, arcillas, talco, sílice y resinas; y

30 un sistema de suministro de sitio específico para liberar el adsorbente en el íleon o el colon, en donde el sistema de suministro está recubierto con un material de recubrimiento o una combinación de materiales de recubrimiento seleccionados de:

35 polímeros celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa y carboximetilcelulosa sódica; polímeros y copolímeros de ácido acrílico formados a partir de ácido acrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo, o son un tercopolímero de ácido metacrílico, acrilato de metilo y metacrilato de metilo;

polímeros y copolímeros de vinilo tales como polivinilpirrolidona, acetato de vinilo, ftalato de acetato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo y ácido crotónico, y copolímero de etileno-acetato de vinilo;

polímeros enzimáticamente degradables tales como polímeros azo y amilosa;

40 zeína; y

laca,

45 para usar en un método de tratamiento o prevención de los efectos adversos de un antibiótico en la flora intestinal, o para usar en un método de tratamiento o prevención de efectos adversos de un agente farmacéuticamente activo que tiene efectos beneficiosos cuando se une o interacciona con dianas fuera del colon, pero tiene efectos secundarios adversos cuando se une o interacciona con dianas dentro del colon.

50 Estos adsorbentes, o combinaciones de los mismos, se pueden formular en cápsulas, comprimidos o cualquier composición farmacéuticamente aceptable, y se diseñan idealmente para liberar específicamente los adsorbentes de una forma programada en un sitio específico del tracto intestinal. El suministro programado previene que los adsorbentes interfieran con el proceso de absorción normal de una molécula dada después de la absorción oral, hasta que llega a la parte inferior del intestino delgado, es decir, el íleon y el colon. En una realización, las composiciones permiten que los adsorbentes formulados recuperen sus capacidades de adsorción máximas cuando llegan a la parte deseada del tracto intestinal.

Las composiciones se pueden usar para adsorber, y por lo tanto eliminar del intestino, cualquier fármaco residual, o

metabolito del mismo, después de la administración oral o parenteral de un fármaco activo, o toxina bacteriana, que de otra forma produciría efectos adversos en los hospedantes cuando alcanzaran el intestino grueso y/o el colon.

5 Los fármacos activos de interés incluyen antibióticos de cualquier familia tales como betalactamas, ciclinas, macrólidos, quinolonas, glicopéptidos, etc., o cualquier otra molécula que pueda tener efectos adversos graves en el tracto intestinal, tales como, pero no limitado a moléculas pequeñas.

En una realización, las composiciones carecen sustancialmente de pectina. La expresión “carecen sustancialmente” significa que no hay suficiente pectina en esta realización, para que se produzca la participación de la pectina en la actividad o mecanismo de suministro de la composición.

10 Para reducir la concentración de antibióticos, u otras moléculas con efectos adversos locales en el intestino, puede ser importante liberar el adsorbente en el tiempo más corto posible después de que la absorción del antibiótico sea completa, prefiriéndose la liberación rápida. La dosificación del adsorbente se selecciona idealmente para que sea suficiente para reducir significativamente la concentración de compuestos químicos no deseados en el intestino, y también de modo que el adsorbente permanezca eficaz cuando es liberado. Las formas farmacéuticas representativas incluyen cápsulas, comprimidos y otras formas farmacéuticas adecuadas que proporcionan un efecto relativamente rápido de eliminación de la actividad del antibiótico en el colon.

15 En algunas realizaciones, puede ser deseable liberar los adsorbentes en el colon. Sin embargo, la parte del intestino donde los antibióticos son absorbidos después de la administración oral, es la parte superior del intestino delgado, es decir, el duodeno y la primera parte del yeyuno, no el ileon. Realmente, la absorción de la mayoría de los antibióticos se completa en 4 horas en seres humanos. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la actividad de adsorción de los adsorbentes se produce antes del colon, en la parte inferior del intestino delgado, es decir, en el ileon. En este caso, la absorción del antibiótico en la parte superior del tracto intestinal no estaría afectada (y por lo tanto el efecto primario del tratamiento del antibiótico permanecería sin cambiar), pero los residuos de antibióticos (la parte no absorbida después de la absorción oral y la excretada a través del canal biliar o secreción intestinal después de administración oral o parenteral) serían fácilmente adsorbidos e inactivados incluso antes de que llegaran a la válvula ileocecal y al colon.

20 Esto proporciona una ventaja importante y muy innovadora frente a los planteamientos generales y específicos mencionados antes. Conceptualmente, mientras que los planteamientos de la técnica anterior se diseñaron para proporcionar suministro colónico de una enzima para inactivar antibióticos, las presentes composiciones proporcionan suministro programado del adsorbente (solo o en combinación con una enzima) para aprovechar la ventana que existe entre la parte del intestino donde los antibióticos son absorbidos y donde se producen sus efectos perjudiciales en las bacterias comensales.

Técnicamente, las composiciones son muy simples y robustas, y como tales será relativamente barato implementarlas en aplicaciones tanto en seres humanos como en animales.

### Breve descripción de los dibujos

35 Las figuras 1 y 2 presentan las cinéticas de eliminación de ciprofloxacina con colestiramina, clorhidrato de sevelamer y carbón activado en medio colónico simulado (SCM), pH 6,4. En la figura 1, la concentración de ciprofloxacina es 75 µg/ml en 50 ml de medio colónico simulado (SCM, pH 6,4); los rombos representan colestiramina con una concentración de 75 µg/ml, los cuadrados representan clorhidrato de sevelamer con una concentración de 75 µg/ml y los triángulos representan carbón activado con una concentración de 75 µg/ml (relación en peso/peso de adsorbente/ciprofloxacina = 1).

40 En la figura 2, la concentración de ciprofloxacina es 75 µg/ml en 50 ml de medio colónico simulado (SCM, pH 6,4); los rombos representan colestiramina con una concentración de 180 µg/ml, los cuadrados representan clorhidrato de sevelamer con una concentración de 180 µg/ml y los triángulos representan carbón activado con una concentración de 180 µg/ml (relación en peso/peso de adsorbente/ciprofloxacina = 2,4).

45 La figura 3 presenta la proporción de amoxicilina (concentración inicial de 2,5 mg/ml en 50 ml de medio colónico simulado, pH 6,4) eliminada después de 60 min de incubación con los carbones CC15 o CC18. Las concentraciones de los carbones en 50 ml de medio colónico simulado son 2 mg/ml, 6 mg/ml o 7 mg/ml, para relaciones de carbones a amoxicilina de 0,8, 2,4 o 3, respectivamente (relación en peso/peso).

50 La figura 4 presenta la proporción de ciprofloxacina (concentración inicial de 75 µg/ml en 50 ml de medio colónico simulado, pH 6,4) eliminada después de 60 min de incubación con los carbones CC15 o CC18. Las concentraciones de los carbones en 50 ml de medio colónico simulado son 60 µg/ml, 180 µg/ml o 1,5 mg/ml, para relaciones en peso/peso de carbones a ciprofloxacina de 0,8, 2,4 y 20, respectivamente (relación en peso/peso).

55 La figura 5 presenta la cinética de eliminación de la ciprofloxacina con un carbón no formulado tomado como referencia, y 6 formulaciones diferentes de carbón activado. La concentración inicial de ciprofloxacina era 75 µg/ml en 100 ml de medio colónico simulado (pH 7,4). Todas las formulaciones se añadieron de modo que la concentración final de carbón activado era 180 µg/ml. Los círculos blancos representan carbón no formulado 180

5  $\mu\text{g/ml}$ , los rombos negros representan microgránulos de WP 07-C-19 225  $\mu\text{g/ml}$ , los rombos blancos representan microgránulos de WP 07-C-14 277  $\mu\text{g/ml}$ , los cuadrados blancos (línea continua) representan gránulos de GH 07-B-08 212  $\mu\text{g/ml}$ , los cuadrados blancos (línea discontinua) representan gránulos de GH 07-B-07 212  $\mu\text{g/ml}$ , los cuadrados negros representan gránulos de GH 06-L-13 212  $\mu\text{g/ml}$  y los triángulos representan fórmula semisólida de G 07-D-12 600  $\mu\text{g/ml}$ , cada uno en 100 ml de SCM, pH 7,4 (relación en peso/peso de carbón activado/ciprofloxacina = 2,4)

### Descripción detallada de la invención

Los sistemas de suministro que incluyen los adsorbentes y los métodos de preparación y uso de los mismos, se describen con más detalle a continuación.

#### 10 I. Componentes del sistema de suministro que contiene adsorbente

15 El adsorbente se puede formular mediante técnicas conocidas para los expertos en la técnica, y como se describe a continuación con más detalle. Las formas de suministro incluyen, pero no se limitan a comprimidos, cápsulas, gránulos, partículas inertes, formas semisólidas y similares. Estos sistemas de suministro posteriormente se pueden recubrir, usando técnicas conocidas, para proporcionar protección frente al jugo gástrico y proporcionar la liberación del adsorbente en el sitio deseado de interés dentro del intestino.

#### A. Tipos de adsorbentes

20 Los adsorbentes usados para preparar el sistema de suministro, típicamente tienen una superficie específica alta, aunque un tamaño de poros reducido no es necesariamente desfavorable, ya que puede ayudar a absorber moléculas grandes, y los adsorbentes pueden ser de calidad farmacéutica o no. Los adsorbentes se seleccionan de carbón activado, arcillas, incluyendo bentonita, caolín, montmorillonita, atapulgita, haloisita, laponita, y similares, sílice, incluyendo sílice coloidal (por ejemplo Ludox® AS-40), sílice mesoporosa (MCM41), sílice de pirólisis, zeolitas y similares, talco, resina mono y polisulfonadas, y cualesquiera otras resinas de interés tales como las usadas para ensayo bacteriológico tales como resinas BACTEC®. Entre estos adsorbentes, puede ser preferido usar los de calidad farmacéutica, tales como carbón activado USP (Merck, Francia u otras fuentes tales como Norit), caolín (VWR, Francia), atapulgita (Lavollée, Francia), bentonita (Acros Organics, Francia), talco USP (VWR, Francia).

25 La cantidad de adsorbente para producir una sola forma farmacéutica variará dependiendo del hospedante que se va a tratar, el modo particular de administración. La cantidad de adsorbente para producir una sola forma farmacéutica en general será la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Los efectos terapéuticos incluyen proporcionar una disminución terapéuticamente significativa de la cantidad del antibiótico, metabolito del mismo, u otro compuesto que produzca efectos adversos en el colon, con respecto a cuando no se administra la composición.

30 En general, para un cien por cien en peso de la composición, la proporción del adsorbente estará en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 99%, preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, lo más preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%.

#### 35 B. Componentes adicionales opcionales

40 El sistema de suministro puede incluir opcionalmente uno o más componentes adicionales. De forma ideal, estos son componentes que no son adsorbidos significativamente por el adsorbente, o cuando son adsorbidos, permanecen totalmente activos, e incluyen excipientes o enzimas que inactivan antibióticos u otras sustancias. Por ejemplo, las enzimas pueden ser enzimas que inactivan betalactamas, quinolonas, ciclinas, macrólidos glicopéptidos y/u otros antibióticos, tales como betalactamasas o eritromicina esterasas. Sin querer estar ligado por una teoría particular, se cree que el adsorbente podría ayudar protegiendo a la enzima de la degradación y poniendo el antibiótico en contacto cercano con la enzima, contribuyendo además a la eliminación del antibiótico activo del colon del paciente.

45 La cantidad de enzima necesaria para degradar el antibiótico en el intestino se espera que varíe con la dosificación del antibiótico, el tipo de enzima, el peso del paciente, la gravedad de la infección y otros factores. Sin embargo, las enzimas se pueden administrar, e idealmente se administran, en exceso, basándose en un cálculo de la potencial dosis residual máxima, de modo que siempre habrá un exceso de la enzima con respecto a la cantidad de antibiótico.

#### C. Composiciones farmacéuticas

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos antes, formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe en detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en especial para la administración en forma de sólido o líquido.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente memoria, significa aquella cantidad de uno o

más de los compuestos descritos antes, material o composición que comprende uno o más de los compuestos descritos antes, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado.

5 La frase “farmacéuticamente aceptable” se usa en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, basado en el buen criterio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable.

10 La frase “vehículo farmacéuticamente aceptable” como se usa en la presente memoria, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga sólida, diluyente, excipiente implicado en llevar o transportar el compuesto objeto de un órgano o parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el paciente.

También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato sódico y estearato magnésico, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes de sabor y perfumes, conservantes y antioxidantes.

15 Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para la administración oral. Las formulaciones se pueden presentar de forma conveniente en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica farmacéutica.

20 Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, grageas, pastillas para chupar, sellos, píldoras, comprimidos, polvos, gránulos o como una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, conteniendo cada una, una cantidad predeterminada de un adsorbente o combinación de adsorbente y enzima como un principio activo.

25 En las formas farmacéuticas sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como (1) cargas o diluyentes, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón, (5) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y tensioactivos no iónicos; (6) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, y mezclas de los mismos; y, opcionalmente, (10) agentes colorantes. En el caso de 30 cápsulas, comprimidos y píldoras las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de cubierta blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

35 Un comprimido se puede hacer por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos obtenidos por compresión se pueden preparar usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada una mezcla de compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

40 Los comprimidos y otras formas farmacéuticas sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras y gránulos, se pueden preparar opcionalmente con recubrimientos y lacas, tales como recubrimientos gastrorresistentes y/o recubrimientos entéricos complementarios para proporcionar la liberación del adsorbente en una determinada parte del tracto gastrointestinal y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

45 Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más excipientes descritos antes.

50 Los sistemas con diferentes mecanismos de liberación del fármaco descritos antes se pueden combinar en una forma farmacéutica final que comprende unidades individuales o múltiples unidades. Los ejemplos de múltiples unidades incluyen comprimidos multicapas, cápsulas que contienen comprimidos, perlas, gránulos, etc.

Las formulaciones de liberación retardada se crean mediante recubrimiento de una forma farmacéutica sólida con una película de un polímero que es insoluble en el entorno ácido del estómago, y soluble en el entorno neutro del intestino delgado y/o colon.

55 Las unidades de dosificación de liberación retardada se pueden preparar, por ejemplo, por recubrimiento del sistema de suministro con un material de recubrimiento seleccionado. La composición que contiene el fármaco puede ser, p. ej., un comprimido para incorporar en una cápsula, un comprimido para usar como un núcleo interior en una forma

farmacéutica de “núcleo recubierto”, o una pluralidad de perlas, partículas o gránulos que contienen fármaco, para incorporar en un comprimido o cápsula. Los materiales de recubrimiento preferidos incluyen polímeros bioerosionables, hidrolizables de forma gradual, solubles en agua de forma gradual y/o degradables enzimáticamente, y pueden ser polímeros “entéricos” convencionales. Los polímeros entéricos, como apreciarán los expertos en la técnica, se vuelven solubles en el entorno de pH mayor del tracto gastrointestinal inferior o se erosionan más despacio cuando la forma farmacéutica pasa a través del tracto gastrointestinal, mientras que los polímeros enzimáticamente degradables son degradados por enzimas bacterianas presentes en el tracto gastrointestinal inferior, en particular en el colon.

Los materiales de recubrimiento adecuados para realizar la liberación retardada incluyen, pero no se limitan a polímeros celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa y carboximetilcelulosa sódica; polímeros y copolímeros de ácido acrílico, preferiblemente formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo, y otras resinas metacrílicas que están disponibles en el comercio con el nombre comercial Eudragit®. (Degussa AG, Düsseldorf, Alemania), incluyendo Eudragit® L30D-55 y L100-55 (soluble a pH 5,5 y superior), Eudragit® L-100 (soluble a pH 6,0 y superior), Eudragit® S (soluble a pH 7,0 y superior, como resultado de un grado mayor de esterificación), Eudragits® NE, RL y RS (polímeros insolubles en agua que tienen diferentes grados de permeabilidad y capacidad de expansión) y Eudragit FS30D o un tercopolímero de ácido metacrílico, acrilato de metilo y metacrilato de metilo; polímeros y copolímeros de vinilo tales como polivinilpirrolidona, acetato de vinilo, ftalato de acetato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo y ácido crotonico, y copolímero de etileno-acetato de vinilo; polímeros enzimáticamente degradables tales como polímeros azo, pectina, chitosán, amilosa y goma guar; zeína; y laca. También se pueden usar combinaciones de diferentes materiales de recubrimiento. También se pueden aplicar recubrimientos de múltiples capas usando diferentes polímeros. Los pesos de recubrimiento preferidos para materiales de recubrimiento particulares los puede determinar fácilmente el experto en la técnica evaluando los perfiles de liberación individuales para comprimidos, perlas y gránulos, preparados con diferentes cantidades de diferentes materiales de recubrimiento. Es la combinación de los materiales, el método y la forma de aplicación lo que produce las características de liberación deseadas, que las puede determinar el experto en la técnica, considerando la naturaleza del compuesto que se va a absorber, así como otros factores relevantes.

La composición de recubrimiento puede incluir aditivos convencionales, tales como plastificantes, pigmentos, colorantes, agentes estabilizantes, deslizantes etc. Un plastificante normalmente está presente para reducir la fragilidad del recubrimiento, y en general representará aproximadamente 10% en peso a 50% en peso del peso seco del polímero. Los ejemplos de plastificantes típicos incluyen polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, sebazato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, acetil-citrato de trietilo, aceite de ricino y monoglicéridos acetilados. Un agente estabilizante se usa preferiblemente para estabilizar las partículas en la dispersión. Los agentes estabilizantes típicos son emulsionantes no iónicos tales como ésteres de sorbitán, polisorbatos y polivinilpirrolidona. Los deslizantes se recomiendan para reducir los efectos de pegado durante la formación de película y secado, y en general representarán aproximadamente de 25% en peso a 100% en peso del peso de polímero en la solución de recubrimiento. Un deslizante eficaz es el talco. También se pueden usar otros deslizantes tales como estearato magnésico y monoestearatos de glicerol. También se pueden usar pigmentos tales como dióxido de titanio. También se pueden añadir pequeñas cantidades de un agente antiespumante, tal como una silicona (p. ej., simeticona) a la composición de recubrimiento.

Alternativamente, un comprimido de liberación retardada se puede formular dispersando el fármaco dentro de una matriz de un material adecuado tal como un polímero hidrófilo de un compuesto graso. Los polímeros hidrófilos pueden estar compuestos de polímeros o copolímeros de celulosa, éster de celulosa, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, y vinilo o polímeros o copolímeros degradables enzimáticamente como se ha descrito antes. Estos polímeros hidrófilos son particularmente útiles para proporcionar una matriz de liberación retardada. Los compuestos grasos para usar como un material matriz incluyen, pero no se limitan a ceras (p. ej., cera de carnauba) y triestearato de glicerol. Una vez que el principio activo se mezcla con el material matriz, la mezcla se puede comprimir en comprimidos.

Estas formas farmacéuticas se pueden administrar a seres humanos y otros animales para terapia por cualquier vía de administración adecuada, pero idealmente una ruta que suministre las formas farmacéuticas al intestino y preferiblemente por la vía oral.

Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención, se pueden variar para así obtener una eliminación eficaz de cualquier antibiótico o compuesto químico residual en el tracto intestinal, para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin ser tóxico para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención usado, el tiempo de administración, la tasa de excreción o metabolismo del compuesto particular que se está usando, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular usado, la edad, sexo, peso, afección, salud general y

antecedentes médicos del paciente que se va a tratar, y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

5 Un médico o veterinario experto en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría empezar con dosis de la composición farmacéutica con niveles inferiores a los requeridos con el fin de lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se alcance el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de la composición será la cantidad de composición que es la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz en general dependerá de los factores descritos antes.

10 Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo (es decir, el adsorbente y, opcionalmente, una enzima u otro compuesto presente en la composición) se puede administrar como 2, 3, 4, 5, 6 o más subdosis administradas por separado a intervalos adecuados a lo largo del día, opcionalmente en formas farmacéuticas unitarias.

Los compuestos según la invención se pueden formular para la administración en cualquier forma conveniente para uso en medicina humana o veterinaria, de forma análoga a otros productos farmacéuticos.

El término "tratamiento" se pretende que abarque también la profilaxis, terapia y cura.

15 El paciente que recibe este tratamiento puede ser cualquier animal que lo necesite, incluyendo primates, en particular seres humanos, y otros mamíferos tales como equinos, ganado, cerdos y ovejas; y aves de corral y mascotas en general.

La adición de la composición a la alimentación animal se lleva a cabo preferiblemente preparando una premezcla de alimento adecuada que contiene el compuesto activo en una cantidad eficaz e incorporando la premezcla en la ración completa.

20 En una realización, la invención se refiere al uso de al menos uno de atapulgita, caolín y carbón activado, para la adsorción de al menos un antibiótico (incluyendo, pero no limitado a ciprofloxacina o amoxicilina) en particular en el tracto intestinal, y preferiblemente, en una realización, antes de la parte del colon, y en otra realización, en el colon.

25 Preferiblemente, la atapulgita, caolín y carbón activado, o una de sus combinaciones se suministra entre la parte del intestino donde los antibióticos son absorbidos (duodeno y yeyuno) y aquella donde se produce su efecto perjudicial en las bacterias comensales (el colon).

## II. Métodos de tratamiento usando dispositivos de suministro de fármaco

30 Los dispositivos de suministro de fármaco se pueden usar para tratar aquellos tipos de afecciones y trastornos para los que es adecuado el suministro intestinal de adsorbentes. En una realización, los trastornos son aquellos que resultan de la exposición del colon a antibióticos, tales como diarrea. En esta realización, los adsorbentes inactivan los antibióticos, y los dispositivos se pueden administrar en una dosificación terapéuticamente eficaz a un paciente al que se ha administrado, se está administrando o se administrará un antibiótico. Cualquier antibiótico que pueda ser adsorbido en/sobre el adsorbente puede ser inactivado. Los ejemplos representativos de clases de antibióticos que pueden ser adsorbidos incluyen betalactamas, ciclinas, macrólidos, quinolonas, aminoglicósidos, glicopéptidos, sulfamidas, fenicoles, furanos, polipéptidos, oxazolidonas y antibióticos tales como fosfomicina, rifampina y similares.

35 También se describen los dispositivos de suministro de fármaco que son administrados a un paciente que padece los efectos de toxinas bacterianas o fúngicas en el colon. Los ejemplos de dichas toxinas incluyen micotoxinas, endotoxinas o enterotoxinas tales como las producidas por *Clostridium difficile* (que se cree que es la causa principal de la diarrea postantibiótica y la colitis pseudomembranosa en todo el mundo). En esta realización de la presente descripción, los adsorbentes se administran en una dosificación terapéuticamente eficaz para adsorber las toxinas.

40 En otra realización, los dispositivos de suministro de fármaco se administran a un paciente que padece un trastorno tratado con agentes farmacéuticamente activos que se unen o interaccionan con dianas relevantes en el cuerpo del paciente en otro sitio distinto del colon, para tratar un trastorno, pero que cuando se unen o interaccionan con las dianas en el colon producen efectos secundarios. Las dianas representativas incluyen, por ejemplo, receptores y enzimas, por ejemplo, receptores colinérgicos y de serotonina. Por ejemplo, el colon incluye receptores colinérgicos (lino and Nojyo, *Neuroscience*, 138(2):549-559 (2006)) y receptores de serotonina, que también están presentes en el sistema nervioso central. El tratamiento con agentes que se unen a receptores colinérgicos puede producir efectos secundarios si los compuestos se unen a los receptores en el colon. La coadministración del sistema de suministro de adsorbente descrito en la presente memoria y los agentes que se unen a dichas receptores, pueden minimizar o eliminar estos efectos secundarios.

50 Se sabe que los problemas gastrointestinales normalmente son referidos debido a reacciones adversas de fármacos con medicamentos para la tensión arterial (bloqueadores de canales de calcio), medicamentos para el dolor (en especial narcóticos), antidepresivos, antiácidos que contienen aluminio y calcio, fármacos antiparkinson, antiespasmódicos, diuréticos y anticonvulsivos, y que muchas clases de fármacos están asociados con el



estreñimiento. Muchas veces, el estreñimiento persiste y los pacientes abandonan el tratamiento debido a que los efectos secundarios son pesados (<http://www.med-associates.com/gimm/gimmDrugScreen.htm>). Fármacos como la risperidona se pueden asociar con trastornos del colon, tales como el megacolon (Lim and Mahendron, *Singapore Med. J.*, 43(10):530-532 (2002).

- 5 La invención se refiere a demás al uso de un sistema de suministro intestinal y/o colónico para fabricar una composición farmacéutica para tratar o prevenir al menos una de las afecciones anteriores.

La presente invención se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1. Eficacia de adsorción en condiciones colónicas simuladas con adsorbentes no formulados

- 10 En trabajos previos (véase, por ejemplo, la solicitud PCT n° PCT/EP2006/005629), se ensayó la adsorción de la amoxicilina y ciprofloxacina por tres adsorbentes de calidad farmacéutica (carbón activado, atapulgita y caolín) en condiciones colónicas simuladas determinando la concentración residual de antibióticos usando HPLC. El medio colónico simulado (SCM) usado para estos experimentos era una solución hecha de HEPES (2,383 g/l) y NaCl (8,474 g/l) ajustada a pH 6. Los adsorbentes se incubaron en SCM a 37°C con agitación tangencial suave. En los tiempos de medición deseados, se recogieron las suspensiones y se centrifugaron a 10.000 rpm usando una microcentrífuga. El líquido sobrenadante se filtró en una unidad de filtro accionada por jeringa (Millex®-HV, 0,45 µm, PVDF, 4 mm; Millipore, Francia) y se ensayó su concentración de antibióticos usando HPLC. Las muestras testigo que contenían, o no contenían antibióticos en SCM se incubaron en las mismas condiciones experimentales en ausencia de adsorbentes. La proporción (%) de antibióticos que quedaban en el SCM después de incubación con adsorbentes se determinó por comparación con esos testigos positivo y negativo.

- 20 Cinética de adsorción de la amoxicilina

Se estudió la capacidad de la atapulgita, carbón activado y caolín para adsorber la amoxicilina en condiciones colónicas simuladas. La concentración de la amoxicilina antes y después de la exposición a los adsorbentes se determinó usando HPLC acoplado con detección UV ( $\lambda=230$  nm), como se describe en la solicitud PCT n° PCT/EP2006/005629.

- 25 Los resultados de este trabajo demostraron que la adsorción de la amoxicilina era muy eficaz con carbón activado, mientras que se observó en un nivel menor con la atapulgita y el caolín. Después de 6 h de incubación, el porcentaje de amoxicilina eliminada por los diferentes adsorbentes variaba de aproximadamente 25% hasta 95% con una mayor reducción para el carbón activado. Estos resultados mostraban que la adsorción máxima se alcanza siempre después de un tiempo de contacto relativamente corto con el carbón activado. La adsorción de la amoxicilina sobre el carbón (10 mg/ml en SCM) alcanzaba la saturación después de 15 a 30 min de incubación. La atapulgita y el caolín eran capaces de reducir la concentración de amoxicilina de la solución, pero solo con cantidades altas de adsorbente (200 mg/ml) y el estado de equilibrio se alcanzaba solo después de 6 h.

Cinéticas de adsorción de la ciprofloxacina

- 35 La concentración de ciprofloxacina que queda en la solución después de contacto con adsorbentes no formulados se determinó usando HPLC acoplado con detección UV a 278 nm, como se describe en el documento de referencia: solicitud PCT n° PCT/EP2006/005629. Las muestras testigo se prepararon como se ha mencionado antes.

En comparación con la amoxicilina, la ciprofloxacina fue adsorbida más rápido por los tres adsorbentes ensayados, alcanzándose la meseta entre 15 y 30 min en todos los casos. El carbón activado presentaba una capacidad de adsorción mayor que la atapulgita, que era más eficaz que el caolín.

- 40 Ejemplo 2. Comparación de la adsorción de ciprofloxacina por resinas sintéticas y carbón activado

- Se comparó la capacidad de dos resinas sintéticas disponibles en el comercio para adsorber la ciprofloxacina en condiciones colónicas simuladas con la del carbón activado. Las dos resinas ensayadas eran resinas de intercambio iónico, colestiramina (Sigma-Aldrich, Francia) y clorhidrato de sevelamer (Renagel®, Genzyme, EE.UU.), que se usan en general para tratar complicaciones de insuficiencias renales. El carbón activado de calidad farmacéutica era de Norit (Bélgica). El medio colónico simulado (SCM) usado para estos experimentos era una solución hecha de HEPES (2,383 g/l) y NaCl (8,474 g/l) ajustada a pH 6,4.

- Se incubaron 3,75 mg o 9 mg de resinas sintéticas o de carbón activado en 50 ml del medio colónico que contenía 3,75 mg de ciprofloxacina a 37°C con agitación tangencial suave. En los tiempos de medición deseados, se recogieron partes alícuotas de las suspensiones y se centrifugaron 5 min a 13.000 rpm usando una microcentrífuga. El líquido sobrenadante se filtró en una unidad de filtro accionada con jeringa (Millex®-HV, 0,45 µm, PVDF, 4 mm; Millipore, Francia) y se ensayó su concentración de antibióticos usando HPLC acoplado con detección UV a 278 nm. La separación se logró a 25°C usando una columna C18 Symmetry® (5 µm, 150 x 4,6 mm; Waters, Francia). La fase móvil era acetonitrilo al 10% en NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,02 M (ajustado a pH 3 con ácido ortofosfórico). El caudal era 1 ml/min. Las muestras testigo de SCM que contenían o no ciprofloxacina se incubaron en las mismas condiciones experimentales. El porcentaje de antibiótico que quedaba en el SCM después de incubación con adsorbentes se

determinó por comparación con los testigos positivo y negativo.

Las figuras 1 y 2 comparan la proporción de ciprofloxacina residual como una función del tiempo de incubación con los diferentes adsorbentes usando las relaciones en peso/peso de adsorbentes a ciprofloxacina de 1 y 2,4 respectivamente. Los resultados presentados en las figuras 1 y 2 demuestran que el carbón activado presenta una capacidad de adsorción mayor que la colestiramina y el clorhidrato de sevelamer, con cualquiera de las relaciones en peso ensayadas. Como se observa en la figura 2, el carbón activado elimina toda la ciprofloxacina contenida en el medio colónico simulado (pH 6,4) después de 60 min de incubación, cuando se usa con una relación (peso/peso) de carbón a antibiótico de 2,4.

Ejemplo 3: Adsorción de antibióticos por diferentes carbones activados

La adsorción de ampicilina, amoxicilina y ciprofloxacina se ensayó con diferentes carbones activados de diferentes orígenes con diferentes características físicas y químicas en condiciones colónicas simuladas. La siguiente tabla 1 muestra las características físicas y químicas de 7 carbones de calidad farmacéutica de diferentes fabricantes.

Fabricante	Referencia	Superficie específica (m <sup>2</sup> /g)	Volumen de poros (ml/g)	Punto de carga cero (pH)	Función ácida de superficie (meq/g)	Densidad	
						Aparente	Real
Norit	CC15	1803	0,95	4,36	29,7	0,25	2,49
Norit	CC16	1663	0,80	3,47	25,1	0,29	2,36
Norit	CC17	1521	0,90	3,53	26,2	0,23	2,34
Hänseler	CC18	1674	0,65	5,71	16,1	0,27	1,94
Merck	CC19	1517	0,85	3,42	28,5	0,22	1,95
Prolabo	CC20	1312	0,55	3,88	22,5	0,31	1,99
Certa	CC21	1419	0,85	3,17	27,9	0,25	2,07

Tabla 1: Características fisicoquímicas de carbones de calidad farmacéutica de diferentes fabricantes

La proporción de ampicilina, amoxicilina o ciprofloxacina adsorbida después de 60 min de incubación sobre 7 carbones activados de calidad farmacéutica descritos antes, se determinó en un medio colónico simulado (solución de SCM hecha de HEPES (2,383 g/l) y NaCl (8,474 g/l) ajustada a pH 6).

Brevemente, se incubaron 50 mg de los diferentes carbones con 250 mg de ampicilina en 50 ml de SCM (pH 6,4) con agitación suave (es decir, suspensión de carbón activado de 1 mg/ml con ampicilina 5 mg/ml en SCM pH 6,4).

Se incubaron 98 mg de los diferentes carbones con 125 mg de amoxicilina en 50 ml de SCM pH 6,4, con agitación suave (es decir, suspensión de carbón activado de 1,96 mg/ml con amoxicilina 2,5 mg/ml en SCM pH 6,4).

Se incubaron 3 mg de los diferentes carbones con 3,75 mg de ciprofloxacina en 50 ml de SCM pH 6,4, con agitación suave (es decir, suspensión de carbón activado de 60 µg/ml con ciprofloxacina 75 µg/ml en SCM pH 6,4).

Después de 60 min de incubación, se recogieron partes alícuotas de las suspensiones y se centrifugaron 5 min a 13.000 rpm usando una microcentrífuga. El líquido sobrenadante se filtró en una unidad de filtro accionada con jeringa (Millex®-HV, 0,45 µm, PVDF, 4 mm; Millipore, Francia) y se ensayó su concentración de antibióticos usando HPLC acoplado con detección UV. Las muestras testigo de SCM que contenían o no antibióticos se incubaron en las mismas condiciones experimentales. El porcentaje de antibióticos que quedaba en el SCM después de incubación con adsorbentes se determinó por comparación con esos testigos positivo y negativo.

La tabla 2 muestra los resultados de la adsorción de la ampicilina por el carbón activado usando una relación en peso/peso de carbón a antibiótico de 0,2. La comparación de los resultados obtenidos con los diferentes carbones para la adsorción de ampicilina, demostró que los mejores resultados se obtenían con los carbones CC15 y CC18 (de Norit y Hänseler, respectivamente). Se ensayó además en estos dos adsorbentes su capacidad para adsorber amoxicilina y ciprofloxacina en condiciones colónicas simuladas. La tabla 2 muestra el porcentaje de cada antibiótico adsorbido usando las relaciones en peso/peso de carbón a cada uno de esos dos antibióticos de 0,8.

Carbón	CC19	CC20	CC21	CC17	CC16	CC18	CC15	Relación carbón/antibiótico
% de ampicilina eliminada	8,1	9,4	9,5	9,9	11,1	12	12,2	0,2

% de amoxicilina eliminada	ND*	ND	ND	ND	ND	36,2	38,9	0,8
% de ciprofloxacina eliminada	ND	ND	ND	ND	ND	39,2	47,1	0,8
* no determinado								

Tabla 2: porcentaje de ampicilina, amoxicilina o ciprofloxacina adsorbido por los carbones de calidad farmacéutica de diferentes fabricantes, después de 60 min de incubación en medio colónico simulado, pH 6,4.

\*no determinado

Ejemplo 4. Adsorción de amoxicilina y ciprofloxacina por diferentes cantidades de carbones activados seleccionados

5 La adsorción de la amoxicilina y ciprofloxacina por diferentes cantidades de los carbones activados CC15 o CC18 se midió con el fin de determinar la relación en peso/peso de carbón a antibióticos que conduce a la eliminación total de los antibióticos en medio colónico simulado

10 El porcentaje de amoxicilina o ciprofloxacina eliminadas se determinó después de 60 min de incubación con diferentes cantidades carbones CC15 o CC18 (relaciones en peso/peso 0,8, 2,4 o 20), en un medio colónico simulado (solución de SCM hecha de HEPES (2,383 g/l) y NaCl (8,474 g/l) ajustada a pH 6,4).

Brevemente, se incubaron 50 ml de medio colónico simulado (pH 6,4) que contenía amoxicilina 2,5 mg/ml con carbones CC15 o CC18 en concentraciones de 2 mg/ml (relación en peso/peso 0,8), 6 mg/ml (relación en peso/peso 2,4) o 7,5 mg/ml (relación en peso/peso 3).

15 Alternativamente, se incubaron 50 ml de SCM (pH 6,4) que contenía ciprofloxacina 75 µg/ml con carbones CC15 o CC18 en concentraciones de 60 µg/ml (relación en peso/peso 0,8), 180 µg/ml (relación peso/peso 2,4) o 1,5 mg/ml (relación en peso/peso 20).

20 Después de 60 min de incubación, se recogieron partes alícuotas de las suspensiones y se centrifugaron 5 min a 13.000 rpm usando una microcentrífuga. El líquido sobrenadante se filtró en una unidad de filtro accionada con jeringa (Millex®-HV, 0,45 µm, PVDF, 4 mm; Millipore, Francia) y se ensayó su concentración de antibióticos usando HPLC acoplado con detección UV. Las muestras testigo de SCM que contenían o no antibióticos se incubaron en las mismas condiciones experimentales. El porcentaje de antibióticos que quedaba en el SCM después de incubación con adsorbentes se determinó por comparación con los testigos positivo y negativo.

25 Los resultados presentados en las figuras 3 y 4 muestran que con una relación en peso/peso de carbón activado a antibióticos de 2,4 y superior, los carbones tanto CC15 como CC18 eran capaces de adsorber más de 90% de la amoxicilina y ciprofloxacina.

Ejemplo 5: Formulación farmacéutica

30 La viabilidad de una forma farmacéutica oral para el suministro programado y de sitio específico de carbón activado se investigó ensayando diferentes procedimientos de formulación farmacéutica. El objetivo era desarrollar una forma galénica adecuada para la liberación controlada del carbón activado en la parte deseada del tracto gastrointestinal, pero conservando tanto como fuera posible las características de adsorción del carbón. El carbón activado es un producto muy difícil de formular debido a sus propiedades fisicoquímicas tales como baja densidad, hidrofobicidad, propiedades humectantes, etc. El intento de formular el carbón para el uso previsto descrito en esta invención con una dosis terapéutica para la administración humana no fue posible usando la compresión directa convencional debido a las propiedades cohesivas muy bajas del carbón activado. Incluso la granulación en húmedo y compresión sencilla conducían a comprimidos que presentaban propiedades de adsorción malas.

35 Por lo tanto era necesario aumentar la densidad relativa del carbón, por ejemplo, mediante granulación en húmedo usando aglutinantes específicos (sorbitol, hidroxipropilcelulosa, almidón 1500). La celulosa y los derivados de celulosa, tales como la hidroxipropilcelulosa (L-HPC, Hercules) y similares, eran los aglutinantes más adecuados para proporcionar las mejores propiedades mecánicas y de adsorción con los antibióticos ensayados.

40 La tabla 3 muestra un ejemplo de gránulos obtenidos por granulación en húmedo usando un granulador mezclador de alta cizalladura Collette GRAL (GRAL10, Collette, Bélgica).

Composición	Cantidad (%)
Carbón activado (Norit)	85
L-HPC (Hercules)	5
Almidón 1500 (Colorcon)	10

Composición	Cantidad (%)
	100 %

Tabla 3: ejemplo de una composición para gránulos obtenida por granulación en húmedo

Estos gránulos después se pueden introducir en cápsulas duras, o comprimir en comprimidos, y ambas formas se recubrirán con un polímero enterosoluble tal como Eudragit® L30D55 (Degussa, Darmstadt, Alemania), por ejemplo.

- 5 Con el fin de optimizar la liberación del carbón activado y conservar su capacidad de adsorción, se ensayaron formulaciones semisólidas mezclando carbón activado con dispersantes que solidifican a temperatura ambiente tales como polietilenglicol (PEG 300, 400 o 4000), glicerol, etc. El excipiente más adecuado para formular el carbón en una forma semisólida era PEG 400 (Fagron, Bélgica). La tabla 4 muestra un ejemplo de forma semisólida preparada mezclando el carbón activado con PEG 400 en un mezclador planetario a 40°C.

Composición	Cantidad (%)
Carbón activado (Norit)	30
PEG 400 (Fagron)	700
	100 %

Tabla 4: ejemplo de una composición semisólida.

- 10 La forma semisólida se puede introducir en cápsulas blandas o duras que se pueden recubrir con polímeros enterosolubles específicos, tales como Eudragit® L30D55 (Degussa, Darmstadt, Alemania).

- 15 Las formas farmacéuticas que contienen múltiples unidades, tales como los microgránulos recubiertos individualmente por polímeros enterosolubles tales como el descrito antes, pueden ser preferidas con el fin de mejorar la dispersión in vivo del carbón activado. Dichos microgránulos presentan flexibilidad más práctica, porque el recubrimiento se puede lograr directamente sobre su superficie usando un sistema de lecho fluido, por ejemplo. Se investigaron dos procedimientos diferentes para obtener dichos microgránulos, microgranulación en un recipiente y extrusión-esferonización. La producción de microgránulos usando un granulador mezclador de alta cizalladura Collette GRAL (GRAL10, Collette, Bélgica) ofrece mejores propiedades farmacotécnicas, homogeneidad de lotes y reproducibilidad que los procedimientos en dos etapas usando extrusión-esferonización. Se describe un ejemplo de una formulación adecuada para la microgranulación de carbón activado en la tabla 5.

Composición	Cantidad (%)
Carbón activado (Norit)	85
Avicel PH102 (FMC)	15
Kollidon (BASF)	5
	100%

Tabla 5: ejemplo de una composición para microgránulos usando microgranulación en un recipiente.

- 25 Se estudió la capacidad del carbón activado formulado como se ha descrito antes para adsorber diferentes antibióticos en condiciones colónicas simuladas. La figura 5 presenta, como ejemplo, una comparación de las cinéticas de adsorción de ciprofloxacina por diferentes formulaciones de carbón activado y carbón activado no formulado tomado como referencia. La composición de las diferentes formulaciones ensayadas se describe en la tabla 6. Se usó una relación en peso/peso de carbón activado (excluyendo aditivos) a ciprofloxacina de 2,4 tanto con el carbón no formulado como con las 6 formulaciones diferentes con el fin de comparar las características de adsorción. Como se puede observar en la figura 5, se logró la eliminación total de ciprofloxacina por el carbón no formulado después de 60 min de incubación. Los resultados representados en la figura 5 muestran que las formulaciones de microgránulos WP07-C-14 y WP07-C-19 demostraron mayor capacidad de adsorción y cinéticas de adsorción más rápidas que los gránulos (GH 07-B-07, GH 07-B-08, GH 07-L-13) o formas semisólidas (G 07-D-12). El carbón activado liberado de los microgránulos descritos antes retenía prácticamente intacta la eficacia de adsorción comparado con el carbón no formulado.

Forma farmacéutica	Referencia	Composición
Gránulos	GH 07-B-07	- carbón: 85% - L-HPC: 5%, - Almidón 1500: 10%,
Gránulos	GH 06-L-13	- carbón: 85% - L-HPC: 5%, - Almidón 1500: 10%, - SDS: 0,2%
Gránulos	GH 07-B-08	- carbón: 85% - L-HPC: 5%, - Almidón 1500: 10%, - SDS: 0,2%
Microgránulos	WP 07-C-14	- carbón: 65% - Avicel PH 102: 25%, - Kollidon: 5% - Caolín pesado: 5%
Microgránulos	WP 07-C-19	- carbón: 80% - Avicel PH 102: 15%, - Kollidon: 5%
Semisólida	G 07-D-12	- carbón: 30% - PEG 400: 70%

Tabla 6: referencia y composición de diferentes formulaciones de carbón activado ensayadas para la adsorción de ciprofloxacina en condiciones colónicas simuladas.

#### Ejemplo 6. (carbones o adsorbentes basados en carbones) modificados

5 El carbón activado se obtiene de diferentes formas pero el carbón de calidad farmacéutica se obtiene solo de fuentes vegetales. Las condiciones aplicadas por diferentes fabricantes demuestran que incluso aunque el carbón activado cumpla las especificaciones de la farmacopea, puede demostrar variaciones grandes en la especificidad de adsorción y capacidad hacia moléculas de interés dadas.

El carbón activado se puede modificar significativamente para obtener especificidad alterada y capacidad de adsorción potenciada por los posteriores tratamientos físicos, químicos o combinados descritos a continuación.

10 Estos tratamientos tienen los siguientes objetivos:

- aumentar la superficie específica puesto que la adsorción a menudo es un fenómeno de superficie,
- aumentar la mesoporosidad del sólido para facilitar la adsorción de moléculas cuyo volumen es importante como es el caso para antibióticos u otras moléculas tales como toxinas;
- 15 - aumentar la funcionalidad de la superficie con el fin de favorecer la adsorción de moléculas de interés, desplazando el equilibrio de la adsorción por un aumento en el coeficiente de adsorción. Dicha modificaciones son una forma de aumentar la especificidad de adsorción.

#### Tratamientos físicos

20 El carbón activado puede someterse a tratamientos térmicos (pirólisis) posteriores a temperaturas que varían de 600 a 1100°C con etapas de temperatura predefinidas y atmósferas (nitrógeno, argón, helio preferiblemente) controladas (estado de equilibrio o flujo).

Estos tratamientos aumentan significativamente la superficie específica del carbón activado conduciendo a una potenciación de su capacidad de adsorción para moléculas de interés.

#### Tratamientos químicos

- 5 Los tratamientos preferidos se llevan a cabo a baja temperatura (menor de 150°C) y con carbón en forma de una suspensión en una fase líquida. Se pueden llevar a cabo diferentes tratamientos químicos controlados con ácido nítrico, ácido sulfúrico, persulfato, permanganato. Para todos estos oxidantes, se considera un amplio intervalo de concentraciones, con un intervalo máximo de 0,05 M a 14 M, diferentes temperaturas, entre 25°C y 105°C, y diferentes duraciones de 1 min a 120 h. También se puede usar peróxido de hidrógeno usando condiciones similares, excepto que todas las modificaciones se llevan a cabo a temperatura ambiente. Por razones de viabilidad industrial, se prefieren tratamientos sencillos como los descritos antes. Sin embargo, también se pueden considerar 10 tratamientos con ácidos perclórico u ortofosfórico así como lavados con ácido fluorhídrico (HF) porque algunas de las moléculas objetivo contienen átomos de flúor, y dichos tratamientos pueden ser una forma de aumentar significativamente la especificidad de la interacción con dicho carbón activado modificado.

#### Tratamientos combinados

- 15 Para dichos tratamientos combinados, se pueden considerar tratamientos llevados a cabo a temperaturas extremas (más allá de 150°C, en general más allá de 400°C) y para los cuales el posible agente químico modificador está en forma de un gas.

- 20 Se pueden llevar a cabo tratamientos tales como los usados durante algunas activaciones del carbón con oxígeno (intervalo inferior de temperatura para promover modificaciones en lugar de combustión), con nitrógeno húmedo (mediante burbujeo en un depósito de agua) y dióxido de carbono. También se puede llevar a cabo tratamiento con monóxido de carbono pero la viabilidad industrial está limitada. El caudal de gas y la temperatura también pueden tener una influencia significativa en las características de los carbones modificados obtenidos, con aumento simultáneo de la superficie específica, así como de la capacidad de adsorción y especificidad.

- 25 Aunque la memoria descriptiva anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el propósito de ilustrar, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones habituales, adaptaciones y/o modificaciones como vienen dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1.- Uso de una composición farmacéutica administrable por vía oral para la liberación intestinal de sitio específico de adsorbentes, que comprende

un adsorbente seleccionado del grupo que consiste en carbón activado, arcillas, talco, sílice y resinas; y

5 un sistema de suministro de sitio específico para liberar el adsorbente en el íleon o el colon, en donde el sistema de suministro está recubierto con un material de recubrimiento o una combinación de materiales de recubrimiento seleccionados de:

10 polímeros celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa y carboximetilcelulosa sódica;

polímeros y copolímeros de ácido acrílico formados a partir de ácido acrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo, o que son un tercopolímero de ácido metacrílico, acrilato de metilo y metacrilato de metilo;

15 polímeros y copolímeros de vinilo tales como polivinilpirrolidona, acetato de vinilo, ftalato de acetato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo y ácido crotonico, y copolímero de etileno-acetato de vinilo;

polímeros enzimáticamente degradables tales como polímeros azo y amilosa;

zeína; y

laca,

20 para preparar un medicamento para tratar o prevenir los efectos adversos de un antibiótico en la flora intestinal, o para tratar o prevenir los efectos adversos de un agente farmacéuticamente activo que tiene efectos beneficiosos cuando se une o interacciona con dianas fuera del colon, pero tiene efectos secundarios adversos cuando se une o interacciona con dianas dentro del colon.

25 2.- El uso según la reivindicación 1, en donde la arcilla se selecciona del grupo que consiste en bentonita, caolín, montmorillonita, atapulgita, haloisita y laponita.

3.- El uso según la reivindicación 1, en donde la sílice se selecciona del grupo que consiste en sílice mesoporosa, sílice de pirólisis y zeolitas.

4.- El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el polímero es un tercopolímero de ácido metacrílico, acrilato de metilo y metacrilato de metilo.

30 5.- El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que además comprende un compuesto que inactiva un antibiótico, en particular una enzima que inactiva antibióticos, más en particular una betalactamasa o una eritromicina esterasa.

6.- El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho medicamento se administra a un paciente, antes, durante o después de la administración del antibiótico.

35 7.- El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la diana del agente farmacéutico activo es un receptor o enzima.

8.- Una composición farmacéutica administrable por vía oral para la liberación intestinal de sitio específico de adsorbentes, que comprende

un adsorbente seleccionado del grupo que consiste en carbón activado, arcillas, talco, sílice y resinas; y

40 un sistema de suministro de sitio específico para liberar el adsorbente en el íleon o el colon, en donde el sistema de suministro está recubierto con un material de recubrimiento o una combinación de materiales de recubrimiento seleccionados de:

45 polímeros celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa y carboximetilcelulosa sódica;

polímeros y copolímeros de ácido acrílico formados a partir de ácido acrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo, o que son un tercopolímero de ácido metacrílico, acrilato de metilo y metacrilato de metilo;

polímeros y copolímeros de vinilo tales como polivinilpirrolidona, acetato de vinilo, ftalato de acetato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo y ácido crotonico, y copolímero de etileno-acetato de vinilo;

polímeros enzimáticamente degradables tales como polímeros azo y amilosa;

zeína; y

5 laca,

para usar en un método de tratamiento o prevención de los efectos adversos de un antibiótico en la flora intestinal, o para usar en un método de tratamiento o prevención de los efectos adversos de un agente farmacéuticamente activo que tiene efectos beneficiosos cuando se une o interacciona con dianas fuera del colon, pero tiene efectos secundarios adversos cuando se une o interacciona con dianas dentro del colon.

10 9.- La composición para usar según la reivindicación 8, en donde la arcilla se selecciona del grupo que consiste en bentonita, caolín, montmorillonita, atapulgita, haloisita y laponita.

10.- La composición para usar según la reivindicación 8, en donde la sílice se selecciona del grupo que consiste en sílice mesoporosa, sílice de pirólisis y zeolitas.

15 11.- La composición para usar según las reivindicaciones 8 a 10, en donde el polímero es un tercopolímero de ácido metacrílico, acrilato de metilo y metacrilato de metilo.

12.- La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, que además comprende un compuesto que inactiva un antibiótico, en particular una enzima que inactiva antibióticos, más en particular una betalactamasa o una eritromicina esterasa.

20 13.- La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde dicha composición se administra a un paciente, antes, durante o después de la administración del antibiótico.

14.- La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en donde la diana del agente farmacéutico activo es un receptor o enzima.



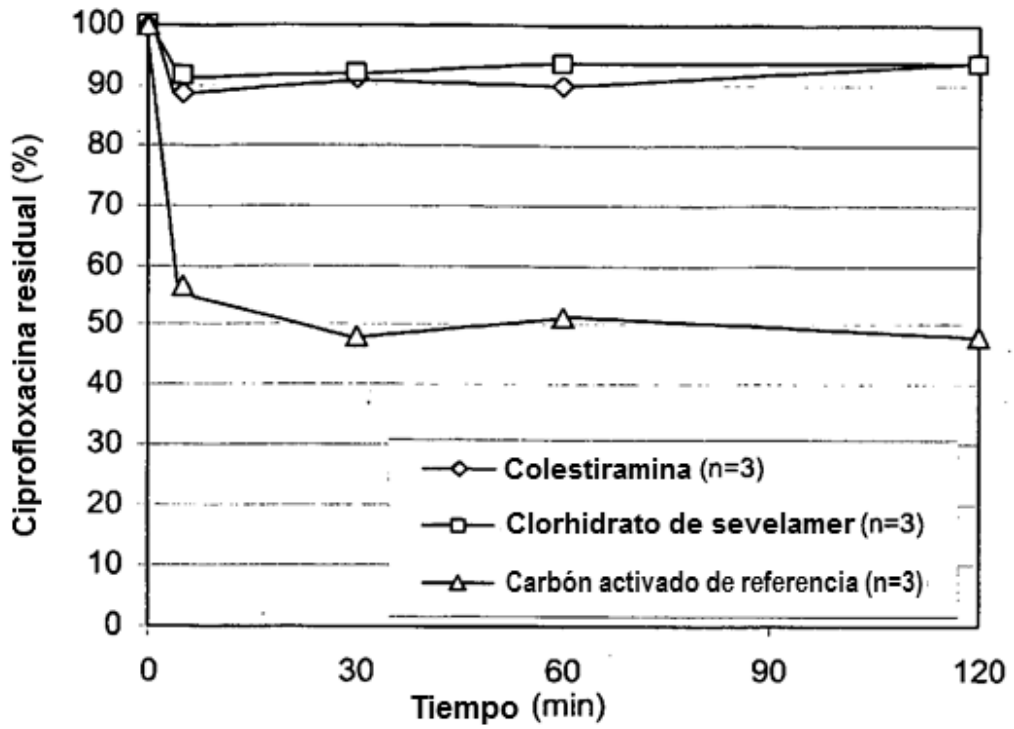


FIG.1

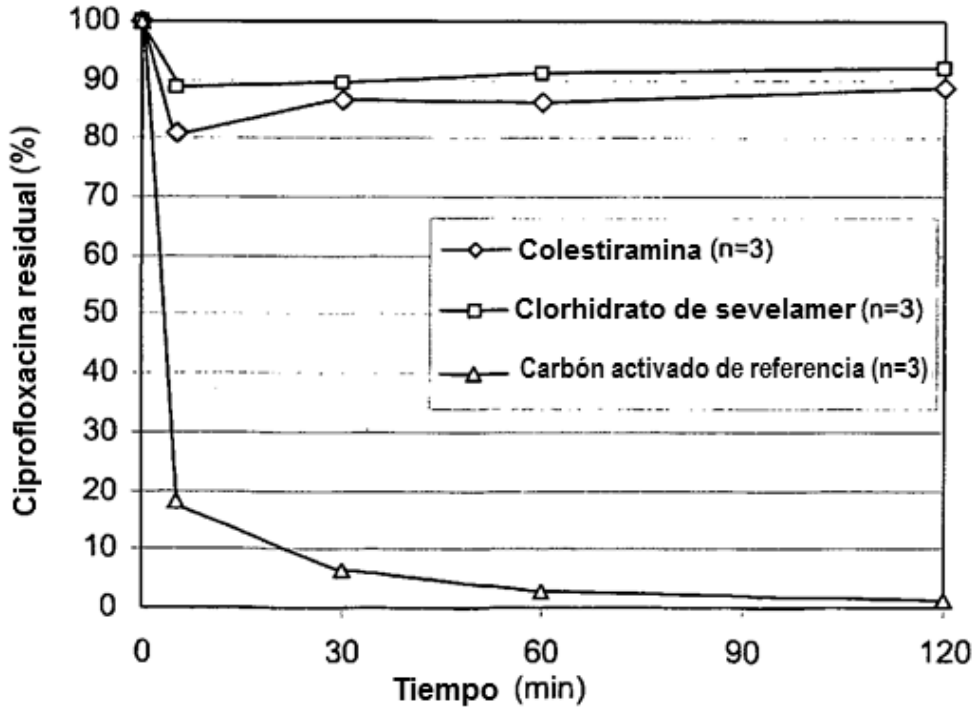


FIG.2

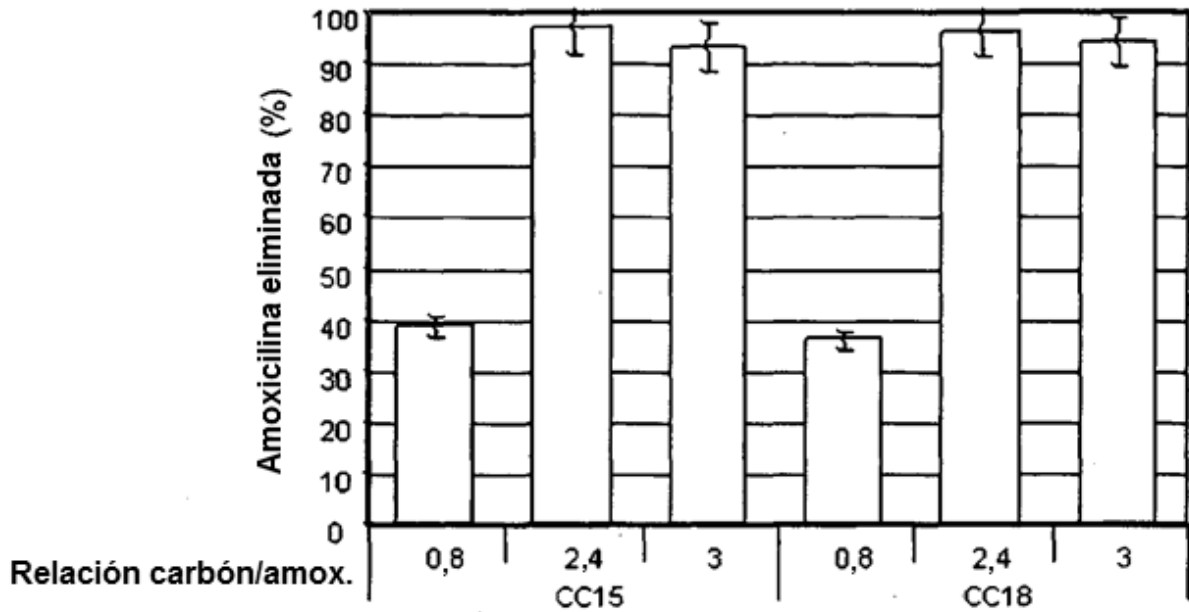


FIG.3

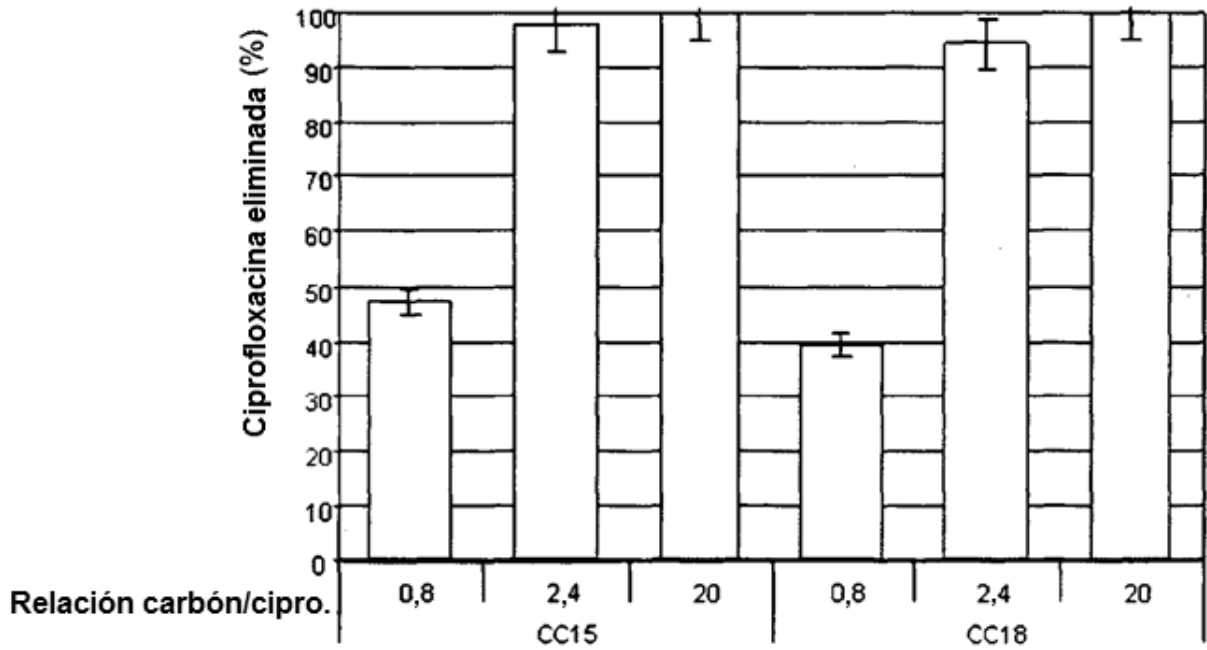


FIG.4

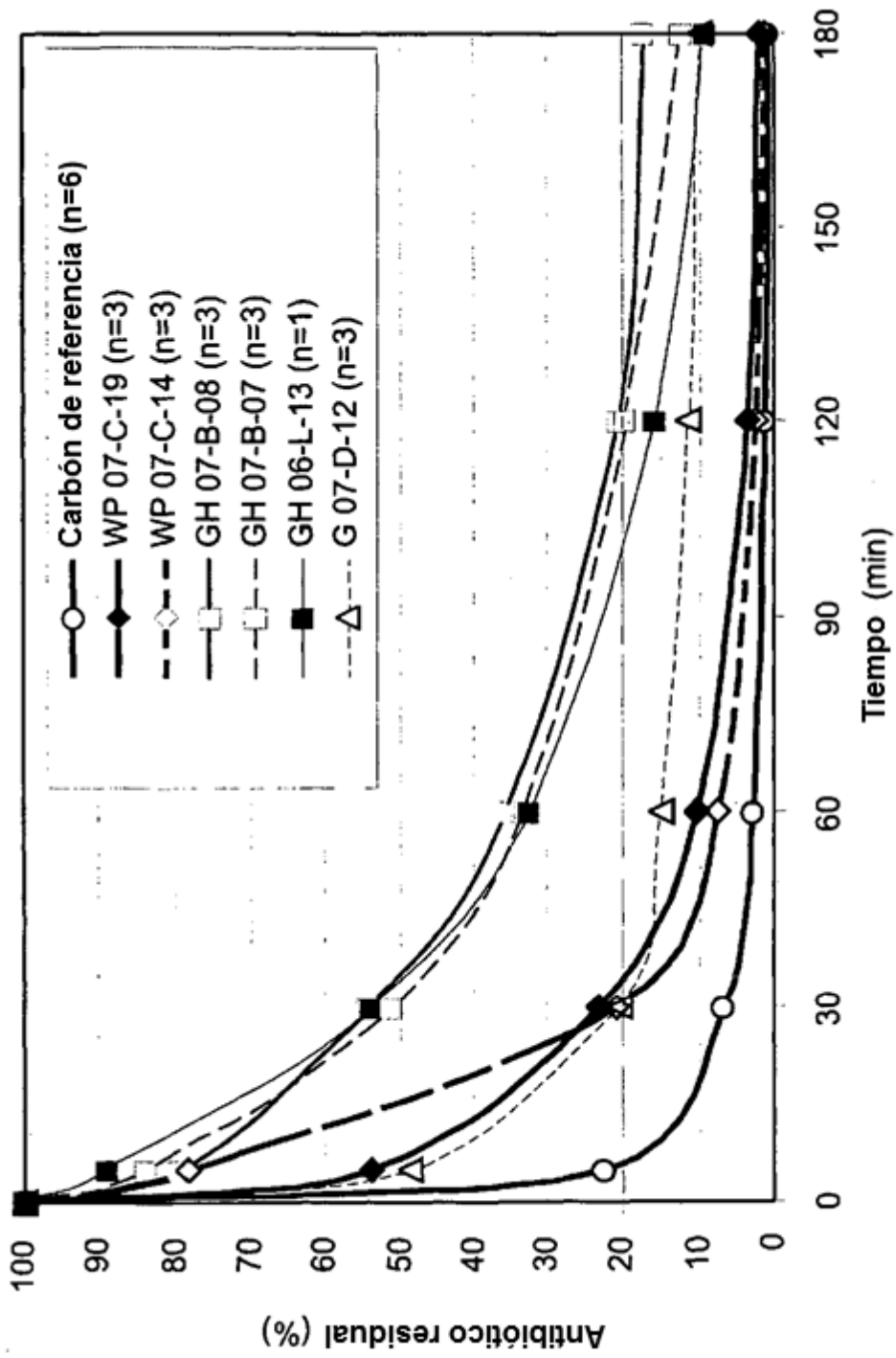


FIG.5