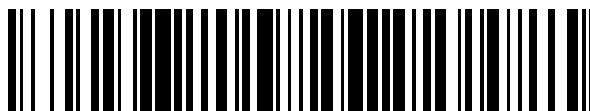


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 135**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2011 E 11704468 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016 EP 2538930**

54 Título: **Formulaciones para el suministro oral de adsorbentes en el intestino**

30 Prioridad:

23.02.2010 EP 10305179

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

11.10.2016

73 Titular/es:

**DA VOLTERRA (100.0%)
172 Rue de Charonne
75011 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**LESCURE, FRANÇOIS y
DE GUNZBURG, JEAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 586 135 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

Formulaciones para el suministro oral de adsorbentes en el intestino

La presente invención se refiere a una formulación para el suministro retardado y controlado de carbón activado en el intestino inferior de mamíferos. La invención se refiere adicionalmente a usos de esta formulación, en particular a usos farmacéuticos.

Antecedentes de la invención

Cuando son administrados antibióticos, por vía oral o parenteral, una fracción significativa de la dosis administrada alcanza el íleon posterior o colon en una forma activa y entra en estrecho contacto con la población bacteriana que está presente en el colon. Las consecuencias alarmantes de esto han sido conocidas durante años y constituyen el objeto del informe ECDC/EMA Joint Technical Report denominado "The bacterial challenge: time to react, A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents" publicado en septiembre de 2009. El antibiótico residual ejerce una presión selectiva sobre las bacterias presentes en el colon y provoca el surgimiento y desarrollo de bacterias resistentes al antibiótico. Como los determinantes genéticos de la resistencia a diversos antibióticos están físicamente asociados a menudo a elementos genéticos móviles como plásmidos y transposones, el tratamiento con un único antibiótico selecciona a menudo la presencia simultánea de diversos genes de resistencia a antibióticos, explicando así el modo en que la resistencia a múltiples antibióticos puede surgir muy rápidamente.

Como consecuencia de este procedimiento, el paciente o animal que ha recibido un tratamiento de antibiótico resulta colonizado de forma muy rápida y fuerte por bacterias resistentes a antibióticos. Esto puede dar lugar a infecciones adicionales complicadas por bacterias resistentes, así como a la propagación de la resistencia a otras bacterias y finalmente al medioambiente.

Actualmente está ampliamente aceptado que la selección y propagación de estas bacterias resistentes es un factor principal que aumenta significativamente la propagación de la resistencia bacteriana a antibióticos tanto en comunidades como en hospitales. Los niveles de resistencia bacteriana actualmente son extremadamente elevados y aumentan cada año, convirtiéndose en un problema principal de salud pública en todo el mundo que podría conducir a brotes principales de infecciones muy difíciles de tratar con antibióticos disponibles en seres humanos o en animales.

Aparte de producir bacterias resistentes a antibióticos, los antibióticos que alcanzan el colon en forma activa alterarán también profundamente la composición de la flora comensal y eliminarán las especies bacterianas susceptibles. Entre esas bacterias, pueden ser eliminadas las bacterias anaeróbicas susceptibles; que se conoce que desempeñan una función fisiológica principal en el intestino de sujetos y animales normales. Por ejemplo, actúan para prevenir la colonización por microorganismos potencialmente patógenos exógenos como *Clostridium difficile* y/o *Cándida* sp y/o bacterias exógenas multi-resistentes como enterococos resistentes a vancomicina. Por lo tanto, es esencial prevenir la eliminación de estas bacterias útiles para prevenir efectos adversos de los antibióticos, que pueden conducir a la aparición de indicios y síntomas patológicos como diarrea post-antibióticos o las formas más graves de colitis pseudomembranosa, infecciones genitales por *Cándida*, particularmente en mujeres, o infecciones sistémicas resistentes a antibióticos en pacientes hospitalizados, particularmente los de cuidados intensivos.

Una forma de prevenir los efectos adversos de los tratamientos con antibióticos es eliminar los antibióticos residuales que llegan al ciego y el colon; en los últimos años, ha habido dos propuestas diferentes para conseguir este objetivo. Una ha sido el suministro al intestino de enzimas que degradan específicamente antibióticos (como las descritas en el documento US20050249716). Alternativamente, la formulación de un adsorbente para un suministro intestinal específico para el sitio ha sido propuesta en las solicitudes WO2006/122835 y WO2007/132022. El adsorbente podría actuar secuestrando el antibiótico antes de que pueda afectar a bacterias susceptibles en el ciego y el colon. Esta propuesta haría posible ensanchar los espectros de los antibióticos que pueden ser eliminados en comparación con las propuestas previas basadas en enzimas específicas para antibióticos. Los adsorbentes y, en particular, el carbón activado, son productos muy complicados de formular debido a sus propiedades fisicoquímicas como una baja densidad, hidrofobicidad, propiedades humectantes, etc. Los intentos de formular carbón activado para un suministro intestinal específico para el sitio de una dosis oral no son posibles usando una compresión directa convencional debido a las escasas propiedades cohesivas del carbón activado. Incluso la simple granulación en húmedo y la compresión conducen a comprimidos que exhiben escasas propiedades de adsorción y un escaso perfil de disgregación. Han sido propuestos sistemas de suministro basados en enzimas para superar estos problemas. Estos sistemas están basados en su degradación y posterior liberación de su contenido en el colon como consecuencia de la acción de enzimas colónicas sobre un polímero que encapsula el adsorbente. Un sistema representativo pone en funcionamiento gránulos de pectina específicamente degradados por enzimas pectinolíticas que se producen en el colon de muchos mamíferos por bacterias de la flora comensal (como las descritas en el documento WO2006/122835). Sin embargo, este sistema presenta limitaciones como el bajo contenido de adsorbente y dificultades en la elevación de la escala de producción de gránulos de pectina. También, la variabilidad en la cantidad de enzimas pectinolíticas presentes en el colon ha conducido a una variabilidad en el suministro del

adsorbente. Se han propuesto también formas de dosificación sólidas, ya sea en una forma de dosificación única como un comprimido o una formulación de granulados multi-dispersados con un excelente rendimiento y contenido de adsorbente (documento WO2007/132022). Sin embargo, se podrían preparar incluso formulaciones duras de una manera directa, sus propiedades de disgregación y la eficacia de adsorción del adsorbente liberado podrían ser mejorados de una manera más satisfactoria.

Sería ventajoso desarrollar una formulación apropiada para la liberación retardada de un adsorbente en las partes posteriores del tracto gastrointestinal conservando sin embargo en lo posible las características de adsorción del adsorbente. Sería también ventajoso producir una formulación con un perfil de liberación de adsorbente mejorado, con una liberación del adsorbente en un lugar y tiempo en el tracto gastrointestinal cuando no se absorbe más antibiótico. Esto evitaría cualquier interacción del adsorbente con el procedimiento de adsorción normal de antibióticos o cualquier otro producto farmacéutico cuando se proporcionan simultáneamente por vía oral.

Esta formulación sería ventajosa para suprimir antibióticos residuales y/o sus metabolitos activos del tracto gastrointestinal al mismo tiempo que es capaz de ser conjuntamente administrada con un gran número de antibióticos y reducir los efectos secundarios no deseados asociados con los antibióticos como diarreas, dolor abdominal y resistencia bacteriana a los antibióticos. Sería ventajoso también tener formulaciones que proporcionen una liberación específica de un adsorbente en la parte inferior del tracto gastrointestinal, específicamente en el íleon posterior, el ciego o el colon.

Esta formulación sería también ventajosa para reducir o eliminar los efectos secundarios de agentes farmacéuticos o sus metabolitos en el íleon posterior, ciego y colon. Estos agentes farmacéuticos son, por ejemplo, agentes que son administrados para tratar un estado de enfermedad pero que tienen efectos secundarios cuando alcanzan la parte inferior del tracto gastrointestinal, específicamente en el íleon posterior, el ciego o el colon. Ejemplos representativos, no limitativos, de estos agentes farmacéuticos incluyen irinotecán y su metabolito SN-38, dicereína, pancrelipasa (como Pancreasa, Creon o Zenpep), inhibidores de fosfodiesterasa 4 usados en el tratamiento de la enfermedad de obstrucción pulmonar crónica como Roflumilast o Cilomilast o fármacos anti-mitóticos y antiinflamatorios como colchicina.

Además, esta formulación sería ventajosa en el tratamiento de estados de enfermedad caracterizados por la acumulación de sustancias en la parte inferior del tracto gastrointestinal, siendo responsable esta acumulación del desarrollo de un cierto número de estados patológicos. Por ejemplo, la formulación puede ser útil para el tratamiento de estados como, pero sin limitación, encefalopatía hepática, síndrome de irritación intestinal, enfermedad renal crónica, diarrea asociada a *C. difficile* o diarrea asociada a antibióticos. Sustancias representativas que pueden ser adsorbidas por la formulación descrita en la presente memoria descriptiva incluyen, pero sin limitación, amoniaco, indoles, productos finales de glicación avanzada (AGEs) y ciertas toxinas bacterianas.

Más generalmente, la formulación de la invención puede ser usada en el tratamiento de un estado, patológico o no, que está causado, mantenido y/o aumentado por la presencia, o la presencia en cantidades en exceso, de ciertas sustancias en la parte inferior del tracto gastrointestinal, específicamente en el íleon posterior, el ciego o el colon.

La presente invención proporciona estas formulaciones y métodos de preparación y su uso.

Sumario de la invención

Se proporcionan formulaciones útiles para el suministro de carbón activado al íleon posterior, el ciego o el colon. En una realización, se proporciona una composición que comprende una mezcla de carbón activado con carragenano, preferentemente en la forma de un granulado. En un aspecto de esta realización, el carragenano es kappa-carragenano. La cantidad de carragenano está normalmente en un intervalo entre 5% y 25%, más preferentemente entre 10% y 20%, por peso de la mezcla.

La composición que comprende la mezcla puede ser usada para formar un núcleo. En una realización, el núcleo está provisto con una capa de un revestimiento de forma que el adsorbente es liberado desde la formulación en la parte inferior del intestino, es decir, en el íleon posterior, ciego y/o colon. Revestimientos representativos que permiten la liberación en la parte deseada del intestino incluyen polímeros enterosolubles dependientes del pH, materiales que son específicamente degradados en el entorno colónico mediante la acción de microorganismos y/o el entorno reductivo que se sitúa allí (por ejemplo, azopolímeros y polímeros de disulfuro, polisacáridos, en particular amilosa o pectina (por ejemplo, pectina reticulada con cationes divalentes como pectinato de calcio o pectinato de zinc), sulfato de condroitina y goma guar). Polímeros enterosolubles dependientes del pH representativos incluyen acetato-trimelitato de celulosa (CAT), acetato-ftalato de celulosa (CAP), copolímeros aniónicos basados en metacrilato de metilo y ácido metacrílico, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMCP), acetato-succinato de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMCAS), copolímeros de ácido metacrílico y acrilato de etilo, copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (relación 1:1), copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (relación 1:2), poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP) y resinas de goma laca. Los polímeros particularmente preferidos incluyen goma laca, copolímeros aniónicos basados en acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (relación 1:2). Idealmente, el polímero se disuelve a un pH igual a 6,0 y más, preferentemente 6,5 y más.

En otra realización, se proporciona un revestimiento adicional entre el núcleo y la capa externa dependiente del pH. El revestimiento intermedio puede estar formado a partir de una diversidad de polímeros que incluyen polímeros dependientes del pH, polímeros solubles en agua independientes del pH, polímeros insolubles independientes del pH y sus mezclas.

- 5 Los polímeros dependientes del pH representativos incluyen polímeros de tipo goma laca, copolímeros aniónicos basados en acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMCP) y acetato-succinato de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMCAS).

Los polímeros solubles en agua independientes del pH representativos incluyen PVP o polímeros de celulosa de peso molecular elevado como hidroxipropilmetil-celulosa (HPMCP) o hidroxipropil-celulosa (HPC).

- 10 Los polímeros insolubles independientes del pH representativos incluyen polímeros de etil-celulosa o copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo.

En un aspecto de esta realización, la capa de polímero que se disuelve de una manera independiente del pH incluye al menos un derivado de celulosa seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa o etilcelulosa. En otro aspecto de esta realización, la capa de polímero que se disuelve de una manera independiente del pH está hecha de una mezcla de 1:9 a 9:1, preferentemente 2:8 a 3:7 de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo y copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo.

- 15 Las formulaciones pueden ser usadas para eliminar o reducir los efectos secundarios en el intestino, en particular en el colon, de agentes farmacéuticos. Se dirigen en particular a eliminar o reducir el efecto secundario de agentes farmacéuticos que son administrados como un tratamiento de un trastorno, pero que tienen efectos secundarios cuando alcanzan el íleon, el ciego o el colon. Por ejemplo, las formulaciones pueden eliminar o reducir los efectos adversos asociados a antibióticos de agentes antibióticos, eliminar la diarrea o eliminar el surgimiento de la resistencia a antibióticos. Las formulaciones pueden eliminar también una amplia diversidad de agentes farmacéuticos como, pero sin limitación, los mencionados en la siguiente descripción detallada. Las formulaciones pueden ser administradas simultáneamente con un antibiótico u otro agente farmacéutico.

- 20 Las formulaciones pueden eliminar o reducir también los efectos de toxinas bacterianas o fúngicas como micotoxinas, endotoxinas o enterotoxinas, o las producidas por *Clostridium difficile* en el intestino y/o el colon.

Las formulaciones pueden reducir también la flatulencia, olor de heces, alitosis o intolerancia a alimentos, en particular en un animal doméstico o un animal de granja.

Se describen también métodos para preparar las formulaciones.

- 25 Otros objetos y aplicaciones resultarán evidentes en la siguiente descripción detallada de la invención.

Breve descripción de las Figuras

Figura 1: Características cinéticas de adsorción de levofloxacina mediante NFAC (carbón activado no formulado) en fluido colónico simulado.

- 35 Figura 2: Calibración del ensayo microbiológico para ciprofloxacina: relación entre log₁₀ de concentración de ciprofloxacina y diámetro de inhibición del crecimiento.

Figura 3: Adsorción de ciprofloxacina sobre carbón activado medida mediante el ensayo microbiológico.

Figura 4: Características cinéticas de adsorción de levofloxacina y DCP (granulados revestidos de formulados) en medio fecal de lechón.

- 40 Figura 5: Desorción de levofloxacina a partir de carbón activado a diversos valores del pH. Los experimentos de desorción se realizaron respectivamente a pH 4,0 (A), 7,0 (B) y 10,0 (C). El medio de determinación es por triplicado ±SD se muestra para cada valor de los datos.

Figura 6: Comparación *in vitro* de características cinéticas de adsorción de levofloxacina en NFAC y carbón formulado a relaciones de dos de carbón/levofloxacina.

- 45 Figura 7: Perfil BioDis de adsorción de ciprofloxacina en carbón liberado a partir de granulados revestidos con FS30D.

Figura 8: Comparación de grosores de revestimiento sobre perfiles BioDis de ciprofloxacina adsorbida sobre carbón liberado a partir de granulados con una subcapa de L30D55/NE30D y un revestimiento de FS30D.

Figura 9: Comparación de revestimientos de FS30D, Aqoat o goma laca sobre el perfil de disolución de diferentes tipos de granulados en medio ideal simulado, pH 7,5 (medido mediante adsorción de ciprofloxacina).

Figura 10: Comparación de grosores de revestimiento de etilcelulosa sobre el perfil de disolución de granulados en medio ideal simulado pH 7,5 (medido mediante adsorción de ciprofloxacina).

Figura 11A: Características cinéticas de adsorción de irinotecán sobre carbón activado en medios de íleo simulados, pH 7,5.

5 Figura 11B: Características cinéticas de adsorción de SN38 sobre carbón activado en NaOH 1 mM, pH 12.

Figura 11C: Características cinéticas de adsorción de irinotecán sobre carbón activado en medios fecales de lechón salpicados con una mezcla de SN38 e irinotecán.

Figura 11D: Características cinéticas de adsorción de SN38 sobre granulados revestidos de formulados en medios fecales de lechón salpicados con una mezcla de SN38 e irinotecán.

10 Figura 12: Rendimiento *in vivo* de carbón activado con liberación dirigida a diana para reducir el surgimiento de resistencia bacteriana a antibióticos-diseño de estudio.

Figura 13: Evolución media de concentraciones de ciprofloxacina fecal por grupo (n1 = 6, n2 = 11, n3 = 12). En este gráfico, se representa también para cada grupo el intervalo de confianza de 95% definido como [media -1,96 x SEM; media + 1,96 x SEM] en que SEM es el error estándar de la media.

15 Figura 14: Evolución media de concentraciones de ciprofloxacina en plasma (ng/ml) por grupo (n2 = n3 = 12). En este gráfico, se representa también para cada grupo el intervalo de confianza de 95% definido como [media -1,96 x SEM; media +1,96 x SEM] en que SEM es el error estándar de la media.

20 Figura 15: Recuentos bacterianos resistentes: media AUCciproD1-D8 individual corregida por grupo de tratamiento representada como el área oscurecida entre la curva media de log10 de recuentos bacterianos resistentes a ciprofloxacina corregidos a partir de la referencia, y el eje X=0 desde el día 1 hasta el día 8 (n1 = 6, n2 =11, n3 = 12).

Figura 16: Características cinéticas de adsorción de creon sobre carbón activado en medios tamponados, pH 7,5.

Descripción detallada

25 La invención se refiere a una formulación que incluye un carragenano y un adsorbente que es carbón activado. La formulación es adecuada para una administración oral de un adsorbente y el suministro de dicho adsorbente en la parte inferior del intestino, es decir, en el íleon posterior, el ciego y/o el colon. En una realización, el carragenano y el carbón activado están presentes en forma de una mezcla, en que la mezcla puede ser comprimida para formar un núcleo (siendo citado adicionalmente el núcleo en la presente memoria descriptiva como una partícula o granulado).

El núcleo puede estar revestido con una o más capas de revestimiento y los núcleos revestidos o sin revestir pueden ser usados para formar un vehículo de suministro de fármacos como un comprimido, cápsula, píldora y similares.

30 Las formulaciones de la invención son formas de dosificación sólidas útiles para suministrar carbón activado a una parte deseada del intestino, ventajosamente en el íleon posterior, el ciego o el colon. Los revestimientos externos y/o intermedios son proporcionados en particular para minimizar (preferentemente para prevenir totalmente) el impacto del carbón activado sobre el procedimiento normal de absorción de un agente terapéutico (por ejemplo, un antibiótico) por el organismo hospedante cuando dicho agente terapéutico es administrado por vía oral junto con la formulación según la invención. De forma adicional o alternativa, se previene que el carbón activado así formulado adsorba no específicamente material presente en el tracto gastrointestinal en la trayectoria hasta la parte terminal del intestino delgado. Esto da lugar a liberación de un carbón activado no saturado, un adsorbente completamente o casi completamente eficaz en la parte específica del intestino en la que se necesita su acción.

40 Se describen también métodos para preparar las formulaciones y métodos de tratamiento usando las formulaciones. Los componentes individuales de las formulaciones se describen en detalle a continuación.

Antibióticos

45 El término "antibiótico" indica una sustancia que destruye o inhibe el crecimiento de microorganismos como bacterias, hongos o protozoos. Antibióticos representativos y no limitativos que pueden ser adsorbidos según la invención incluyen beta-lactamasas como amoxicilina, ampicilina, piperacilina, cefalexina, cefixima, ceftazidime, cefuroxima, ceftriaxona, cefotaxima, ceftiofur, cefdinir, cefpodoxima, cefpirome, cefquinome, cefepime, ceftobiprol, ceftarolima, ceftiofur, imipenem, ertapenem, doripenem, meropenem e inhibidores de beta-lactamasas como clavulanato, sulbactam o tazobactam solos o proporcionados en combinación con otros antibióticos de beta-lactamasas; tetraciclinas como clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina, doxiciclina o minociclina; macrólidos como tylosina, eritromicina, azitromicina, claritromicina, roxitromicina, telitromicina, josamicina, oleandomicina, espiramicina, clindamicina, lincomicina, quinupristina o dalfopristina; fluoroquinolonas como ácido nalidíxico, ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, enrofloxacina, sarafloxacina o marbofloxacina; sulfonamidas como sulfametoxazol, sulfadiazina o sulfatiazol; el inhibidor de dihidroflato reductasa trimetoprim; el antibiótico de oxazolodionona Linezolid; u otros antibióticos como florfenicol, tiamulin o tigeciclina.

Adsorbentes

La presente descripción proporciona ejemplos de adsorbentes adecuados que incluyen carbón activado, arcillas que incluyen bentonita, caolín, montmorillonita, atapulgita, haloisita, laponita y similares, sílice que incluye sílice coloidal (Ludox® AS-40, por ejemplo), sílice mesoporosa (MCM41), sílice de pirolisis, zeolitas y similares, talco, colestieramina y similares, poliestireno-sulfonatos y similares, resinas mono- y poli-sulfonadas y cualesquiera otra resinas de interés como las usadas para ensayos bacteriológicos como las resinas BACTEC®. Entre estos adsorbentes, se puede preferir el uso de los de calidad farmacéutica, como carbón activado USP (Merk, Francia y otras fuentes), caolín (VWR, Francia), atapulgita (Lavollee, Francia), bentonita (Acros Organics, Francia), talco USP (VWR, Francia). Según la presente invención, el adsorbente es carbón activado.

- 5
- 10 La cantidad de carbón activado para producir una forma de dosificación única puede variar dependiendo del hospedante que esté siendo tratado y de la capacidad global y selectividad del carbón activado hacia el (o los) antibiótico(s). La cantidad de carbón activado para producir una forma de dosificación única será generalmente la cantidad compuesta que produzca un efecto deseado. El efecto deseado puede ser un efecto terapéutico, por ejemplo, una disminución terapéuticamente significativa en la cantidad de antibiótico, metabolito del mismo, toxina bacteriana u otro compuesto que provoque efectos adversos en las partes terminales del intestino, en particular en el colon, en comparación con cuando la formulación no es administrada.
- 15

- 20 La cantidad de carbón activado variará en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 99% en peso del granulado total, preferentemente de aproximadamente 50% a aproximadamente 95%, lo más preferentemente de aproximadamente 65% a aproximadamente 95%, en particular de aproximadamente 80% a aproximadamente 95% en peso de la formulación del núcleo.

Como se proporcionó anteriormente, es usado carbón activado en la invención. Según una realización particular, el carbón activado tiene preferentemente un área específica por encima de 1.500 m²/g, preferentemente por encima de 1.600 m²/g y lo mejor por encima de 1.800 m²/g.

Carragenano

- 25 El carragenano es un grupo que se produce de forma natural de polisacáridos sulfatados que se extraen de algas rojas. Es un polisacárido de peso molecular elevado constituido por unidades repetidas de galactosa y 3,6-anhidrogalactosa (3,6-AG), tanto sulfatadas como no sulfatadas. Las unidades están unidas mediante enlaces glicosídicos alternados alfa 1-3 y beta 1-4. Están disponibles en el comercio tres tipos básicos de carragenano, es decir, kappa-, iota- y lambda-carragenanos, que difieren en el número y la posición de los grupos éster de sulfato en las unidades de galactosa.
- 30

En una realización, el carragenano puede ser seleccionado entre kappa-, iota- y lambda-carragenanos y sus mezclas. En una realización particular, la mezcla comprende carbón activado y kappa-carragenano.

- 35 Preferentemente, la cantidad de carragenano es entre aproximadamente 15% y aproximadamente 25%, más preferentemente entre 10% y aproximadamente 20% en peso de la mezcla de carbón activado con el carragenano. Según una realización específica de la invención, la cantidad de carragenano es de aproximadamente 15% en peso de la mezcla. Por ejemplo, la mezcla puede contener 85% de carbón activado y 15% de carragenano, por peso de la mezcla total. La posibilidad de formular estas cantidades importantes de carbón activado con carragenano es inesperada, y permite el suministro de grandes cantidades de carbón activado en la parte deseada del intestino.

- 40 Según una realización particular de la invención, se proporciona una mezcla de carbón activado y carragenano con la relación en peso anteriormente indicada.

- 45 El núcleo (o granulado) puede ser producido por cualquier medio adecuado conocido por el experto en la técnica. En particular, las técnicas de granulación están adaptadas para producir dicho núcleo. Por ejemplo, el núcleo puede ser obtenido mezclando carbón activado y el carragenano en la relación anteriormente indicada, añadiendo un disolvente como agua para proceder a una granulación en húmedo seguido de esferonización por extrusión o granulación en un recipiente. Cualquier agua restante puede ser separada, por ejemplo, mediante secado, usando técnicas convencionales en los granulados resultantes.

- 50 En una realización, el núcleo o granulado, de la invención tiene un tamaño medio de partículas en peso en el intervalo de 250 a 3.000 µm, en particular 500 a 3.000 µm. Pueden ser preferidos diversos intervalos de tamaños representativos. Por ejemplo, el tamaño del núcleo puede estar comprendido entre 500 y 1.000 µm o entre 800 y 1.600 µm. En el contexto de la presente invención, el tamaño medio de partículas en peso se determina tamizando diferentes fracciones de tamaño, pesando las fracciones y calculando el tamaño medio de partículas a partir de los pesos. El método es bien conocido por un experto en el campo de la invención.

Se ha encontrado inesperadamente que la mezcla de carbón activado y carragenano tiene buenas propiedades de formulación que incluyen:

- 55 - características de flujo adecuadas que permiten un procedimiento de extrusión durante el transporte en masa,

- propiedades auto-lubricantes con apelmazamiento limitado para el material,
- suficiente rigidez para mantener la forma del producto extruido,
- firmeza del producto extruido y suficiente fragilidad para permitir un corte suave del producto extruido, y
- plasticidad mínima, que permite una buena esferonización.

5 Ninguna de estas propiedades ventajosas ha sido descrita en la técnica anterior.

Por tanto, la invención se refiere también a una composición que comprende una mezcla de carbón activado con carragenano (en particular kappa-carragenano). En una realización adicional, dicha mezcla está en la forma de una partícula (una mezcla compacta que se puede obtener, por ejemplo, mediante un procedimiento de esferonización por extrusión), también denominado un granulado en la presente solicitud.

10 Los expertos en la técnica reconocerán que la composición del núcleo puede incluir adicionalmente excipientes convencionales como antiadherentes, aglutinantes, materiales de carga, diluyentes, sabores, colores, lubricantes, adyuvantes de flujo, conservantes, adsorbentes y edulcorantes. Las cantidades de estos excipientes puede variar, pero normalmente estará en el intervalo de 0,1 a 50% en peso del granulado. Naturalmente, el experto en la técnica adaptará estas cantidades de forma que el excipiente añadido no afecte negativamente a las propiedades
15 ventajosas de la mezcla de carragenano con carbón activado.

Revestimiento entérico externo

El núcleo de la formulación puede estar dispuesto en capas con un revestimiento de forma que el fármaco sea liberado a partir de la formulación en una parte deseada del intestino. Se conocen diversos sistemas por los expertos en la técnica para el suministro de un agente a las diferentes partes del intestino. Un examen exhaustivo de los
20 diferentes sistemas que pueden ponerse en práctica se proporciona en la publicación de Pinto et al., *Int J Pharm.* 2010 Aug 16;395(1-2):44-52.

En una realización particular de la invención, el núcleo de la formulación puede estar dispuesto en capas con un revestimiento de forma que el fármaco sea liberado a partir de la formulación en la parte inferior del intestino, es decir, en el íleon posterior, ciego y/o colon. Puede ser usado cualquier revestimiento que asegure que la formulación
25 no liberará carbón activado hasta que esté en la parte deseada del intestino, a saber, en el íleon posterior, el ciego o el colon. El revestimiento se puede seleccionar entre revestimientos que son sensibles al pH, sensibles a las condiciones redox o sensibles a enzimas o bacterias particulares. Los revestimientos entéricos son bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, se hace referencia a la publicación de Chourasia MK y Jain SK, "Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems", *J Pharm PharmaceutSci* 6(1): 33-66, 2003).

30 Los materiales de revestimiento preferidos son los que son sensibles al pH, es decir, polímeros enterosolubles dependientes del pH. Como será evidente en las siguientes partes de la solicitud, la elección del polímero enterosoluble dependiente del pH se puede hacer teniendo en cuenta el perfil de pH del tracto gastrointestinal del mamífero que será el receptor del tratamiento (también denominado "hospedante que está siendo tratado").

La expresión "polímero enterosoluble" indica un polímero que es estable y no se disuelve en el estómago y las partes superiores del tracto gastrointestinal, pero se disuelve fácilmente cuando llega a la parte deseada del intestino para liberar el material activo contenido en el mismo. La solubilidad de un polímero enterosoluble dependiente del
35 pH depende de las condiciones de acidez o alcalinidad que se encuentran a lo largo del intestino.

En una realización particular, el polímero enterosoluble dependiente del pH puede ser seleccionado entre acetato-trimetilato de celulosa (CAT), acetato-ftalato de celulosa (CAP) como Acuateric®, copolímeros aniónicos basados en metacrilato, metacrilato de metilo y ácido metacrílico como Eudragit® FS30D, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMCP), acetato-succinato de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMCAS) calidades LF, LG, MF, MG o HF como Aqoat®, copolímeros de ácido metacrílico y acrilato de etilo como Eudragit® L100-55, copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo como Eudragit® L30D-55, copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (relación 1:1) como Eudragit® L100 y Eudragit® L12,5, copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (relación 1:2) como Eudragit® S-100 y Eudragit® S12,5, poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP) como Sureteric® y Opadry® y resinas de goma laca como SSB® Aquagold.
45

En una realización preferida, el polímero enterosoluble dependiente del pH usado en la capa externa se disuelve a un pH igual a 6,0 o por encima. Incluso más preferentemente, se disuelve a un pH igual a 7,0 o por encima. En este contexto, el polímero se puede seleccionar en particular entre el grupo que consiste en goma laca como SSB® Aquagold, copolímeros aniónicos basados en acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico como Eudragit® FS30D, copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (relación 1:2) como Eudragit® S-100 y Eudragit® S12,5, HPMCAS como Aqoat® AS-MF, calidades MG o HF o ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMCP) como la calidad HP-55.
50

Los copolímeros Eudragit® anteriormente citados son comercializados por la empresa Evonik. Su composición es

conocida por el experto en la técnica y se puede encontrar, en particular, en el documento US2008/0206350 (USSN 12/034.943).

5 El polímero enterosoluble dependiente del pH se selecciona en primer lugar en cuanto a su capacidad para resistir el pH ácido encontrado en la parte superior del tracto gastrointestinal (GIT) de la mayoría de los mamíferos y en segundo lugar para cumplir el requisito de suministrar el ingrediente activo en la parte inferior del intestino, es decir, preferentemente en el íleon posterior, el ciego o el colon.

El experto en la técnica conoce que en muchos mamíferos la fisiología del GIT puede variar en términos de pH, longitud y tiempo de tránsito. La Tabla 1 siguiente representa las diversas características fisiológicas de algunos mamíferos.

10 Tabla 1: Diversos pH intestinales encontrados en el intestino de diferentes mamíferos

Especie	pH del estómago antes-después	pH del intestino delgado superior-inferior	pH del ciego	pH del colon
Hombre	1,7 - 5,0	5,6 - 7,5	5,9	5,5/7
Cerdo	4,3 - 2,2	6,0 - 7,5	6,3	6,8
Perro	5,5 - 3,4	6,2 - 7,5	6,4	6,5
Gato	5,0 - 4,2	6,2 - 7,6	6,0	6,2
Caballo	5,4 - 3,3	6,7 - 7,9	7,0	7,4
Ave de corral	4,9 - 4,2	5,8 - 7,7	7,0	ND

Tomado de KararliTT, Biopharm Drug Dispos. 1995 Jul;16(5):351-80. Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. Stevens C. E., and Hume, J. D. 1995. Comparative Physiology of the Vertebrate Digestive System. 2nd ed. New York: Cambridge University Press.

15 A partir de la Tabla 1 se puede observar que la mayoría de los polímeros enterosolubles comenzarán a disolverse en la parte superior del intestino delgado y, gracias al grosor del revestimiento externo, el carbón activado será liberado en la parte inferior del intestino mediante lo cual se consigue la disolución en el tiempo.

20 El grosor del revestimiento puede estar adaptado para ajustar finamente la liberación del carbón activado en la parte deseada del intestino. Por ejemplo, la capa de polímero enterosoluble puede representar de 10% a 40% en peso del peso de la formulación total. En una realización preferida, la cantidad de capa enterosoluble es de al menos 15% del peso total de la formulación. En una realización preferida, la capa de polímero enterosoluble representa de aproximadamente 15% a aproximadamente 35% en peso de la formulación total, incluso más preferentemente, de aproximadamente 15% a aproximadamente 20%. En una realización particular, la capa de polímero enterosoluble está presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente 15% en peso de la formulación total.

25 El tipo y/o la cantidad de polímero enterosoluble que puede ser usado para revestir el núcleo de la invención se puede seleccionar usando el dispositivo de ensayo de disolución Biodis (aparato de liberación USP III) como se proporciona en los ejemplos.

30 El revestimiento enterosoluble dependiente del pH puede incluir también diversas combinaciones de diferentes polímeros enterosolubles dependientes del pH. Los expertos en la técnica son capaces de seleccionar estas mezclas de polímeros dependientes del pH teniendo en cuenta sus conocimientos generales en este campo. Por ejemplo, como se menciona en el artículo anteriormente citado de Chourasia y Jain, se puede proporcionar una combinación de dos polímeros de ácido metacrílico como Eudragit® L100-55 y Eudragit® S100 alrededor del núcleo de la invención.

35 En una realización particular de la invención, el revestimiento externo contiene Eudragit FS30D o una mezcla de Eudragit FS30D y Eudragit L30D-55 en una relación en peso comprendida en particular entre 99:1 y 80:20 (FS30D:L30D-55).

En una realización particular, el polímero entero soluble dependiente del pH se selecciona entre

- goma laca,

- copolímeros aniónicos basados en acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico,

- mezclas de metacrilato de metilo y ácido metacrílico como Eudragit® FS30D y copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo como Eudragit® L30D-55 en una relación comprendida entre 99:1 y 80:20, y

- copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (relación en peso 1:2).

En una realización particular, la formulación según la invención comprende:

- 5 - un núcleo que contiene una mezcla de carbón activado con carragenano (preferentemente kappa-carragenano), y
 - una capa de un copolímero aniónico basado en acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, como Eudragit® FS30D.

En una realización particular adicional, la formulación según la invención comprende:

- un núcleo que contiene una mezcla de carbón activado con carragenano (preferentemente kappa-carragenano), y
 10 - una capa de una mezcla de metacrilato de metilo y ácido metacrílico como Eudragit® FS30D y copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo como Eudragit® L30D-55, en una relación comprendida entre 99:1 y 80:20.

En otra realización particular, la formulación según la invención comprende:

- un núcleo que contiene una mezcla de carbón activado con carragenano (preferentemente kappa-carragenano), y
 - una capa de goma laca.
 15 La capa enterosoluble externa puede ser aplicada sobre el núcleo por cualquier medio adecuado conocido por un experto en la técnica. Por ejemplo, puede ser aplicada usando una tecnología clásica de lecho fluidizado en la que una solución basada en agua o basada en disolvente de revestimiento es aplicada mediante pulverización-secado sobre el granulado del núcleo. Cuando se alcanza la ganancia de peso, la formulación puede ser secada y puede ser aplicado un revestimiento adicional. Por tanto, pueden ser aplicados sucesivamente múltiples revestimientos usando la tecnología de secado por aspersion.
 20

Además, la zona colónica tiene una presencia elevada de organismos ananeróbicos microbianos que proporcionan condiciones reductoras. Por tanto, el revestimiento externo puede comprender adecuadamente un material que es sensible a las condiciones redox. Estos revestimientos comprenden azopolímeros que pueden consistir, por ejemplo, en un copolímero al azar de estireno y metacrilato de hidroxietilo, reticulado con divinilazobenceno sintetizado mediante polimerización de radicales libres, siendo descompuesto el azopolímero por vía enzimática y específica en el colon, o polímeros de disulfuro (véase el documento PCT/BE91/00006).
 25

Otros materiales que proporcionan una liberación en el colon son amilosa, por ejemplo, se puede preparar una composición de revestimiento mezclando complejo de amilosa-butan-1-ol (amilosa vítrea) con una dispersión acuosa de Ethocel (Milojevic et awl., Proc. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater. 20, 288, 1993), o una formulación de revestimiento que comprende un revestimiento interno de amilosa vítrea y un revestimiento externo de celulosa o material de polímero acrílico (Allwood et al. documento GB 9025373.3), pectina, un polisacárido que es degradado mediante enzimas bacterianas colónicas (Ashford et al., Br Pharm. Conference, 1992, Abstract 13), reticulado en un gel mediante cationes divalentes como calcio (Rubenstein et al., Pharm. Res., 10, 258, 1993) o zinc (El-Gibaly, Int. J. Pharmaceutics, 232, 199, 2002), sulfato de condroitina (Rubenstein et al., Pharm. Res. 9, 276, 1992) y almidones resistentes (Allwood et al., PCT WO 89/11269, 1989), hidrogeles de dextrano (Hovgaard and Brondsted, 3rd Eur. Symp. Control. Drug Del., Abstract Book, 1994, 87) goma guar modificada como goma guar modificada con borax (Rubenstein and Gliko-Kabir, S.T.P. Pharma Sciences 5, 41-46, 1995), P-ciclodextrina (Sieker et al., Eu. J. Pharm. Biopharm. 40 (suppl), 335, 1994), polímeros que contienen sacáridos mediante los cuales es incluido un constructo polímero que comprende un biopolímero que contiene oligosacáridos sintéticos que incluyen polímeros metacrílicos covalentemente acoplados a oligosacáridos como celobiosa, lactulosa, rafinosa y estaquiosa, o polímeros naturales que contienen sacáridos que incluyen mucopolisacáridos modificados como sulfato de condroitina reticulado; metacrilato-galactomanano (Lehmann and Dreher, Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 18, 331, 1991) e hidrogeles sensibles al pH (Kopecek et al., J. Control. Rel. 19, 121, 1992). Los almidones resistentes, por ejemplo, la amilosa vítrea, son almidones que no son descompuestos por las enzimas en el tracto gastrointestinal superior pero son degradados por enzimas en el colon.
 30
 35
 40
 45

Revestimiento intermedio

Según una realización particular de la invención, la formulación anteriormente descrita comprende al menos un revestimiento adicional proporcionado entre el núcleo y el revestimiento entérico externo. Esta(s) capa(s) adicional(es) (también denominada "revestimiento intermedio") es proporcionada para retrasar adicionalmente la liberación de carbón activo cuando sea necesario. El revestimiento intermedio es proporcionado en particular para minimizar (preferentemente para evitar totalmente) la influencia del carbón activado sobre el procedimiento de absorción normal de un agente terapéutico (por ejemplo, un antibiótico) por el organismo hospedante cuando dicho agente terapéutico es administrado por vía oral junto con la formulación según la invención. Esta realización es
 50

particularmente adecuada en el caso de que el agente terapéutico administrado tenga un perfil de absorción retardado, como consecuencia del tiempo necesario para conseguir la concentración máxima del agente en la sangre (T_{max}).

5 Según una realización particular, el revestimiento intermedio es proporcionado en el núcleo de la invención y es aplicado un revestimiento adicional con un polímero enterosoluble dependiente del pH, como Eudragit® FS30D (como se explicó anteriormente) o una mezcla de Eudragit® FS30D y Eudragit® L30D-55, en una relación comprendida entre 99:1 y 80:20. El polímero enterosoluble dependiente del pH protege el núcleo del entorno ácido encontrado en la parte superior del tracto gastrointestinal. Una vez que se disuelve el polímero dependiente del pH, se puede obtener una liberación retardada adicional de carbón activado debido al revestimiento intermedio.

10 El revestimiento intermedio puede contener polímeros dependientes del pH o independientes del pH.

Entre los polímeros dependientes del pH que pueden ser usados como revestimiento intermedio, ejemplos incluyen los descritos anteriormente en la parte de "capa enterosoluble externa", y, en particular, polímeros de tipo goma laca como SSB® Aquagold, copolímeros aniónicos basados en acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico como Eudragit® FS30D, copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo como Eudragit® L30D-55, HPMCAS como Aqoat AS-MF, calidades MG o HF o ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMCP) como la calidad HP-55. En una realización particular, el revestimiento intermedio puede ser una mezcla de polímeros dependientes del pH como Eudragit® FS30D y Eudragit® L30D-55, en una relación comprendida entre 99:1 y 80:20.

Los polímeros independientes del pH se pueden seleccionar entre polímeros lentamente solubles en agua y polímeros insolubles en agua. Ejemplos no limitativos de polímeros solubles en agua independientes del pH incluyen polivinilpirrolidona (PVP) y polímeros de celulosa de peso molecular elevado como hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC), hidroxipropil-celulosa (HPC). Otros ejemplos no limitativos de polímeros insolubles independientes del pH incluyen polímeros de etilcelulosa y copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo (como Eudragit® NE30D).

En una realización particular de la invención, el revestimiento intermedio contiene una mezcla de polímeros. En una primera alternativa, la mezcla de polímeros comprende polímeros del mismo tipo. Por ejemplo, la mezcla puede comprender un polímero dependiente del pH con otro polímero dependiente del pH, un polímero soluble independiente del pH con otro polímero soluble independiente del pH o un polímero insoluble independiente del pH con otro polímero insoluble independiente del pH. En otra alternativa, la mezcla de polímeros comprende polímeros de tipos diferentes. La mezcla puede comprender un polímero dependiente del pH con un polímero independiente del pH (soluble en agua o insoluble en agua), un polímero soluble independiente del pH con un polímero insoluble independiente del pH o un polímero dependiente del pH con un polímero soluble independiente del pH y un polímero insoluble independiente del pH. Por ejemplo, el revestimiento intermedio puede comprender la mezcla de un polímero dependiente del pH con un polímero independiente del pH, como una mezcla de Eudragit® L30D-55 con Eudragit® NE30D (por ejemplo, en una relación en peso entre aproximadamente 1:9 y aproximadamente 9:1, en particular entre aproximadamente 2:8 y aproximadamente 3:7).

35 El revestimiento preferido y la relación en peso de componentes del revestimiento se pueden determinar fácilmente por los expertos en la técnica, por ejemplo, evaluando el perfil de liberación de la forma de dosificación, como se proporciona en los ejemplos (por ejemplo, véase el Ejemplo 8).

Para un agente farmacéutico proporcionado por vía oral, por ejemplo un antibiótico, que tiene una T_{max} entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 horas (como ciprofloxacina), el núcleo según la invención puede ser revestido con un único polímero dependiente del pH, como un copolímero aniónico basado en acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico (como Eudragit® FS30D). La liberación de carbón activado se consigue *in vitro* e *in vivo* (en particular en un sujeto humano) después de aproximadamente 4-6 horas, lo que limita la interacción del carbón activado con el procedimiento de absorción normal del antibiótico u otro agente farmacéutico. El mismo tipo de formulaciones puede ser administrado después de la administración parenteral del antibiótico, con lo que se encuentra antibiótico residual en el tracto gastrointestinal después de la excreción de bilis o membrana intestinal. En este caso, no hay riesgo de interacción del carbón activado con el procedimiento de absorción del antibiótico.

En el caso de que los agentes farmacéuticos con absorción retardada (T_{max} por encima de 2 horas) y en antibióticos particulares como cefalosporinas de tercera generación se proporcionen por vía oral de forma simultánea con carbón activado formulado en un sistema de suministro retardado como los anteriormente descritos, puede ser preferible retrasar adicionalmente la liberación de carbón activado. Esto se puede conseguir, por ejemplo, revistiendo en primer lugar el núcleo con una cantidad entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3% de etil-celulosa (p/p de la formulación total), preferentemente 1,5-2,5% (p/p de la formulación total), más preferentemente de 2% de etil-celulosa o una mezcla de Eudragit® L30D-55 con Eudragit® NE30D (entre 10-40%, preferentemente entre 15-35% p/p de la formulación total) adicionalmente revestido con al menos 15% (p/p de la formulación total) de Eudragit® FS30D.

En una realización particular, el revestimiento intermedio se selecciona con el fin de conseguir un retraso de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 2 horas en la liberación de carbón activado, medido mediante

ensayos *in vitro* como con un dispositivo de ensayo de disolución BioDis (aparato de liberación USP III). En este sistema, la forma de dosificación es sucesivamente colocada en tubos de vidrio rellenos con aproximadamente 200 ml de medios de disolución con una composición que produzca un pH, capacidad tamponante y osmolaridad correspondientes a las diferentes secciones del tracto gastrointestinal, como se describe por Jantratiđ et al. en la publicación *Pharm.Res.* 25 (2008), 1663-1676. Esto permite una buena simulación de la liberación *in vivo* antes de ensayar en animales. Pueden ser ensayados el pH, estado de alimentación frente a ayuno y otros diversos estados fisiológicos. Usando el sistema BioDis, es posible para los expertos en la técnica ajustar finamente la formulación para conseguir una liberación retardada pre-determinada deseada.

Según lo que antecede, una realización particular de la invención se refiere a una formulación que comprende:

- 10 - un núcleo que comprende la mezcla de carbón activado con carragenano,
 - una capa externa de un polímero enterosoluble dependiente del pH, y
 - un revestimiento intermedio proporcionado entre el núcleo y la capa externa.

En una realización particular, la invención se refiere a una formulación que comprende:

- un núcleo que comprende una mezcla de carbón activado con carragenano (preferentemente kappa-carragenano),
 15 - un revestimiento intermedio seleccionado entre el grupo que consiste en HPMC, etilcelulosa y una mezcla de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo como Eudragit® L30D-55 y copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo como Eudragit® NE30D (por ejemplo, en una relación de mezcla de 1:9 a 9:1, preferentemente de 2:8 a 3:7), y
 - una capa externa de un copolímero aniónico basado en acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido acrílico
 20 como Eudragit® FS30D.

En otra realización particular, la formulación de la invención comprende:

- un núcleo que comprende una mezcla de carbón activado con carragenano (preferentemente kappa-carragenano),
 - un revestimiento intermedio de 1-3% de etilcelulosa, preferentemente un revestimiento de 1,5-2,5% de etilcelulosa, lo más preferentemente un revestimiento intermedio de 2% de etilcelulosa (p/p de la formulación total), y
 25 - una capa externa de 15% (p/p de la formulación total) de un copolímero aniónico basado en acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, como Eudragit® FS30D.

En una realización particular adicional, la formulación de la invención comprende:

- un núcleo que comprende una mezcla de carbón activado con carragenano (preferentemente kappa-carragenano),
 - un revestimiento intermedio de 15-35% (p/p de la formulación total) hecho de una mezcla de 2:8 a 3:7 de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (como Eudragit® L30D-55) y copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo (como Eudragit® NE30D), y
 30 - una capa externa de 15% (p/p de la formulación total) de un copolímero aniónico basado en acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, como Eudragit® FS30D.

En otra realización particular, la formulación de la invención comprende:

- 35 - un núcleo que comprende una mezcla de carbón activado con carragenano (preferentemente kappa-carragenano),
 - un revestimiento intermedio de 1-3% de etilcelulosa, preferentemente un revestimiento de 1,5-2,5% de etilcelulosa, lo más preferentemente un revestimiento intermedio de 2% de etilcelulosa (p/p de la formulación total), y
 - una capa externa de 15% a 35% (p/p de la formulación total) de una mezcla de metacrilato de metilo y ácido metacrílico como Eudragit® FS30D y copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo como Eudragit® L30D-55, en
 40 una relación comprendida entre 99:1 y 80:20.

En una realización particular adicional, la formulación de la invención comprende:

- un núcleo que comprende una mezcla de carbón activado con carragenano (preferentemente kappa-carragenano),
 - un revestimiento intermedio de 15-35% (p/p de la formulación total) hecho de una mezcla de 2:8 a 3:7 de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (como Eudragit® L30D-55) y copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo (como Eudragit® NE30D), y
 45 - una capa externa de 15% a 35% (p/p de la formulación total) de una mezcla de metacrilato de metilo y ácido

metacrílico como Eudragit® FS30D y copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo como Eudragit® L30D-55, en una relación comprendida entre 99:1 y 80:20.

Formas de dosificación

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los adsorbentes anteriormente descritos, formulados conjuntamente con carragenano y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables. Como se describe en detalle a continuación, las formas de dosificación de la invención pueden ser especialmente formuladas para una administración en forma sólida.

10 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en la presente memoria descriptiva, significa la cantidad de uno o más de los compuestos anteriormente descritos, material o formulación que comprende uno o más de los compuestos anteriormente descritos, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado.

15 La expresión “farmacéuticamente aceptable” se emplea en la presente memoria descriptiva para hacer referencia a los compuestos, materiales, formulaciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico ponderado, son adecuados para ser usados en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acompañado de una relación beneficio/riesgo razonable.

20 La expresión “aditivo farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un material, formulación o vehículo farmacéuticamente aceptable, como un material de carga sólido, diluyente o excipiente implicado en llevar o transportar el compuesto objeto desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Cada aditivo debe “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no lesivo para el paciente.

25 Las formas de dosificación que contienen unidades múltiples, como granulados individualmente revestidos con polímeros enterosolubles como el anteriormente descrito, pueden ser preferidas con el fin de mejorar la dispersión *in vivo* del carbón activado. Estos granulados presentan más flexibilidad práctica, porque el revestimiento se puede conseguir directamente sobre la superficie, por ejemplo, usando un sistema de lecho fluidizado.

Pueden estar presentes también en la forma de dosificación agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, como la lauril-sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, sabores y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes.

30 Las formas de dosificación de la presente invención incluyen las adecuadas para una administración oral. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden ser preparadas mediante cualesquiera métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Las formas de dosificación de la invención adecuadas para una administración oral pueden estar en la forma de cápsulas, comprimidos o bolsas que contienen cada una una cantidad predeterminada de formulación de carbón activado.

35 Un comprimido se puede preparar mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar usando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, almidón-glicolato de sodio, carboximetil-celulosa de sodio reticulada o un polisacárido), un agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla de compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte como agua.

40 Las formas de dosificación sólidas anteriormente descritas pueden ser combinadas en una forma de dosificación final que comprenda unidades únicas o múltiples. Ejemplos de unidades múltiples incluyen comprimidos multicapas, cápsulas que contienen comprimidos, granulados, gránulos, etc.

45 El núcleo de la invención puede ser revestido con una capa externa y, opcionalmente, un revestimiento intermedio proporcionado como anteriormente. La formulación revestida (revestida con un revestimiento entérico externo y que comprende o no un revestimiento intermedio) o núcleo sin revestir puede ser adicionalmente combinada en una forma de dosificación de fármaco unitaria como un comprimido, cápsula y similares, que puede estar opcionalmente revestida con un material de revestimiento para una liberación retardada eficaz que incluye, pero sin limitación, polímeros celulósicos como hidroxipropil-celulosa, hidroxietil-celulosa, hidroximetil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, copolímeros como polivinilpirrolidona; acetato-succinato de hidroxipropilmetil-celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-trimetilato de celulosa y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, preferentemente 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 bajo la marca registrada Eudragit® (Rohm Pharma; Westerstadt, Alemania), que incluyen Eudragit® L30D-55 y L100-55 (solubles a pH 5,5 y por encima), Eudragit® L-100 (soluble a pH 6,0 y por encima), Eudragit® S (soluble a pH 7,0 y por encima, como consecuencia de un mayor grado de

- 5 esterificación) y Eudragit® FS30D, un copolímero aniónico de ácido metacrílico, acrilato de metilo y metacrilato de metilo; etil-celulosa, acetato de celulosa; Eudragit® NE, RL y RS (polímeros insolubles en agua que tienen diferentes grados de permeabilidad y capacidad de expansión), acetato de vinilo, acetato-ftalato de vinilo, copolímero de ácido vinilacetatocrotónico y copolímero de etileno-acetato de vinilo, polímeros vinílicos y polímeros degradables por vía enzimática como polímeros azoicos, pectina, quitosano, amilosa y goma guar; ceína y goma laca.
- Los pesos de revestimiento preferidos para materiales de revestimiento particulares pueden ser fácilmente determinados por los expertos en la técnica evaluando los perfiles de liberación individuales para comprimidos, granulados y gránulos preparados con diferentes cantidades de varios materiales de revestimiento.
- 10 La combinación de materiales, el método y la forma de aplicación son los que producen las características de liberación deseadas.
- La formulación de revestimiento puede incluir aditivos convencionales como plastificantes, pigmentos, colorantes, agentes estabilizantes, adyuvantes de flujo, etc.
- 15 Normalmente está presente un plastificante para reducir la fragilidad del revestimiento y generalmente representará de aproximadamente 5% p a 50% p con relación al peso en seco del polímero. Ejemplos de plastificantes típicos incluyen polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, acetil-citrato de trietilo, aceite de ricino y monoglicéridos acetilados. Se usa preferentemente un agente estabilizante para estabilizar las partículas en la dispersión. Los agentes estabilizantes típicos son emulsionantes no iónicos como ésteres de sorbitán, polisorbatos y polivinilpirrolidona. Los adyuvantes de flujo están recomendados para reducir los efectos apelmazantes durante la formación de película y el secado y representarán generalmente de aproximadamente 0% p a 100% p del peso de polímero en la solución de revestimiento. Un adyuvante de flujo eficaz es talco. Pueden ser usados también otros adyuvantes de flujo como estearato de magnesio y monoestearatos de glicerol. Pueden ser usados también pigmentos como dióxido de titanio. Se pueden añadir también pequeñas cantidades de un agente antiespumante como silicona (por ejemplo, dimeticona) a la formulación de revestimiento.
- 20
- 25 Las formas de dosificación pueden ser administradas a seres humanos y animales para una terapia mediante cualquier vía de administración adecuada. Los niveles reales de dosificación del carbón activado en la forma de dosificación de esta invención se pueden variar con el fin de obtener una separación eficaz de cualquier antibiótico residual u otros agentes farmacéuticos o toxina en el tracto intestinal, para un paciente particular, formulación y modo de administración, sin que sea tóxico para el paciente.
- 30 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, el tiempo de administración, la velocidad de excreción o metabolismo del compuesto particular que esté siendo empleado, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, estado, salud general e historial médico previo del paciente que esté siendo tratado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.
- 35
- Un facultativo o veterinario que tenga conocimientos medios en la técnica puede determinar fácilmente y recetar la cantidad eficaz de la formulación farmacéutica necesaria. Por ejemplo, el facultativo o veterinario podría comenzar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la formulación farmacéutica a niveles inferiores a los requeridos, con el fin de conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado.
- 40
- En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que sea la dosis más baja para producir un efecto terapéutico. Esta dosis eficaz dependerá generalmente de los factores anteriormente descritos.
- 45 Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede ser administrada en forma de dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas separadamente a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente en formas de dosificaciones unitarias.
- Como ya se mencionó, la formulación según la invención puede ser usada en un método para eliminar los efectos adversos de agentes terapéuticos, en particular, pero no solamente de antibióticos. Según una realización particular de este método, la formulación de la invención y el agente terapéutico se administran simultáneamente. Como tal, la cantidad de carbón activado puede ser adaptada a la cantidad de agente terapéutico administrado al sujeto que lo necesita. En este caso, la relación en peso entre carbón activado y agente antibiótico puede estar por encima de 1, más preferentemente por encima de 2, incluso más preferentemente por encima de 3 y lo más preferentemente por encima de 9.
- 50
- El término "tratamiento" está destinado a abarcar también la profilaxis, terapia y cura.
- 55 El sujeto que recibe este tratamiento es cualquier animal que lo necesite, incluidos primates, en particular seres humanos, y otros mamíferos como equinos, ganado, porcino y ovino; las aves de corral y las mascotas en general

pueden ser también receptores de este tratamiento.

- 5 La administración de la formulación según la invención a un animal se lleva a cabo preferentemente incluyéndolo en la alimentación del animal. Esto se realiza preferentemente preparando una mezcla previa de alimentación apropiada que contiene las formulaciones según la invención en una cantidad eficaz e incorporando la mezcla previa a la ración completa. Consecuentemente, la presente invención se refiere también a una mezcla previa de alimento animal que comprende alimento y formulaciones como se describen anteriormente. La invención se refiere también a una ración de alimento para animales que comprende las formulaciones según la invención.

Aplicaciones

Aplicaciones terapéuticas:

- 10 Las formulaciones según la invención pueden ser usadas para tratar estados y trastornos para los que es apropiado el suministro intestinal de carbón activado. Consecuentemente, la invención se refiere también a una formulación como se describe anteriormente, para ser usada como un medicamento.

- 15 La formulación según la invención puede ser usada para adsorber y, por lo tanto, eliminar del intestino cualquier fármaco, metabolito o profármaco de los mismos, o toxina. Esto se puede hacer después de una administración oral o parenteral de un fármaco activo, que podría ser útil limitar o disminuir efectos adversos en el sujeto que esté siendo tratado cuando alcanzan el intestino inferior y/o colon.

Como tal, la presente invención se refiere a la formulación anteriormente descrita, para ser usada en un método para eliminar fármacos en el tracto intestinal antes de que alcancen el colon o cuando alcanzan el colon, preferentemente antes de que alcancen el ciego o cuando el alcanzan el ciego y el colon proximal.

- 20 La invención proporciona adicionalmente un método para eliminar fármacos en el tracto intestinal antes de que alcancen el colon o cuando alcanzan el colon, preferentemente antes de que alcancen el ciego o cuando alcanzan el ciego y el colon proximal, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una formulación según la invención.

- 25 Además, la invención proporciona una formulación como se describió anteriormente, para ser usada en un método para reducir o eliminar el (o los) efecto(s) secundario(s) de un fármaco en el tracto intestinal, en que la formulación elimina el fármaco antes de que alcance el colon o cuando alcanza el colon, preferentemente antes de que alcance el ciego o cuando alcanza el ciego y el colon proximal.

- 30 Los términos "fármaco", "agente terapéutico" y "agente farmacéutico", y los términos derivados de ellos, se usan en la presente memoria descriptiva de forma intercambiable y se refieren a un compuesto que proporciona un efecto biológico o farmacológico deseado cuando es administrado a un ser humano o animal.

- 35 Los estados y trastornos que pueden ser tratados con la formulación según la invención, pueden ser los que resultan de la exposición del colon a antibióticos, como el desarrollo de resistencia a los antibióticos, desarrollo asociado al tratamiento con antibióticos de *C. difficile* (u otras bacterias patógenas), infecciones fúngicas asociadas al tratamiento con antibióticos o diarrea asociada al tratamiento con antibióticos. El carbón activado adsorberá los antibióticos residuales, y la formulación según la invención puede ser administrada en una dosificación terapéuticamente eficaz a un paciente al que le ha sido, le está siendo o le será administrado un antibiótico. Cualquier antibiótico que pueda ser adsorbido en/sobre carbón activado puede ser inactivado y no tiene actividad antibiótica una vez que es completamente adsorbido. Ejemplos representativos de clases de antibióticos que pueden ser adsorbidos incluyen beta-lactamas, ciclinas, macrólidos, quinolonas, aminoglicósidos, glicopéptidos, sulfonamidas, fenicoles, furanos, polipéptidos, oxazolidonas y antibióticos como fosfomicina, rifampina y similares.

- 40 Por tanto, la invención se refiere también a una formulación como se describe anteriormente, para ser usada en un método para eliminar antibióticos residuales en el tracto intestinal, preferentemente antes de que alcancen el colon o cuando alcanzan el colon. Más preferentemente, la formulación se usa en un método para eliminar antibióticos residuales en el tracto intestinal, preferentemente antes de que alcancen el ciego o cuando alcanzan el ciego y el colon proximal. Según la invención, el carbón activado es suministrado preferentemente entre la parte del intestino en el que son absorbidos los antibióticos (duodeno y yeyuno) y en los que se producen los efectos perjudiciales sobre las bacterias comensales (ciego y colon). La invención se refiere adicionalmente a un método para eliminar antibióticos residuales en el tracto intestinal, preferentemente antes de que alcancen el colon o cuando alcanzan el colon, lo más preferentemente antes de que alcancen el ciego y cuando alcanzan el ciego y el colon proximal, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de la formulación de la invención.

- 55 La invención se refiere adicionalmente a una formulación como se describe anteriormente, para ser usada en un método para eliminar los efectos adversos de agentes antibióticos en el tracto intestinal, en particular para eliminar el desarrollo de resistencia a los antibióticos, desarrollo asociado al tratamiento con antibióticos de *C. difficile* (u otras bacterias patógenas), infecciones fúngicas asociadas al tratamiento con antibióticos o diarrea asociada al tratamiento con antibióticos. La invención se refiere adicionalmente a un método para eliminar los efectos adversos de agentes antibióticos en el tracto intestinal, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad

eficaz de la formulación de la invención.

En otra realización, la formulación de la invención es administrar a pacientes que sufren un trastorno tratado con agentes farmacéuticos que tienen efectos secundarios cuando alcanzan la parte inferior del intestino, en particular cuando alcanzan el colon. Como se expuso con anterioridad, el irinotecán es un compuesto representativo que tiene este comportamiento.

En realizaciones particulares, la formulación es administrada a un paciente que sufre un trastorno tratado con agentes farmacéuticos que se unen a receptores relevantes en el cuerpo del paciente distintos del colon para tratar el trastorno pero que, cuando se unen a receptores en el colon, dan lugar a efectos secundarios. Por ejemplo, el colon incluye receptores colinérgicos y de serotonina que están presentes también en el sistema nervioso central. El tratamiento con agentes que se unen a receptores colinérgicos puede dar lugar a efectos secundarios si los compuestos se unen a los receptores en el colon. La administración conjunta de la formulación de la invención con los agentes que se unen a estos receptores puede minimizar o eliminar estos efectos secundarios.

Por tanto, la invención se refiere también a una formulación como se describe con anterioridad, para ser usada en un método para eliminar los efectos secundarios en el intestino, en particular en el colon, de agentes farmacéuticos administrados como un tratamiento para un trastorno pero que tienen efectos secundarios cuando alcanzan el íleon posterior, el ciego o el colon. La presente invención puede aliviar o eliminar estos efectos secundarios. La invención se refiere adicionalmente a un método para eliminar los efectos secundarios en el intestino, en particular en el colon, de agentes farmacéuticos, en particular agentes farmacéuticos administrados como un tratamiento para un trastorno, pero que tienen efectos secundarios cuando alcanzan el íleon posterior, el ciego o el colon, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de la formulación de la invención. En particular, la presente invención puede ser usada para aliviar o eliminar una inflamación y/o diarrea inducida por un tratamiento con un agente farmacéutico. El irinotecán es un ejemplo ilustrativo y no limitativo de un agente farmacéutico administrado como un tratamiento para un trastorno, pero que tiene efectos secundarios cuando el mismo, y/o sus metabolitos, alcanzan el íleon posterior, el ciego o el colon. Una realización particular de la invención proporciona una formulación para eliminar o reducir la diarrea inducida por irinotecán, en particular la diarrea de aparición tardía inducida por irinotecán.

El irinotecán (también conocido como ZPT-11), un análogo semi-sintético del alcaloide natural camptotecina, es un profármaco soluble de 7-etil-10-hidroxycaptotecina (SN-38) que es un inhibidor de topoisomerasa I que tiene una actividad antineoplásica 100 veces más potente que la forma de profármaco *in vitro*. El irinotecán ha sido aprobado más particularmente por la FDA para el cáncer colorrectal metastático. Es usado mayoritariamente como una primera línea en regímenes de combinación o como un agente único después del fallo de la terapia basada en 5-fluorouracilo (5-FU). Sin embargo, se ha encontrado que la diarrea de aparición tardía es una toxicidad principal limitante de la dosis de irinotecán. La acumulación de SN-38 en el intestino es la causa principal de la diarrea de fase tardía inducida por irinotecán.

Más generalmente, la diarrea se desarrolla a menudo como un efecto secundario durante el tratamiento clínico con agentes quimioterapéuticos. Este efecto adverso está asociado lo más comúnmente con agentes quimioterapéuticos como 5-fluorouracilo, cisplatino o irinotecán. En particular, la diarrea de aparición tardía debida a la administración de irinotecán puede ser persistente, puede conducir a deshidratación y desequilibrio de electrolitos y puede ser, en algunos casos, suficientemente grave (diarrea de grado 3 o 4) para que la administración de irinotecán debe ser modificada, interrumpida o discontinuada. La diarrea constituye un síntoma problemático para pacientes y, como puede provocar reducciones en las dosis de irinotecán o la frecuencia de administración de irinotecán, la diarrea puede comprometer la eficacia terapéutica de irinotecán, que es altamente dependiente de la dosis administrada.

Un indicio de la importancia y frecuencia de este efecto secundario es el hecho de que un protocolo para el tratamiento mediante loperamida, en el caso de que se produzca diarrea, está indicado incluso sobre el mercado de irinotecán. De hecho, en seres humanos, la administración intensiva e inmediata de loperamida (un agente que ralentiza la movilidad intestinal y afecta al movimiento de agua y electrolitos a través del intestino) es usada para reducir o regular la diarrea una vez que ha comenzado la diarrea. Sin embargo, la loperamida tiene efectos secundarios por sí misma como inducir la oclusión intestinal (Hanauer, SB, *Rev Gastroenterol Disord.* 8 (2008), 15-20).

La prevención de diarrea inducida por irinotecán con carbón activado ha sido previamente propuesta (Michael et al., *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 22, No. 21, November 1, 2004). Sin embargo, el tratamiento consistía en la administración oral de carbón activado no formulado. Esto plantea al menos dos cuestiones, ambas relacionadas con la naturaleza no específica de este adsorbente. Una de estas cuestiones es probablemente la saturación de carbón activado por material digestivo a medida que progresa a través del tracto gastrointestinal. Sería preferible proporcionar a las partes terminales del intestino un adsorbente máximamente activo con el fin de obtener una adsorción fuerte de irinotecán y/o sus metabolitos en el lugar en el que provocan sus efectos no deseados. El segundo problema se relaciona con el hecho de que el irinotecán es administrado a menudo con un régimen de tratamiento de múltiples fármacos, que puede comprender fármacos administrados por vía oral. En particular, el irinotecán puede ser administrado en asociación con 5-fluorouracilo y leucovorin; pueden ser añadidos otros fármacos, según sea necesario por diversas razones, al tratamiento. La administración conjunta de carbón no

activado en este contexto no es deseable ya que el adsorbente puede adsorber el (o los) fármaco(s) conjuntamente administrado(s) y, por tanto, evitar que provoquen los efectos deseados para los que son usados.

5 La presente invención es ventajosa en cuanto permite eliminar o reducir los efectos adversos de irinotecán, en particular la diarrea inducida por irinotecán (lo más particularmente diarrea de aparición tardía inducida por irinotecán) sin provocar efectos adversos adicionales o toxicidad. Además, gracias a la presente invención, el irinotecán puede ser usado a su dosis terapéutica más eficaz ya que no es necesaria una alteración del régimen de dosificación debido a la eliminación de los efectos adversos del irinotecán. En la prevención de los síntomas de diarrea en pacientes que reciben una terapia de irinotecán, la formulación de la presente invención tiene la capacidad potencial de reducir la incidencia, gravedad y/o duración de la diarrea, mejorar la calidad de vida del paciente, evitar la hospitalización relacionada con la diarrea y/o evitar la reducción de la dosis de irinotecán, la interrupción o la discontinuación del tratamiento.

10 El método de la invención proporciona también la eliminación o reducción de metabolitos de irinotecán, en particular SN-38, y la eliminación o reducción del efecto adverso de estos metabolitos de irinotecán.

15 El experto en la técnica reconocerá que estas ventajas son proporcionadas también para una terapia con moléculas distintas de irinotecán, que provocan efectos adversos, en particular moléculas que inducen diarrea, cuando alcanzan la parte inferior del tracto gastrointestinal. Estas moléculas podrían ser otros análogos y derivados camptotecina como topotecán y otros fármacos usados en la quimioterapia de cáncer.

La colchicina, un fármaco usado para el tratamiento del dolor y la artritis gotosa, es otro ejemplo representativo de un agente farmacéutico cuya eliminación sería ventajosa según la invención.

20 Es conocido también que los problemas gastrointestinales comúnmente se describen debido a reacciones adversas de fármacos con medicaciones para la presión sanguínea (bloqueadores de canales de calcio), medicaciones para el dolor (especialmente narcóticos), antidepresivos, antiácidos que contienen aluminio y calcio, fármacos antiparkinson, antiespasmódicos, diuréticos y anticonvulsivos, y muchas clases de fármacos que están asociados con el estreñimiento. A menudo, el estreñimiento persiste y los pacientes interrumpen el tratamiento porque el efecto secundario es agobiante. Los fármacos como risperidona pueden estar asociados con trastornos colónicos como megacolon (Lim et al, Singapore Med J 2002, Vol 43(10): 530-532). La formulación de la invención puede ser administrada a un paciente que lo necesita para tratar estos problemas.

30 Por tanto, en una realización particular, la invención se refiere a una formulación como se describe con anterioridad, para ser usada en un método para eliminar los efectos secundarios en el intestino, en particular en el colon, de un agente terapéutico, por ejemplo, un agente quimioterapéutico, en particular de irinotecán y sus derivados (en particular su metabolito SN-38). La invención se refiere adicionalmente a un método para eliminar los efectos secundarios en el intestino, en particular en el colon, de un agente terapéutico, por ejemplo, de un agente quimioterapéutico, en particular de irinotecán y sus derivados (en particular su metabolito SN-38) cuando alcanza el ileon posterior, el ciego o el colon, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de la formulación de la invención.

35 La invención se refiere adicionalmente a un método para tratar cáncer (en particular cáncer colorrectal metastático) con un agente quimioterapéutico, en particular con irinotecán, que comprende administrar a un paciente que lo necesita

- una cantidad eficaz del agente quimioterapéutico, y

40 - una cantidad eficaz de la formulación según la invención.

La invención se refiere también a un método para reducir o eliminar la necesidad de disminuir la dosis, interrumpir o discontinuar el uso de un agente terapéutico, por ejemplo, de un agente quimioterapéutico, en particular irinotecán, que comprende administrar una formulación según la invención a un paciente que necesita una terapia mediante dicho agente terapéutico.

45 La formulación según la invención puede ser administrada antes, conjuntamente o después de la administración del agente terapéutico que está previsto que sea eliminado de las partes inferiores del tracto gastrointestinal según la presente invención. Preferentemente, la formulación según la invención es administrada antes o conjuntamente con el agente terapéutico. Por ejemplo, el sujeto toma al mismo tiempo un antibiótico (u otro agente terapéutico, por ejemplo, un agente quimioterapéutico como irinotecán, etc.) y una formulación según la invención.

50 Por tanto, por ejemplo, la administración del agente terapéutico y de la formulación según la invención puede ser simultánea o secuencial (siendo administrada la formulación según la invención antes o después de la administración del agente terapéutico), en forma de una dosis única o varias veces al día, durante un día o varios días. La administración de la formulación de la presente invención puede comenzar antes de la administración del agente terapéutico y ser continuada después de dicha administración del agente terapéutico.

55 Además, la formulación de la invención puede ser administrada también antes o después, preferentemente antes de

- la aparición del efecto adverso que va a ser eliminado. En una realización ilustrativa, la formulación de la invención es administrada antes de que el paciente sea tratado con un agente terapéutico inductor de diarrea como irinotecán, colchicina y otros. La formulación de la invención puede ser administrada una vez o en múltiples veces, por ejemplo, cada cuatro o seis horas uno o dos días antes, así como después de la administración del agente terapéutico, durante uno o varios días.
- En una realización particularmente preferida, en el contexto de un tratamiento de un paciente con irinotecán, la formulación de la invención es administrada antes de la administración de irinotecán al paciente, por ejemplo, uno o dos días antes, una o varias veces al día (por ejemplo, en cada comida) y la administración de la formulación se continúa en el día de administración de irinotecán y al menos cuatro días después de la administración de irinotecán, preferentemente varias veces al día. Idealmente, el tratamiento se continúa entre 4 y 10 días, preferentemente 7 días después de la administración de irinotecán para asegurarse de que todas las cantidades residuales restantes de irinotecán o sus metabolitos son eliminadas del intestino del paciente.
- La invención se refiere también a un estuche de ensayo que comprende al menos una primera formulación que comprende un agente terapéutico cuya presencia no es deseada en las partes inferiores del intestino y una formulación que contiene carbón activado, como se describe con anterioridad.
- La invención se refiere adicionalmente a un estuche de ensayo según la invención, para ser usado en uno de los métodos anteriormente descritos, que comprende la administración de las formulaciones del estuche de ensayo a un sujeto que lo necesita. Las formulaciones son administradas secuencialmente (una antes de la otra) o simultáneamente, preferentemente de forma simultánea.
- La invención se refiere adicionalmente a un método para el tratamiento de un estado de enfermedad en un sujeto que lo necesita, que comprende:
- administrar al sujeto un agente farmacéutico útil para el tratamiento de la enfermedad, en particular un antibiótico (o cualquier otro agente farmacéutico que tenga efectos secundarios cuando alcanza la parte inferior del intestino, como se describe con anterioridad), y
 - administrar al mismo sujeto, de forma secuencial (antes o después de la administración del agente farmacéutico) o simultánea la formulación según la invención, para eliminar o reducir la cantidad del agente farmacéutico en la parte inferior del intestino (es decir, el ileon posterior, el ciego o el colon).
- Ejemplos representativos no limitativos de agentes farmacéuticos que pueden ser usados en el tratamiento de un estado de enfermedad junto con la formulación de la invención incluyen agentes antineoplásicos, por ejemplo, inhibidores de topoisomerasa I como derivados de camptotecina como irinotecán o topotecán, compuestos antiinflamatorios o inhibidores de interleucina-1 como dicereína, pancrelipasa (como pancreasa, creon, zenpep), inhibidores selectivos de fosfodiesterasa-4 usados para el tratamiento de la enfermedad de obstrucción pulmonar crónica (COPD) como roflumilast o cilomilast y compuestos que tienen actividades anti-mitóticas como colchicina.
- Como se describe con anterioridad, el contenido de la formulación según la invención puede ser adaptado al perfil de absorción de la mayoría de los tipos de agentes terapéuticos y, en particular, la mayoría de los tipos de agentes antibióticos. Como un efecto, la liberación de carbón activado es lo más fiable y congruente para conseguir que no haya interacción con el procedimiento de absorción del agente terapéutico normal. Consecuentemente, y como se proporcionó anteriormente, el suministro de carbón activado puede ser retardado de forma que se proporcione que un suministro en un tiempo predeterminado después del agente terapéutico, por ejemplo, un antibiótico, sea completamente absorbido para tener su efecto terapéutico. Esto se consigue a través de revestimientos específicos, que proporcionan una protección en la parte superior del tracto intestinal y una liberación retardada eficaz del carbón activado. Esto proporciona una ventaja importante y muy innovadora sobre las propuestas generales y específicas anteriormente mencionadas.
- La secuencia de administración puede ser adaptada también por el experto en la técnica. Por ejemplo, un tratamiento farmacéutico puede comprender la administración del agente farmacéutico mediante vías diferentes de la vía oral. Por ejemplo, un agente farmacéutico puede ser administrado a través de una vía parenteral, como mediante inyección (por ejemplo, inyección intravenosa, intra-arterial, intratecal o intramuscular). En este caso, el experto en la técnica adaptará el ritmo de administración de la formulación de la invención según sus conocimientos del ritmo de excreción del agente farmacéutico en el tracto gastrointestinal.
- La formulación puede ser administrada también a un paciente que sufre los efectos de toxinas bacterianas o fúngicas en el colon. Ejemplos de estas toxinas incluyen micotoxinas, endotoxinas o enterotoxinas, como las producidas por *Clostridium difficile* (que se cree que es una causa principal de diarrea post-antibióticos por todo el mundo). En esta realización, el carbón activado es administrado en una dosificación terapéuticamente eficaz adsorber las toxinas.
- Por tanto, la invención se refiere también a una formulación como se describe con anterioridad, para ser usada en un método para eliminar los efectos de toxinas bacterianas o fúngicas en el colon. La invención se refiere adicionalmente a un método para eliminar los efectos de toxinas bacterianas o fúngicas en el colon, que comprende

administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de la formulación de la invención.

Además, la invención se refiere también a una formulación como se describe con anterioridad, para ser usada en un método para el tratamiento de estados de enfermedad caracterizados por la acumulación de sustancias en la parte inferior del tracto gastrointestinal, siendo responsable esta acumulación del desarrollo de un cierto número de estados patológicos. Por ejemplo, la formulación puede ser útil para el tratamiento de estados como, pero sin limitación, encefalopatía hepática, síndrome de irritación intestinal, enfermedad renal crónica, diarrea asociada a *C. difficile* o diarrea asociada a antibióticos. Las sustancias representativas que pueden ser adsorbidas por la formulación descrita en la presente memoria descriptiva incluyen, pero sin limitación amoniaco, indoles, productos finales de glicación avanzada (AGEs) y ciertas toxinas bacterianas.

- 5
- 10 La formulación de la invención puede ser administrada a un paciente que sufre enfermedad renal crónica (CKD). Los productos finales de glicación avanzada (AGEs), fenoles (por ejemplo, sulfato de p-cresilo) e indoles (por ejemplo, sulfato de indoxilo) son toxinas representativas generadas o introducidas en el cuerpo a través del intestino que pueden estar implicadas en la CKD. Consecuentemente, en una realización particular, la invención se refiere a la formulación anteriormente definida para ser usada en un método para el tratamiento de CKD. La invención se refiere
- 15 más específicamente a una formulación como se describe con anterioridad, para ser usada en un método para eliminar toxinas implicadas en la generación de solutos de retención urémica. La invención se refiere adicionalmente a un método para eliminar los efectos de toxinas implicadas en la generación de solutos de retención urémica, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de la formulación de la invención. Más específicamente, la invención se refiere a la eliminación o reducción de la cantidad de AGEs, fenoles (por ejemplo, sulfato de p-cresilo) y/o indoles (por ejemplo, sulfato de indoxilo) en la parte inferior del intestino (es decir, el íleon posterior, el ciego o el colon).
- 20

- La formulación de la invención puede ser administrada adicionalmente a un paciente que sufre enfermedad de inflamación intestinal (IBD), en particular de colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn. Gracias a la formulación de la invención, es posible actualmente inducir o restablecer la tolerancia inmunológica recomponiendo la microflora comensal en intestino adsorbiendo las bacterias mucosales no específicas en exceso o metabolitos agresivos y mediadores que se acumulan en la mucosa intestinal como óxido nítrico, radicales de oxígeno, prostaglandinas, leucotrienos, histamina, proteasas y metalo-proteinasas de matriz. Por tanto, la invención se refiere a la formulación como se describe con anterioridad, para ser usada en un método para inducir o restablecer la tolerancia inmunológica en un paciente que sufre de una IBD, en particular de colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn. Por lo tanto, la invención se refiere también a un método para el tratamiento de una IBD, en particular de colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una formulación según la invención. La invención se refiere adicionalmente a una formulación como se describe con anterioridad para ser usada en un método para eliminar o reducir la cantidad de bacterias mucosales no específicas en exceso o metabolitos agresivos y mediadores que se acumulan en la mucosa intestinal como óxido nítrico, radicales de oxígeno, prostaglandinas, leucotrienos, histamina, proteasas o metalo-proteinasas de matriz.
- 25
- 30
- 35

- La formulación según la invención puede ser usada también para tratar encefalopatía hepática (HE). Se cree que se desempeña una función clave en este trastorno haciendo circular toxinas derivadas del intestino de compuestos nitrogenosos, particularmente amoniaco. La formulación según la invención puede ser usada, por ejemplo, para adsorber amoniaco producido por bacterias en el intestino de un paciente que lo necesita. Como tal, la invención se refiere a una formulación como se describe con anterioridad, para la eliminación o reducción de compuestos nitrogenosos, particularmente amoniaco, en el intestino de un sujeto que lo necesita. La invención se refiere también a un método para eliminar o reducir la cantidad de compuestos nitrogenosos, particularmente amoniaco, en el intestino de un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación como se describe con anterioridad.
- 40

- 45 Cuando el sujeto que va a ser tratado es un animal, por ejemplo una mascota o un animal de granja, la formulación según la invención puede ser incorporada en los alimentos. Por ejemplo, la formulación según la invención puede ser incorporada en un alimento médico (o alimento de fármaco) sin o con un antibiótico, si el alimento está destinado a ser usado como una formulación terapéutica. Alternativamente, la formulación según la invención puede estar en la forma de un alimento de mezcla previa, que sirve como un aditivo alimenticio.

- 50 Aplicaciones veterinarias:

La formulación según la invención es capaz liberar carbón activado en una parte específica del intestino de un sujeto. Como se menciona con anterioridad, el sujeto puede ser una mascota o un animal de granja. Por ejemplo, el sujeto puede ser un cerdo, un perro, un gato, un caballo o ave de corral.

- 55 El carbón activado, aparte de ser útil en un contexto terapéutico, es capaz de eliminar una amplia gama de moléculas. Consecuentemente, las formulaciones según la invención pueden ponerse en práctica en métodos en que pueda ser ventajosa la liberación de carbón activado en las partes inferiores del intestino.

Por ejemplo, la formulación según la invención puede ser usada para reducir las flatulencias (por ejemplo, a través de la adsorción de H₂S), olor de las heces (por ejemplo, de la adsorción amonio), halitosis, intolerancia a los

alimentos, etc.

La presente invención se comprenderá adicionalmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Características cinéticas de adsorción de levofloxacin a por carbón activado en fluido colónico simulado

- 5 Se incubó una solución de levofloxacin a (50 µg/ml) con carbón activado no formulado (NFAC) en fluido colónico simulado (tampón de fosfato de sodio 50 mM, pH 6,0, NaCl 100 mM) con mezcla suave a 37 °C. La relación de NFAC a levofloxacin a es 3:1 o 10:1.

Se retiraron muestras después de 0, 0,5, 1 y 2 h de incubación, se centrifugaron y se filtraron la cantidad de levofloxacin a que permanecía en la materia sobrenadante se midió mediante su absorbancia a 287 nm.

- 10 Como se muestra en la Figura 1, incluso con la relación más baja de NFAC a levofloxacin a, la totalidad del antibiótico se adsorbió en el carbón después de 30 minutos de incubación.

Ejemplo 2: Ensayo microbiológico de ciprofloxacina y levofloxacin a

- 15 El ensayo microbiológico consiste en medir la actividad biológica de un antibiótico, es decir, su capacidad para inhibir el crecimiento de una cepa bacteriana indicadora. Con esta finalidad, se prepararon placas de agar con medio 5 de Difco, que contenían cepa de *E. coli* CIP 7624 como cepa indicadora. Se salpicaron muestras de 20 µl que contenían el antibiótico que va a ser medido sobre discos de papel aplicados directamente sobre la superficie de las placas de agar. Después de 18 h de incubación a 37 °C, se midieron los diámetros de las zonas de alrededor de los discos de papel en las que el crecimiento bacteriano había sido inhibido por la presencia del antibiótico.

- 20 Como se muestra en la Figura 2, hay una relación lineal entre el logaritmo de la concentración de la solución de antibiótico (\log_{10} µg/ml) y el diámetro (mm) de la inhibición del crecimiento. El ensayo fue lineal desde 0,04 hasta 5 µg/ml de ciprofloxacina.

Cuando se salpicaron 20 µl de una suspensión de carbón no formulado sobre los discos, no se observó inhibición del crecimiento, mostrando que el carbón solo no tenía efecto alguno sobre el crecimiento bacteriano en este ensayo.

- 25 Se ajustó un ensayo similar para levofloxacin a usando el mismo medio y cepa indicadora. Este ensayo proporcionó una respuesta lineal desde 0,15 hasta 10 µg/ml de levofloxacin a (no mostrada).

Ejemplo 3: Características cinéticas de adsorción de ciprofloxacina por carbón activado medidas mediante un ensayo microbiológico

- 30 Se incubó una solución de ciprofloxacina (50 µg/ml) con 150 µg/ml de carbón activado en fluido colónico simulado modificado (ácido maleico 18,7 mM, NaCl 84 mM, pH 6,0). Las mezclas se retiraron a diversos valores del tiempo, se centrifugaron y se midió la cantidad de ciprofloxacina restante en la materia sobrenadante mediante un ensayo microbiológico como se describe en el Ejemplo 2. Como se muestra en la Figura 3, el resultado fue esencialmente el mismo que en el experimento descrito en el Ejemplo 1, en el que se midieron por vía espectrofotométrica las concentraciones de antibiótico. Casi la totalidad del antibiótico se adsorbió sobre el carbón en una hora. Es digno de ser apreciado que la muestra marcada como retirada en tiempo 0 representaba de hecho aproximadamente un minuto de contacto entre ciprofloxacina y el carbón; en este corto periodo de tiempo, el carbón ya había adsorbido casi un 70% del antibiótico.

Ejemplo 4: Características cinéticas de adsorción de levofloxacin a por carbón activado en medio fecal

- 40 Con el fin de emular las condiciones bajo las cuales el carbón activado interaccionaría con antibióticos *in vivo*, se midió la adsorción de levofloxacin a sobre carbón activado en presencia de medio intestinal recogido del ciego de lechones sanos (condiciones *ex vivo*).

- 45 Se preincubó levofloxacin a (800 µg/ml) con un volumen igual de medio fecal de lechón durante 2 h a 37 °C con agitación suave. Análogamente, se incubó una suspensión de carbón activado no formulado, o producto deformulado (granulados revestidos deformulados o DCP) que contenía 80 mg/ml de carbón activado bajo las mismas condiciones que anteriormente con un volumen igual de medio fecal de lechón. La deformulación se lleva a cabo como se proporciona en el Ejemplo 6 con posterioridad. Las suspensiones de antibiótico y carbón en medio fecal se mezclaron en volúmenes iguales y se incubaron durante hasta 5 h a 37 °C bajo agitación suave. Esto representaba una relación 100:1 de carbón a levofloxacin a. En los tiempos indicados se retiraron muestras, se centrifugaron y se midió la cantidad de antibiótico libre y activo que permanecía en la materia sobrenadante mediante el ensayo microbiológico anteriormente descrito. La Figura 4 muestra que aproximadamente la mitad del antibiótico fue adsorbido sobre el medio fecal, alcanzando el equilibrio en una hora. En presencia de carbón activado, no permanecía antibiótico libre y activo en la materia sobrenadante después de una hora, mostrando que incluso en presencia de cantidades elevadas de medio intestinal real, el carbón activado fue capaz de adsorber

eficazmente levofloxacin. El experimento muestra adicionalmente que la formulación de carbón activado no afectó a su capacidad de adsorber levofloxacin bajo estas condiciones *ex vivo*.

El experimento se realizó con medio fecal extraído dos lechones diferentes; se muestra la media \pm SD para determinaciones por triplicado.

5 Ejemplo 5: Desorción de levofloxacin en condiciones diferentes

Se adsorbió levofloxacin (200 μ g/ml de concentración final) sobre carbón activado no formulado (NFAC) o granulos revestidos deformulados (DCP) en presencia de medio fecal de lechón como se describe en el Ejemplo 4, con la excepción de que la relación de carbón activado a levofloxacin era 50:1 en estos experimentos. Después de 2 h de incubación de levofloxacin con el medio fecal y carbón, el medio se centrifugó, el sedimento que contenía el carbón y las partículas de medio fecal se lavó 3 veces y finalmente se incubó durante hasta 30 días en tampón de fosfato de sodio 50 mM, que contenía NaCl 100 mM, a pH 4,0, 7,0 o 10,0 con agitación suave a 22 °C. Se realizó un testigo con medio fecal pero en ausencia de carbón; los experimentos de disociación se realizaron en el mismo volumen que la incubación original. A los valores de tiempo indicados, se retiró una muestra, se centrifugó y se midió la cantidad de antibiótico libre y activo liberado a partir de la materia sobrenadante mediante un ensayo microbiológico.

La Figura 5 muestra que se liberó algo de antibiótico del material en el medio fecal a lo largo del tiempo y que esta cantidad era mucho más importante a pH 10,0 que a pH 4,0 y 7,0. Se liberó una cantidad inferior de levofloxacin en presencia de NFAC. De forma bastante destacable, a pH 4,0 y 7,0, la cantidad de liberación de carbón en presencia de DCP estaba por debajo del límite de detección (0,15 μ g/ml de levofloxacin). A pH 10,0, la liberación de levofloxacin fue medible, pero no sobrepasó 2 μ g/ml, que representaba 1% de la cantidad original de antibiótico en el experimento. Por tanto, a valores del pH probablemente encontrados en medios naturales, la disociación de levofloxacin a partir del carbón activado contenido en DCP podría no ser medida.

Ejemplo 6: Eficacia de adsorción de otros antibióticos sobre carbón activado

Las condiciones de ensayo fueron como siguen:

- los experimentos se realizaron en solución salina tamponada con fosfato (PBS) a pH 6 ajustado a la osmolaridad del colon,
- se ensayó una cantidad inicial de antibiótico de 200 μ g/ml (o menos según la solubilidad máxima del fármaco),
- se ensayaron relaciones de carbón activado/antibiótico de 3/1 y 10/1,
- incubación durante 2 h a 37 °C (tubo de polipropileno de 15 ml, rotación lenta de 20 rpm),
- toma de muestras a 0,5 h, 1 h y 2 h, y
- la dosificación de antibiótico residual (es decir, no adsorbido) se terminó mediante análisis espectrofotométrico de UV/visible.

Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1: adsorción *in vitro* de diversos antibióticos habitualmente administrados a seres humanos

Antibiótico ensayado	Cantidad inicial de ATB (μ g/ml)	Antibiótico residual después de 30 min	Antibiótico residual después de 2 h(*)	Antibiótico residual después de 30 min	Antibiótico residual después de 2 h(*)
Relación de carbón activado/ATB		3/1	6/1 después de 1 h y 9/1 después de 2 h	10/1	20/1 después de 1 h y 30/1 después de 2 h
Beta-lactamas					
Amoxicilina	200	19%		5%	
Ampicilina	200	15%		<1%	
Piperacilina	200	<1%		<1%	
Cefalexina	50	26%		<10%	
Cefuroxima	50	5%		<5%	

ES 2 586 135 T3

Antibiótico ensayado	Cantidad inicial de ATB (µg/ml)	Antibiótico residual después de 30 min	Antibiótico residual después de 2 h(*)	Antibiótico residual después de 30 min	Antibiótico residual después de 2 h(*)
Ceftriaxona	200	1%		<1%	
Cefotaxima	200	<1%		<1%	
Ceftiofur	50	<5%		<5%	
Cefixima	50	1%		<2,5%	
Cefdimir	50	9%		<1%	
Cefpodoxima	50	13%		<3%	
Cefquinoma	50	<5%		<5%	
Cefepima	50	9%		<5%	
Imipeneme	200	6%		<2,5%	
Ertapeneme	50	20%		<5%	
Clavulanato	50	73%	22%	39%	3,5%
Tazobactam	50	36%	<20%	<20%	
Tetraciclinas					
Clortetraciclina	50	<3%		<3%	
Oxitetraciclina	200	<2,5%		<2,5%	
Tetraciclina	200	<0,1%		<0,1%	
Doxiciclina	200	<0,1%		<0,1%	
Minociclina	200	<0,3%		<0,3%	
Macrólidos					
Tilosina	200	66%	<3%	6%	<3%
Eritromicina	200	49%		<0,3%	
Azitromicina	20	78%		1%	
Claritromicina	200	54%		<0,3%	
Fluoroquinolonas					
Ciprofloxacina	50	2%			
Levofloxacina	50	1%		<1%	
Marbofloxacina	200	<1,25%		<1,25%	
Sulfamidas					
Sulfametoxazol	50	5%		<5%	
Trimetoprim	50	11%		<3%	
Linezolid	200	<1,25%		<1,25%	
Glicopéptidos					
Vancomicina	200	81%	27%	53%	<1,25%

ES 2 586 135 T3

Antibiótico ensayado	Cantidad inicial de ATB (µg/ml)	Antibiótico residual después de 30 min	Antibiótico residual después de 2 h(*)	Antibiótico residual después de 30 min	Antibiótico residual después de 2 h(*)
Otros					
Fluorfenicol	200	8%		<2,5%	
Tiamulina	200	77,66%		71,66%	
Tigeciclina	200	37%	21%	<2,5%	

(*) Si el antibiótico no se adsorbe completamente después de 30 minutos a una relación 3/1 o 10/1, entonces se añade carbón extra después de 1 y 2 horas

ATB es una abreviatura para antibiótico

Tabla 2: adsorción ex vivo de diversos antibióticos habitualmente administrados a seres humanos

Antibiótico ensayado	Cantidad inicial de antibiótico añadido (µg/ml)	% de antibiótico residual después de 5 h	% de antibiótico residual después de 5 h	Cantidad de ATB encontrado en heces humanas (bibliografía)		Dosis administrada y vía de administración	Referencia
				Media ±SD (µg/g)	Intervalo (µg/g)		
Relación de carbón activado/ATB		10/1	50/1				
Beta-lactamas							
Amoxicilina				ND		500 mg x 3 oral	Datos internos
Piperacilina					0-276	4 g i.v.	(1)
Cefuroxima				ND		250 mg x2 oral	Datos internos
Ceftriaxona				152±53	0-657	2 g x 1 i.v.	(2)
Cefdinir	200	0,2%	0,15%				
Cefpodoxima	200	2%	5%	550±460	95-550	200 mg x2 oral	Datos internos
Imipeneme				0,7-11,3		500 mg x 4 i.v.	(3)
Ertapeneme				37,2±110	0-330	1 g x 1 i.v.	(3)
Clavulanato							
Tazobactam					0,8-22,2	4 g i.v.	(4)
Tetraciclinas							
Tetraciclina	200	2,8%	0%				
Macrólidos							
Eritromicina	200	12%	0,3%	978±219		1 g x 2 oral	(5)
Azitromicina				196	17-510		

Antibiótico ensayado	Cantidad inicial de antibiótico añadido (µg/ml)	% de antibiótico residual después de 5 h	% de antibiótico residual después de 5 h	Cantidad de ATB encontrado en heces humanas (bibliografía)		Dosis administrada y vía de administración	Referencia
Claritromicina				127,8±58		500 mg x 2 oral	(5)
Fluoroquinolonas							
Ciprofloxacina	50	18%	0,2%				
Levofloxacina	50	8%		87.4±59,5		500 mg x 1 oral	(6)
Oxazolidonas							
Linezolid	200	13%	6.5%				

ND= no detectable

(1) Nord, C. E., et al. "Effect of piperacillin/tazobactam treatment on human bowel microflora." *JAntimicrob.Chemother.* 31 Suppl A (1993): 61-65.

5 (2) Pletz, M W, et al. "Ertapenem pharmacokinetics and impact on intestinal microflora, in comparison to those of ceftriaxone, after multiple dosing in male and female volunteers." *Antimicrob.AgentsChemother.* 48.10 (2004): 3765-72. (Pletz et al. 3765-72)

(3) Kager, L., et al. "Effect of imipenem treatment versus imipenem surgical prophylaxis on the intestinal microflora." *Int.JClin.Pharmacol.Res.* 8.6 (1988): 441-47.

10 (4) Brismar, B., C. Edlund, and C. E. Nord. "Comparative effects of clarithromycin and erythromycin on the normal intestinal microflora." *Scand.JInfect.Dis.* 23.5 (1991): 635-42. (Brismar, Edlund, and Nord 635-42)

(5) Edlund, C., et al. "Comparative effects of moxifloxacin and clarithromycin on the normal intestinal microflora." *Scand.JInfect.Dis.* 32.1 (2000): 81-85. (Edlund et al. 81-85)

(6) Edlund, C., S. Sjostedt, and C. E. Nord. "Comparative effects of levofloxacin and ofloxacin on the normal oral and intestinal microflora." *Scand.JInfect.Dis.* 29.4 (1997): 383-86. (Edlund, Sjostedt, and Nord 383-86)

15 Como se muestra en las tablas anteriores, la mayoría de los antibióticos ensayados pueden ser adsorbidos significativamente sobre carbón activado a una relación que puede ser extrapolada en un ser humano como clínicamente relevante. Los datos *in vitro* se correlacionan bien con los datos *ex vivo* y cuando están disponibles datos en la bibliografía, se puede observar que la cantidad de antibiótico residual encontrado en las heces puede ser fácilmente suprimida con una formulación de carbón activado.

20 Ejemplo 7: Formulación farmacéutica

Se investigó la capacidad de una forma de dosificación oral para el suministro específico a un sitio de carbón activado ensayando diferentes procedimientos de formulaciones farmacéuticas. El objetivo fue desarrollar una forma galénica apropiada para la liberación retardada de carbón activado en la parte posterior del tracto gastrointestinal, manteniendo sin embargo en lo posible las características de adsorción del carbón.

25 El carbón activado es un producto muy comprometido para ser formulado debido a sus propiedades fisicoquímicas como una baja densidad, hidrofobicidad, propiedades humectantes, etc. Los intentos de formular el carbón para el uso previsto en esta invención a una dosis terapéutica para administración humana no fueron posibles usando una compresión directa convencional debido a las bajas propiedades cohesivas del carbón activado. Incluso una simple granulación en húmedo y compresión condujo a comprimidos que exhibían escasas propiedades de adsorción. Sin embargo, los inventores llegaron a formular carbón activado en grandes cantidades en sistemas de suministro que provocaron una buena estabilidad y buenas propiedades de disgregación: se obtiene una dispersión rápida y eficaz de carbón activado en solución. Además, las propiedades de adsorción del carbón activado se mantienen en la formulación descrita.

35 Lo que sigue es un ejemplo de granulados obtenidos mediante granulación en húmedo seguida de esferonización por extrusión.

Tabla 3: Ejemplo de formulación de granulado de carbón obtenido mediante granulación en húmedo con carragenano

Formulación	Cantidad (%)
Carbón activado	85
Gelcarin GP911 (κ-carragenano)	15
Agua	Cantidad suficiente para
	100%

Estos granulados constituyen el núcleo de las formulaciones usadas en todos los ejemplos presentes.

Seguidamente estos sedimentos son adicionalmente revestidos con un revestimiento de polímero dependiente del pH específico como Eudragit® FS30D o Eudragit® L30D55 (Evonik, Darmstadt, Alemania) por ejemplo.

5 Se estudió la capacidad de carbón activado formulado y no formulado para adsorber diversos antibióticos en condiciones colónicas simuladas en estudios cinéticos de adsorción.

10 Para estos fines, los granulados revestidos de carbón activado fueron deformulados en primer lugar en un tampón (tampón de fosfato de sodio 50 mM, NaCl 80 mM, pH 7,5) durante al menos 30 minutos a 37 °C. Se prepararon también suspensiones de carbón activado no formulado (NFAC) en este tampón. Seguidamente, se ensayaron la capacidad de adsorción de una suspensión de granulados deformulados (formulación) y una suspensión de NFAC con una solución de levofloxacina (levo).

La Figura 6 representa, como un ejemplo, una comparación de diversas cinéticas de adsorción de levofloxacina sobre NFAC y granulados deformulados. Los experimentos se realizaron como en el ejemplo previo, con granulados revestidos con 20% de Eudragit FS30D.

15 Se presentan dos relaciones estudiadas de NFAC a levofloxacina y granulados deformulados respecto a levofloxacina, 3:1 y 10:1. Se analizó también una muestra testigo, preparada a partir de la solución de levofloxacina, durante la cinética de adsorción.

20 Se observa una adsorción completa de levofloxacina sobre granulados deformulados y NFAC después de 60 minutos para la relación 10:1. La adsorción está casi completa para la relación 3:1 sobre la formulación y completa sobre NFAC. Por tanto, las propiedades de adsorción del carbón activado se mantienen esencialmente a través del procedimiento de formulación.

25 Se pudo observar una influencia limitada del tiempo, temperatura y humedad en condiciones de almacenamiento en volumen de la formulación. Se obtuvo una excelente estabilidad a temperatura ambiente después de 9 meses en condiciones de almacenamiento como según se determinó mediante la medición del tiempo de disgregación y la adsorción de ciprofloxacina después de una hora.

30 Más precisamente, los granulados almacenados se disgregaron en el medio colónico simulado (tampón de fosfato de sodio 50 mM, NaCl 80 mM, pH 7,5) y salpicado con una cantidad conocida de ciprofloxacina. Se verificaron las características cinéticas de disgregación de los granulados. A medida que los granulados disgregan y liberan el carbón activado, disminuye la concentración de ciprofloxacina de la solución. Los resultados presentados en la Tabla 4 siguiente representan el porcentaje restante de ciprofloxacina en los medios a diferentes tiempos de tomas de muestras. Estos resultados demuestran que las propiedades de disgregación de los granulados se mantienen durante 9 meses en condiciones de almacenamiento en volumen.

35 Tabla 4: estabilidad en volumen de formulación de carbón revestido con FS30D almacenado a temperatura ambiente en viales de vidrio. La relación de formulación de carbón/ciprofloxacina era 9:1. Los resultados se expresan como el porcentaje de ciprofloxacina libre restante en la solución.

Tiempo (min)	T0	T 6 meses	T 9 meses
0	95	99	100
30	49	51	85
60	2	4	7
120	<1	2	2
180	<1	<1	<1

Ejemplo 8: Perfil de liberación *in vitro* de carbón activado y cinéticas de adsorción de ciprofloxacina

Uno de los aspectos principales de la formulación de carbón es el perfil de disgregación del granulado de carbón en el medio para permitir una eficacia de adsorción máxima. La formulación anteriormente descrita ha sido ensayada en un dispositivo de ensayo de disolución BioDis (aparato de liberación USP III) usando varios medios intestinales simulados salpicados con ciprofloxacina a una concentración de 50 µg/ml. En este experimento, se sometieron aproximadamente 73 mg de sedimentos revestidos a una disolución en el sistema BioDis, siendo sucesivamente incubados durante los tiempos indicados en medios cuya composición refleja el pH, capacidad tamponante y osmolaridad de los diversos compartimentos gastrointestinales. Se retiraron muestras de cada medio y se analizaron para determinar la concentración de ciprofloxacina restante. La ciprofloxacina solo se adsorbió por el carbón activo liberado de la formulación, por lo que la adsorción de ciprofloxacina se tomó como un indicador de la liberación de carbón activo desde la formulación.

Se describen a continuación los medios gastrointestinales simulados:

Medio gástrico simulado: NaCl 34,2 mM, pH ajustado a 1,6 con HCl.

Medio simulado de duodeno y yeyuno proximal: ácido maleico 19,1 mM, NaCl 70 mM, NaOH 31,6 mM, pH=6,5.

Medio simulado de yeyuno a mitad y tardío simulado: HEPES 25 mM, NaCl 121,6 mM, pH ajustado a 7,0.

Medio ileal simulado: HEPES 18 mM, NaCl 132,1 mM, pH ajustado a 7,5.

Medio colónico simulado: ácido maleico 18,7 mM, NaCl 83,7 mM, NaOH 25.6 mM, pH ajustado a 6,0.

Como se muestra en la Figura 7, la formulación de carbón basada en carragenano revestida con FS30D, como un ejemplo de revestimiento, no demostró liberación de carbón hasta alcanzar un pH de 7,5. Seguidamente, la adsorción de ciprofloxacina fue muy rápida y completa en media hora después de la dispersión de carbón.

Ejemplo 9: Otras posibles formulaciones

Los antibióticos tienen perfiles de adsorción diferentes en mamíferos, siendo adsorbidos algunos tempranamente y siendo adsorbidos algunos con posterioridad. Estos últimos alcanzarán su concentración máxima en plasma después de 2 a 4 horas. Las formulaciones pueden ser desarrolladas para permitir un suministro adsorbente más retardado para evitar cualquier efecto sobre el procedimiento de absorción normal del antibiótico. Para conseguir esta liberación retardada, las formulaciones de granulados fueron revestidas en primer lugar con una subcapa que evitaba que se disgregaran demasiado rápidamente y retardaran la disgregación en 30 minutos a 2 horas, dependiendo del tipo de polímero usado para la subcapa.

Se consiguieron diversas formulaciones usando múltiples técnicas de revestimiento. La Tabla 5 siguiente presenta algunos ejemplos de combinaciones de revestimiento.

Tabla 5: formulaciones con diversas subcapas y revestimiento final con FS30D

Tipo de subcapa	Detalles de la subcapa (peso final p/p)	Tipo de revestimiento externo	Cantidad de revestimiento externo
L30D55/NE30D(2/8)*	15%	-	-
L30D55/NE30D(2/8)*	25%	-	-
L30D55/NE30D(2/8)*	35%	-	-
L30D55/NE30D(2/8)*	12,75%	FS30D	15%
L30D55/NE30D(2/8)*	21,25%	FS30D	15%
L30D55/NE30D(2/8)*	29,75	FS30D	15%
Ninguno	Ninguno	Aqoat HF	15%
Ninguno	Ninguno	Aqoat HF	20%
Ninguno	Ninguno	Aqoat HF	25%
Ninguno	Ninguno	Aqoat HF	30%
Ninguno	Ninguno	Aqoat HF	35%

Tipo de subcapa	Detalles de la subcapa (peso final p/p)	Tipo de revestimiento externo	Cantidad de revestimiento externo
Ninguno	Ninguno	Goma laca Aquagold	15%
Ninguno	Ninguno	Goma laca Aquagold	20%
Ninguno	Ninguno	Goma laca Aquagold	25%
Ninguno	Ninguno	Goma laca Aquagold	30%
Ninguno	Ninguno	Goma laca Aquagold	35%
Ninguno	Ninguno	Etil-celulosa	2%
Ninguno	Ninguno	Etil-celulosa	4%
Ninguno	Ninguno	FS30D/L30D55 (9/1)*	15%
Ninguno	Ninguno	FS30D/L30D55 (9/1)*	20%
Ninguno	Ninguno	FS30D/L30D55 (9/1)*	25%
Ninguno	Ninguno	FS30D/L30D55 (85/15)*	15%
Ninguno	Ninguno	FS30D/L30D55 (85/15)*	20%
Ninguno	Ninguno	FS30D/L30D55 (85/15)*	25%
Ninguno	Ninguno	FS30D	15%
Ninguno	Ninguno	FS30D	35%

*: los números entre paréntesis representan las proporciones respectivas de los polímeros Eudragit indicados en la mezcla usada para preparar la subcapa de granulado o capa externa.

5 Se realizaron ensayos de disolución sobre estos granulados en medio ileal simulado, pH 7,5, para valorar las cinéticas de dispersión de los granulados en este medio y comparar los retrasos obtenidos. El medio de íleon fue salpicado con 50 µg/ml de ciprofloxacina y en cada tiempo de toma de muestras se cuantificó la cantidad de ciprofloxacina residual restante en la solución; la adsorción de ciprofloxacina se tomó como un indicador de la liberación de carbón.

10 Se realizaron también ensayos de BioDis sobre estos granulados, como se describe con anterioridad, con el fin de emular su progreso a través del tracto gastrointestinal. Esto hizo posible una caracterización más detallada de la liberación retardada de carbón a partir de los granulados.

Las Figuras 8-10 describen la liberación de carbón, medida como adsorción de ciprofloxacina, desde alguna de las formulaciones descritas en la Tabla 5.

15 Como se puede observar en la Figura 8, un primer revestimiento (subcapa) preparado a partir de una mezcla de polímeros L30D55/NE30D que representaba un 35% p/p del peso final de los granulados, provocó una adsorción retardada de ciprofloxacina, lo que significa que el carbón exhibió una liberación retardada de carbón en comparación con la formulación preparada con una capa externa de FS30D en aproximadamente 30 minutos.

20 Como se puede observar en la Figura 9, los granulados revestidos con Acoat exhibieron una disolución que era aproximadamente 30 minutos más rápida que los revestidos con una cantidad equivalente de FS30D. La adsorción de ciprofloxacina se completó en una hora. Para los granulados revestidos con goma laca, se observó una disolución retardada para la película y la disgregación de los granulados de carbón se prolongó durante al menos dos horas.

25 Como se puede observar en la Figura 10, se valoró el efecto de diversos grosores de revestimiento de etil-celulosa sobre la disolución de los granulados. Una capa intermedia que consistía en 20% de etil-celulosa indujo una liberación retardada significativa de carbón activado, en aproximadamente 40 minutos a una hora en comparación con un 20% del revestimiento de FS30D.

Estas formulaciones pueden ser de interés para proporcionar una liberación retardada y prolongada del adsorbente.

Ejemplo 10: Cinéticas de adsorción *in vitro* de irinotecán y SN-38 sobre carbón activado

Se determinaron *in vitro* las cinéticas de adsorción de irinotecán y su metabolito activo SN-38 sobre carbón activado (Figuras 11A y 11B, respectivamente).

5 La capacidad de carbón activado para adsorber irinotecán (concentración inicial de 200 µg/ml) se valoró en medio ileal simulado (HEPES 18 mM, NaCl 132,1 mM, ajustado a pH 7,5 con NaOH). Las proporciones respectivas de carbón activado e irinotecán fueron 3:1 y 10:1, en relación a irinotecán. Las muestras se centrifugaron, se filtraron y se diluyeron diez veces, antes de la determinación de la concentración no adsorbida de irinotecán midiendo su absorbancia a 368 nm usando un espectrofotómetro. Como se puede observar en la Figura 11A, la mitad de la cantidad de irinotecán se adsorbió en aproximadamente 12 minutos con una relación 3:1 de carbón activado/irinotecán. La adsorción completa se consiguió en aproximadamente 15 minutos con una relación 10:1 de carbón activado/irinotecán.

10 La Figura 11B muestra la capacidad de carbón activado para adsorber SN-38. Se disolvió SN-38 a una concentración de 50 µg/ml en NaOH 0,01 M, pH 12. No se detectó SN-38 adsorbido después de la centrifugación y filtración a su absorbancia a 411 nm usando un espectrofotómetro. Como se puede observar en la Figura 11B, la adsorción de SN-38 se completó en aproximadamente 30 minutos con una relación de carbón activado/SN-38 de 10:1.

15 Las cinéticas de adsorción de irinotecán y su metabolito SN-38 sobre carbón activado (NFAC) (Figura 11C) y carbón liberado a partir de granulados revestidos de formulados (DCP) (revestimiento de 20% de FS30D) (Figura 11D) se determinaron *ex vivo* en un medio fecal de lechón.

20 El medio fecal de lechón fue salpicado con 250 µg/ml de irinotecán y 50 µg/ml de SN-38 y se preincubó durante 2 h a 37 °C. El NFAC o DCP se pre-incubaron con medio fecal de lechón diluido 1:1 durante 2 horas a 37 °C. Las relaciones de NFAC/irinotecán fueron 10:1, 50:1 y las de NFAC/SN-38 fueron 10:1, 50:1, 100:1 y 250:1; las relaciones de carbón activo DCP respecto a irinotecán y SN-38 fueron 10:1 y 50:1.

25 Después de combinar estas dos mezclas de pre-incubación, se llevó a cabo incubación a 37 °C con agitación suave durante los periodos de tiempo indicados. Se retiraron muestras, se centrifugaron y la materia sobrenadante se filtró y se analizó en cuanto a la presencia de irinotecán y SN-38 mediante HPLC.

Ejemplo 11: Rendimiento *in vivo* de carbón activado de liberación dirigida a diana en la reducción del surgimiento de resistencia bacteriana a antibióticos

30 Se realizó una prueba de estudio conceptual (POC) de la capacidad de carbón activado de liberación dirigida a diana (granulados revestidos de carbón activado) para reducir el surgimiento de resistencia bacteriana durante tratamientos con antibióticos en lechones, que fueron destetados 4 semanas después del nacimiento e incluidos en el estudio dos semanas después.

El estudio se hizo al azar, comparativo, abierto para la fase en vida pero a ciegas para el tratamiento para la evaluación de datos microbiológicos y de PK/PD para demostrar la eficacia de la formulación de liberación retardada de carbón para:

- 35
- Disminuir las concentraciones fecales de antibiótico
 - Evitar el surgimiento de resistencia bacteriana en la flora intestinal
 - Mantener el procedimiento normal de absorción de antibiótico.

40 Para llevar a cabo este POC *in vivo*, el antibiótico que iba a ser ensayado fue ciprofloxacina, una fluoroquinolona, administrada por vía oral a una dosis de 1,5 mg/kg/día. Este tipo de estudio será aplicable para cualquier antibiótico considerado por Da Volterra. Los métodos usados para evaluar la disminución de las concentraciones fecales de antibióticos y el surgimiento de resistencia bacteriana fueron desarrollados por Da Volterra. Los experimentos se realizaron bajo condiciones de GLP. Los lechones, de la misma tanda, no habían sido tratados con antibióticos desde su nacimiento.

El diseño del estudio se expone en la Figura 12.

45 Los puntos finales primarios de este estudio fueron:

Criterios farmacocinéticos:

- Comparar la concentración de ciprofloxacina con o sin granulados revestidos en heces mediante la comparación del logaritmo neperiano del área bajo la curva (AUC) y las concentraciones de ciprofloxacina fecales entre el día 1 y el día 9 (log AUC_{D1-D9}).

50 La AUC entre el día 1 y el día 9 se computó mediante una aproximación trapezoidal usando un software SAS y se analizó con estadísticas descriptivas y se comparó entre grupos mediante ensayos t (sobre log AUC_{D1-D9}).

- Comparar las concentraciones en plasma de ciprofloxacina con o sin granulados revestidos comparando

○ Logaritmo neperiano de área bajo la curva (AUC) de concentraciones en plasma de ciprofloxacina entre las 0 h y el tiempo $T_{\text{último}}$ correspondiente al último valor observado (log AUC) (esta elección de $AUC_{0-\text{último}}$ puede ser explicado mediante los porcentajes muy elevados de extrapolación para $AUC_{0-\infty}$).

5 ○ Logaritmo neperiano de concentración máxima en plasma de ciprofloxacina (C_{max}) (log C_{max})

Esto se realizó mediante una aproximación no compartimental (NCA), método lineal/log trapezoidal, a través de un software WinNonLin (versión 5.2) para contabilizar C_{max} y AUC. Las concentraciones en plasma de ciprofloxacina a las 0 h se consideró que eran 0 ng/ml. Seguidamente se calcularon el log AUC y log C_{max} y se analizaron con estadísticas descriptivas.

10 Criterios farmacodinámicos:

Comparar el número de bacterias resistentes después de un tratamiento mediante ciprofloxacina con o sin granulados revestidos comparando la AUC de recuentos de enterobacterias resistentes a ciprofloxacina y a ácido nalidíxico, desde el día 1 hasta el día 6 (tratamiento) normalizado al día -1/1. Los recuentos bacterianos se obtuvieron realizando 100 μl de dilución 1/10 de heces dispuestas en placa de agar Drigaski. Los recuentos de enterobacterias resistentes a ciprofloxacina y ácido nalidíxico se obtuvieron disponiendo en placas heces diluidas en agar Drigaski con 2 ml/l de ciprofloxacina y 20 ml/l de ácido nalidíxico. El límite detectable de recuentos de enterobacterias resistentes fue de $1,00 \times 10^2$ CFU/g. La referencia se calculó sobre el contenido medio de bacterias resistentes antes del tratamiento y el área bajo la curva es el área entre la referencia y la curva de log10 de recuentos de enterobacterias resistentes a ciprofloxacina.

20 Resultados

Los granulados revestidos asociados a ciprofloxacina fueron capaces también de disminuir las concentraciones fecales residuales de ciprofloxacina en lechones. La disminución fue estadísticamente significativa. Los resultados comparativos de concentración de ciprofloxacina en heces se muestran en la Figura 13 y se resumen en la Tabla 6.

25 Tabla 6: Concentraciones de ciprofloxacina fecales: estadísticas descriptivas en log AUC individual D1-D9 por grupo (n1 = 6, n2 = 11, n3 = 12)

Variable de análisis: log AUC _{D1-D9}						
Grupo	N	Media	Mediana	SD	Mínimo	Máximo
Grupo 1 (placebo/placebo)	6	-0,24	0,00	0,59	-1,37	0,28
Grupo 2 (ciprofloxacina/placebo)	11	4,04	4,31	0,53	3,21	4,64
Grupo 3 (ciprofloxacina/granulados revestidos)	12	2,98	3,21	0,53	2,03	3,62

La diferencia de log AUC_{D1-D9} entre el Grupo 2 (ciprofloxacina/placebo) frente al Grupo 3 (ciprofloxacina/granulados revestidos) fue estadísticamente significativa mediante ensayo t de comparación (valor de $p < 0,0001$).

30 Hubo también diferencias significativas entre el Grupo 1 (placebo/placebo) frente al Grupo 2 (ciprofloxacina/placebo) (valor de $p < 0,0001$) y entre el Grupo 1 (placebo/placebo) frente al Grupo 3 (ciprofloxacina/Dav-132) (valor de $p < 0,001$).

La administración de granulados revestidos asociados a la administración de ciprofloxacina no dio lugar a un cambio significativo en las concentraciones en plasma de ciprofloxacina. Los resultados sobre la concentración de ciprofloxacina en plasma se muestran en la Figura 4 y se resumen en la Tabla 7.

35 Tabla 7: Concentraciones en plasma de ciprofloxacina: estadísticas descriptivas sobre log AUC individuales y log C_{max} por grupo (n2 = n3 = 12)

Variable de análisis: log AUC						
Grupo	N	Media	Mediana	SD	Mín	Máx
Grupo 2(ciprofloxacina/placebo)	12	6,82	6,79	0,61	5,68	7,88
Grupo 3 (ciprofloxacina/granulados revestidos)	12	6,54	6,46	0,62	5,50	7,52

Variable de análisis: log AUC						
Variable de análisis: log Cmax						
Grupo 2(ciprofloxacina/placebo)	12	5,48	5,44	0,71	4,18	6,64
Grupo 3 (ciprofloxacina/granulados revestidos)	12	5,27	5,13	0,83	4,12	6,93

5 Los resultados muestran que no hay una diferencia significativa entre estos dos grupos en log AUC (valor p del ensayo t =0,28) y en log Cmax (valor p de ensayo t =0,51). La administración de granulados revestidos junto con ciprofloxacina dio lugar a una disminución en la resistencia bacteriana debido a la concentración residual de ciprofloxacina en heces (véase la Figura 15).

Los recuentos de enterobacterias resistentes a ciprofloxacina en heces aumentan significativamente con el tratamiento de lechones con ciprofloxacina. Las formulaciones de carbón según la invención administradas con ciprofloxacina redujeron el surgimiento de la resistencia bacteriana significativamente, como se muestra en la Tabla 8.

10 El grupo testigo (placebo/placebo) no mostró surgimiento de resistencia.

Tabla 8: Recuentos de bacterias resistentes: estadísticas descriptivas de AUC individuales entre el día 1 y el día 6 para ciprofloxacina y ácido nalidíxico

Criterios	Ensayos t
	Grupo ciprofloxacina/granulados revestidos frente a ciprofloxacina/placebo
AUC _{ciproD1-D6}	0,0430
AUC _{nalD1-D6}	0,0478

Conclusiones

15 Los resultados mostraron que las formulaciones según la invención fueron:

- Bien toleradas por lechones
- Capaces de reducir significativamente la concentración de ciprofloxacina en las heces después de la administración durante un periodo de cinco días junto con ciprofloxacina oral
- Capaces de reducir significativamente el surgimiento de resistencia bacteriana a un tratamiento con antibióticos

20 - Capaces de no mostrar una interferencia con el procedimiento normal de absorción de ciprofloxacina.

Ejemplo 12: Cinéticas de adsorción *in vitro* de enzimas pancreáticas sobre carbón activado

25 Las características cinéticas de adsorción de Creon, una medicina que contiene enzimas pancreáticas, sobre carbón activado, se determinaron *in vitro* (Figura 16). El alcance de la adsorción de enzimas sobre carbón activado se valoró usando un ensayo de cuantificación de proteínas (método de Bradford). La capacidad del carbón activado para adsorber enzimas pancreáticas (1 mg/ml de Creon) se valoró en un tampón (tampón de fosfato de sodio 50 mM, NaCl 80 mM, ajustado a pH 7,5). Las proporciones respectivas de carbón activado y Creon fueron 9:1, 15:1 y 25:1. Las muestras se centrifugaron, la materia sobrenadante se filtró y la cantidad de proteína residual se cuantificó usando un ensayo de proteínas de Bradford. Se usaron una solución de 1 mg/ml de Creon y 3 mg/ml de suspensión de carbón activado, como testigos positivo y negativo, respectivamente. Como se puede observar en la Figura 16, la adsorción completa de enzimas se obtuvo en 2 horas con una relación 15:1 y en 1 hora con una relación 25:1.

30

REIVINDICACIONES

1. Una composición, que comprende carbón activado mezclado con carragenano, preferentemente en la forma de un granulado.
2. La composición según la reivindicación 1, en la que el carragenano es un kappa-carragenano.
- 5 3. La composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que la cantidad de carragenano está comprendida entre 5% y 25%, más preferentemente entre 10% y 20%, por peso de la composición.
4. Una formulación, que comprende
 - un núcleo que contiene una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y
 - una capa de un revestimiento externo formada alrededor del núcleo de forma que el carbón activado es liberado desde la formulación en una parte deseada del intestino, en particular la parte inferior del intestino.
- 10 5. Una formulación según la reivindicación 4, en la que el revestimiento externo es un polímero enterosoluble dependiente del pH como acetato-trimelitato de celulosa (CAT), acetato-ftalato de celulosa (CAP), copolímeros aniónicos basados en acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMCP), acetato-succinato de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMCAS), copolímeros de ácido metacrílico y acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico y acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (relación 1:1), copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (relación 1:2), poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP) o resinas de goma laca.
- 15 6. La formulación según la reivindicación 5 ó 6, en la que el polímero se disuelve a un pH igual a 6,0 y por encima, en particular en la que el polímero dependiente del pH se selecciona entre el grupo que consiste en
 - 20 - goma laca
 - acetato-succinato de hidroxipropilmetil-celulosa
 - ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa
 - copolímeros aniónicos basados en acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico y
 - copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (relación 1:2).
- 25 7. Una formulación según la reivindicación 4, en la que el revestimiento externo es una mezcla de metacrilato de copolímero metacrilato de metilo y ácido metacrílico y de ácido metacrílico y acrilato de etilo, en una relación comprendida entre 99:1 y 80:20.
8. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en la que se proporciona un revestimiento adicional entre el núcleo y la capa externa dependiente del pH, siendo seleccionado en particular dicho revestimiento adicional entre el grupo que consiste en
 - 30 - polímeros dependientes del pH, en particular polímeros de tipo goma laca, copolímeros aniónicos basados en acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico y acrilato de etilo, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMCP), acetato-succinato de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMCAS),
 - polímeros solubles en agua independientes del pH, como PVP o polímeros de celulosa de peso molecular elevado como hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC) o hidroxipropilmetil-celulosa (HPC),
 - 35 - polímeros insolubles independientes del pH como polímeros de etil-celulosa o copolímeros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, y
 - mezclas de polímero dependiente del pH y un polímero independiente del pH insoluble en agua como etil-celulosa o copolímero acrilato de etilo y metacrilato de metilo (NE30D).
- 40 9. La formulación según la reivindicación 8, en la que la capa de polímero que se disuelve de una manera independiente del pH comprende al menos un derivado de celulosa seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxipropil-celulosa o etil-celulosa o se prepara a partir de una mezcla 1:9 a 9:1, preferentemente 2:8 a 3:7 de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo y copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo.
- 45 10. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, para ser usada en un método para eliminar o reducir los efectos secundarios en el intestino, en particular, en el colon, de agentes farmacéuticos que son administrados como un tratamiento para un trastorno, pero que tienen efectos secundarios cuando los mismos, o un metabolito o derivado de los mismos, alcanzan el íleon posterior, el ciego o el colon.
11. La formulación según la reivindicación 10, para ser usada en un método para eliminar o reducir los efectos

adversos asociados a antibióticos de agentes antibióticos, en particular para eliminar o reducir el surgimiento de la resistencia a antibióticos o para eliminar o reducir la diarrea.

12. La formulación según la reivindicación 11, en la que dicho antibiótico y dicha formulación son administrados simultáneamente por vía oral.

5 13. La formulación según la reivindicación 10, en la que dicho agente farmacéutico se selecciona entre el grupo que consiste en agentes antineoplásicos, por ejemplo, inhibidores topoisomerasa I como irinotecán, compuestos antiinflamatorios o inhibidor de interleucina-1 como diacereína, pancrelipasa, inhibidor selectivo de fosfodiesterasa-4 usado en el tratamiento de la enfermedad de obstrucción pulmonar crónica (COPD) como rofumilast o cilomilast y compuestos que tienen actividades antiinflamatorias y antimicóticas como colchicinas, irinotecán o un metabolito de los mismos, en particular SN-38.

10

14. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9,

- para ser usada en un método para eliminar los efectos de toxinas bacterianas o fúngicas como micotoxinas, endotoxinas o enterotoxinas o las producidas por *Crostitidium difficile* en el intestino antes de que alcancen el colon;

15 - para ser usada en un método para tratar una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedad renal crónica (CKD), enfermedades de inflamación intestinal (IBDs), en particular colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn y encefalopatía hepática;

20 - para ser usada en un método para eliminar o reducir las cantidades de AGEs, fenoles (por ejemplo, sulfato de p-cresilo), indoles (por ejemplo, sulfato de indoxilo), óxido nítrico, radicales de oxígeno, prostaglandinas, leucotrienos, histamina, proteasas, metalo-proteinasas de matriz o compuestos nitrogenosos, particularmente amoniaco, en la parte inferior del intestino.

15. Uso de una formulación según las reivindicaciones 4 a 9, para reducir las flatulencias, el olor de las heces, la halitosis o la intolerancia a alimentos, en particular en una mascota o en un animal de granja.

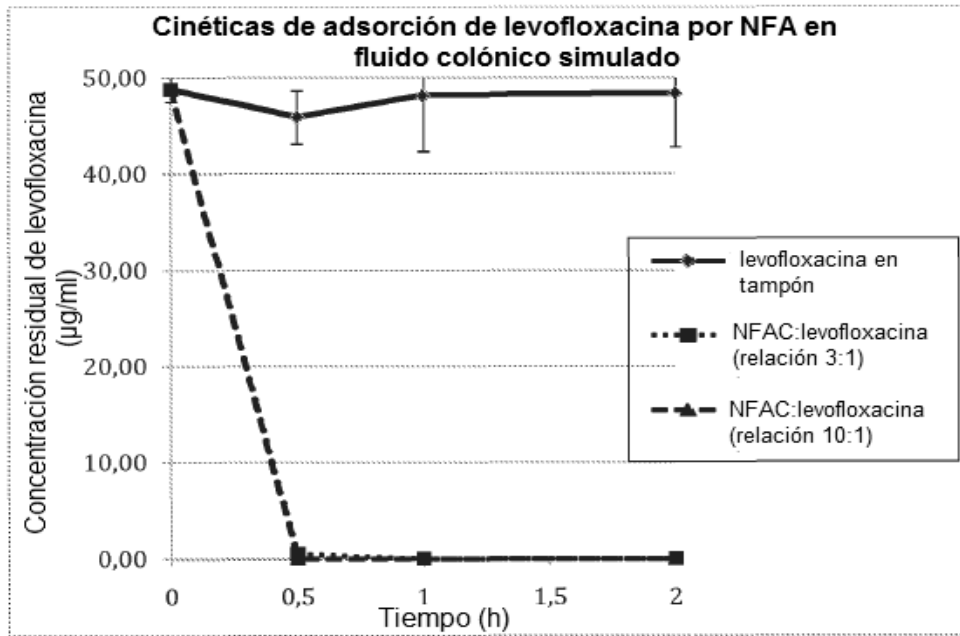


Figura 1

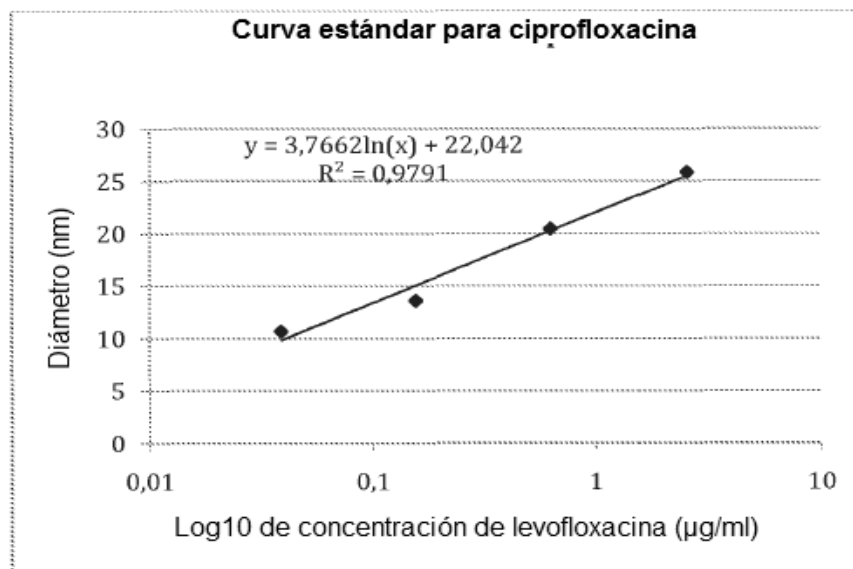


Figura 2

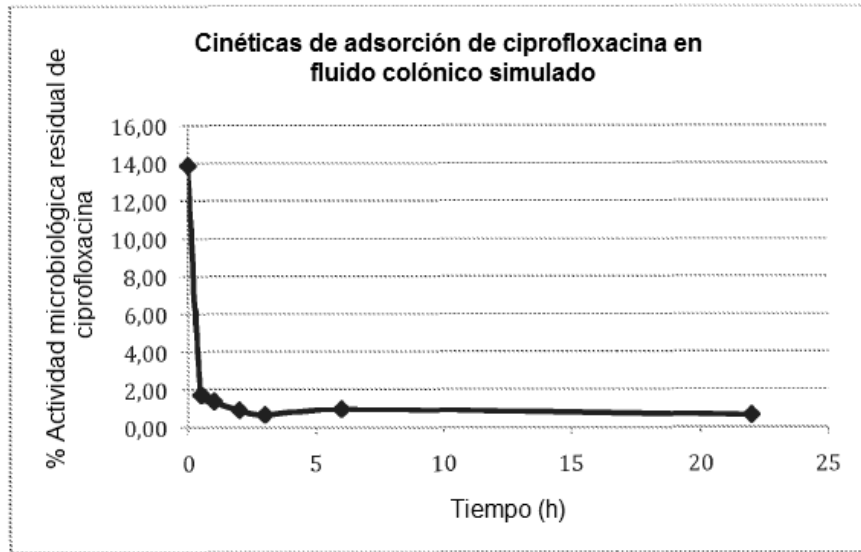


Figura 3

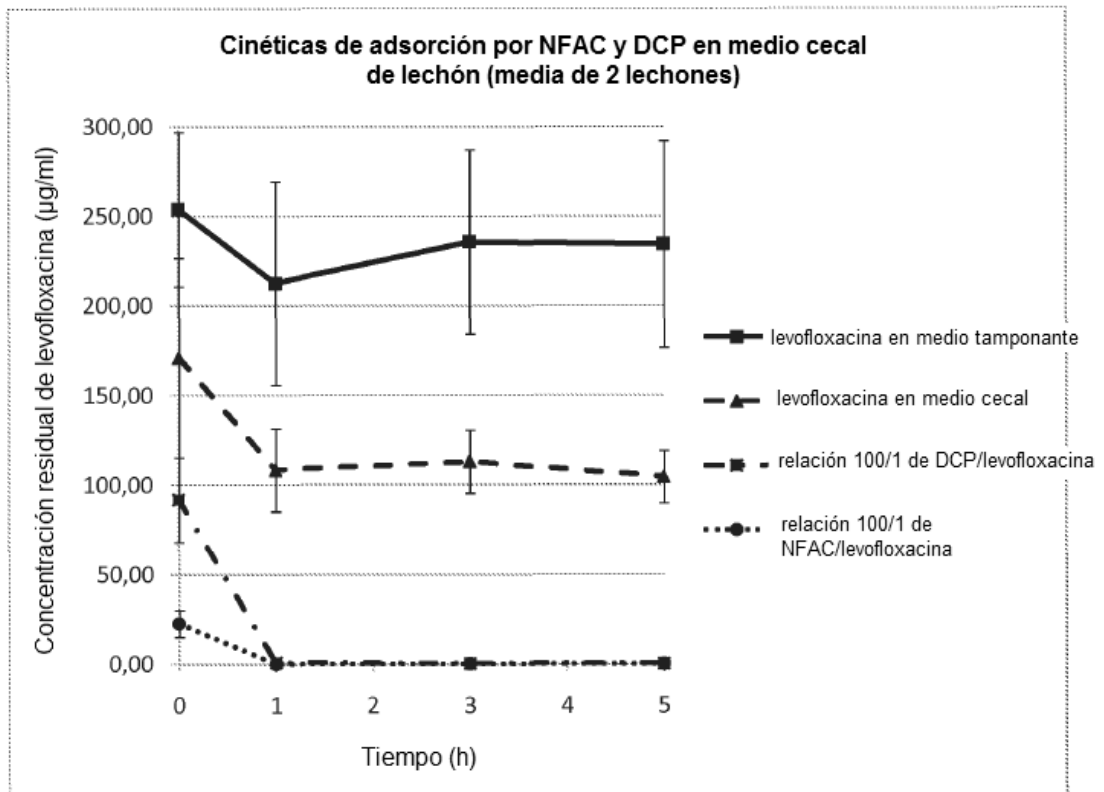


Figura 4

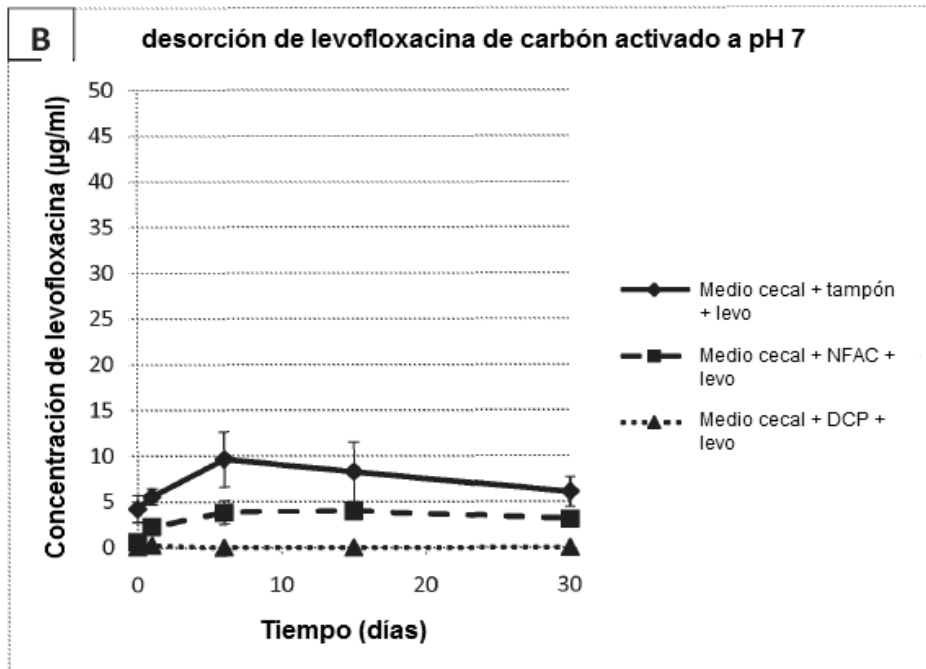
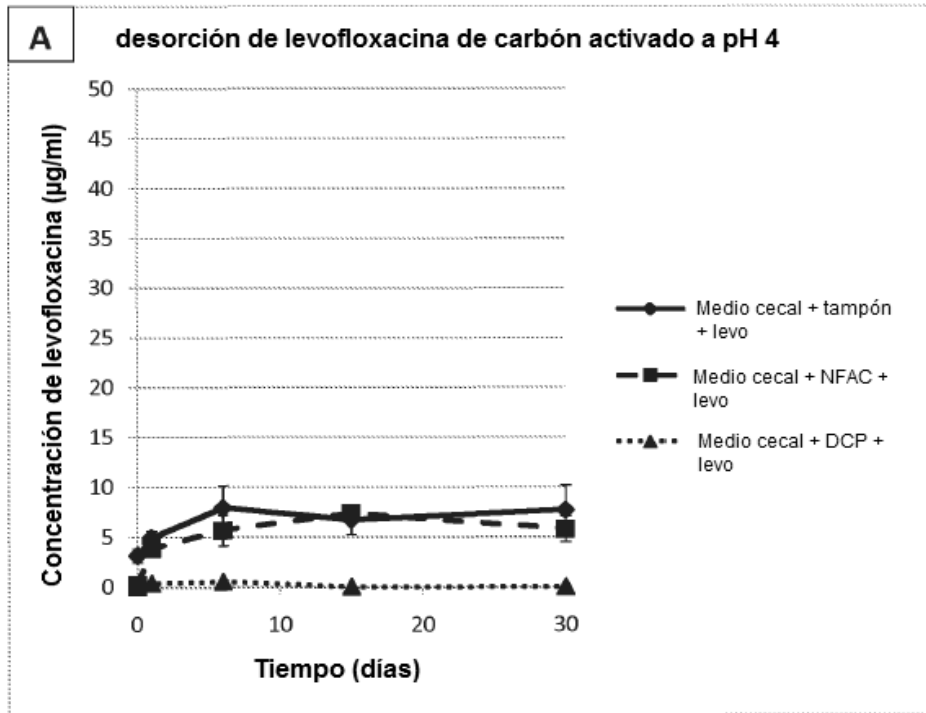


Figura 5

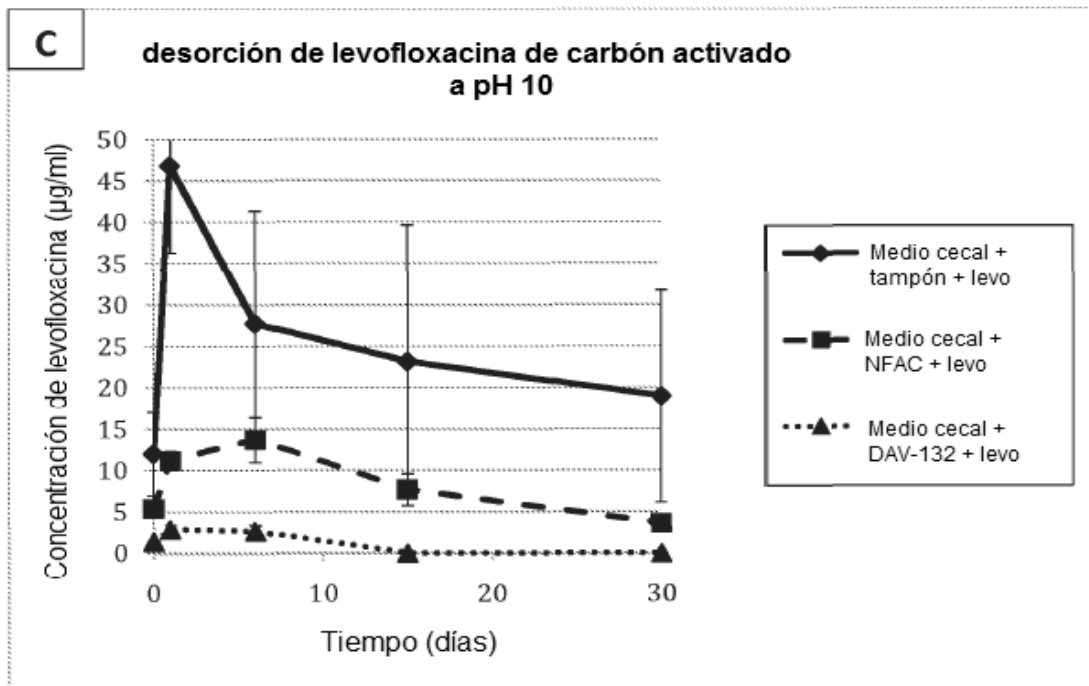


Figura 5 (cont.)

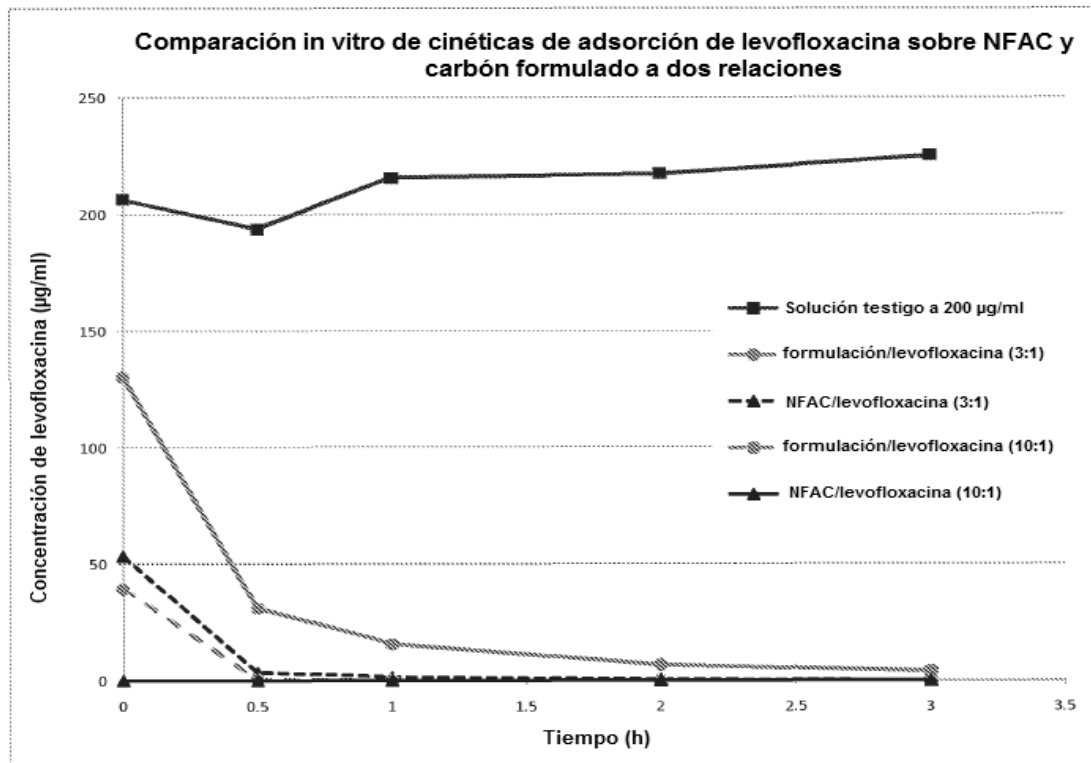


Figura 6

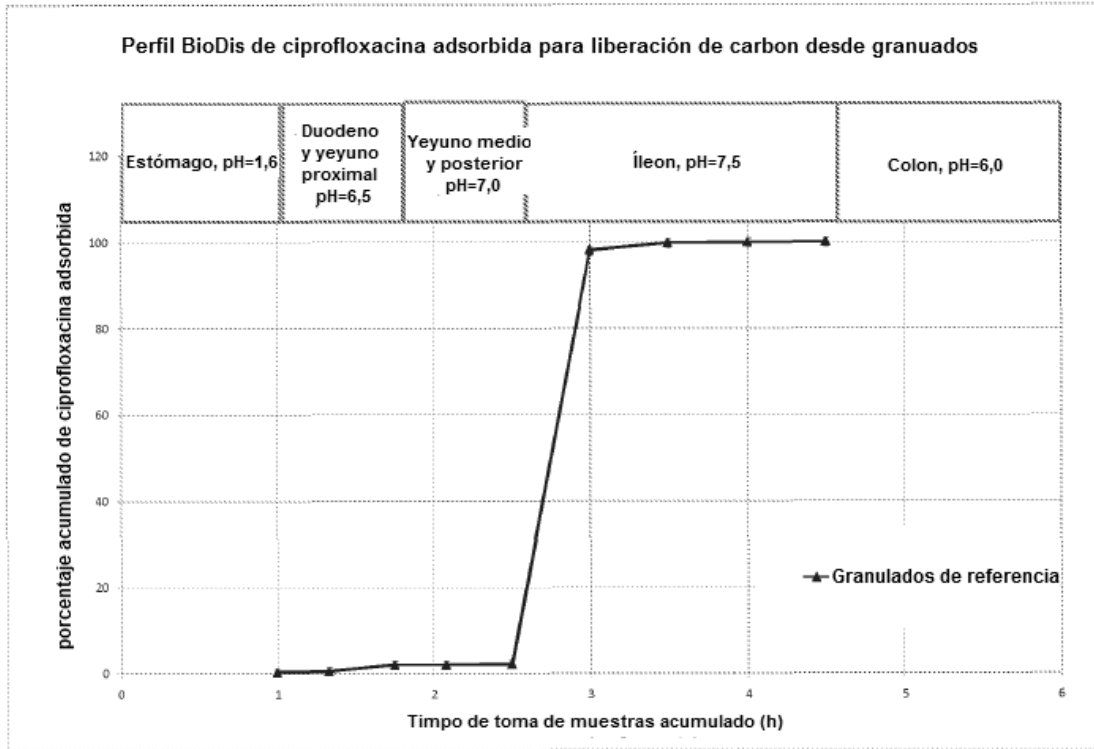


Figura 7

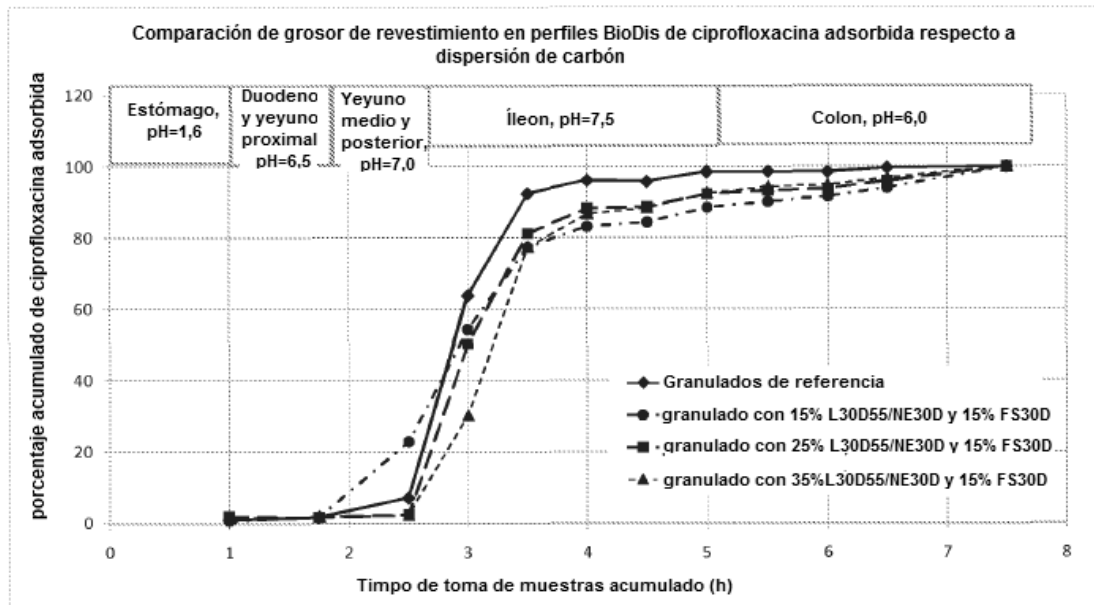


Figura 8

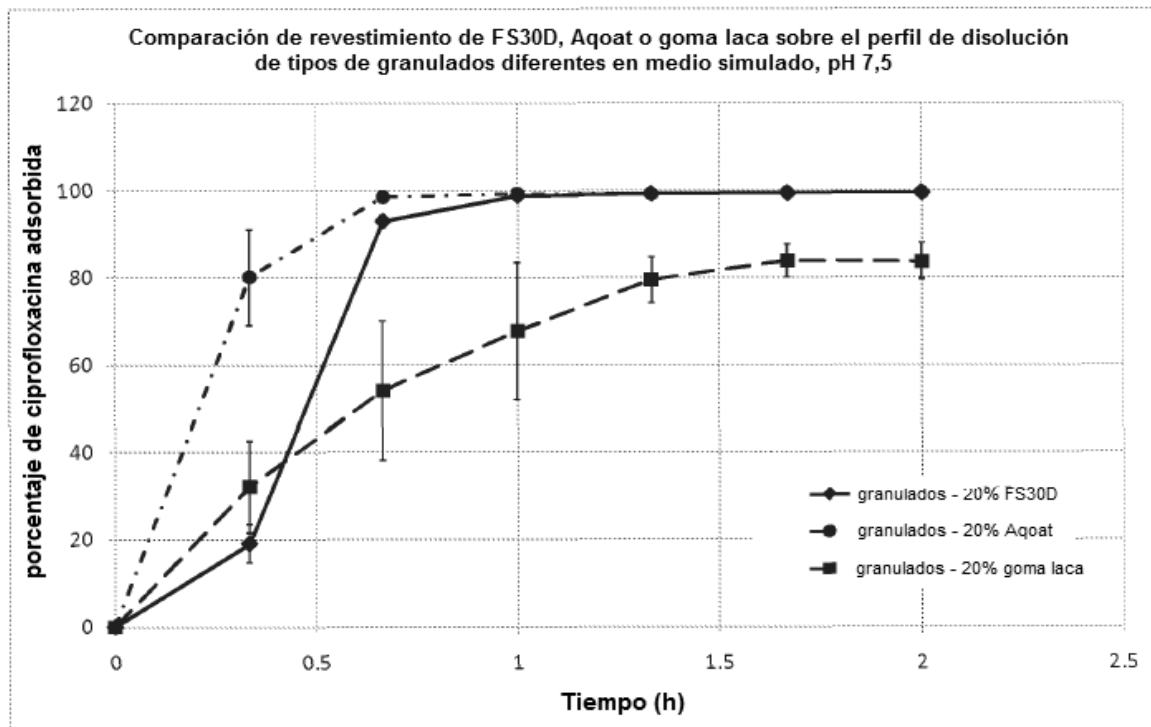


Figura 9

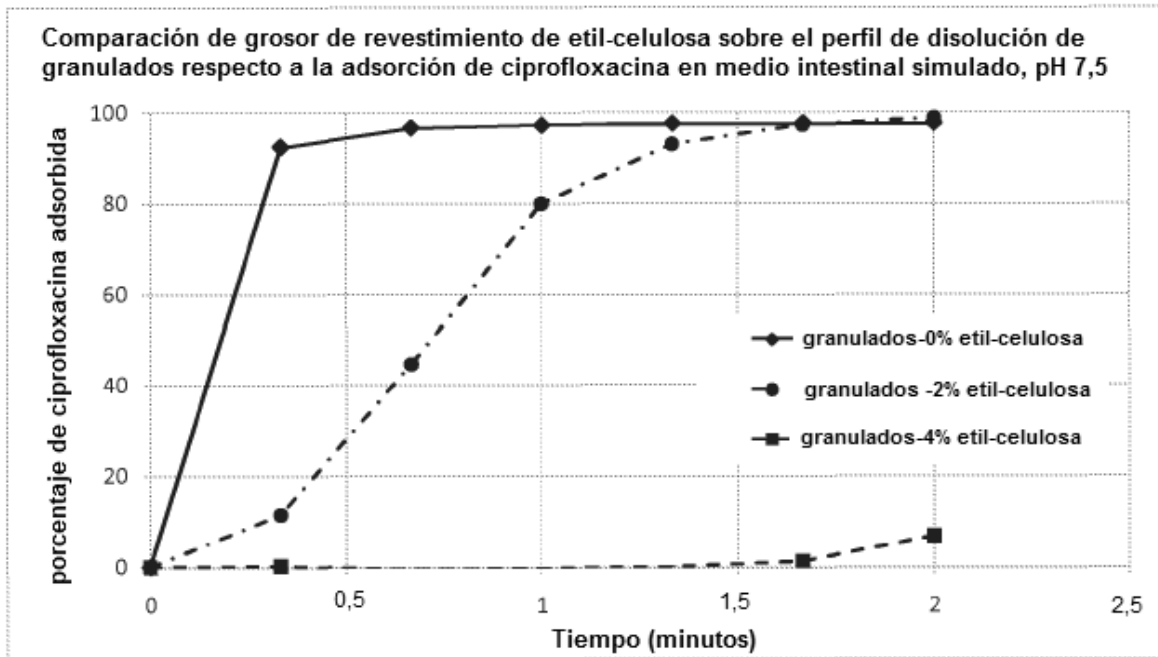


Figura 10

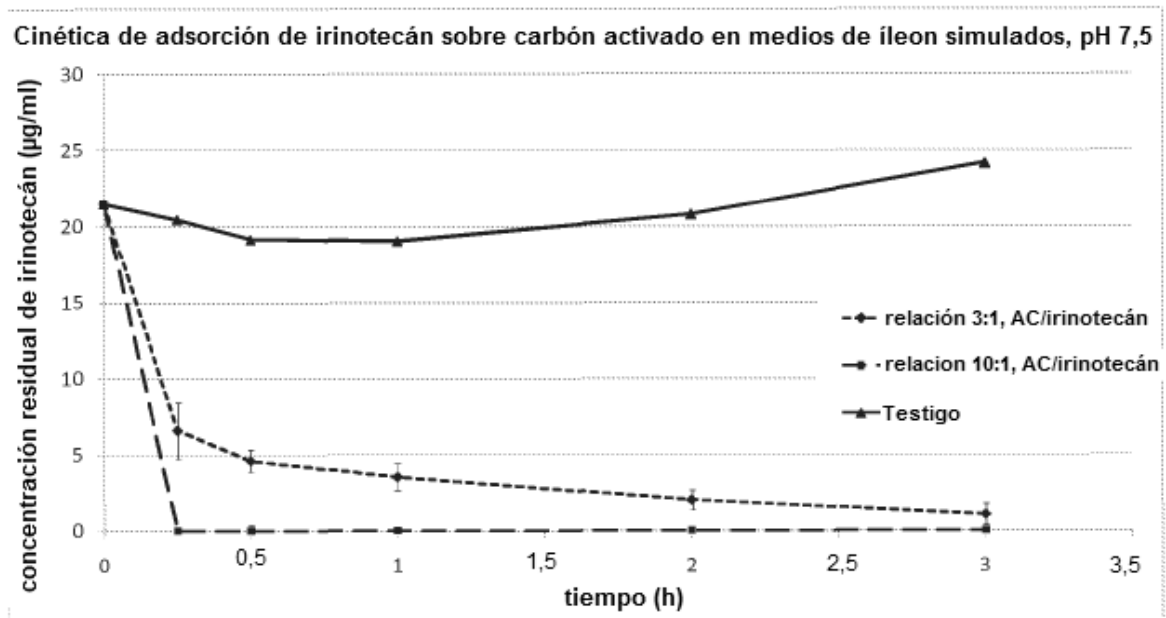


Figura 11A

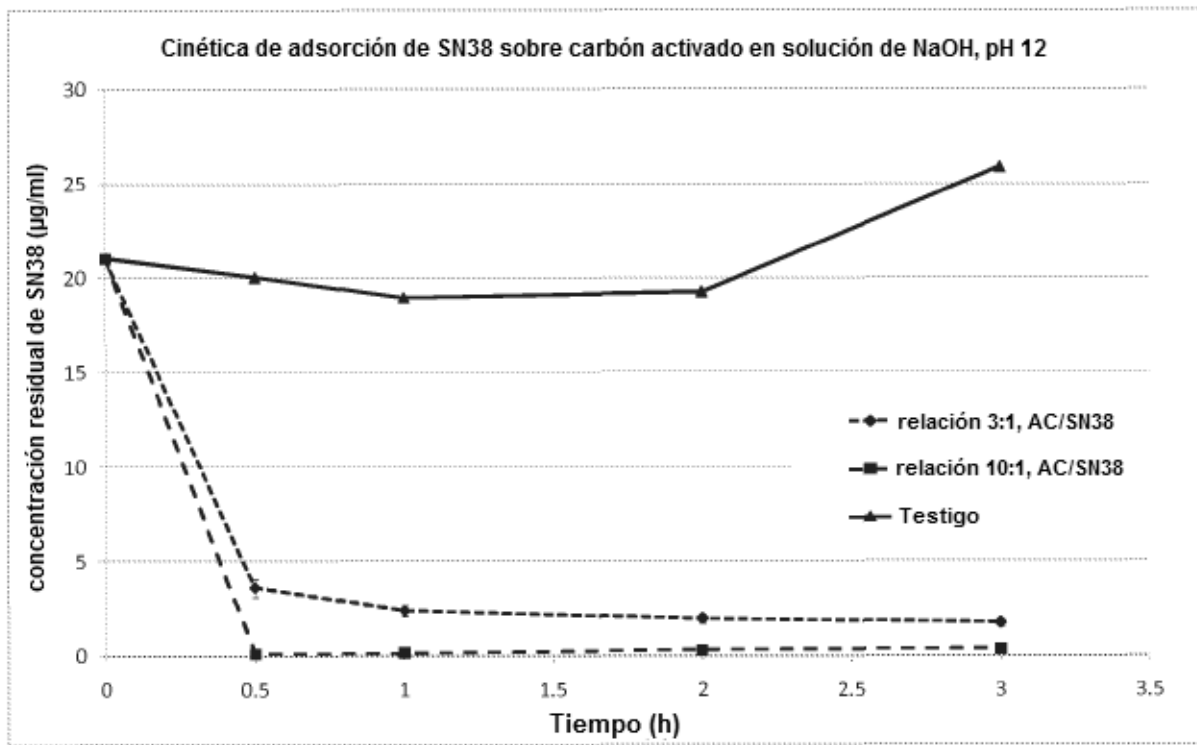


Figura 11B

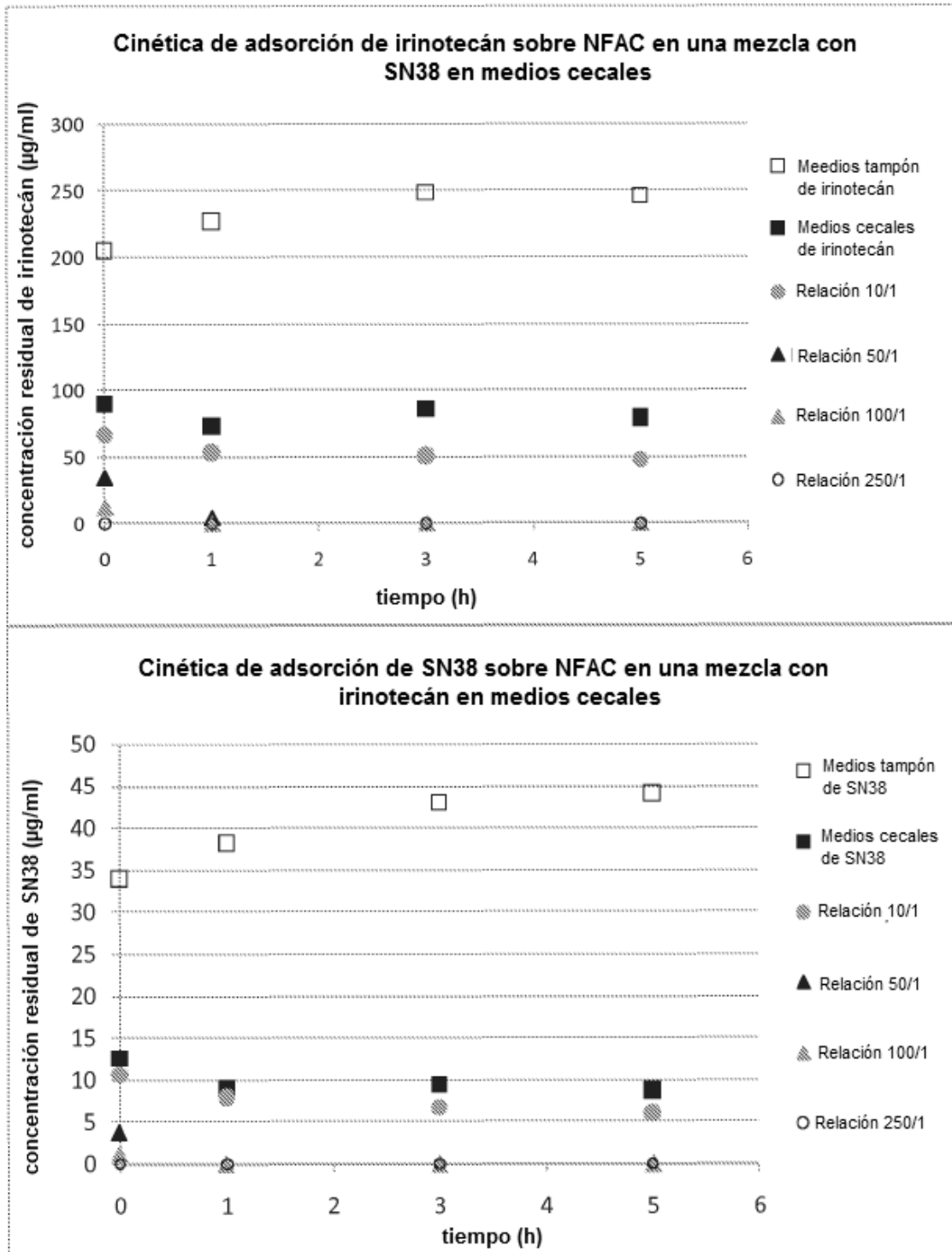


Figura 11C

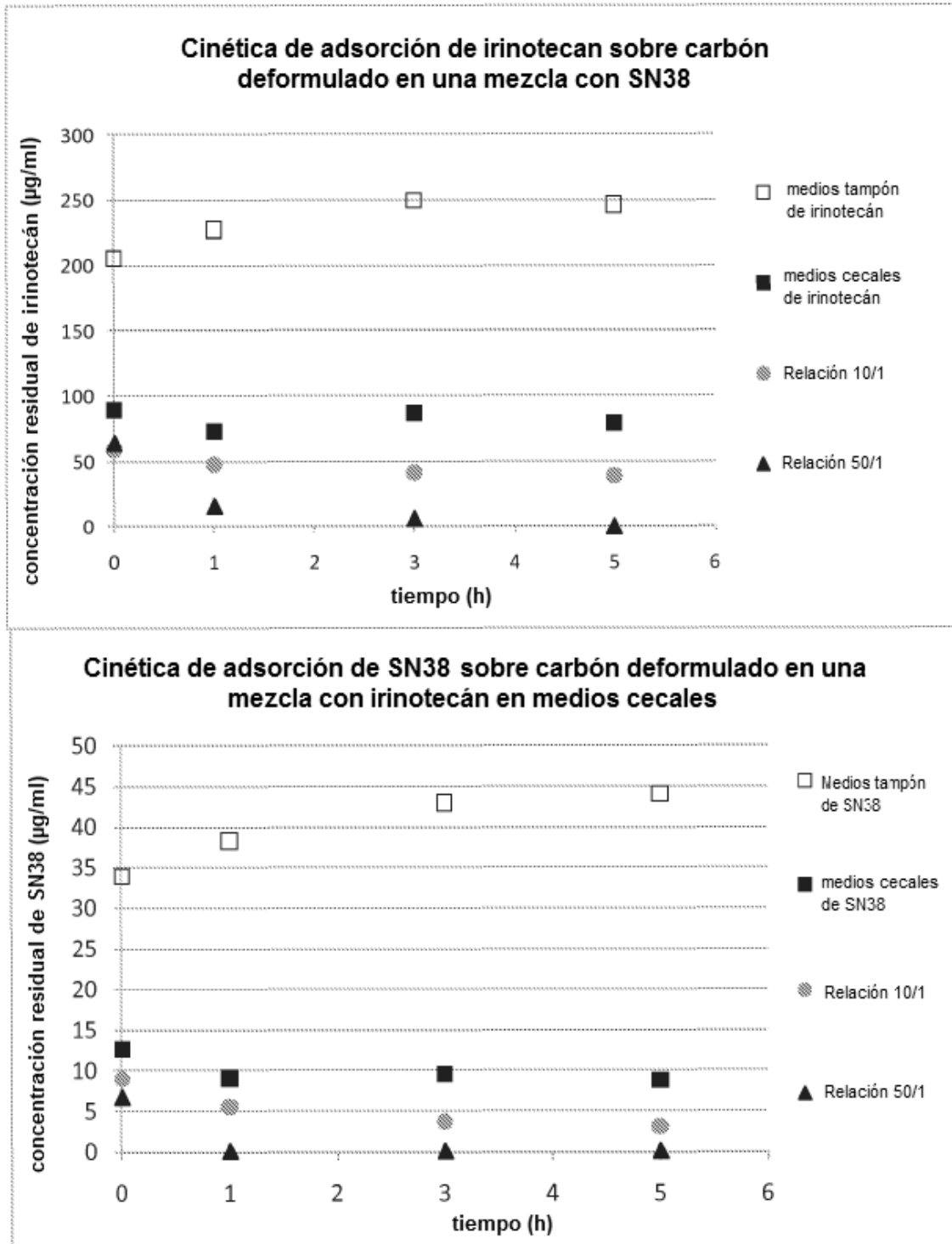


Figura 11D

Grupo 1 (n=6)		Grupo 2 (n=12)		Grupo 3 (n=12)	
Placebo	Placebo	Ciprofloxacina 1,5 mg/kg/día	Placebo	Ciprofloxacina 1,5 mg/kg/día	Gránulos revestidos: 800 mg/día (eq. 450 mg/día NFAC)

Protocolo

Tiempo	D-21 to D-4	D-3	D-2	D-1	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8 a D15
Tratamiento	Aclimatación				Ciprofloxacina+gránulos revestidos						Gránulos revestidos	Seguimiento
Caras para recuento	D-21, D-14, D-7	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓ (D8, D9, D10, D12, D15)
Caras para bioensayo					✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Toma de muestras (PK)					0, 1, 2, 3, 4, 6, 8h				0, 1, 2, 4, 6, 12h			

Figura 12

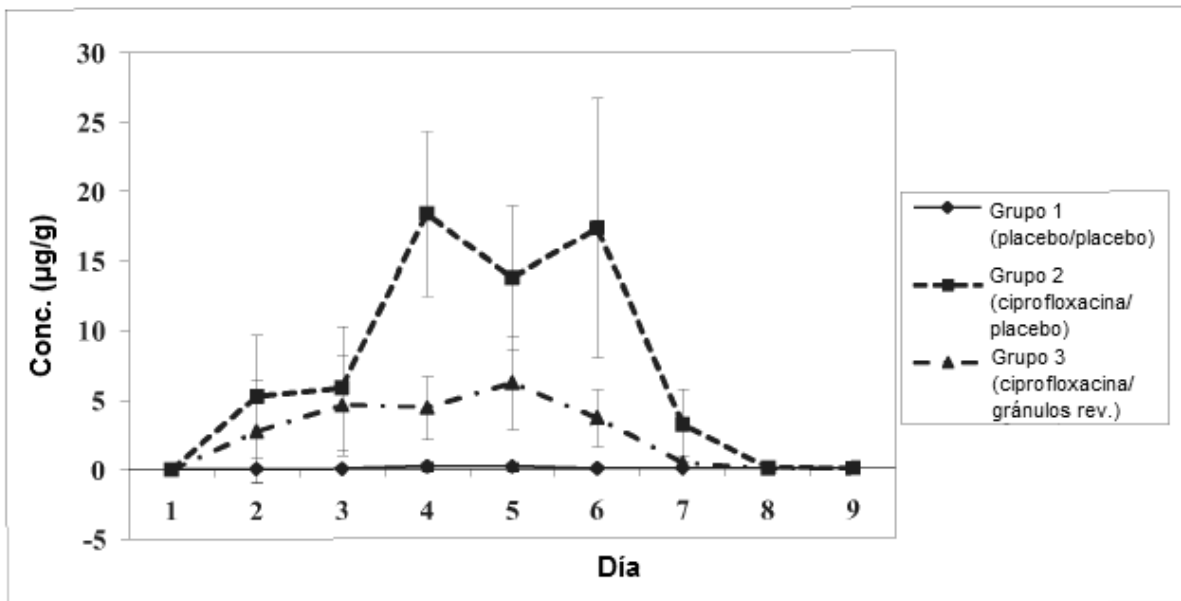


Figura 13

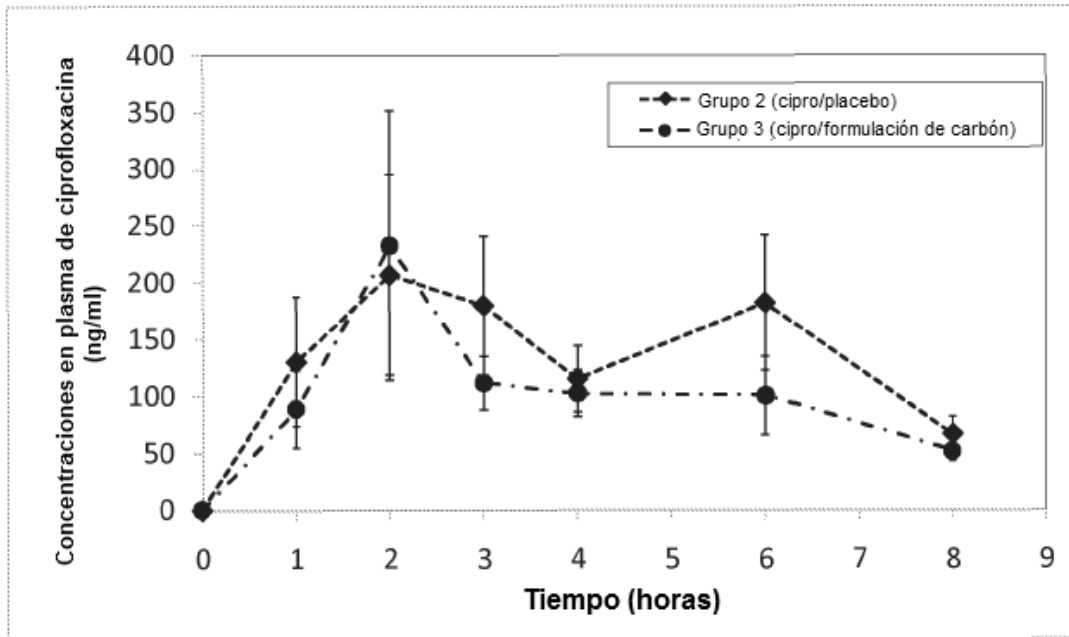


Figura 14

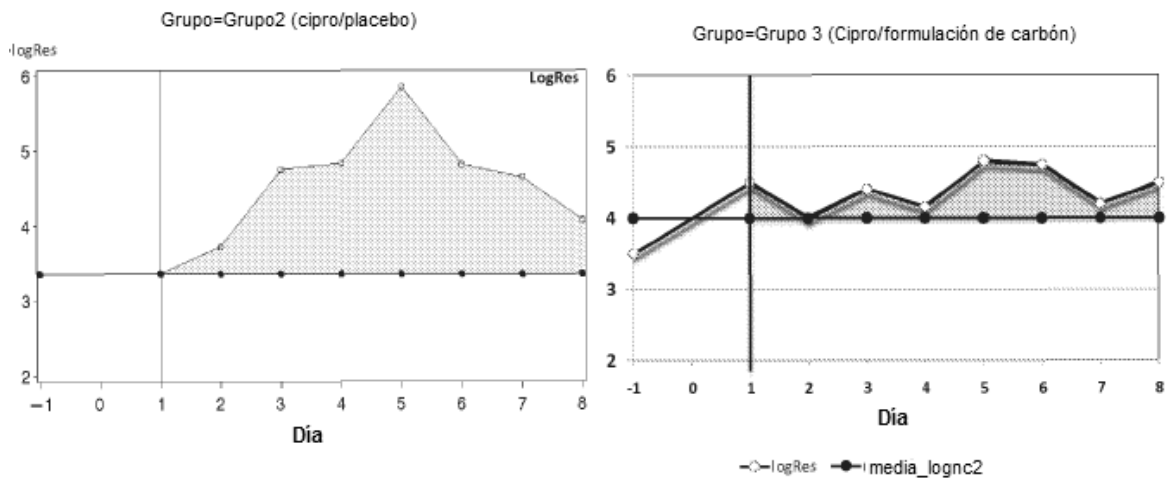


Figura 15

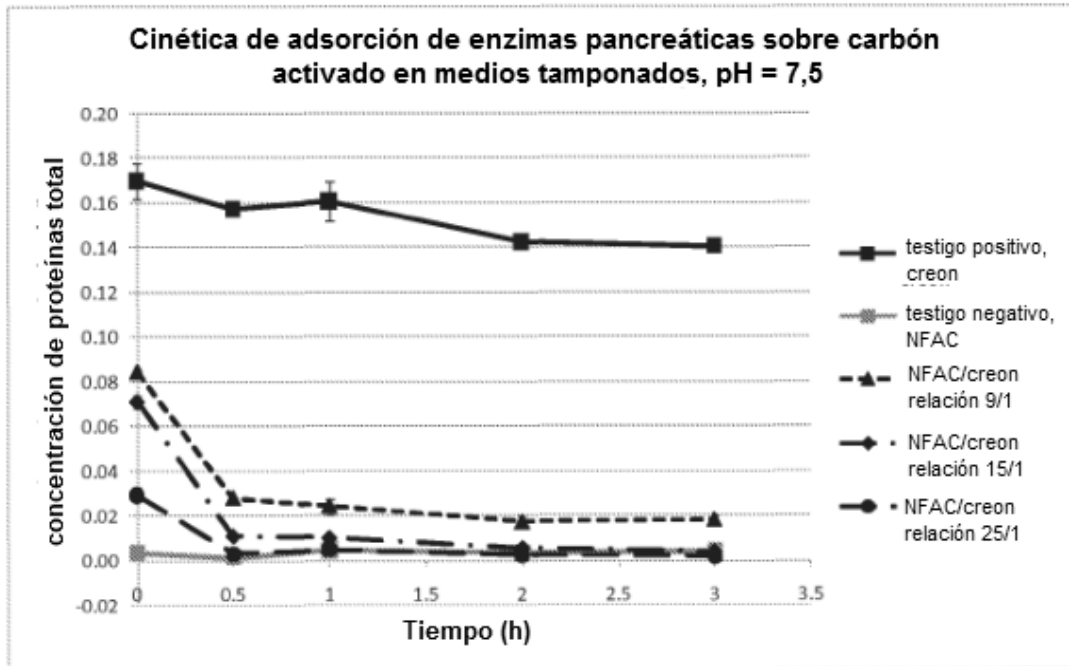


Figura 16