

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 058**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/722 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61K 33/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2010** **PCT/FR2010/051976**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2011** **WO11036400**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2010** **E 10769012 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017** **EP 2480211**

54 Título: **Forma farmacéutica capaz de adsorber de forma específica las moléculas no deseadas presentes en el aparato digestivo**

30 Prioridad:

23.09.2009 FR 0956542

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

27.03.2018

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS) (100.0%)
3, rue Michel Ange
75794 Paris Cedex 16, FR**

72 Inventor/es:

**FATTAL, ELIAS;
TSAPIS, NICOLAS y
REYNAUD, FRANCELINE**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 661 058 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

Forma farmacéutica capaz de adsorber de forma específica las moléculas no deseadas presentes en el aparato digestivo

5

Campo técnico

[0001] La presente invención se refiere a una forma farmacéutica que comprende unas partículas capaces de adsorber, de forma específica, las moléculas no deseadas presentes en el aparato digestivo, su procedimiento de preparación y su uso principalmente para la fabricación de un medicamento destinado a la prevención o el tratamiento de los efectos no deseados unidos a un desequilibrio de la flora intestinal y/o cólica que puede resultar de, por ejemplo, una antibioticoterapia.

10

[0002] En la descripción siguiente, las referencias entre corchetes ([]) remiten a la lista de referencias presentadas al final del texto.

15

Estado de la técnica

[0003] La administración oral de medicamentos presenta un interés en relación con otras vías de administración como por ejemplo la vía parenteral. La administración por vía parenteral es en general dolorosa y puede implicar complicaciones. Además, esta vía de administración requiere un material adaptado, personal cualificado y unas condiciones de asepsia que impidan cualquier aporte exógeno de microorganismos (bacterias, parásitos, etc.)

20

[0004] Según la naturaleza del principio activo, una administración por vía oral puede resultar ventajosa. Esto permite que los principios activos atraviesen el estómago tras ser absorbidos a nivel del intestino delgado para difundir en el conjunto del organismo y tratar el foco infeccioso para el cual han sido administrados. Este es el caso, por ejemplo, de los antibióticos.

25

[0005] Sin embargo, una fracción de los antibióticos ingeridos (cuya importancia varía en función de las características propias de cada tipo de antibiótico) no se absorbe y sigue su progresión hasta el colon antes de ser eliminada en las heces. A estos antibióticos residuales se les une, a nivel del intestino delgado, una fracción de antibióticos absorbidos pero que son reexcretados en el aparato digestivo mediante la eliminación biliar.

30

[0006] Esta fracción tiene una importancia variable dependiendo del metabolismo y de las vías de eliminación de cada antibiótico. Por último, para determinados antibióticos, una fracción de la dosis absorbida es eliminada directamente por la mucosa intestinal en la luz del aparato digestivo. De esta forma, si los antibióticos se han administrado por vía oral o por vía parenteral, una fracción residual activa se encuentra generalmente a nivel del tubo digestivo, en particular del colon. Esto es cierto, en diversos niveles, para la gran mayoría de las familias de antibióticos usados en terapéutica, la única excepción destacable es la familia de los aminoglucósidos para los cuales la excreción intestinal es insignificante. Para el resto de antibióticos, la excreción intestinal de una actividad antibiótica residual tendrá diferentes consecuencias todas nocivas. De hecho, existe a nivel del colon un ecosistema bacteriano complejo (varios centenares de especies bacterianas diferentes) y muy denso (más de 10 millones de bacterias por gramo de contenido cólico) que se verá afectado por la llegada de residuos activos de antibióticos.

35

40

45

[0007] La primera consecuencia de la llegada de los residuos activos de antibióticos es que las numerosas bacterias que habitan el colon van a sufrir la acción del antibiótico. La gran mayoría de estas bacterias es sensible al antibiótico y la acción de este último da lugar a:

- 50 - un desequilibrio de la flora que sería la causa principal de las diarreas comunes que se dan a veces tras la toma de antibióticos [1]. Estas diarreas, por norma general, no son graves y cesan rápidamente ya sea espontáneamente o bien con la suspensión del tratamiento. Sin embargo, son desagradables para los pacientes y aumentan el malestar de la enfermedad de base para la cual se ha prescrito el antibiótico. Se han aconsejado preparaciones farmacéuticas a base de flora de sustitución, ver la ingesta de yogurts, para combatir los desequilibrios de la flora
- 55 cólica después de la antibioticoterapia. A pesar de ello, ninguna de estas actitudes ha demostrado su eficacia de forma realmente convincente;
- una alteración de las funciones de resistencia a la colonización por bacterias exógenas (o "efecto barrera") con posibilidades de riesgo aumentado de infección, por ejemplo, intoxicación alimentaria por salmonella [2].

[0008] La segunda consecuencia de la llegada de una actividad antibiótica residual sobre la flora cólica es la selección de microorganismos resistentes al antibiótico. Estos microorganismos pueden ser de varios tipos:

- puede tratarse primero de unas bacterias patógenas como por ejemplo, *Clostridium difficile*, una especie capaz de secretar toxinas causantes de colitis temibles denominadas pseudomembranosas [3];
- puede tratarse también de microorganismos relativamente poco patógenos pero cuya multiplicación puede llevar a una infección por proximidad (Candidiasis vaginal o cistitis por *Escherichia Coli* resistente);
- por último puede tratarse de bacterias resistentes comensales no patógenos pero cuya multiplicación y eliminación fecal va a aumentar la diseminación en el medio ambiente. No obstante, estas bacterias comensales resistentes pueden constituir una fuente importante de mecanismos de resistencias para unas especies patógenas. Este riesgo se considera actualmente como importante debido al carácter inquietante de la evolución hacia la multiresistencia de varias especies patógenas para el hombre.

[0009] Debido por lo menos a todas estas razones, sigue existiendo la necesidad de disponer de un medio para adsorber y/o inactivar las moléculas residuales no deseadas que llegan al aparato digestivo.

[0010] La ingesta (voluntaria y/o accidental) de sustancias medicamentosas o de uso doméstico, puede constituir otra causa en la que se busca la adsorción y/o la inactivación de las moléculas no deseadas. En Francia, cada año se contabilizan más de 130 000 casos de intoxicación accidental y voluntaria, por sustancias medicamentosas o de uso doméstico. El 10% de estos casos son mortales. Habitualmente, los pacientes son llevados a los servicios de urgencias y sometidos a diferentes tratamientos. Aunque algunas sustancias tóxicas tienen unos antídotos específicos, éstos son escasos, con frecuencia su eficacia no ha sido probada y su conservación es difícil. Cabe destacar que solamente el 10% de las intoxicaciones pueden ser tratadas en los hospitales. En la mayoría de los casos, los clínicos sólo disponen de soluciones dirigidas a limitar la intoxicación y asegurar la supervivencia del paciente: provocación del vómito, lavado gástrico, uso de carbón activado, de Terre de Foulon y tratamiento sintomático. Estos tratamientos son a menudo pesados, costosos y no están exentos de riesgos. En estos casos, se hace necesario disponer de un medio que permita el tratamiento urgente de las intoxicaciones por vía oral. En el caso de las intoxicaciones orales, los tratamientos usados en la actualidad para evitar el paso de los tóxicos a la sangre recurren bien al lavado gástrico (que está prohibido en el caso de los productos corrosivos y que presentan unos riesgos en el plano respiratorio), bien al carbón activado (cuya eficacia no ha sido totalmente demostrada y que, por esta razón, se utiliza de forma variable dependiendo de los hospitales).

[0011] Por otra parte, los residuos de medicamentos, cuando no han sido completamente degradados en el organismo, se excretan en las heces y la orina en su forma inicial o en forma de uno o de varios metabolitos. Actualmente, se considera que el impacto medioambiental de los medicamentos expulsados de este modo en el ecosistema será elevado.

[0012] Se han propuesto unas formas farmacéuticas basadas en la liberación de enzimas capaces de degradar unos antibióticos a nivel del colon, para reducir la presencia de moléculas no deseadas en el aparato digestivo y/o su expulsión en el ecosistema. Sin embargo, estas formas farmacéuticas no presentan todavía la estabilidad buscada a lo largo del aparato digestivo lo que puede implicar la liberación prematura del principio activo.

[0013] Asimismo se han desarrollado otras formas farmacéuticas que permiten una liberación de adsorbentes del tipo carbón, bentonita, etc. a nivel del colon. El mayor inconveniente de este tipo de sistema reside en la falta de especificidad de la adsorción en relación con las moléculas adsorbidas.

[0014] Se trate de sustancias tóxicas, de residuos medicamentosos o sus metabolitos, de antibióticos residuales capaces de modificar la flora cólica y de conllevar el surgimiento de resistencias, existe una necesidad real de desarrollar una forma farmacéutica para eliminar las moléculas no deseadas a nivel del aparato digestivo por adsorción, paliando los defectos, inconvenientes y obstáculos de la técnica anterior.

[0015] En particular, existe una necesidad real de desarrollar una forma farmacéutica que sea al mismo tiempo fácil de preparar, fácilmente reproducible y extrapolable a una escala mayor, que permita adsorber, de forma específica, las moléculas no deseadas presentes en el aparato digestivo, principalmente en el intestino delgado y/o el colon.

[0016] El documento Journal of colloid and interface science 330 (2009), páginas 29-37, describe unas nanopartículas magnéticas de óxido de hierro recubiertas de chitosán y modificados por ácido cetoglutárico, destinadas a atrapar los Cu²⁺ de las aguas usadas. El documento WO 2006/122835 A1 describe unos sistemas de

liberación que comprenden unas partículas capaces de adsorber unos residuos medicamentosos no deseados en el aparato digestivo, dichas partículas que comprenden unos adsorbentes encapsulados en unas esferas de pectina.

Descripción de la invención

5

[0017] La presente invención tiene precisamente como objetivo responder a esta necesidad proporcionando unas formas farmacéuticas que comprenden unas partículas capaces de adsorber, de forma específica, las moléculas no deseadas presentes en el aparato digestivo, dichas partículas que comprenden un polímero catiónico asociado por lo menos a un ion metálico.

10

[0018] Se trata de una forma farmacéutica que comprende unas partículas capaces de adsorber, de forma específica, unas moléculas no deseadas presentes en el aparato digestivo, dichas partículas que comprenden (i) un polímero catiónico que es el chitosán asociado a (ii) por lo menos un ion metálico seleccionado de entre el grupo que comprende, el cobre, el zinc o su mezcla dicho polímero catiónico y dicho por lo menos un ion metálico que forma un complejo.

15

[0019] Los componentes del aparato digestivo se pueden clasificar esencialmente en tres partes: el esófago, el estómago y los intestinos. Los intestinos comprenden a su vez el intestino delgado, el intestino grueso o colon y el recto. Las formas farmacéuticas según la invención se pueden usar para la adsorción de moléculas no deseadas presentes a nivel de todos los componentes del aparato digestivo.

20

[0020] En una forma de realización particular, la invención se refiere a las formas farmacéuticas que comprenden unas partículas capaces de adsorber, de forma específica, las moléculas no deseadas presentes en los intestinos, más particularmente en el intestino delgado y/o el colon.

25

[0021] En el sentido de la invención, por "moléculas no deseadas", se entiende las moléculas no deseadas para el organismo y/o para el ecosistema localizadas en el aparato digestivo, por ejemplo en los intestinos principalmente en el intestino delgado y/o el colon. A este respecto se pueden citar como moléculas no deseadas, de forma no limitante:

30

- las sustancias tóxicas de uso doméstico como, por ejemplo, los detergentes, las sustancias que forman parte de la composición de los pesticidas del hogar, la lejía, los quitamanchas, los antioxidantes (tipo Rubigine), los desincrustantes;

35

- los residuos medicamentosos o los metabolitos de los medicamentos que son ingeridos de forma voluntaria y/o accidental;

- los residuos medicamentosos o los metabolitos de los medicamentos más empleados en la medicina humana o veterinaria y que se encuentran en el agua, como por ejemplo los que citan en el informe de la Academia de Farmacia [5];

40

- los antibióticos residuales, como por ejemplo los betalactámicos, las quinolonas principalmente las fluoroquinolonas, los aminoglucósidos, los macrólidos, las sulfamidas, los antituberculosos, las tetraciclinas.

[0022] Las formas farmacéuticas según la invención comprenden partículas que son capaces de adsorber, de forma específica, las moléculas no deseadas que se encuentran en el aparato digestivo, por ejemplo en los intestinos principalmente en el intestino delgado y/o el colon. En el marco de la invención, el término "específico" significa que la adsorción se hace de forma específica en relación con un tipo de molécula determinada. En otros términos, las formas farmacéuticas según la invención son capaces de distinguir las moléculas no deseadas para adsorber otras moléculas presentes en el aparato digestivo, ventajosamente en los intestinos y en particular en el intestino delgado y/o el colon.

45

[0023] Tal como se indica, las formas farmacéuticas según la invención comprenden unas partículas capaces de adsorber, de forma específica, las moléculas no deseadas que se encuentran en el tubo digestivo. Estas partículas comprenden un polímero catiónico asociado por lo menos a un ion metálico.

50

[0024] El polímero catiónico se puede seleccionar, por ejemplo, de entre el grupo que comprende las polietileniminas, las polilisinas, las poliargininas y los polisacáridos catiónicos.

55

[0025] En una forma de realización particular, el polisacárido catiónico es el chitosán.

[0026] El chitosán es un poliósido compuesto por la distribución aleatoria de D-glucosamina unida en β -(1-4)

(unidad desacetilada). El chitosán es el producto por desacetilación química (en un medio alcalino) o enzimática de la quitina que es uno de los componentes principales del exoesqueleto de los insectos y de otros artrópodos (crustáceos) o del endoesqueleto de los cefalópodos (calamares, etc.) o incluso en la pared de los champiñones. A diferencia de la quitina, el chitosán es insoluble en un medio alcalino y neutro pero soluble en medio ácido.

5

[0027] La frontera entre chitosán y la quitina corresponde a un grado de acetilación (DA) del 50%: por debajo de este valor el compuesto se denomina chitosán y por encima quitina. El grado de acetilación (DA) es el porcentaje de unidades acetiladas en relación con el número de unidades totales, se puede determinar por espectrometría infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) o por una titulación con una base fuerte. Es importante hacer la distinción entre el grado de acetilación (DA) y el grado de desacetilación (DD). Uno es el inverso del otro, es decir que por ejemplo el chitosán que tiene un DD del 70%, presenta un 30% de grupos acetilados y un 70% de grupos amino en sus cadenas.

[0028] El chitodán puede presentar ventajosamente una tasa de desacetilación de por lo menos 50%, por ejemplo entre 55 y 90%, por ejemplo entre 70 y 80%.

[0029] Las partículas que comprenden un polímero catiónico asociado por lo menos a un ion metálico pueden presentar un diámetro que puede variar de 0,01 µm a 1 mm, por ejemplo de 0,01 a 100 µm, por ejemplo de 0,1 a 10 µm. El ion o los iones metálicos se pueden seleccionar de entre el grupo que comprende por ejemplo el cobre, el zinc o su mezcla.

[0030] Dicho polímero catiónico y dicho o dichos ion/iones metálico(s) forma(n) juntos un complejo. En el sentido de la invención, un complejo indica una estructura poliatómica constituida por un ion metálico asociado por lo menos a un grupo químico capaz de deslocalizar una parte de su densidad electrónica sobre el ion metálico, formando de este modo unas uniones de coordinación con el mismo. El grupo químico puede ser, por ejemplo, un grupo amino.

[0031] Para 1 g de polímero catiónico, la cantidad de ion/iones metálico(s) asociado(s) puede ser de 1 a 300 mg, por ejemplo de 10 a 200 mg.

30

[0032] Cuando el polímero catiónico es el chitosán, para 1 g de chitosán, la cantidad de ion/iones metálico(s) asociado(s) puede ser de 20 a 200 mg, por ejemplo de 35 a 135 mg ver de 40 a 135 mg.

[0033] Según la naturaleza del ion metálico, y la naturaleza de los grupos químicos presentes en las moléculas no deseadas, el ion metálico puede formar, de forma específica, un complejo con dichas moléculas.

[0034] Según una forma de realización de la invención, cuando las moléculas no deseadas son unos antibióticos, las formas farmacéuticas comprenden unas partículas que pueden contener, además, por lo menos un agente capaz de inactivar dichos antibióticos. Los antibióticos pueden ser, por ejemplo las quinolonas, los aminoglucósidos, los betalactámicos, los macrólidos, las sulfamidas, los antituberculosos, las tetraciclinas. Dicho agente puede ser un enzima. A título de ejemplo, se pueden citar las betalactamasas y/o las esterasas de eritromicina. El experto sabrá seleccionar el agente adaptado en función del antibiótico que se debe inactivar.

[0035] Como ya se ha indicado, las formas farmacéuticas según la invención comprenden unas partículas capaces de adsorber, de forma específica, las moléculas no deseadas presentes en el aparato digestivo. Con el fin de aumentar más la estabilidad de las partículas a lo largo del aparato digestivo y con el fin de evitar una adsorción prematura de las moléculas, es posible reforzar las partículas reticulándolas. Así, en una forma de realización particular de la invención las formas farmacéuticas comprenden unas partículas en forma reticulada. Las partículas pueden presentar entonces un grado de reticulación que varía desde 0 al 100%, por ejemplo del 1 al 99%, por ejemplo del 10 al 80%. Cuando el polímero catiónico es un polisacárido que presenta unos grupos amino, la reticulación puede darse ventajosamente por dichos grupos amino.

[0036] El grado de reticulación puede entonces definirse como el porcentaje de grupos amino libres reticulados por el agente reticulante, en relación con los grupos amino inicialmente libres.

55

[0037] El grado de reticulación de las partículas se puede determinar por espectroscopia infrarroja, o incluso por titulación [4] y [6].

[0038] Como agente reticulante, se puede citar por ejemplo, el glutaraldehído, el gliceraldehído, el

formaldehído, la epíclorohidrina, el tripolifosfato.

[0039] Según otra forma de realización particular de la invención, las formas farmacéuticas comprenden unas partículas como las descritas anteriormente, encapsuladas en unas esferas de pectina. Por esferas de pectina, se entiende unas partículas cuyo diámetro está comprendido entre 0,2 a 3 mm, por ejemplo de 0,5 a 1,7 mm, por ejemplo de 1 a 1,5 mm, obtenidas por gelificación iónica de gotas de una solución de pectina en un baño de una solución acuosa que contiene unos cationes multivalentes, por ejemplo divalentes o trivalentes [9]. De entre estos iones multivalentes se pueden citar por ejemplo los iones de calcio, los iones de zinc, los iones de aluminio, los iones de hierro o los iones de magnesio.

[0040] En el sentido de la invención, se entiende también por pectina tanto la pectina metilada, como no metilada, como amidada o no amidada. Más particularmente, las esferas de pectina son unas esferas de pectato de zinc o de calcio.

[0041] La pectina presenta la ventaja de ser de origen natural, desprovista de toxicidad y que puede ser específicamente degradada por los enzimas pectinolíticos presentes a nivel del colon. Una vez llegadas al colon, las esferas se degradan para liberar las partículas que pueden entonces adsorber las moléculas no deseadas, como por ejemplo las fluoroquinolonas. La encapsulación permite de este modo reforzar más la estabilidad de las partículas y favorecer más una liberación a nivel del colon.

[0042] En esta forma de realización, en las formas farmacéuticas, la concentración de pectina es del 5 al 95%, en masa, por ejemplo del 25 al 50% en masa, en relación con la masa total de la forma farmacéutica y la de la asociación polímero catiónico-ion (iones) metálico(s) es del 5 al 95% en masa, por ejemplo del 25 al 50% en masa en relación con la masa total de la forma farmacéutica.

[0043] Siguiendo en esta forma de realización, las esferas de pectina pueden estar en forma esférica y tener un diámetro que puede variar de 0,2 a 3 mm, por ejemplo de 0,5 a 1,7 mm, por ejemplo de 1 a 1,5 mm.

[0044] En otra forma de realización particular de la invención, las partículas eventualmente encapsuladas en unas esferas de pectina, poder estar recubiertas con:

- un polímero catiónico seleccionado de entre el grupo que comprende la polietilenoimina, la polilisina, la poliarginina, el DEAE dextrano (o el dietilaminoetil dextrano) y el quitosán;
- un polímero celulósico seleccionado de entre el grupo que comprende la hidroxipropilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la hidroximetilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, la hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, la metilcelulosa, la etilcelulosa, el acetato de celulosa, el acetato de ftalato de celulosa, el acetato trimelitato celulosa y la carboximetilcelulosa sódica;
- un polímero de ácido acrílico, de ácido metacrílico, de etilacrilato, de etileacrilato, de metacrilato de metilo y/o de metacrilato de etilo seleccionado de entre el grupo que comprende los Eudragit® principalmente Eudragit® NE, RL y RS, Eudragit® L30D-55 y L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S, y Eudragit® FS30D;
- un polímero vinílico seleccionado de entre el grupo que comprende la polivinilpirrolidona, el acetato de vinilo, el acetato ftalato de vinilo, acetato vinílico del ácido crotonico y el acetato de etileno-vinilo.

Tal como ya se ha indicado, las formas farmacéuticas de la invención comprenden unas partículas eventualmente encapsuladas y/o recubiertas capaces de adsorber, de forma específica las moléculas no deseadas presentes en el aparato digestivo.

[0045] El recubrimiento permite reforzar más la estabilidad de las partículas eventualmente encapsuladas, y favorecer más una liberación a nivel del aparato digestivo, ventajosamente a nivel de los intestinos, en particular a nivel del intestino delgado y/o del colon.

[0046] En el caso de partículas encapsuladas en unas esferas de pectina, por ejemplo unas esferas de pectato de zinc, después recubiertas con un polímero, por ejemplo un polímero de la familia de los Eudragit®, el recubrimiento puede disolverse en el intestino delgado y la matriz de pectato de zinc es degradada después por las enzimas pectinolíticas presentes a nivel del colon para liberar las partículas de quitosán-metal, dichas partículas pueden después adsorber las moléculas no deseadas como por ejemplo los antibióticos.

[0047] La presente invención tiene asimismo como objetivo un procedimiento de preparación de las formas farmacéuticas como las descritas anteriormente, en el que:

- (a) se disuelve un polímero catiónico que es el chitosán en una solución acuosa de una sal metálica o de una mezcla de sales metálicas, en unas condiciones de $\text{pH} < 7$, ventajosamente a un pH comprendido entre 1 y 6,8, aún más ventajosamente a un pH comprendido entre 1,2 y 6, de modo que los iones metálicos de dicha sal o de dicha mezcla de sales se asocian a dicho polímero catiónico de modo que se forma un complejo;
- (b) se somete la solución obtenida en (a) a una atomización-secado, de forma que se obtienen unas partículas de dicho complejo;
- (c) se procede eventualmente al reticulado de las partículas obtenidas en la etapa (b) en un disolvente orgánico en presencia de un agente reticulante.
- 10 **[0048]** Según una forma de realización, el polímero catiónico se selecciona de entre los polisacáridos catiónicos y en particular es el chitosán.
- [0049]** En la etapa (a) el polímero catiónico puede estar disuelto a una concentración comprendida entre 0,2 y 15 10% (p/v) en una solución acuosa de una sal metálica o de una mezcla de sales metálicas a una concentración comprendida entre 0,01M y 1M, por ejemplo 0,1M. Como sal metálica se puede citar por ejemplo de cobre, de zinc.
- [0050]** La disolución se efectúa a un $\text{pH} < 7$, por ejemplo a un pH de 6,8; 6; 5; 2. El tiempo de disolución está en función de dicho pH : cuanto más cerca está el pH de 7, más largo es el tiempo de disolución (alrededor de algunas horas) e inversamente, cuando más cerca está el pH de 1, más corto es el tiempo de disolución (alrededor de 1 hora). La solución resultante se puede dejar en agitación durante un periodo de tiempo entre 1 hora y 24 horas, por ejemplo 12 horas, a temperatura ambiente (25°C). Al final de esta etapa, se obtiene una solución en la que los iones metálicos están asociados al polímero catiónico.
- 20 **[0051]** En la etapa (b), se somete la solución obtenida en (a) a una atomización-secado. El secado por atomización (atomización-secado) es una técnica de eliminación del agua que consiste en pulverizar un producto en forma líquida, solución o suspensión, en una corriente de gas caliente (aire o gas neutro). Al final de esta etapa las partículas de polímero catiónico obtenidas están en forma de polvo con principalmente un deslizamiento mejorado facilitando su manipulación y su dosificación. La atomización-secado es un procedimiento bien conocido, y el experto en la materia podrá determinar los parámetros (por ejemplo: la velocidad de secado, la temperatura del producto a secar, la temperatura de entrada y de salida del gas, etc...) para una aplicación óptima.
- 30 **[0052]** En la etapa (c), con el fin de proceder al reticulado de las partículas, se ponen en suspensión las partículas obtenidas en la etapa (b) en un disolvente orgánico y se introduce en él un agente reticulante. El disolvente orgánico se puede seleccionar por ejemplo de entre metanol, etanol, piridina, acetona, ácido acético, DMSO, diclorometano. El mejor medio de reacción puede contener o no contener agua.
- [0053]** La suspensión de partículas se puede incubar bajo agitación con el agente reticulante a temperatura ambiente (25 °C) durante un periodo de tiempo comprendido entre 10 minutos y 24 horas, por ejemplo 4 horas. Las 40 partículas reticuladas o no, después se pueden filtrar y lavar en una mezcla de agua y de un disolvente orgánico miscible en agua como por ejemplo una mezcla de agua-etanol, para eliminar el exceso de iones metálicos así como de agente reticulante. Las partículas se pueden secar a continuación al vacío o en la estufa durante un periodo comprendido entre 1 hora y 48 horas, por ejemplo 24 horas. La temperatura de la estufa puede estar comprendida entre 25 y 100 grados Celsius, por ejemplo 37°C.
- 45 **[0054]** Para preparar las partículas encapsuladas después de la etapa (b) o después de la etapa (c), las partículas se ponen primera en suspensión en agua. La concentración de las partículas en la suspensión puede variar de 0,1 a 10% (p/v), por ejemplo 3%. Una solución de pectina, con una concentración que puede variar de 0,1 a 10% (p/v), por ejemplo 3% se mezcla entonces con la suspensión de partículas de chitosán-metal. Entonces, la 50 mezcla se formula dejando caer unas gotas de esta mezcla en un baño que contiene unos cationes multivalentes, por ejemplo una solución de acetato de zinc al 12% (p/v). La gelificación iónica se obtiene dejando las gotitas de la mezcla en agitación en la solución de iones multivalentes durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 minuto y 24 horas, por ejemplo entre 5 minutos y 1 hora, por ejemplo entre 10 y 30 minutos. Las esferas de pectina que contienen unas partículas según la invención obtenidas de este modo, a continuación, se filtran y se lavan varias 55 veces en el agua ventajosamente ultra-pura (conductividad 18,2 MegaOhms.cm, sistema de purificación Synergy de Millipore, Francia) por ejemplo entre 0 y 10 veces, por ejemplo entre 1 y 4 veces. Las esferas de pectina que contienen unas partículas según la invención obtenidas de este modo, eventualmente se secan por ejemplo en la estufa durante un periodo comprendido entre 1 minuto y 48 horas, por ejemplo entre 10 minutos y 24 horas por ejemplo 12 horas. La temperatura de la estufa puede estar comprendida entre 25 y 100 grados Celsius, por ejemplo

37°C.

[0055] Las esferas de pectina que contienen unas partículas según la invención obtenidas de este modo, también se pueden liofilizar.

[0056] Tal como se ha indicado antes, las partículas eventualmente encapsuladas pueden, además, estar recubiertas con un polímero tal como se ha definido anteriormente. Con dicho fin, el recubrimiento se puede efectuar con una solución o una suspensión de Eudragit® por ejemplo utilizando un lecho fluido o una turbina de recubrimiento. Estas técnicas son bien conocidas por el experto de la técnica en el campo de la galénica.

[0057] Otro objetivo de la presente invención se refiere a las formas farmacéuticas como las descritas anteriormente como medicamento. Dicho medicamento puede comprender, además, unos componentes bien conocidos por el experto en la técnica en el campo farmacéutico, como agentes estabilizadores, agentes emulsionantes, agentes de tonicidad, agentes conservantes, colorantes, excipientes, aglutinantes, lubricantes.

[0058] Las formas farmacéuticas según la invención se pueden utilizar para la prevención o el tratamiento de los efectos no deseados ligados a un desequilibrio de la flora intestinal y/o cólica después de una antibioticoterapia.

[0059] Otro objetivo de la invención consiste en el uso de una forma farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de los efectos no deseados ligados a un desequilibrio de la flora intestinal y/o cólica después de una antibioticoterapia por ejemplo.

[0060] Las formas farmacéuticas de la invención se pueden administrar en todas las formas orales, principalmente en forma de grageas y de cápsulas. Las formas farmacéuticas, se puede administrar antes, durante o después de la administración de un antibiótico.

Breve descripción de las figuras

[0061] – La figura 1 representa un complejo de Chitosán –Fe (III).

- La figura 2 representa un esquema de la reacción de reticulado del chitosán por el glutaraldéhid. La etapa A que corresponde a una etapa de reticulación, tiene lugar bajo agitación durante 4 horas en acetona.

- La Figura 3 representa las imágenes de microscopio electrónico de barrido de las partículas de chitosán- Fe (III) (superior-izquierda), de chitosán- Fe (II) (superior -derecha), de chitosán- Cu (inferior-izquierda), de chitosán- Zn (inferior -derecha) después de la reticulación por el glutaraldéhid y lavado.

- La Figura 4 representa la cinética de adsorción del ciprofloxacino a 400 µg/ml por las diferentes partículas reticuladas en medio cólico simulado. Para comparar hemos añadido la cinética obtenida con el carbón activado en las mismas condiciones.

CH=partículas de chitosán,

CH-Cu=partículas de chitosán -cobre,

CH-Zn=partículas de chitosán -zinc,

CH-Fe(II)=partículas de chitosán -hierro(II),

CH-Fe(III)=partículas de chitosán -hierro(III),

CH-Cu=partículas de chitosán -cobre.

El eje de ordenadas corresponde a la cantidad de ciprofloxacino adsorbido (expresado en µg) por las partículas.

- La Figura 5 representa las cinéticas de adsorción de la hidrocortisona por el carbón activado y unas partículas de chitosán-Fe (III). Los rombos representan las partículas de chitosán-Fe (III) y los cuadrados el carbón activado. El eje de ordenadas corresponde a la cantidad de hidrocortisona adsorbida (expresada en µg) por las partículas. Estos resultados confirman la no especificidad de las partículas de chitosán-Fe (III) por la hidrocortisona.

- La figura 6 representa las cinéticas de adsorción del ciprofloxacino en condiciones de competición con la nimesulida, para las partículas de chitosán-Fe (III) y chitosán-Zn. Los rombos representan la mesulida y los cuadrados el ciprofloxacino. El eje de ordenadas corresponde a la cantidad de molécula adsorbida (expresado en µg) por las partículas. Estos resultados confirman la especificidad de las partículas de chitosán-Fe (III) y de chitosán-Zn por el ciprofloxacino.

- La Figura 7 representa el procedimiento de fabricación de las esferas de pectina que contienen las partículas según el ejemplo 6.

A= suspensión de partículas

B= solución de pectina

C= mezcla pectina/partículas

D= bomba para jeringa

5 E= 50ml de solución de acetato de zinc al 12%(p/v)

F= lavado 1 minuto en 50ml de agua

G= secado

- La Figura 8 representa las imágenes de microscopia electrónico de barrido de una esfera de pectato de zinc encapsulando las partículas de chitosán-Fe (III) (superior). La imagen del medio corresponde a una esfera recubierta con Eudragit® RS, la inferior a un corte de una esfera recubierta: se distingue bien la capa de Eudragit®.
- La figura 9 representa las cinéticas de adsorción de las esferas que encapsulan las partículas de chitosán-Fe (III) {o CH-FE(III)} en el medio intestinal simulado (SIM). Las esferas no están recubiertas con Eudragit®.
- La figura 10 representa las cinéticas de adsorción de las esferas que encapsulan las partículas de chitosán-Fe (III) {o CH-FE(III)} en el medio cólico simulado (SCM). Las esferas no están recubiertas con Eudragit® y se han pre-incubado en el SIM que contiene ciprofloxacino a 400 µg/ml. El eje de las ordenadas corresponde a la cantidad de ciprofloxacino adsorbida (expresada en µg) por las partículas encapsuladas.
- La figura 11 representa las cinéticas de adsorción del ciprofloxacino a 400 µg/ml por unas esferas no recubiertas (A) y recubiertas con Eudragit® (B) en el SIM. El eje de ordenadas corresponde a la cantidad de ciprofloxacino adsorbida (expresada en µg) por las partículas encapsuladas.
- La figura 12 representa las cinéticas de adsorción del ciprofloxacino a 400 µg/ml por unas esferas no recubiertas (A) y recubiertas con Eudragit® (B) en el SCM, después de la pre-incubación en el SIM. El eje de ordenadas corresponde a la cantidad de ciprofloxacino adsorbida (expresada en µg) por las partículas encapsuladas.

25 EJEMPLOS

Ejemplo 1: Formación de complejos de iones metálicos por el chitosán

[0062] El Chitosán (de bajo peso molecular- low molecular weight en inglés), el acetato de zinc dihidratado y el ciprofloxacino procede de Fluka (Suiza). El glutaraldehído, el sulfato de cobre (II) y el acetato sódico se adquieren de Prolabo (París – Francia). El cloruro de hierro (II) procede de Acros Organic (Geel, Bélgica). El ácido hidroxietilpiperazina-etanosulfónico (HEPES), el 1-(2-piridilazo)-2-naftol (PAN), el tampón ammonia buffer (pH 10) para complexometría, el clorhidrato de hidroxilamina, la 1,10-fenantrolina y el nitrato de hierro (III) se han adquirido en Sigma-Aldrich (Francia). Los disolventes de grado HPLC provienen de Carlo Erba (Italia).

[0063] El chitosan se ha acomplejado con los iones metálicos (cobre, hierro (II), hierro (III) y zinc) disolviendo 1g de chitosan en 100 ml de una solución acuosa de iones metálicos al 0,1 M (CuSO_4 , FeCl_2 , $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ y $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$). Después las soluciones se han agitado durante 12 horas a temperatura ambiente (25°C). La formación de complejos ha tenido lugar por medio de los grupos amino “libres” del chitosan según la figura 1. Los iones metálicos se han añadido en ligero exceso en relación con el número de grupos amino “libres” del chitosán.

Ejemplo 2: Preparación de las formas farmacéuticas

[0064] Los complejos chitosán-ión metálico (cobre, hierro (II), hierro (III) y zinc) preparados en el ejemplo 1, se someten a una atomización para formar las partículas. 200 ml de la solución del complejo se atomizan mediante un aparato spray-dryer B191 (Büchi, Francia). La boquilla presenta un diámetro interno de 0,7 mm y funciona con aire comprimido a una velocidad de 600 L/h. La temperatura de entrada del aparato se fija en 150°C. La temperatura de salida está comprendida entre 75 y 100°C. El flujo de la bomba que lleva la solución para atomizar se fija en 5 ml/min. Las partículas se recuperan en forma de polvo en el ciclón del aparato.

[0065] Después las partículas se suspenden en acetona con el glutaraldehído (relación molar chitosán glutaraldehído 1:1) durante 4 horas con agitación magnética para obtener la reticulación (figura 2). Después las partículas se lavan abundantemente con una mezcla etanol/agua (2/1, v/v) para eliminar el glutaraldehído y los iones metálicos residuales. Las partículas limpias finalmente se han secado al vacío durante 24h.

[0066] Las observaciones por microscopia electrónica de barrido se han realizado con un microscopio LEO 1530 LEO 1530 (LEO Electron Microscopy Inc., Thornwood, NY) a un voltaje de aceleración de 3 kV y una corriente de 0,5 mA. Las partículas se han depositado sobre una banda adhesiva conductora (Euromedex, Francia) antes de ser metalizadas con 2 nm de una capa de aleación platino-paladio con un aparato Cressington 208HR (EE.UU). La

microscopia electrónica de barrido muestra que las partículas presentan una superficie relativamente lisa (figura 3).

[0067] En las partículas, la cantidad de iones metálicos asociados con chitosán se ha dosificado por colorimetría: 131 mg Fe(III)/ 1g chitosán; 45 mg Fe(II)/ 1g chitosán y 87 mg Zn/ 1g de chitosán. Más particularmente, la cantidad de hierro (Fe(II) o Fe (III)) se ha dosificado por espectrometría usando 1,10-fenantrolina: Las partículas de CH- Fe(II) o de CH-Fe (III) se han sometido primero a una hidrólisis en medio ácido (100 mg de partículas en 5 ml de una mezcla HCl:HNO₃ 1:1). 1 ml de la solución se ha colocado después en un vial aforado de 10 ml en el cual se han añadido 2 ml de una solución de hidroxilamina HCl (1,4 M), 5 ml de tapón acetato (2M) y 2 ml de 1,10 fenantrolina (5 mM). Después de 20 minutos se forma un complejo rojo-anaranjado del que se mide la absorbancia a 510 nm por espectrofotometría (Shimadzu, Francia) frente a un blanco que no contiene el hierro. La absorbancia a 510 nm es proporcional a la cantidad de hierro. Más particularmente, la cantidad de zinc se dosificó usando un método descrito por M. Khoder et al. [7] y M. Arvand et al. [8]. (Las partículas de Ch-Zn se han sometido primero a una hidrólisis en medio ácido (100 mg de partículas en 5 ml de una mezcla de HCl:HNO₃ 1:1). 1 ml de la solución se ha colocado después en un vial aforado de 10 ml en el cual se ha añadido 1 ml de un tampón amoníaco (1M, pH =10) y 3 ml de 1-(2-piridilazo)-2-naftol (PAN) (5x10⁻⁴ M) en etanol. Después el volumen se ha completado hasta 10 ml de etanol. El vial se ha agitado después y se ha colocado en un baño con termostato a 40°C durante 10 minutos para obtener la formación del complejo PAN-Zn. La absorbancia a 550 nm se ha medido a continuación con un espectrofotómetro Shimadzu (Francia) frente a un blanco, y es proporcional a la cantidad de zinc.

20 Ejemplo 3: Estudio de la adsorción de una molécula no deseada

[0068] Las partículas (1 mg/ml) se han incubado a 37°C en un medio cólico simulado constituido por el tampón HEPES (10 mM) y NaCl (145 mM) que contiene 5200PG/ml de enzimas pectinolíticas (Pectinex, Sigma-Aldrich) que contiene el ciprofloxacino a una concentración de 400 µg/ml, el pH se ha ajustado a 5,5 con NaOH (1N). Las cinéticas de adsorción del ciprofloxacino por las partículas reticuladas de chitosán (control), del chitosán-Cu, del chitosán-Fe (II), del chitosán-Fe (III) y del chitosán -Zn se evaluaron durante 5 horas (figura 4).

[0069] Para las partículas de chitosán, de chitosán-Cu, de chitosán-Fe (II), la meseta de adsorción se alcanzó rápidamente (30 minutos) y se situó en 50, 25 y 100 µg respectivamente.

[0070] La meseta de adsorción se alcanza menos rápidamente para el chitosán -Zn y el chitosán-Fe (III): 5 horas y 3 horas respectivamente. La cantidad de ciprofloxacino adsorbido por el chitosán -Zn y el chitosán-Fe (III) es de 350 µg, es decir casi tanto como el carbón activado (400 µg) considerado como un buen adsorbente pero no específico. Por lo tanto, las partículas de chitosán -Zn y el chitosán-Fe (III) se pueden considerar como unos adsorbentes particularmente eficaces con respecto al ciprofloxacino.

Ejemplo 4: Estudio de la especificidad de adsorción

[0071] Se realiza la adsorción específica de las fluoroquinolonas por las partículas de la invención. Unas partículas chitosán-Fe (III) (1 mg/ml) se incuban a 37°C en un medio cólico simulado idéntico al descrito en el ejemplo 3 pero que contiene hidrocortisona, a la misma concentración que el ciprofloxacino del ejemplo 3, es decir 400 µg/ml.

[0072] Mientras se adsorben como máximo 350 µg aproximadamente de ciprofloxacino por las partículas de chitosán-Fe (III), la hidrocortisona es poco adsorbida por las partículas de chitosán-Fe (III): 50 µg < (figura 5). En cambio, el carbón activado (1 mg/ml) presenta una fuerte adsorción de la hidrocortisona. Estos resultados confirman la especificidad de las partículas según la invención para las fluoroquinolonas.

Ejemplo 5: Competición entre el ciprofloxacino y la nimesulida

[0073] La adsorción específica de una fluoroquinolona, ciprofloxacino, por las partículas de la invención se realiza en condiciones de competición con la nimesulida. Unas partículas de chitosán-Fe (III) y chitosán -Zn (1 mg/ml) se incuban a 37°C en un medio cólico simulado idéntico al descrito en el ejemplo 3 que contiene nimesulida (100 µg/ml) y ciprofloxacino (400 µg/ml). Para este ejemplo el pH se ajusta a 6.

[0074] Mientras se adsorben como máximo 350 µg aproximadamente de ciprofloxacino por las partículas de chitosán-Zn y como máximo 100 µg para las partículas de chitosán-Fe (III), la nimesulida se adsorbe poco por los dos tipos de partículas: 10 µg < (figura 6). Estos resultados confirman la especificidad de las partículas según la invención por las fluoroquinolonas.

Ejemplo 6: Encapsulación de las partículas

[0075] La pectina, el polisacárido natural (extraído a partir de cítricos, de la familia citrus) se emplea en su forma amidada (19 al 13%) y débilmente metilada (22 al 28%). Se obtiene de Cargill (Bélgica) bajo el nombre comercial Unipectine OG175C.

Preparación de esferas que no contienen partículas

[0076] Se preparan unas esferas que no contienen partículas introduciendo gota a gota, a través de una boquilla de un diámetro interno de 0,8 mm, una solución acuosa de pectina a una concentración de 1 a 10% (p/v) en una solución de una sal de zinc como el acetato de zinc (0,5 al 12% (p/v)) o una sal de calcio como el cloruro cálcico (0,5 al 12% (p/v)), para formar unas esferas de pectato de zinc o de pectato de calcio. Las esferas obtenidas se recuperan después de un tiempo de residencia de 30 minutos en el baño de contra-iones. Las esferas obtenidas de este modo se recuperan a continuación por filtración, se lavan 3 veces durante 1 minuto en agua ultra-pura (conductividad 18,2 MegaOhms.cm, sistema de purificación Synergy de Millipore, Francia) con el fin de eliminar los iones divalentes que no participan en la red, y se secan en la estufa a 37°C durante 12 horas.

Preparación de esferas que contienen partículas

[0077] La preparación de las esferas que contienen unas partículas de chitosán o de chitosán-metal es ligeramente diferente (figura 7). Las partículas se suspenden en agua a una concentración de 4% (p/v). Una solución de pectina al 4% (p/v) se añade a continuación a la suspensión a un volumen igual y el conjunto se mezcla mediante un agitador de tipo vortex (comercializado por ejemplo por la empresa VWR) o con una pala de agitación, por ejemplo helicoidal. Entonces, se forman las esferas que contienen las partículas introduciendo gota a gota, a través de una boquilla de un diámetro interno de 0,8 mm, la mezcla pectina/partículas en una solución de una sal de zinc como el acetato de zinc (0,5 al 12% (p/v)) o una sal de calcio como el cloruro cálcico (0,5 al 12% (p/v)), para formar unas esferas de pectato de zinc o de pectato de calcio (Figura 7). Las esferas obtenidas se recuperan después de un tiempo de residencia de 30 minutos en el baño de contra-iones. Las esferas obtenidas de este modo se recuperan a continuación por filtración, se lavan 3 veces durante 1 minuto en agua ultra-pura (conductividad 18,2 MegaOhms.cm, sistema de purificación Synergy de Millipore, Francia) con el fin de eliminar los iones divalentes que no participan en la red, y se secan en la estufa a 37°C durante 12 horas. Las interacciones entre los grupos carboxilato de la pectina y los grupos amino del chitosán conducen a una gelificación de la mezcla de pectina/partículas. El tiempo de gelificación depende de la concentración inicial de los dos componentes.

Esferas de pectina que contienen chitosán-Fe (III)

[0078] Debido a los problemas de gelificación, para una concentración de pectina final en la mezcla de 3% (p/v), es posible formular unas esferas esféricas que contienen hasta un 1,5% (p/v) de chitosán-Fe (III). Para una concentración de pectina final en la mezcla de 2,5% (p/v), es posible formular unas esferas esféricas que contienen hasta un 2,5% (p/v) de chitosán-Fe (III). Para una concentración de pectina final en la mezcla de 2% (p/v), es posible formular unas esferas esféricas que contienen hasta un 2% (p/v) de chitosán-Fe (III). Para una concentración de pectina final en la mezcla de 1,5% (p/v), es posible formular unas esferas esféricas que contienen hasta un 2,5% (p/v) de chitosán-Fe (III). Por encima de estas concentraciones de partículas la suspensión puede volverse demasiado viscosa y se pueden obtener una especie de virutas.

Esferas de pectina que contienen chitosán-Zn

[0079] Para una concentración de pectina final en la mezcla de 1,5% (p/v), es posible formular unas esferas esféricas que contienen hasta un 0,5% (p/v) de chitosán-Zn. Por encima de estas concentraciones de partículas la suspensión puede volverse demasiado viscosa y se pueden obtener una especie de virutas. Con el chitosán-Zn, los iones de Zn participan a la gelificación de la pectina.

[0080] La observación de las esferas en microscopios óptico y electrónico muestran unas partículas de formas esféricas, de tamaños bastante homogéneos entre 1 y 1,3 μ m y una masa que varía de 1 a 2 mg. Se ha observado al microscopio electrónico de barrido una dispersión uniforme de las partículas de chitosán-metal así como una superficie rugosa.

Ejemplo 7: Estudio de la adsorción de la molécula no deseada

[0081] Las esferas de pectato de zinc que encapsulan unas partículas de chitosán-metal se han incubado en el medio intestinal simulado (SIM) que contiene 400 µg/ml de ciprofloxacino durante 5 horas. El medio intestinal simulado es una solución acuosa de tampón HEPES (30 mM) que contiene 1% de pancreatina (p/v), el pH se ajusta a 6,8 con NaOH 0,2 M. Las esferas se inflan pero permanecen intactas al cabo de estas 5 horas de incubación. Aún así hemos observado que una parte del ciprofloxacino en el SIM ha sido adsorbida: alrededor de 100 a 120 µg al cabo de 5 horas (figura 9).

[0082] Después de la pre-incubación en el SIM que contiene el ciprofloxacino, las esferas conservan su poder adsorbente puesto que se adsorben hasta 330 µg de ciprofloxacino en el medio cólico simulado (SIM descrito anteriormente) (figura 10).

[0083] Si las cantidades de ciprofloxacino en el SIM y en SCM adsorbidas se suman, se puede encontrar que el equivalente en esfera de 1 mg de partículas de chitosán-Fe (III) consigue adsorber aproximadamente 350 µg de ciprofloxacino, es decir lo que había sido obtenido por las partículas no encapsuladas. La encapsulación de las partículas en las esferas de pectato de zinc no modifica por lo tanto su poder adsorbente.

Ejemplo 8: Recubrimiento de las partículas encapsuladas

[0084] Con el fin de limitar la adsorción en el medio intestinal simulado (SIM), hemos recubierto las esferas secas con 5% (p/p) de Eudragit® RS. Para ello, se han disuelto 5 g de Eudragit® RS y 1g de PEG300 (Sigma-Aldrich) en 300 ml de una mezcla de acetona/etanol (2/1, v/v). A continuación, la solución se atomiza mediante un pulverizador manual sobre las esferas secas mantenidas en rotación a 20 vueltas/minuto en una miniturbina calentada a 37°C con una pistola de aire caliente (Stainel, Radiospares, Francia). El aumento de peso del 5 al 10% se comprobó por pesada. La homogeneidad del recubrimiento se comprobó por microscopia electrónica de barrido (figura 8).

[0085] La incubación de las esferas recubiertas en el SIM descrito anteriormente a 400 µg/ml de ciprofloxacino muestra que el Eudragit® RS permite limitar la adsorción del ciprofloxacino: 25-30 µg en lugar de 100 a 120 µg en el caso de las esferas no recubiertas (figura 11). Esta capa de Eudragit no modifica el poder adsorbente de las esferas: después de la preincubación en el SIM, las esferas recubiertas pueden todavía absorber 300 µg de ciprofloxacino (figura 12).

Listas de referencias

- [0086]**
- [1]** Bartlett J.G., New England Journal of Medicine, 346, p.334-339, 2002.
- [2]** Holmberg S.D. et al., New England Journal of Medicine, 311, 617, 1984.
- [3]** Bartlett J.G., Clostridium difficile infection: patho- physiology and diagnosis. Seminar in Gastrointestinal Disease 8, 12, 1997.
- [4]** Broussignac, P. Chim. Ind. Gén. Chim., no. 99, p. 1241-1246, 1968.
- [5]** Médicaments et environnement - rapport de l'academie nationale de pharmacie, p. 23/103 - 25/103, septembre 2008
- [6]** K.C. Gupta et al., Carbohydrate Polymers, 66, p. 43-45, 2006 ; K.C. Gupta et al., Carbohydrate Research, 342, p. 2244-2252, 2007.
- [7]** M. Khoder et al., International Journal of Pharmaceutics, 379, p. 251-259, 2009.
- [8]** M. Arvand et al., J. Anal. Chem., 62, p. 342-347, 2007.
- [9]** I. El-Gibaly, International Journal of Pharmaceutics, 232, p. 199-211, 2002.

REIVINDICACIONES

1. Forma farmacéutica que comprende unas partículas capaces de adsorber, de forma específica, unas moléculas no deseadas presentes en el aparato digestivo, dichas partículas que comprenden (i) un polímero catiónico que es el chitosán, asociado (ii) por lo a menos un ion metálico seleccionado de entre el grupo que comprende el cobre, el zinc o su mezcla, dicho polímero catiónico y dicho por lo menos un ion metálico forman un complejo.
2. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el chitosán presenta una tasa de desacetilación de por lo menos 50%.
3. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 2, en la que, para 1 g de polímero catiónico, la cantidad de ion/iones metálico(s) asociado(s) es de 1 a 300 mg, o en la que, para 1 g de polímero catiónico, la cantidad de ion/iones metálico(s) asociado(s) es de 20 a 200 mg.
4. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que las partículas presentan un diámetro que varía de 0,01 µm a 1 mm.
5. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que las partículas son capaces de adsorber, de forma específica, las moléculas no deseadas seleccionadas de entre el grupo que comprende:
 - las sustancias tóxicas de uso doméstico;
 - los residuos medicamentosos o los metabolitos de los medicamentos que son ingeridos de forma voluntaria y/o accidental;
 - los residuos medicamentosos o los metabolitos de los medicamentos más empleados en la medicina humana o veterinaria susceptibles de encontrarse en el agua;
 - los antibióticos residuales, o en la que las partículas son capaces de adsorber de forma específica, los antibióticos residuales seleccionados en el grupo que comprende las quinolonas, los aminoglucósidos, los betalactámicos, los macrólidos, las sulfamidas, los antituberculosos, las tetraciclinas.
6. Forma farmacéutica según la reivindicación 5, en la que las moléculas no deseadas son unos antibióticos residuales, eventualmente seleccionados de entre las quinolonas, los aminoglucósidos, los betalactámicos, los macrólidos, las sulfamidas, los antituberculosos y las tetraciclinas, y las partículas contienen, además, por lo menos un agente capaz de inactivar dichos antibióticos, en particular una enzima.
7. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que las partículas presentan un grado de reticulado que varía de 0 a 100%.
8. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que las partículas están encapsuladas en unas esferas de pectina, o en la que las partículas están encapsuladas en unas esferas de pectato de zinc o pectato de calcio.
9. Forma farmacéutica según la reivindicación 8, en la que la concentración de pectina es del 5 al 95% en masa en relación con la masa total de la forma farmacéutica y la de la asociación polímero catiónico- ion/iones metálico(s) es del 5 al 95% en masa en relación a la masa total de la forma farmacéutica.
10. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 8 a 9, en la que las esferas de pectinas tienen una forma esférica y un diámetro que varía de 0,2 a 3 mm.
11. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 10, en la que las partículas, eventualmente encapsuladas en unas esferas de pectina, están recubiertas por:
 - un polímero catiónico seleccionado de entre el grupo que comprende las polietilenoiminas, las poliisinas, las poliargininas, el DEAE dextrano y el chitosán;
 - un polímero celulósico seleccionado de entre el grupo que comprende la hidroxipropilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la hidroximetilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato la hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, la metilcelulosa, la etilcelulosa, el acetato de celulosa, el acetato de ftalato de celulosa, el acetato trimelitato celulosa y la carboximetilcelulosa sódica;
 - un polímero de ácido acrílico, de ácido metacrílico, de etilacrilato, de etileacrilato, de metacrilato de metilo y/o de

metacrilato de etilo seleccionado de entre el grupo que comprende los Eudragit® principalmente Eudragit® NE, RL y RS, Eudragit® L30D-55 y L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S, y Eudragit® FS30D;

- un polímero vinílico seleccionado de entre el grupo que comprende la polivinilpirrolidona, el acetato de vinilo, el acetato ftalato de vinilo, acetato vinílico devácido crotónico y el acetato de etileno-vinilo.

5

12. Procedimiento de preparación de una forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que:

10 (a) se disuelve un polímero catiónico que es el chitosán en una solución acuosa de una sal metálica o de una mezcla de sales metálicas, en unas condiciones de $\text{pH} < 7$, ventajosamente a un pH comprendido entre 1 y 6,8, aún más ventajosamente a un pH comprendido entre 1,2 y 6, de modo que los iones metálicos de dicha sal o de dicha mezcla de sales se asocian a dicho polímero catiónico de forma que se forma un complejo;

(b) se somete la solución obtenida en (a) a una atomización-secado, de forma que se obtienen unas partículas de dicho complejo;

15 (c) se procede eventualmente al reticulado de las partículas obtenidas en la etapa (b) en disolvente orgánico en presencia de un agente reticulante.

13. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 11 como medicamento.

20 14. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como medicamento con el fin de tratar unos efectos no deseados unidos a un desequilibrio de la flora intestinal y/o cólica después de una antibioticoterapia.

15. Forma farmacéutica según la reivindicación 14 en la que el medicamento se administra antes, durante
25 o después de la administración de un antibiótico.

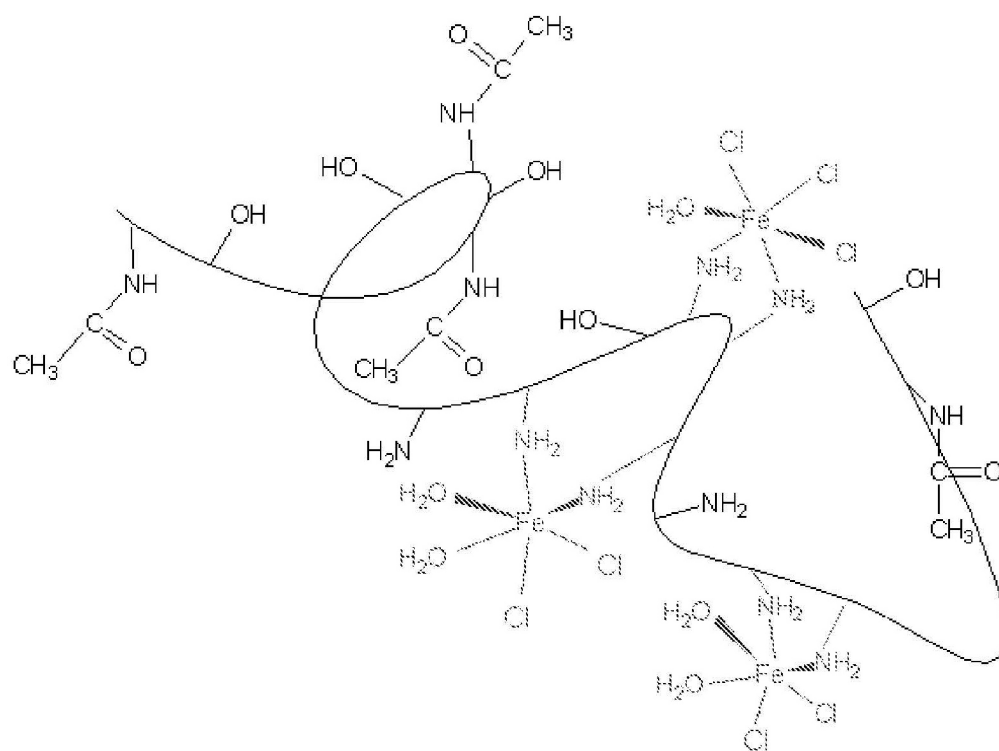


Figura 1

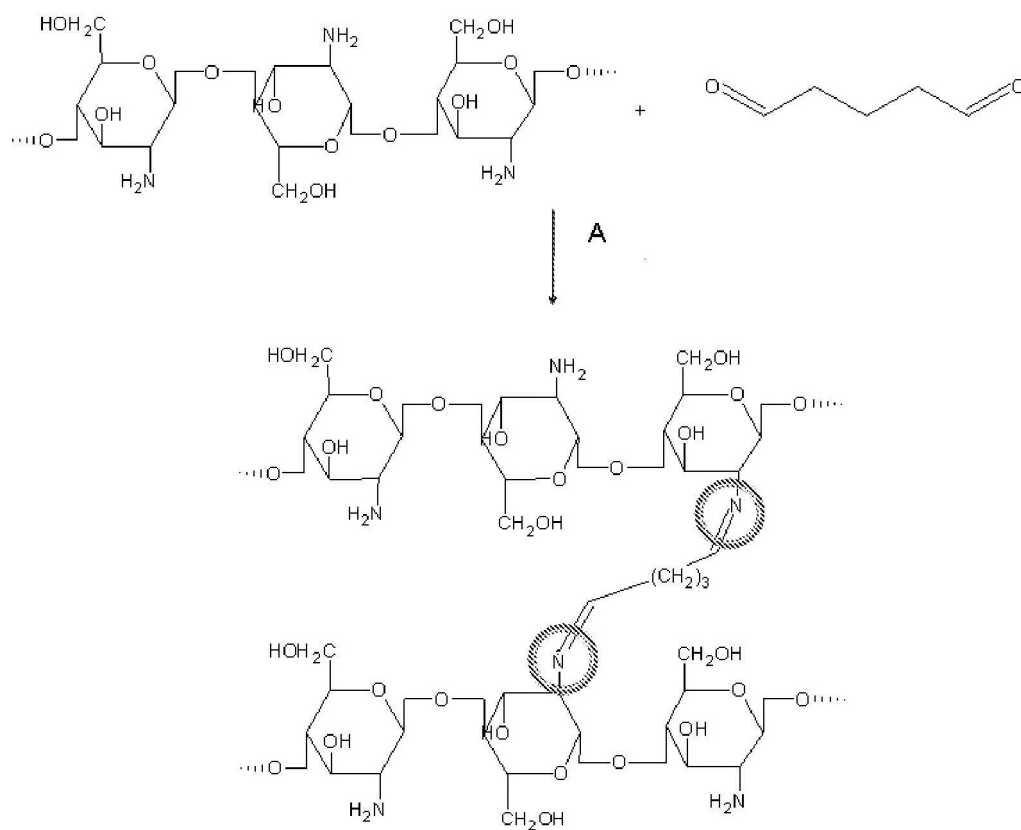


Figura 2

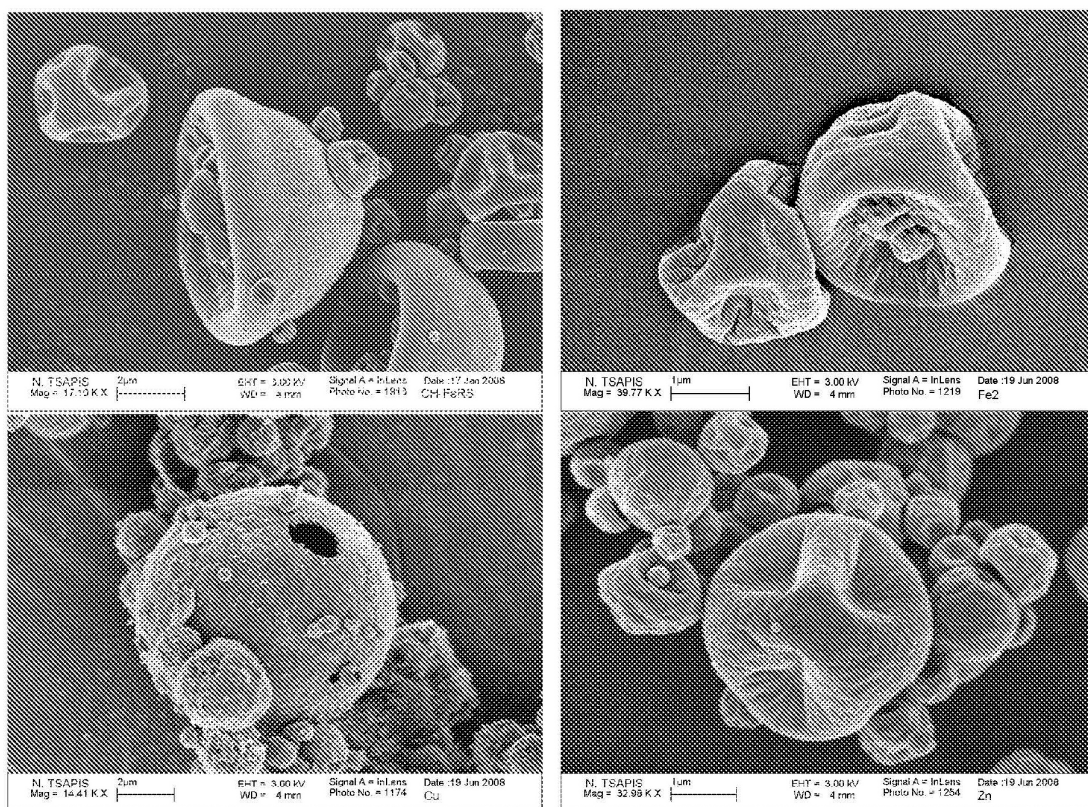


Figura 3

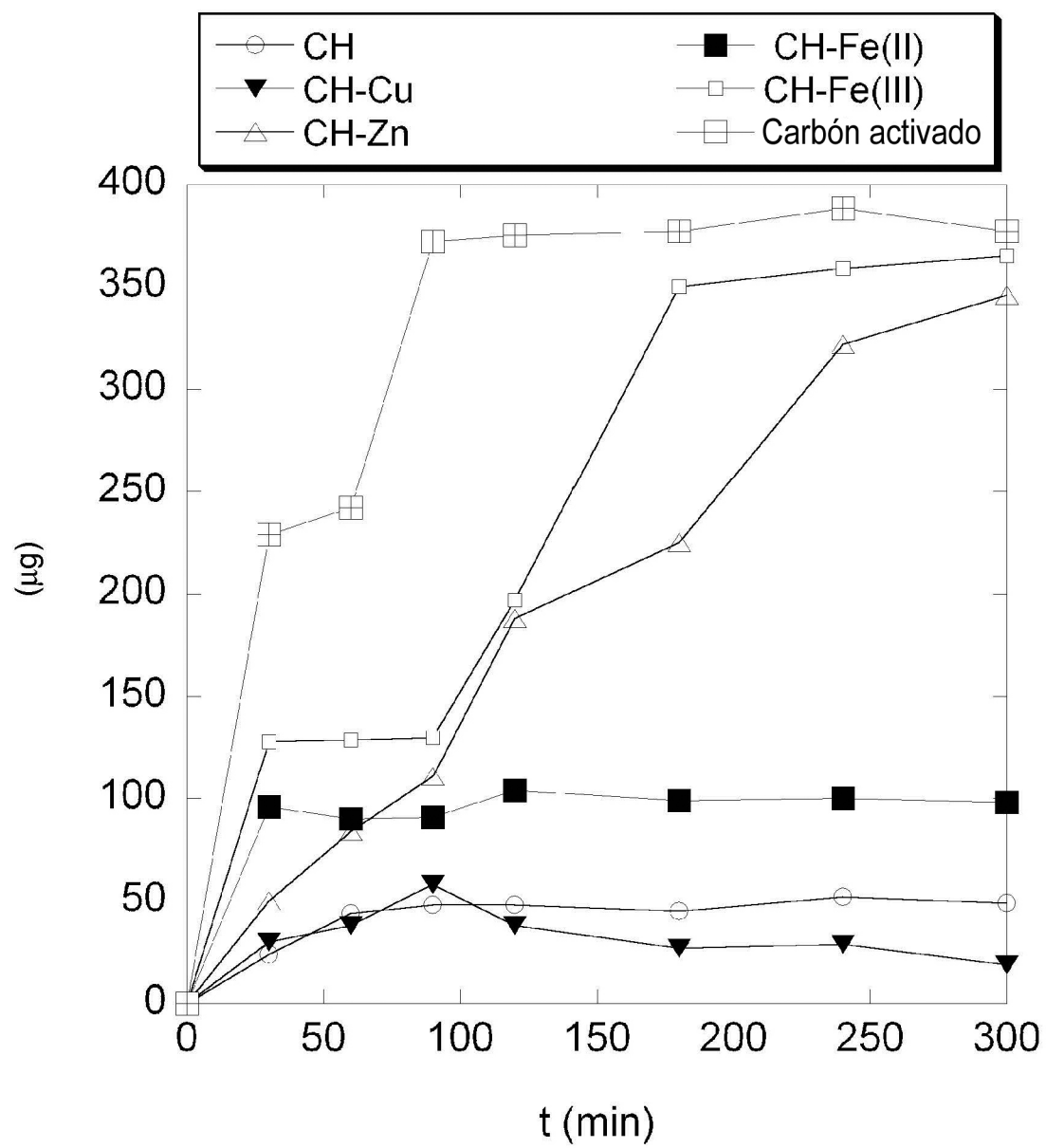


Figura 4

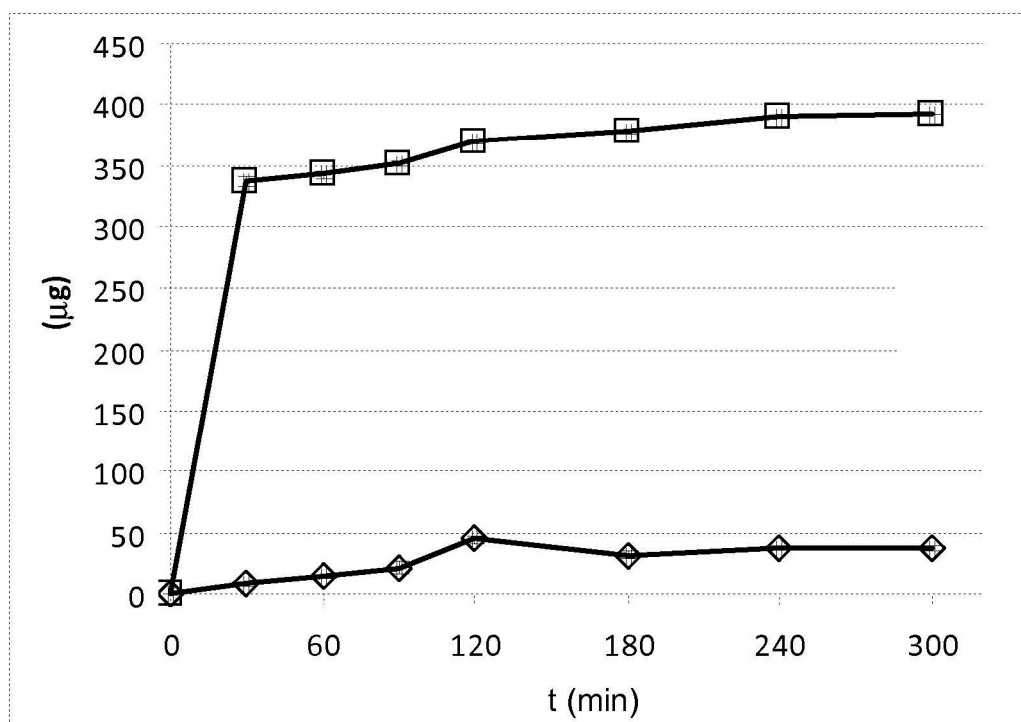


Figura 5

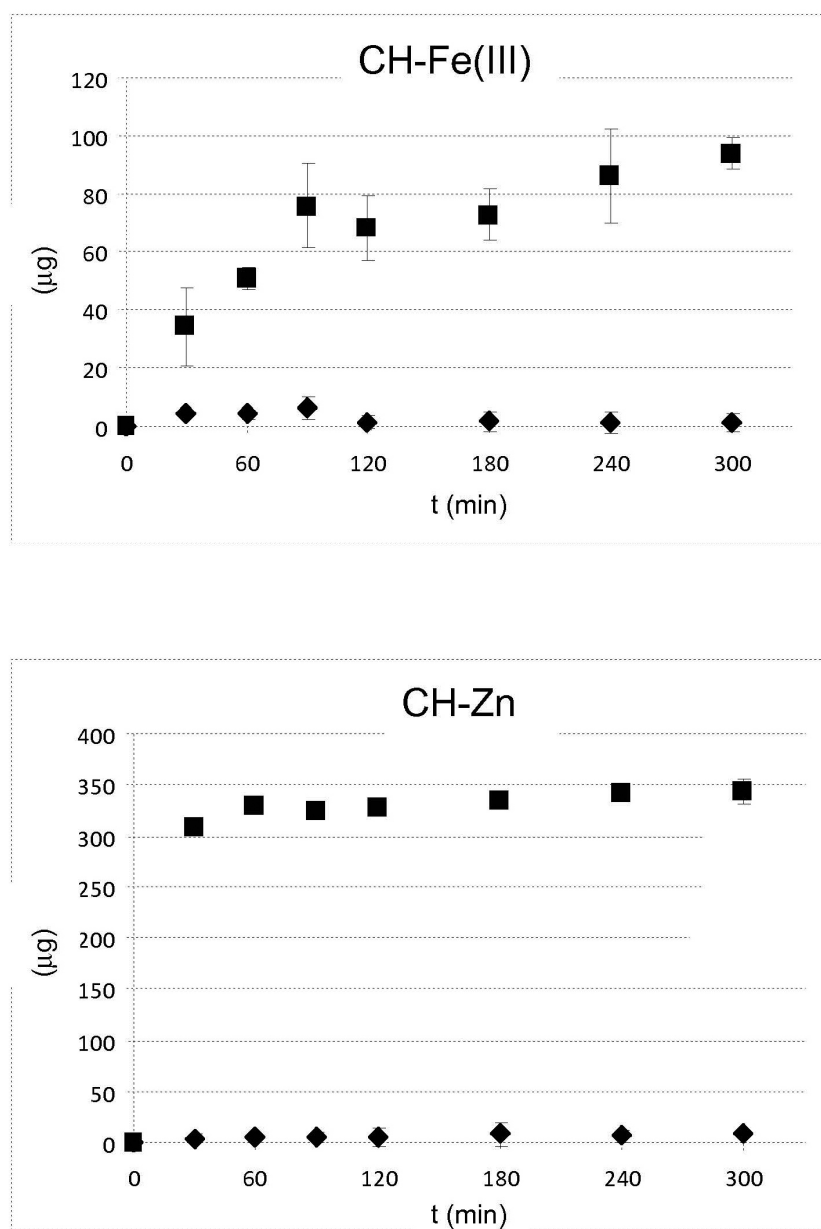


Figura 6

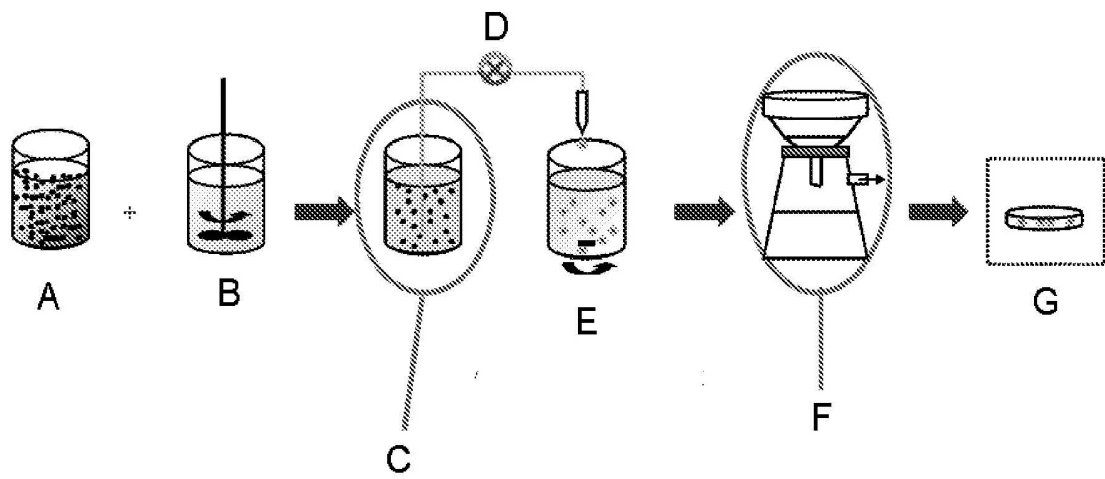


Figura 7

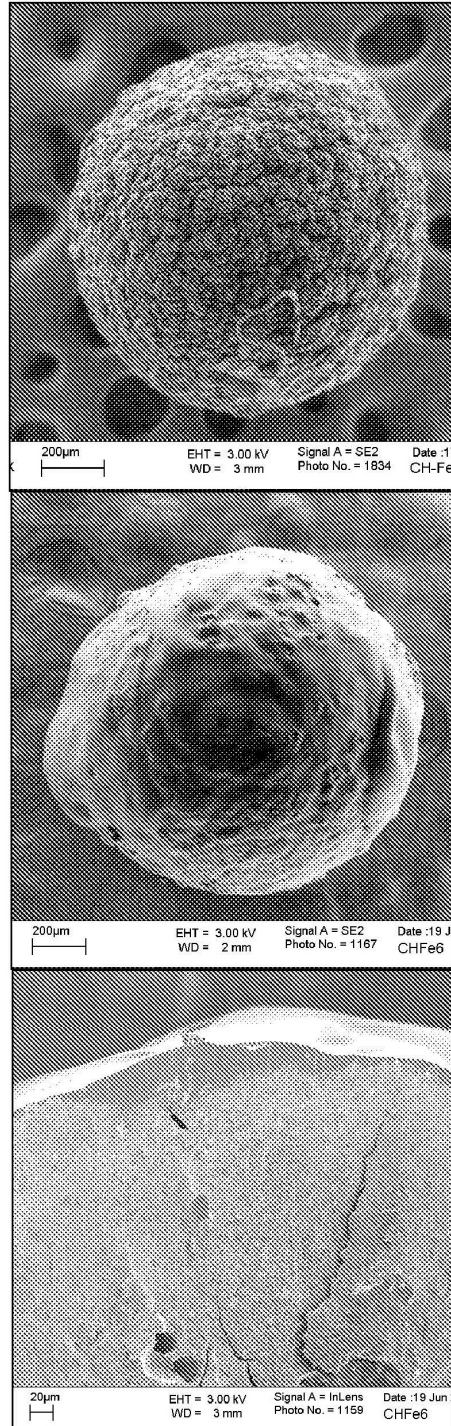


Figura 8

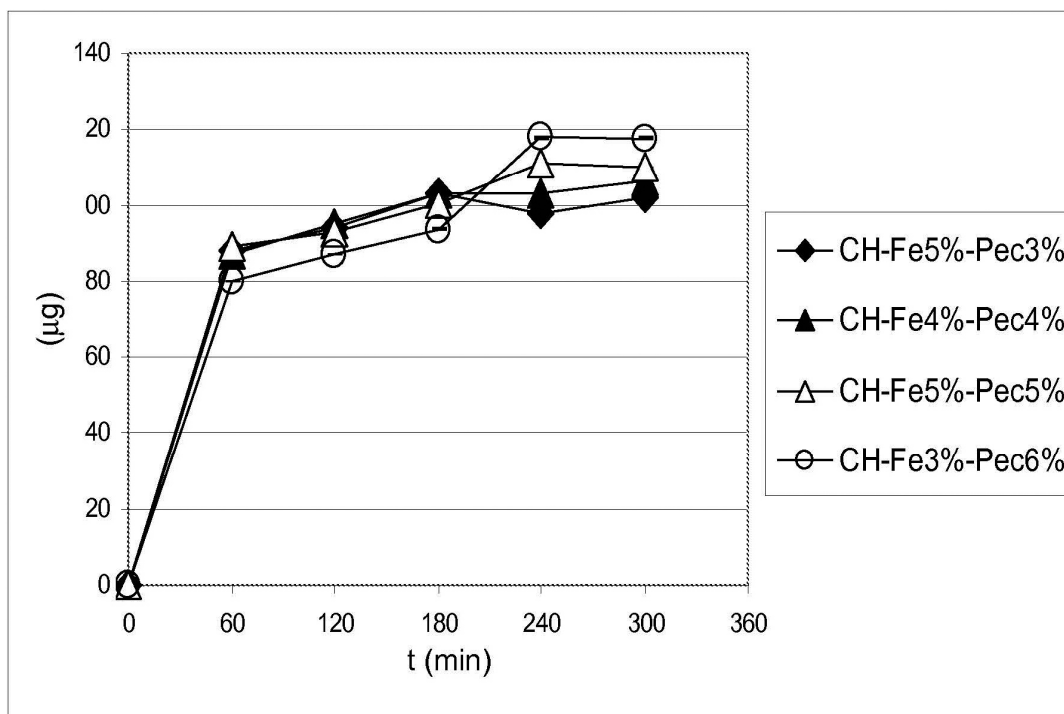


Figura 9

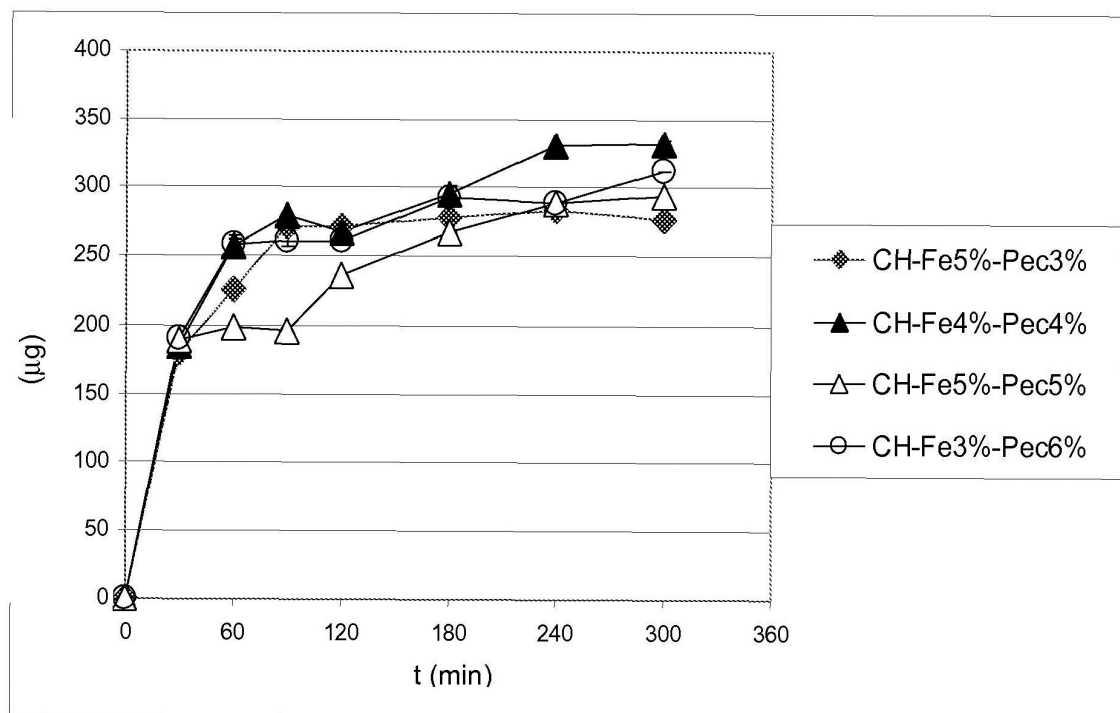


Figura 10

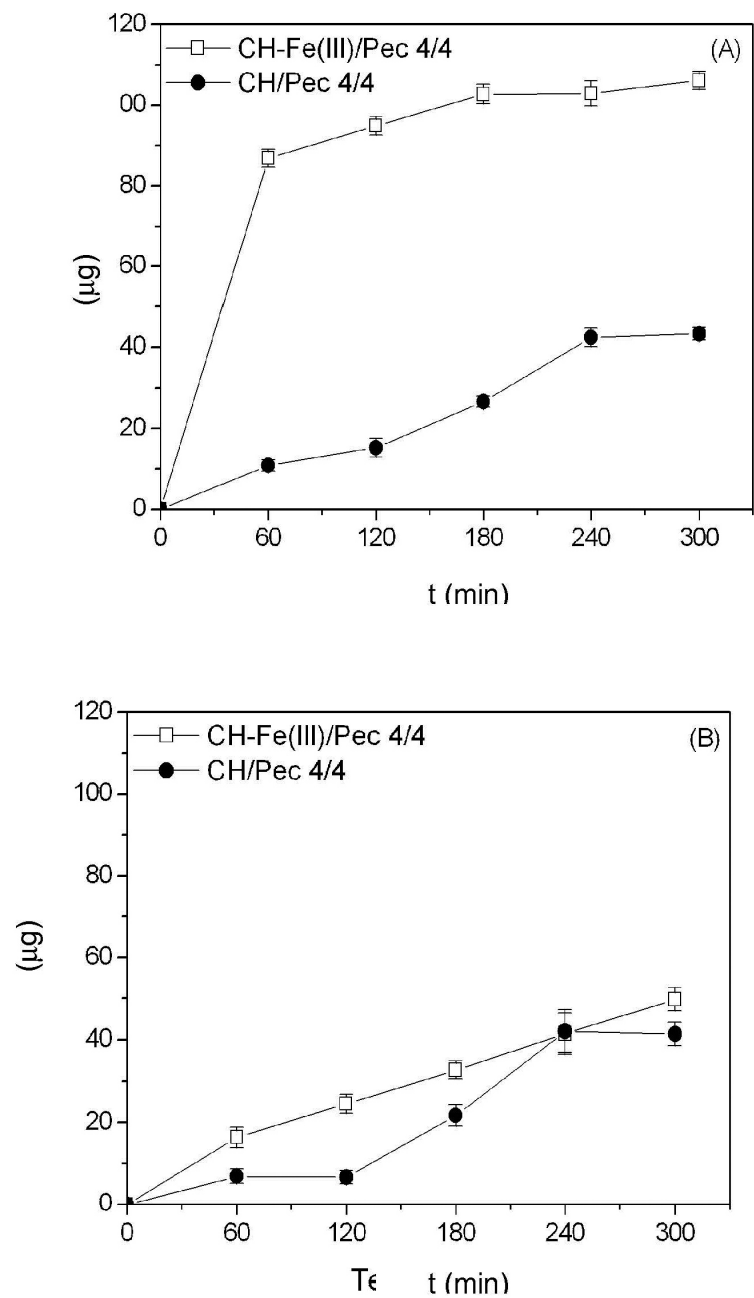


Figura 11

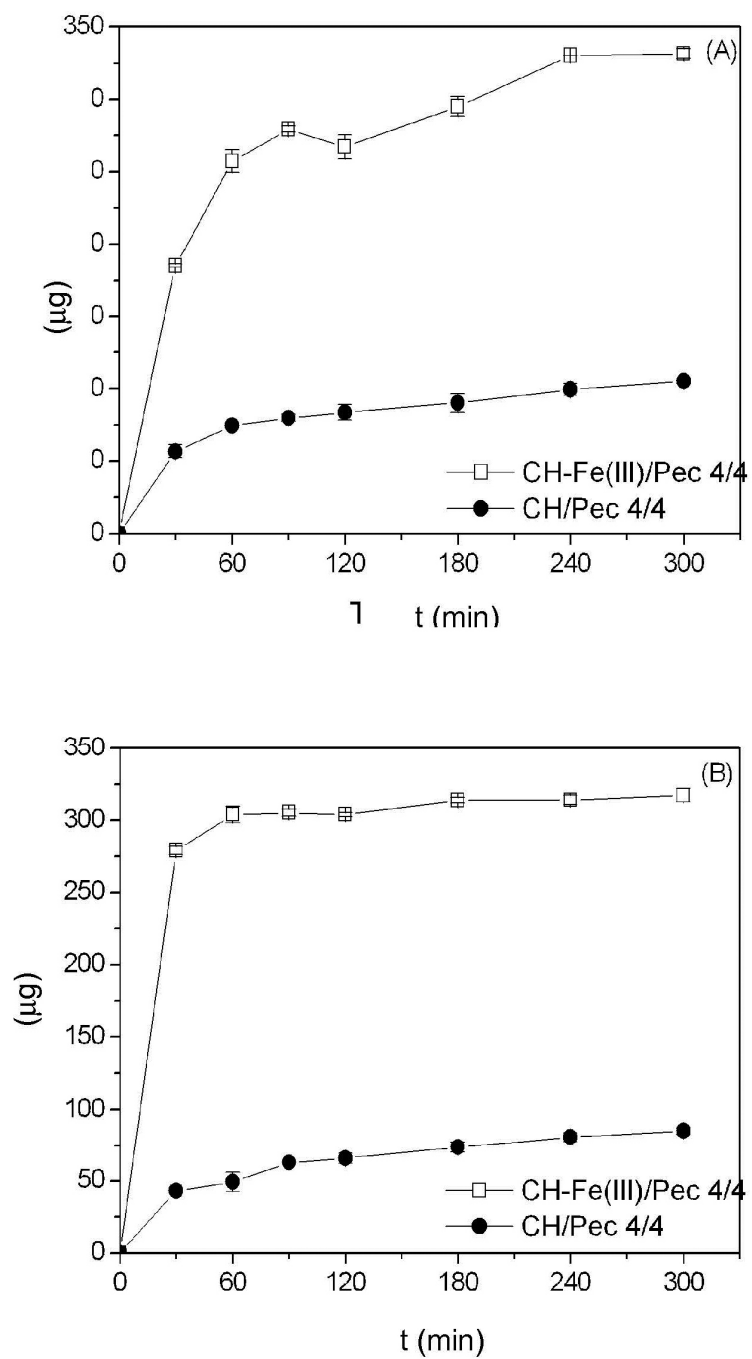


Figura 12