

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 801 801**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61K 33/44 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.09.2013 PCT/EP2013/069570**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014 WO14044794**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2013 E 13771084 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 2897594**

54 Título: **Composición farmacéutica**

30 Prioridad:

21.09.2012 EP 12185339
25.03.2013 EP 13160799

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.01.2021

73 Titular/es:

FERRING B.V. (100.0%)
Polaris Avenue 144
2132 JX Hoofddorp, NL

72 Inventor/es:

HALSKOV, SOREN

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 801 801 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

Composición farmacéutica

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende partículas de carbón activado según las reivindicaciones. La composición farmacéutica puede ser para administración oral. La composición farmacéutica puede ser para (su uso en) el tratamiento de disfunción gastrointestinal (GI) y/o enfermedades o insuficiencia del tracto GI o similares, por ejemplo fístula [por ejemplo fístula gastrointestinal (por ejemplo, fístula de la parte inferior del intestino delgado, fístula del intestino grueso, fístula anorrectal)], enfermedad del intestino irritable, IBD [colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable (IBS)]; o para su uso en el tratamiento de intoxicación (por ejemplo intoxicación alcohólica); o para su uso en la reducción o eliminación de los efectos secundarios de composiciones farmacéuticas que se provocan cuando estas composiciones farmacéuticas o sus metabolitos (por ejemplo, antibióticos, irinotecán o su metabolito SN38, etc.) están presentes o se acumulan en el ileon inferior, colon o ciego.

10

15 **Antecedentes**

Una fístula es un conducto o conexión anómalo entre órganos corporales y vasos que no se conectan habitualmente. Fístulas o *fistulae* pueden formarse en muchas partes del cuerpo. La fístula anal y la fístula rectal son estados en los que se forman tubos entre el recto y los intestinos de un paciente, u otros órganos internos, o entre el recto de un paciente y la piel externa adyacente al ano del paciente. Por ejemplo, fístulas situadas en la parte superior del ano (fístula anal alta) pueden conectarse con las vías urinarias, y fístulas situadas en la parte inferior del ano (fístula anal baja) pueden pasar, en las mujeres, a la vagina. Además de dolor significativo, habitualmente las fístulas rectales y anales se infectan y acumulan pus. Además, tales fístulas pueden permitir la fuga de materia fecal a partir del recto.

20

25 Las fístulas pueden formarse como resultado de enfermedad o infección. Por ejemplo, pueden surgir fístulas anales si las glándulas anales de un paciente se bloquean, formando de ese modo un absceso que apunta a través del recto hasta la superficie de la piel en la región anal. El crecimiento de fístulas puede acelerarse, y las propias fístulas pueden mantenerse, mediante una acumulación local de sustancias que provocan irritación (por ejemplo, en el recto).

30 Las fístulas anales y rectales pueden tratarse mediante intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, tales intervenciones pueden no ser deseables. Las intervenciones quirúrgicas son generalmente relativamente caras en comparación con la medicación, y generalmente son menos convenientes y menos preferibles para el paciente. Además, un posible efecto secundario de la intervención quirúrgica para tratar fístulas es un aumento de la probabilidad de que un paciente desarrolle incontinencia anal en los años posteriores a la cirugía.

35 Se ha propuesto carbón activado para su uso en el tratamiento de fístulas rectales y anales. Sin embargo, hay varios problemas asociados con el uso de carbón activado con este fin. El carbón activado se suministra normalmente como polvo extremadamente fino que tiene una alta área de superficie. Hay problemas asociados con la manipulación de un polvo de este tipo dado que la escala fina de las partículas de polvo significa que el carbón activado tiende a contaminar su entorno inmediato con un polvo fino de carbón activado.

40 Para aliviar algunos de los problemas de manipulación, anteriormente se ha preparado carbón activado para su administración oral. Sin embargo, el carbón activado administrado por vía oral debe pasar a través de una parte del aparato digestivo del paciente antes de alcanzar la zona afectada y, al hacer esto, una proporción grande (y también impredecible) del carbón habrá adsorbido diversos productos químicos y perdido su actividad, o habrá perdido su actividad de otro modo, dependiendo de diversos factores tales como cantidad de alimentos en el intestino, variaciones entre pacientes y variaciones de un día a otro. Aumentando la dosis de carbón activado administrado por vía oral puede ser posible aumentar la proporción de carbón que alcanza el recto en un estado activado. Sin embargo, el carbón activado absorbe muchos nutrientes y productos químicos esenciales al pasar a través del aparato digestivo del paciente; por tanto, la administración a largo plazo de grandes dosis orales de carbón activado a lo largo de un periodo prolongado no es deseable.

45 También se ha recubierto carbón activado o se ha formulado de otro modo para permitir que pase a través de parte del aparato digestivo del paciente cuando se administra por vía oral. Por ejemplo, el documento US 5.554.370 da a conocer cápsulas para la administración oral de carbón activado. Sin embargo, resulta difícil preparar un recubrimiento que se disuelva de manera precisa para liberar el carbón activado en la zona afectada. Además, dependiendo de los materiales usados, el propio recubrimiento o encapsulación puede reducir o eliminar la actividad del carbón (por ejemplo, el carbón puede perder su actividad muy rápidamente debido a adsorción de componentes del recubrimiento/formulación por el carbón activado) y de ese modo puede reducir la eficacia de tales partículas recubiertas.

50 La solicitud de patente europea n.º EP11183665.6, y solicitudes que reivindican prioridad de la misma, describen formulaciones de carbón activado adecuadas para la administración de carbón activado como dosis seca. La solicitud de patente estadounidense n.º US 2001/0051150 da a conocer composiciones para aliviar síntomas de uremia en pacientes.

5 La presente divulgación proporciona una composición de carbón activado para administración oral que conserva la actividad de adsorción (farmacéutica) de carbón activado tras la administración oral hasta que alcanza el sitio de acción (por ejemplo, el intestino delgado o grueso, ano o recto) y/o que minimiza o evita la adsorción de nutrientes y productos químicos esenciales por el carbón activado mientras la composición pasa a través del estómago del paciente, etc., hasta el sitio de acción.

10 Por tanto, según la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) un núcleo que es carbón activado; (b) una primera capa alrededor del núcleo, comprendiendo la primera capa un material semipermeable que es insoluble en agua y un material soluble en agua en una cantidad del 0,1-25% en peso de la cantidad de material semipermeable insoluble; y (c) una segunda capa alrededor de la primera capa que se disuelve a pH de 5 a 7.

15 Se apreciará que la segunda capa (por ejemplo, exterior) alrededor de (por ejemplo, que rodea) la primera capa que se descompone rápidamente (por ejemplo, se disuelve) a un pH predeterminado no se descompone rápidamente (por ejemplo, se disuelve) a otro pH (por ejemplo, otro pH encontrado en el tracto GI).

20 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la puesta en práctica o pruebas de la presente invención, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. En caso de conflicto, controlará la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos solo son ilustrativos y no se pretende que sean limitativos.

25 Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a partir de las reivindicaciones.

30 A continuación se comentan en más detalle los componentes de las nuevas composiciones descritas en el presente documento.

(b) La primera capa alrededor del núcleo, la primera capa que comprende un material semipermeable insoluble:

35 La primera capa (por ejemplo, una interior) comprende un material semipermeable que es insoluble en agua y un material soluble en agua en una cantidad del 0,1-25% en peso de la cantidad de material semipermeable insoluble.

40 En el presente documento, el término "semipermeable" significa que el material (capa) permite la difusión (por ejemplo, gradual) de moléculas e iones a través del material (capa) semipermeable hacia el núcleo y para entrar en contacto con el carbón activado y/o permite la difusión (por ejemplo, gradual) de moléculas e iones seleccionados a través del material (capa) semipermeable hacia el núcleo y para entrar en contacto con el carbón activado. Las moléculas e iones (por ejemplo, seleccionados) pueden ser materiales (por ejemplo, toxinas o irritantes locales) que provocan irritación en el intestino (por ejemplo, colon y/o recto). Las moléculas/iones (por ejemplo, seleccionados) pueden ser moléculas/iones que se producen por el organismo. Las moléculas e iones (por ejemplo, seleccionados) pueden ser sustancias que provocan, mantienen, fomentan o agravan fístulas.

45 La primera capa (por ejemplo, interior) puede comprender un material (una membrana semipermeable) que permite la difusión (por ejemplo, gradual) de moléculas e iones a través del material (capa) semipermeable hacia el núcleo y para entrar en contacto con el carbón activado. Preferiblemente, el material (insoluble semipermeable) no inactiva sustancialmente el carbón activado.

50 Se apreciará que el material de la primera capa puede seleccionarse basándose en las moléculas y/o iones (por ejemplo, sustancias que provocan, mantienen, fomentan o agravan fístulas) que van a adsorberse por el carbón activado (y por tanto eliminarse mediante excreción).

55 La primera capa (por ejemplo, interior) comprende un material semipermeable insoluble (por ejemplo, una membrana semipermeable). En ejemplos, el material semipermeable insoluble puede ser, por ejemplo, etilcelulosa; un polímero de poli(met)acrilato tal como EUDRAGIT® RL 100, EUDRAGIT® RL PO, EUDRAGIT® RL 30D, EUDRAGIT® RL 12,5, EUDRAGIT® RS 100, EUDRAGIT® RS PO, EUDRAGIT® RS 30D, EUDRAGIT® RS 12,5, EUDRAGIT® NE 30D, EUDRAGIT® NE 40D, todos disponibles de Evonik, monoesterato de glicerilo, acetato-butilato de celulosa, dipoli(ácido láctico), poli(cloruro de vinilo). El material soluble en agua (por ejemplo, polímero soluble en agua) puede mezclarse con el material semipermeable insoluble (por ejemplo, dispersarse dentro del material/membrana semipermeable). En ejemplos, el material soluble en agua puede ser, por ejemplo azúcar, PVA, PVP, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, sales, alcoholes de azúcar, etc. El material soluble en agua (por ejemplo, polímero soluble en agua, por ejemplo HPMC) puede incluirse en una cantidad que es del 0,1 al 25% en peso de la cantidad del material semipermeable insoluble (por ejemplo, etilcelulosa) en la capa (b), por ejemplo en una cantidad que es del 2 al 25% en peso de la cantidad del material semipermeable insoluble (por ejemplo, etilcelulosa) en la capa (b), por ejemplo del 5 al 15% en peso de la cantidad del material semipermeable insoluble en la capa, por

ejemplo el 10% en peso de la cantidad del material semipermeable insoluble en la capa.

El material soluble en agua (por ejemplo, polímero soluble en agua, por ejemplo HPMC) puede aumentar la permeabilidad del material semipermeable insoluble (por ejemplo, etilcelulosa). Por ejemplo, la disolución del material soluble en agua, por ejemplo HPMC, puede formar defectos o canales en el recubrimiento de etilcelulosa, cuando se expone la primera capa después de la retirada de la segunda capa (por ejemplo, entérica) (véase a continuación), para así permitir la capacidad de adsorción del carbón activado dentro de la capa. Sin desear limitarse a la teoría, se cree que los canales permiten la difusión de material (por ejemplo, sustancias que provocan, mantienen, fomentan o agravan fístulas, etc.) a través de la primera capa, de modo que puede adsorberse sobre el carbón activado. Por tanto, la tasa de difusión puede controlarse mediante la cantidad de material soluble en agua (por ejemplo, polímero soluble en agua, por ejemplo HPMC) y también el grosor de la película; si la película es más delgada, habrá una difusión más rápida.

El grosor de la primera capa alrededor del núcleo puede corresponder a un aumento de peso teórico (del núcleo) a partir de la capa (recubrimiento de película) del 1 al 20%, por ejemplo del 2 al 10%, por ejemplo del 3 al 7%, por ejemplo el 4%. Se ha encontrado que un recubrimiento de aproximadamente este grosor proporciona una capacidad de adsorción eficaz.

La primera capa (por ejemplo, interior) puede consistir esencialmente en el material semipermeable insoluble (por ejemplo, etilcelulosa) y el material soluble en agua (por ejemplo, polímero soluble en agua, por ejemplo HPMC). Evitar el uso de algunos otros componentes/excipientes en la capa (b) impide la pérdida de capacidad de adsorción del carbón activado con respecto a estos excipientes.

En otros ejemplos, la primera capa (por ejemplo, interior) puede comprender una mezcla de copolímeros compuesta por del 85 al 98% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico polimerizados por radicales libres y del 15 al 2% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo. Ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico son metacrilato de metilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo. Un monómero de (met)acrilato preferido con un grupo amonio cuaternario es cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo.

La primera capa puede ser un copolímero que comprende el 65% en peso de metacrilato de metilo, el 30% en peso de acrilato de etilo y el 5% en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo. Tales copolímeros están comercialmente disponibles y se conocen como polímeros de tipo EUDRAGIT® RS, por ejemplo EUDRAGIT® RS 100, EUDRAGIT® RS PO, EUDRAGIT® RS 30D, EUDRAGIT® RS 12,5, etc., disponibles de Evonik Industries. Preferiblemente, la primera capa comprende EUDRAGIT® RS 30 D, disponible de Evonik Industries.

La primera capa (por ejemplo, interior) puede comprender una mezcla de copolímeros compuesta por del 85 a menos del 93% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico polimerizados por radicales libres y del 15 a más del 7% en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo. La primera capa (por ejemplo, interior) puede comprender del 50 al 70% en peso de metacrilato de metilo, y del 20 al 40% en peso de acrilato de etilo.

La primera capa puede ser un copolímero que comprende el 60% en peso de metacrilato de metilo, el 30% en peso de acrilato de etilo y el 10% en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo. Tales copolímeros están comercialmente disponibles y se conocen como polímeros de tipo EUDRAGIT® RL, por ejemplo EUDRAGIT® RL 100, EUDRAGIT® RL PO, EUDRAGIT® RL 30D, EUDRAGIT® RL 12,5, etc., disponibles de Evonik Industries. Preferiblemente, la primera capa comprende EUDRAGIT® RL 30 D, disponible de Evonik Industries.

Preferiblemente, la primera capa (por ejemplo, interior) comprende una mezcla de un primer copolímero que comprende el 65% en peso de metacrilato de metilo, el 30% en peso de acrilato de etilo y el 5% en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo (EUDRAGIT® RS) y un segundo copolímero que comprende el 60% en peso de metacrilato de metilo, el 30% en peso de acrilato de etilo y el 10% en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo (EUDRAGIT® RL).

La primera capa puede ser EUDRAGIT® NE 30D o EUDRAGIT® NE 40D, disponibles de Evonik.

La cantidad de la primera capa (por ejemplo, interior) puede ser del 2 al 20% en peso basándose en el peso del núcleo con el carbón activado.

(c) La segunda capa alrededor de la primera capa que se disuelve a un pH de 5 a 7:

La segunda capa (por ejemplo, exterior) impide o reduce la exposición de la primera capa (y el carbón activado) al entorno del aparato digestivo, hasta un punto predeterminado en el aparato digestivo después del estómago. La segunda capa (por ejemplo, exterior) puede, por ejemplo, impedir o reducir la exposición de la primera capa (y el carbón activado) al entorno del aparato digestivo, hasta que la composición alcanza la parte inferior del intestino, es decir, el íleon posterior, ciego y/o colon. La segunda capa puede seleccionarse de recubrimientos que son sensibles al pH, sensibles a redox o sensibles a enzimas o bacterias particulares. Se apreciará que el mecanismo de acción de

las composiciones de la presente invención (que contienen el carbón activado dentro de la membrana/capa interior) es completamente opuesto a formulaciones de liberación controlada en las que se usa un recubrimiento entérico para proteger una capa interior (a medida que se desplaza a través del estómago) pero después se disuelve en el intestino para exponer la capa interior que libera inmediatamente el principio farmacéutico activo en la parte inferior del tracto digestivo. La segunda capa se disuelve a un pH de 5 a 7.

La segunda capa puede ser un material que permanece sustancialmente intacto (por ejemplo, es altamente estable, por ejemplo, no se disgrega o se disuelve) a pH (por ejemplo, altamente) ácido encontrado en el estómago (por ejemplo, pH de 1 a 3), pero que se descompone rápidamente (se disuelve) a pH menos ácido (más básico), por ejemplo a pH de 5 a 7, por ejemplo pH $\geq 5,5$. Preferiblemente la segunda capa (por ejemplo, exterior) es un polímero sensible al pH. La segunda capa (por ejemplo, exterior) puede ser un polímero que se descompone rápidamente (se disuelve) a un pH de aproximadamente 5. La segunda capa (por ejemplo, exterior) puede ser un polímero que se descompone rápidamente (se disuelve) a un pH de aproximadamente 7. La cantidad de segunda capa (por ejemplo, exterior) (por ejemplo, la capa entérica) puede ser del 2 al 35% o incluso de hasta el 50% p/p de la composición total, por ejemplo, la cantidad de segunda capa (por ejemplo, exterior) (por ejemplo, la capa entérica) puede ser del 8 al 16% p/p de la composición total, por ejemplo, del 10 al 14% p/p de la composición total, por ejemplo, el 12% p/p de la composición total.

El grosor de la segunda capa (por ejemplo, exterior) (por ejemplo, la capa entérica) alrededor del núcleo puede corresponder a un aumento de peso teórico (del núcleo y primera capa) a partir del recubrimiento de película del 4 al 16%, por ejemplo, del 6% al 14%, por ejemplo, el 8% o el 12%. Se encontró (véanse las pruebas a continuación) que un recubrimiento de este tipo debe garantizar el paso por el estómago antes de la exposición de la primera capa.

Preferiblemente, la segunda capa (por ejemplo, exterior) es una capa entérica. La capa entérica (capa de recubrimiento entérica) impide o reduce la exposición de la primera capa (y el carbón activado) al entorno del aparato digestivo, hasta que la composición alcanza el intestino delgado (e incluso después de que la composición alcance el intestino delgado, la membrana semipermeable puede minimizar o impedir la adsorción de sustancias beneficiosas tales como nutrientes por el carbón activado).

En algunos ejemplos preferidos, la(s) capa(s) se elige(n) de modo que la primera capa (interior) se expone en el intestino delgado, preferiblemente cerca del colon (para minimizar la adsorción de sustancias beneficiosas y conservar la mayor parte de la capacidad de adsorción hasta que se alcanza el colon). Preferiblemente, la capa entérica es un material que permanece sustancialmente intacto (es altamente estable) a pH (por ejemplo, altamente) ácido encontrado en el estómago (por ejemplo, pH de 1 a 3), pero que se descompone rápidamente (se disuelve) a pH menos ácido (más básico), por ejemplo a pH de 5 a 7, por ejemplo, pH $\geq 5,5$, por ejemplo pH 7 tal como se encuentra en el intestino delgado. Preferiblemente, la capa entérica (capa de recubrimiento entérica) es un polímero sensible al pH. El polímero sensible al pH puede tener un grupo ácido libre (grupo ácido carboxílico) con disolución provocada por desprotonación del grupo ácido. La capa entérica (capa de recubrimiento entérica) puede ser un polímero que se descompone rápidamente (se disuelve) a un pH de aproximadamente 5. La capa entérica (capa de recubrimiento entérica) puede ser un polímero que se descompone rápidamente (se disuelve) a un pH de aproximadamente 7. La capa entérica (capa de recubrimiento entérica) puede ser un polímero soluble en agua. La capa entérica puede comprender uno o más de un copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico, acetato-succinato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP), copolímero de metacrilato de metilo-ácido metacrílico, alginato de sodio y ácido esteárico. La capa entérica puede ser un ácido graso, cera, laca, material de plástico, etc. La capa entérica puede ser un polímero enterosoluble dependiente del pH, tal 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 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (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 (razón de 1:1), copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (razón de 1:2), poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP) y resinas de laca. La capa entérica puede ser EUDRAGIT® E100, E12,5 o E PO. La capa entérica puede ser, por ejemplo, EUDRAGIT® L 100, EUDRAGIT® L 30D, una mezcla de EUDRAGIT® S 100 / FS 30 D y EUDRAGIT® L 100 (véase a continuación). Estos productos de EUDRAGIT® están disponibles de Evonik Industries.

La capa entérica puede comprender acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC AS), por ejemplo un HPMC AS que se disuelve a pH de entre 5,5 y 6,8. Tal como se conoce en la técnica, es posible hacer variar el contenido de acetato y succinato en HPMC AS para proporcionar un recubrimiento entérico que se disuelve a desde pH $>5,5$ hasta pH $>6,8$. La capa entérica puede consistir en, o consistir esencialmente en, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC AS), por ejemplo, un HPMC AS que se disuelve a pH de entre 5,5 y 6,8.

La cantidad de capa entérica puede ser del 2 al 35% o incluso de hasta el 50% p/p de la composición total, por ejemplo, la cantidad de la capa entérica puede ser del 8 al 16% p/p de la composición total, por ejemplo del 10 al 14% p/p de la composición total, por ejemplo, el 12% p/p de la composición total.

El grosor de la segunda capa (por ejemplo, exterior) (por ejemplo, la capa entérica) alrededor del núcleo puede corresponder a un aumento de peso teórico (del núcleo y primera capa) a partir del recubrimiento de película del 4 al

16%, por ejemplo del 6% al 14%, por ejemplo, el 8% o el 12%. A partir de las siguientes pruebas se encontró que un recubrimiento de este tipo debe garantizar el paso por el estómago antes de la exposición de la primera capa.

5 La capa entérica (capa de recubrimiento entérica) puede comprender un copolímero compuesto por del 80 al 95% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico polimerizados por radicales libres y del 5 al 25% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo aniónico en el radical alquilo. Ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico son metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo.

10 Un monómero de (met)acrilato con un grupo aniónico en el radical alquilo puede ser, por ejemplo, ácido acrílico o ácido metacrílico.

15 La capa entérica puede ser un copolímero de (met)acrilato que comprende del 10 al 30% en peso de metacrilato de metilo, del 50 al 70% en peso de acrilato de metilo y del 5 al 15% en peso de ácido metacrílico. Tales polímeros están comercialmente disponibles y se conocen como polímeros de tipo EUDRAGIT® FS. Preferiblemente, la capa entérica comprende EUDRAGIT® FS 30 D, disponible de Evonik Industries.

20 La capa entérica puede ser EUDRAGIT® E100, E12,5 o E PO. La capa entérica puede ser, por ejemplo, EUDRAGIT® L 100, EUDRAGIT® L 30D, una mezcla de EUDRAGIT® S 100 / FS 30 D y EUDRAGIT® L 100 (véase a continuación). Estos productos de EUDRAGIT® están disponibles de Evonik Industries.

La cantidad de la segunda capa (entérica) puede ser del 5 al 15% en peso basándose en el peso del núcleo con el carbón activado y la capa interior.

25 Preferiblemente la composición o composición farmacéutica es para su administración oral (puede administrarse por vía oral). La composición (farmacéutica) puede ser para (su uso en) el tratamiento de disfunción gastrointestinal (GI) y/o enfermedades o insuficiencia del tracto GI o similares, por ejemplo fístula [por ejemplo fístula gastrointestinal (por ejemplo, fístula de la parte inferior del intestino delgado, fístula del intestino grueso, fístula anorrectal)], enfermedad del intestino irritable, IBD [colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable (IBS)]; o para su uso en el tratamiento de intoxicación (por ejemplo, intoxicación alcohólica); o para su uso en la reducción o eliminación de los efectos secundarios de composiciones farmacéuticas que se provocan cuando estas composiciones farmacéuticas o sus metabolitos (por ejemplo, antibióticos, irinotecán o su metabolito SN38, etc.) están presentes o se acumulan en el íleon inferior, colon o ciego.

35 Preferiblemente la composición (por ejemplo, composición farmacéutica) es para, o para su uso en, el tratamiento de fístulas, por ejemplo fístula gastrointestinal (por ejemplo, fístula del intestino delgado, fístula del intestino grueso, fístula anorrectal). La composición (por ejemplo, composición farmacéutica) puede ser para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de fístulas, por ejemplo, fístula gastrointestinal (por ejemplo, fístula de la parte inferior del intestino delgado, fístula del intestino grueso, fístula anorrectal).

40 Sin desear limitarse a ninguna teoría, se apreciará que ejemplos de la invención pueden funcionar de la siguiente manera. La capa exterior (por ejemplo, entérica) de la composición permanece sustancialmente intacta al pH ácido encontrado en el estómago (por ejemplo, pH de 1 a 3), y por tanto la composición farmacéutica permanece sustancialmente intacta a medida que se desplaza hasta y a través del estómago tras la administración oral. Sin embargo, la capa exterior (por ejemplo, entérica) se descompone y se disuelve al pH encontrado en el intestino delgado (por ejemplo, pH 5 encontrado en la parte superior del intestino delgado, o pH 7 encontrado en la parte inferior del intestino delgado), exponiendo así la primera capa (por ejemplo, interior). Debe observarse que incluso después de que la composición alcance el intestino delgado (y la capa entérica se disuelva) la membrana semipermeable (en la primera capa) puede minimizar la adsorción de sustancias beneficiosas tales como nutrientes por el carbón activado. En algunos ejemplos preferidos, la(s) capa(s) se elige(n) de modo que la primera capa (interior) se expone en la parte inferior del intestino delgado, preferiblemente cerca del colon (para minimizar la adsorción de sustancias beneficiosas y conservar la mayor parte de la capacidad de adsorción para el colon). La primera capa comprende un material (por ejemplo, una membrana semipermeable) que puede permitir la difusión gradual de moléculas e iones (por ejemplo, materiales que irritan el colon o recto, sustancias que provocan, mantienen, fomentan o agravan fístulas, etc.) a través de la membrana semipermeable hacia el núcleo para entrar en contacto con el carbón activado, en el que se adsorben. En algunos ejemplos, la disolución de un material soluble en agua (por ejemplo, HPMC) en el material semipermeable (por ejemplo, etilcelulosa) puede formar defectos o canales en el material/capa semipermeable, cuando se expone la primera capa (por ejemplo, interior) después de la retirada de la segunda capa (por ejemplo, entérica), para así permitir lentamente la capacidad de adsorción del carbón activado dentro de la capa. El material (insoluble semipermeable) no inactiva sustancialmente el carbón activado, de modo que el carbón activado está disponible para adsorber estas moléculas/iones. Se apreciará que sustancialmente la totalidad del carbón activado se mantiene (permanece) dentro de la membrana semipermeable a medida que la composición (menos la capa exterior) se desplaza a través del aparato digestivo (por ejemplo, a través de la parte inferior del intestino delgado y el colon); el carbón activado no se libera y por tanto es menos capaz de retirar (adsorber) productos químicos esenciales tales como nutrientes.

65 Se apreciará que la inclusión de la membrana semipermeable (la primera capa interior) puede permitir que se

mantenga la capacidad de adsorción del carbón activado a medida que la composición se desplaza a través de todo el intestino grueso [y las formulaciones pueden incluso conservar algo de capacidad de adsorción incluso después de pasar a través del recto y el ano (es decir, las composiciones de la invención todavía pueden tener capacidad de adsorción mientras están en el recto o el ano)]. Si la membrana semipermeable/primera capa no estuvieran presentes, la retirada de la capa exterior (entérica) haría que la totalidad de la capacidad de adsorción del carbón activado estuviera disponible de una vez (por ejemplo, en la parte superior del intestino delgado), y la cantidad de actividad de adsorción que queda disponible cuando la composición alcanza el intestino grueso puede ser insuficiente para tratar el estado médico.

Sin desear limitarse a la teoría, se cree que las moléculas (por ejemplo, toxinas o irritantes, por ejemplo, sustancias que provocan, mantienen, fomentan o agravan fístulas) pueden difundirse a través de la membrana semipermeable en la que se adsorben por el carbón activado y después se mantienen sobre el carbón y posteriormente se eliminan mediante excreción. Se apreciará que el mecanismo de acción de las composiciones de la presente invención (que contienen el carbón activado dentro de la membrana/capa interior) es completamente opuesto a formulaciones de liberación controlada en las que se usa un recubrimiento entérico para proteger una capa interior (a medida que se desplaza a través del estómago) pero después se disuelve en el intestino para exponer la capa interior que libera inmediatamente el principio farmacéutico activo en la parte inferior del tracto digestivo.

Los solicitantes han encontrado que las composiciones de la invención pueden proporcionar una adsorción más constante a medida que avanzan a través del intestino (después de la retirada de la capa entérica). La conservación de la capacidad de adsorción de carbón activado a través del intestino (incluso, dependiendo del recubrimiento usado, hasta el recto o el ano) es importante porque puede no conocerse la ubicación exacta de la fístula y/o porque puede ser difícil seleccionar como diana el sitio exacto de la fístula.

(a) Un núcleo que es carbón activado

El núcleo es carbón activado. El núcleo consiste en, o consiste esencialmente en, carbón activado. Dicho de otro modo, se prefiere que el núcleo sea el 100% de carbón activado (es decir, carbón activado solo, sin otros excipientes o principios activos). Por tanto, preferiblemente el núcleo no incluye carragenanos (o un potenciador de la granulación, etc.). Los solicitantes han encontrado sorprendentemente que es posible trabajar con, y recubrir, gránulos individuales de carbón activado (por ejemplo, de tamaño y/o dureza específicos) sin requerir excipientes de granulación tales como carragenanos.

El carbón activado está preferiblemente lijado o desbarbado. En el presente documento, el término "desbarbado" significa que carbón activado "sin procesar" sin tratar se somete a un procedimiento de acabado para reducir o minimizar el número de puntas, picos y bordes (a partir de la superficie). El carbón activado puede desbarbarse mediante el procedimiento descrito a continuación. El carbón activo puede desbarbarse o lijarse haciendo que las partículas de carbón activado sin tratar colisionen entre sí a alta velocidad (por ejemplo, velocidades de desde 30 hasta 300 km/h, por ejemplo de 35 a 70 km/h). Después, el carbón activado desbarbado o lijado (de tamaño específico) puede separarse para su uso en/como núcleo (a).

El carbón activado puede incluir 0,9 o menos puntas, picos y bordes de 20-100 μm de altura por partícula o gránulo, por ejemplo, 0,8 puntas o menos picos y bordes por partícula/gránulo, por ejemplo, 0,6 puntas, picos y bordes o menos por partícula/gránulo, cuando se mide usando la técnica de microscopía y análisis de imágenes digitales descrita a continuación.

El carbón activado puede tener, por ejemplo, un tamaño de partícula de 0,02 a 5 mm (dependiendo de la materia prima a partir de la cual se produce el carbón activado). El carbón activado puede tener, por ejemplo, un tamaño de partícula de 0,02 a 2,1 mm, por ejemplo, de 0,05 a 2,1 mm, por ejemplo, de 0,1 a 2 mm, por ejemplo de 0,2 a 2 mm. El carbón activado puede tener un tamaño de partícula de desde 0,6 hasta 1,2 mm. El carbón activado de este tamaño de partícula puede seleccionarse tamizando el carbón activado (por ejemplo, después de haberse lijado/desbarbado); seleccionando carbón activado que incluye partículas que pasarán a través de un tamiz de 1,2 mm (es decir, un tamiz que tiene un tamaño de abertura de 1,2 mm) pero no pasarán a través de un tamiz de 0,6 mm. Preferiblemente el carbón activado tiene un tamaño de partícula de desde 0,6 hasta 1,0 mm. El carbón activado de este tamaño de partícula puede seleccionarse tamizando carbón activado (por ejemplo, después de haberse lijado/desbarbado); el carbón activado preferido incluye partículas que pasarán a través de un tamiz de 1,0 mm (es decir, un tamiz que tiene un tamaño de abertura de 1,0 mm) pero no pasará a través de un tamiz de 0,6 mm. En el presente documento, el término "tamaño de partícula" significa la anchura del punto más estrecho de la partícula o gránulo de carbón activado (por ejemplo, el diámetro para una partícula esférica o aproximadamente esférica).

El carbón activado puede producirse a partir de cáscaras de coco.

El carbón activado (por ejemplo, carbón activado granular) y sus métodos de fabricación se conocen bien en la técnica y está disponible, por ejemplo, de Chemviron Carbon.

Los solicitantes han encontrado que carbón activado con un tamaño de partícula de entre 0,6 y 1,2 mm (por ejemplo,

de 0,6 a 1,0 mm) y/o que se ha lijado o desbarbado es fácil de procesar (es decir, recubrir con la primera capa); no hay necesidad de granular/procesar/extruir/esferonizar el carbón o añadir un agente de granulación tal como carragenanos. Esto simplifica el procedimiento y significa que cada núcleo tiene una capacidad de absorción muy alta (el núcleo es todo carbón activado y no hay excipientes, etc., presentes para "diluir" la capacidad de adsorción).
5 Además, el desbarbado tiene el efecto de estabilizar la tasa de adsorción. Lijar o desbarbar el carbón activado sin procesar reduce el número de bordes (por gramo) en la superficie del carbón activado. La propia materia prima es muy difícil de recubrir de manera sistemática, debido a la rugosidad. Si la partícula es rugosa, hay una alta variación en el grosor de recubrimiento a lo largo de la superficie de la partícula global, lo cual tiene un efecto sobre la
10 homogeneidad de recubrimiento y la exposición resultante de capacidad de adsorción de manera prematura (por ejemplo, antes del colon). Suavizar el carbón activado mediante lijado o desbarbado de la superficie significa que el grosor de recubrimiento es más sistemático: la capacidad de adsorción de carbón activado se proporciona en el lugar apropiado (por ejemplo, en el colon).

El carbón activado puede ser carbón activado granular. Preferiblemente, el núcleo es un gránulo de carbón activado.
15 Se prefiere que las partículas/gránulos de carbón activado se formen mediante trituración o molienda de material de carbón hasta el tamaño deseado. El carbón activado triturado tiene una forma de partícula irregular. El carbón activado puede estar en forma de partículas esféricas o esferonizadas. El carbón activado puede estar recubierto. El carbón activado puede ser un carbón activado de calidad farmacéutica o médica (por ejemplo, carbón activado que cumple con la Ph. Eur., además del tamaño de partícula).

20 Preferiblemente el carbón activado se produce a partir de cáscaras de coco.

Se prefiere que el carbón activado sea el único principio farmacéutico activo. Además, se prefiere que el núcleo no incluya carragenanos.

25 Las composiciones (por ejemplo, farmacéuticas) de la invención pueden ser, pueden ser para su uso como, o pueden ser para su uso en la fabricación de, una preparación o formulación farmacéutica. La preparación o formulación farmacéutica puede ser, por ejemplo, para, o para su uso en, el tratamiento de disfunción gastrointestinal (GI) y/o enfermedades o insuficiencia del tracto GI o similares, por ejemplo, fístula [por ejemplo, fístula gastrointestinal (por
30 ejemplo, fístula de la parte inferior del intestino delgado, fístula del intestino grueso, fístula anorrectal)], enfermedad del intestino irritable, IBD [colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable (IBS)]; la preparación o formulación farmacéutica puede ser para, o para su uso en, el tratamiento de intoxicación (por ejemplo, intoxicación alcohólica); la preparación o formulación farmacéutica puede ser para, o para su uso en, la reducción o eliminación de los efectos secundarios de composiciones farmacéuticas que se provocan cuando estas composiciones farmacéuticas
35 o sus metabolitos (por ejemplo, antibióticos, irinotecán o su metabolito SN38, etc.) están presentes o se acumulan en el íleon inferior, colon o ciego.

Las composiciones (por ejemplo, farmacéuticas) pueden usarse para tratar a pacientes que también están recibiendo carbón activado administrado por vía rectal.

40 Según la presente invención en un aspecto adicional se proporciona una preparación o formulación farmacéutica que comprende una o más (por ejemplo, una pluralidad) de las composiciones según cualquier aspecto de la invención. La preparación o formulación farmacéutica puede comprender una, o generalmente muchas más, composiciones según la invención, que comprenden, cada una, un núcleo (por ejemplo, gránulo de carbón activado), capa interior y
45 capa exterior. En este ejemplo, la preparación o formulación farmacéutica (que puede comprender decenas o cientos de tales composiciones) puede administrarse como polvo o gránulos, como formulación microparticulada, o suspendida en una disolución farmacéuticamente aceptable. La preparación o formulación farmacéutica puede comprender una o más composiciones [que comprenden, cada una, un núcleo (por ejemplo, gránulo de carbón activado), capa interior y capa exterior] por ejemplo, que están formuladas en una forma de dosificación, por ejemplo
50 una forma de dosificación oral, por ejemplo un comprimido o una cápsula. En un ejemplo, una preparación o formulación farmacéutica está en forma de una cápsula que incluye 400 mg de la(s) composición/composiciones de la invención. La preparación o formulación farmacéutica puede comprender componentes adicionales tales como desecantes (tales como alúmina, productos Aerosil, etc.), agentes de liberación, estabilizantes, colorantes, antioxidantes, agentes humectantes, pigmentos, agentes de brillo, plastificantes, disgregantes, etc. El uso de estos
55 agentes (y la cantidad requerida) se conoce bien y es habitual en la técnica.

Según la presente invención, una composición farmacéutica comprende:

60 (a) un núcleo que es carbón activado (por ejemplo, carbón activado como único principio farmacéutico activo, por ejemplo carbón activado lijado/desbarbado, por ejemplo, carbón activado con un tamaño de partícula de 0,6 a 1,0 mm);

(b) una primera capa (por ejemplo, una interior) alrededor de (por ejemplo, que rodea) el núcleo, comprendiendo la primera capa un material semipermeable insoluble en forma de etilcelulosa, y comprendiendo además un material soluble en agua en forma de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en una cantidad del 0,1-25% en peso de la cantidad
65 de material semipermeable insoluble;

(c) una segunda capa (por ejemplo, exterior) que comprende acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC AS).

En un ejemplo, la composición (composición farmacéutica) comprende:

a) un núcleo que es carbón activado;

b) una capa interior (recubrimiento) de un copolímero o de una mezcla de copolímeros compuesta por del 85 al 98% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico polimerizados por radicales libres y del 15 al 2% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo; y

c) una capa exterior (recubrimiento) de un copolímero compuesto por del 80 al 95% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico polimerizados por radicales libres y del 5 al 25% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo aniónico en el radical alquilo.

La composición farmacéutica puede comprender:

a) un núcleo que es carbón activado;

(b) una capa interior (recubrimiento) que comprende una mezcla de un primer copolímero que comprende el 65% en peso de metacrilato de metilo, el 30% en peso de acrilato de etilo y el 5% en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonio metilo (EUDRAGIT® RS, por ejemplo, EUDRAGIT® RS 30D) y un segundo copolímero que comprende el 60% en peso de metacrilato de metilo, el 30% en peso de acrilato de etilo y el 10% en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonio metilo (EUDRAGIT® RL, por ejemplo, EUDRAGIT® RL 30D); y

(c) una capa exterior (entérica) (recubrimiento) que comprende un copolímero de (met)acrilato que comprende del 10 al 30% en peso de metacrilato de metilo, del 50 al 70% en peso de acrilato de metilo y del 5 al 15% en peso de ácido metacrílico (EUDRAGIT® FS, por ejemplo, EUDRAGIT® FS 30 D).

El núcleo es carbón activado. Dicho de otro modo, se prefiere que el núcleo sea el 100% de carbón activado (es decir, carbón activado solo, sin otros excipientes o principios activos). El núcleo puede ser un gránulo de carbón activado. Las composiciones de la invención pueden comprender además componentes adicionales tales como desecantes (tales como alúmina, productos Aerosil, etc.), agentes de liberación, estabilizantes, colorantes, antioxidantes, agentes humectantes, pigmentos, agentes de brillo, plastificantes, etc. El uso de estos agentes (y la cantidad requerida) se conoce bien y es habitual en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de una disfunción gastrointestinal (GI) y/o enfermedades o insuficiencia del tracto GI o similares, por ejemplo fístula [por ejemplo, fístula gastrointestinal (por ejemplo, fístula de la parte inferior del intestino delgado, fístula del intestino grueso, fístula anorrectal)], enfermedad del intestino irritable, IBD [colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable (IBS)]; para el tratamiento de intoxicación (por ejemplo, intoxicación alcohólica); o para el tratamiento para reducir o eliminar los efectos secundarios de composiciones farmacéuticas que se provocan cuando estas composiciones farmacéuticas o sus metabolitos (por ejemplo, antibióticos, irinotecán o su metabolito SN38, etc.) están presentes o se acumulan en el íleon inferior, colon o ciego. Los métodos de tratamiento incluyen administrar (por ejemplo, por vía oral) a un paciente que lo necesita una (cantidad farmacéuticamente eficaz de una) composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) tal como se describe en el presente documento.

Según la presente invención, en un aspecto adicional se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

(a) un núcleo que es carbón activado;

(b) una primera capa alrededor del núcleo, comprendiendo la primera capa un material semipermeable que es insoluble en agua y un material soluble en agua en una cantidad del 0,1-25% en peso de la cantidad de material semipermeable insoluble; y

(c) una segunda capa alrededor de la primera capa que se disuelve a pH de 5 a 7, para su uso en el tratamiento de disfunción gastrointestinal (GI) y/o enfermedades o insuficiencia del tracto GI o similares, por ejemplo fístula [por ejemplo fístula gastrointestinal (por ejemplo, fístula de la parte inferior del intestino delgado, fístula del intestino grueso, fístula anorrectal)], enfermedad del intestino irritable, IBD [colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable (IBS)]; tratamiento de intoxicación (por ejemplo, intoxicación alcohólica); o un método de tratamiento para reducir o eliminar los efectos secundarios de composiciones farmacéuticas que se provocan cuando estas composiciones farmacéuticas o sus metabolitos (por ejemplo, antibióticos, irinotecán o su metabolito SN38, etc.) están presentes o se acumulan en el íleon inferior, colon o ciego; comprendiendo el método una etapa de administrar (por ejemplo, por vía oral) a un paciente que lo necesita una (cantidad farmacéuticamente eficaz de la) composición farmacéutica.

El núcleo es carbón activado. Dicho de otro modo, se prefiere que el núcleo sea el 100% de carbón activado (es decir, carbón activado solo, sin otros excipientes o principios activos). El núcleo puede ser un gránulo de carbón activado.

5 El tratamiento puede comprender la administración de una dosis eficaz de carbón activado de 50 mg a 10 g de carbón activado, por ejemplo de 100 mg a 5 g de carbón activado, por ejemplo de 100 mg a 4 g de carbón activado. El tratamiento puede comprender la administración de una dosis total de 50 mg a 10 g de carbón activado, por ejemplo, de 100 mg a 5 g de carbón activado, por ejemplo, de 100 mg a 4 g (por ejemplo, 3,2 g) de carbón activado, al día. La dosis total puede administrarse en una única dosis o puede dividirse en más de una dosis al día. El experto entenderá fácilmente, basándose en el peso de la composición y el peso de carbón activado en la misma, la cantidad de la
10 composición (que evidentemente incluye una determinada cantidad de otros componentes) requerida para lograr estas dosis eficaces.

La fístula puede ser, por ejemplo, fístula gastrointestinal (por ejemplo, fístula del intestino delgado, fístula del intestino grueso, fístula anorrectal).

15 La composición farmacéutica para su uso puede comprender una composición farmacéutica que comprende:

- a) un núcleo que es carbón activado;
- 20 b) una capa interior de un copolímero o de una mezcla de copolímeros compuesta por del 85 al 98% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico polimerizados por radicales libres y del 15 al 2% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo; y
- 25 c) una capa exterior de un copolímero compuesto por del 80 al 95% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico polimerizados por radicales libres y del 5 al 25% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo aniónico en el radical alquilo.

La composición farmacéutica para su uso puede comprender una composición farmacéutica que comprende:

- 30 a) un núcleo que es carbón activado;
- (b) una capa interior que comprende una mezcla de un primer copolímero que comprende el 65% en peso de metacrilato de metilo, el 30% en peso de acrilato de etilo y el 5% en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo (EUDRAGIT® RS, por ejemplo, EUDRAGIT® RS 30D) y un segundo copolímero que comprende
35 el 60% en peso de metacrilato de metilo, el 30% en peso de acrilato de etilo y el 10% en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo (EUDRAGIT® RL, por ejemplo, EUDRAGIT® RL 30D); y
- (c) una capa exterior (entérica) que comprende un copolímero de (met)acrilato que comprende del 10 al 30% en peso de metacrilato de metilo, del 50 al 70% en peso de acrilato de metilo y del 5 al 15% en peso de ácido metacrílico
40 (EUDRAGIT® FS, por ejemplo, EUDRAGIT® FS 30 D).

El núcleo es carbón activado. Dicho de otro modo, se prefiere que el núcleo sea el 100% de carbón activado (es decir, carbón activado solo, sin otros excipientes o principios activos). El núcleo puede ser un gránulo de carbón activado. La composición puede administrarse como polvo, gránulos, suspensión, comprimido, cápsula, etc.

45 Según la presente invención, en un aspecto adicional se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- (a) un núcleo que es carbón activado (por ejemplo, carbón activado como único principio farmacéutico activo, por ejemplo, carbón activado lijado/desbarbado, por ejemplo, carbón activado con un tamaño de partícula de 0,6 a
50 1,0 mm);
- (b) una primera capa (por ejemplo, una interior) alrededor de (por ejemplo, que rodea) el núcleo, la primera capa que comprende un material semipermeable insoluble en forma de etilcelulosa, y que comprende además un material soluble en agua en forma de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en una cantidad del 0,1-25% en peso de la cantidad de material semipermeable insoluble;
55
- (c) una segunda capa (por ejemplo, exterior) que comprende acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC AS) para su uso en el tratamiento de disfunción gastrointestinal (GI) y/o enfermedades o insuficiencia del tracto GI o similares, por ejemplo fístula [por ejemplo, fístula gastrointestinal (por ejemplo, fístula de la parte inferior del intestino delgado, fístula del intestino grueso, fístula anorrectal)], enfermedad del intestino irritable, IBD [colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable (IBS)]; un método de tratamiento de intoxicación (por ejemplo, intoxicación alcohólica); o un método de tratamiento para reducir o eliminar los efectos secundarios de composiciones farmacéuticas que se provocan cuando estas composiciones farmacéuticas o sus metabolitos (por ejemplo, antibióticos, irinotecán o su metabolito SN38, etc.) están presentes o se acumulan en el ileon inferior, colon o ciego; comprendiendo el método una etapa de administrar (por ejemplo, por vía oral) a un paciente que lo necesita la
60 composición farmacéutica.
65

La fístula puede ser, por ejemplo, fístula gastrointestinal (por ejemplo, fístula del intestino delgado, fístula del intestino grueso, fístula anorrectal). El tratamiento puede comprender la administración de una dosis eficaz de carbón activado de 50 mg a 10 g de carbón activado, por ejemplo, de 100 mg a 5 g de carbón activado, por ejemplo, de 100 mg a 4 g de carbón activado. El tratamiento puede comprender la administración de una dosis total de 50 mg a 10 g de carbón activado, por ejemplo, de 100 mg a 5 g de carbón activado, por ejemplo, de 100 mg a 4 g (por ejemplo, 3,2 g) de carbón activado, al día. La dosis total puede administrarse en una única dosis o puede dividirse en más de una dosis al día. El experto entenderá fácilmente, basándose en el peso de la composición y el peso de carbón activado en la misma, la cantidad de la composición (que evidentemente incluye una determinada cantidad de otros componentes) requerida para lograr estas dosis eficaces.

Descripción detallada de la invención

Ahora se ilustrará la presente invención con referencia a los siguientes ejemplos y dibujos adjuntos, en los que:
 las figuras 1A y 1B muestran vistas desde arriba y lateral de un aparato para someter a tratamiento previo (lijar/desbarbar) carbón activado para su uso en formulaciones según la invención;

la figura 2 muestra la capacidad de adsorción a lo largo del tiempo a partir de muestras sometidas a prueba con fenazona en condiciones ácidas;

la figura 3 muestra la capacidad de adsorción a lo largo del tiempo a partir de muestras sometidas a prueba con fenazona a pH 6,8;

la figura 4 muestra la capacidad de adsorción a lo largo del tiempo a partir de muestras sometidas a prueba con indol en condiciones ácidas;

la figura 5 muestra la capacidad de adsorción a lo largo del tiempo a partir de muestras sometidas a prueba con indol a pH = 6,8;

la figura 6 muestra la capacidad de adsorción a lo largo del tiempo a partir de muestras sometidas a prueba con ácido butírico en condiciones ácidas;

la figura 7 muestra la capacidad de adsorción a lo largo del tiempo a partir de muestras sometidas a prueba con ácido butírico a pH = 6,8;

la figura 8 muestra la capacidad de adsorción a lo largo del tiempo a partir de muestras sometidas a prueba con ácido cólico en condiciones ácidas;

la figura 9 muestra la capacidad de adsorción a lo largo del tiempo a partir de muestras sometidas a prueba con ácido cólico a pH = 6,8; y

la figura 10 muestra la reducción del número de puntas, picos y bordes en carbón activado sometido al procedimiento de desbarbado descrito a continuación, mostrada mediante la técnica de microscopía y análisis de imágenes digitales descrita a continuación. La línea superior (rombos) muestra el número de puntas por partícula, y la línea inferior (cuadrados) muestra el porcentaje de área de puntas, para carbón activado sin tratar y para carbón activado que se ha hecho pasar a través del aparato de las figuras 1A y 1B descritas a continuación 5, 10, 15, 20 o 25 veces.

A. Los componentes de la composición

La composición farmacéutica de la invención comprende:

- (a) un núcleo que es carbón activado;
- (b) una primera capa alrededor del núcleo, comprendiendo la primera capa un material semipermeable que es insoluble en agua y un material soluble en agua en una cantidad del 0,1-25% en peso de la cantidad de material semipermeable insoluble; y
- (c) una segunda capa alrededor de la primera capa que se disuelve a pH de 5 a 7.

A continuación se trata de cada capa por turnos.

(a) Un núcleo que comprende carbón activado

Carbón activado y su producción

Para garantizar la idoneidad de la materia prima de carbón activado para su procesamiento para dar un producto final uniforme y reproducible, se somete la materia prima de carbón activado a un procedimiento de tratamiento previo. El objetivo de este tratamiento previo es reducir el número de rebabas, puntas y bordes afilados porque éstos tendrán un impacto negativo sobre la calidad de la primera (y segunda) capas que se aplican a la superficie del carbón activado.

5 Una rebaba, punta o borde afilado es más difícil de cubrir con una capa uniforme de material de recubrimiento, por tanto se someten las partículas a erosión mecánica para formar una superficie más uniforme.

En este ejemplo, el procedimiento implica el equipo mostrado en las figuras 1A y 1B. El principio de este procedimiento es erosionar mecánicamente rebabas, puntas o bordes en las partículas de carbón individuales haciendo que colisionen entre sí a alta velocidad cuando pasan a través de un tubo de colisión, seguido por un procedimiento de tamizado para lograr partículas con una distribución de tamaño adecuada.

10

El carbón activado de materia prima se produce a partir de cáscaras de coco (Chemviron Carbono, Lockett Road, Ashton-In-Makerfield, Lancashire WN4 8DE R.U., nombre de producto AQUACARB 607C 14x40, que tiene un tamaño de partícula de desde 1,40 mm hasta 0,425 mm). Esta calidad de materia prima de carbón activado, cuando se somete al instrumento descrito a continuación configurado mediante los parámetros instrumentales descritos, dará como resultado un producto que tiene propiedades adecuadas para procesarse adicionalmente para dar el producto recubierto final con las propiedades deseadas.

15

La erosión mecánica de la partícula de carbón se realiza en el equipo mostrado en las figuras 1A y 1B. El instrumento es totalmente de acero inoxidable farmacéutico de calidad 316.

20

En el instrumento, se aplica una alta presión (en este caso, 8 bar) a un tubo 100 interior pequeño. Este tubo interior se inserta en un tubo exterior más grande que tiene un diámetro más grande. Por tanto, una corriente de aire fuerte, en este caso de aproximadamente 21 m³/h en el tubo interior pequeño, se inyectará en el tubo 102 exterior, creando un flujo de aire en chorro a través de este tubo. En la entrada 104, antes de conducir el flujo de aire desde el tubo interior al interior del tubo exterior, surgirá un vacío creando un flujo de, en este caso, aproximadamente 35 m³/h. La primera parte del tubo exterior sirve como tubo de colisión y está conectada a un tubo 106 con un diámetro superior. Para hacer que el instrumento sea más compacto, el tubo 106 tiene en este caso una curvatura que desvía la corriente de aire (180°) y se introduce en un ciclón 108. Se alimenta gradualmente materia prima de carbón activo al interior del tubo en la entrada 104, en este caso a una velocidad de 2 kg/min. Las partículas de carbón ganarán en este caso una velocidad de aproximadamente 70 km/h en la primera parte del tubo de colisión y las partículas de carbón colisionarán entre sí dando como resultado que se erosione cualquier borde afilado y rebaba. La velocidad de las partículas disminuirá a medida que se agranda el diámetro del tubo exterior, en este caso hasta aproximadamente 35 km/h en la entrada al ciclón. Se aplica ventilación de extracción en la parte superior del ciclón en 110 y se regula para equilibrar el aire entrante, de modo que el flujo de aire neto es casi de cero en la salida 112 inferior del ciclón. Fragmentos y partículas de carbón pequeños se retiran mediante ventilación a partir de la parte superior del ciclón 110, mientras que partículas más grandes se recogen en la salida 112 en la parte inferior del ciclón. Tras la recogida de las partículas más grandes, puede repetirse el procedimiento varias veces introduciendo las partículas recogidas en el sistema de nuevo en la entrada 104 hasta que las partículas de carbón están lo suficientemente erosionadas como para su procesamiento adicional. Después de completarse el procedimiento de erosión, ahora se someten las partículas recogidas a un tamiz de vibración en porciones de 200 g y se tamizan a través de un tamiz de 1,0 y posteriormente de 0,6 mm. La fracción que pasa a través del tamiz de 1,0 mm y no del tamiz de 0,6 mm tiene una forma y tamaño de partícula aceptables como para usarse como materia prima para procedimientos de recubrimiento.

25

30

35

40

45

En el ejemplo actual, se introdujeron 2125 g de carbón activado en el procedimiento. Se recogieron 2003 g de carbón después de repetir el procedimiento de erosión 25 veces. Se constató una pérdida del 6% de partículas y fragmentos más pequeños. Tras el tamizado, la fracción de producto útil (0,6<p<1,0) proporcionó 924 g. El procedimiento de tratamiento previo tuvo, después de corregir por la toma de muestras, un rendimiento global de aproximadamente el 48% en este ejemplo.

50

La fracción de producto útil se recubre tal como se expone a continuación.

Pruebas de la superficie del carbón activado

55

Puede usarse macroscopía y análisis de imágenes digitales para evaluar el efecto del procedimiento de desbarbado. Usando análisis de imágenes digitales es posible caracterizar la forma de las partículas individuales y pueden identificarse pequeños puntos de rugosidad o puntas. La técnica se basa en poder detectar puntas incluso muy pequeñas (normalmente en el intervalo de desde aproximadamente 20-100 µm). La medición usa un macroscopio con un bajo aumento (aproximadamente 4x) y la adquisición de imágenes con una cámara digital. Las imágenes se analizan usando software de análisis de imágenes digitales (Media Cybernetics Image Pro-Plus versión 6.1.0.346). Los ajustes detallados se especifican en el apéndice adjunto I.

60

El procedimiento es que en primer lugar se convierten las partículas en una máscara en blanco y negro. Después se miden las partículas con respecto al área. Después de esto se tratan las imágenes con una función para igualar pequeñas puntas denominada 2x21 cuadrada, cerrada, 6 pases. Se mide el área de la partícula en la imagen tratada.

65

Para obtener las puntas, se resta la imagen tratada de la no tratada. La imagen resultante contiene las puntas y también algo de ruido residual. El ruido residual se retira usando una función denominada 2x2 cuadrada, abierta, 1 pase. Las partículas resultantes son las puntas.

5 Se analizaron varias muestras para evaluar si el procedimiento analítico puede diferenciar entre partículas de carbón que se han procesado un número creciente de veces. Se analizaron partículas que se habían procesado (mediante el aparato de las figuras 1A y 1B) 0, 5, 10, 15, 20 y 25 veces. Se evaluaron los resultados con respecto al número de puntas y el % de área de puntas. La figura 10 muestra la reducción del número de puntas, picos y bordes en carbón activado sometido al procedimiento de desbarbado, mostrado mediante la técnica de microscopía y análisis de imágenes digitales descrita anteriormente. La línea superior (rombos) muestra el número de puntas/puntos por partícula, y la línea inferior (cuadrados) muestra el porcentaje de área de puntas/puntos, para carbón activado sin tratar, y para carbón activado que se había hecho pasar a través del aparato de las figuras 1A y 1B, 5, 10, 15, 20 o 25 veces. Tal como puede observarse, el carbón activado sin tratar tiene 1 punta por partícula, pero esto disminuye con el número de pases a través del aparato (por ejemplo, después de pasar a través del aparato 5 veces hay 0,77 puntas por partícula, después de pasar a través del aparato 10 veces hay 0,73 puntas por partícula, después de pasar a través del aparato 15 veces hay 0,63 puntas por partícula, después de pasar a través del aparato 20 veces hay 0,63 puntas por partícula, después de pasar a través del aparato 25 veces hay 0,47 puntas por partícula, etc. Tal como se esperaba, el número de puntas disminuye al aumentar el número de tratamientos. Esta correlación también concuerda bien con lo que se observó, es decir que cuantas más veces se tratan las partículas, más completo es el recubrimiento.

20 (b) La primera capa alrededor del núcleo, comprendiendo la primera capa un material semipermeable insoluble:

Un objetivo era desarrollar composiciones de película con un mínimo de aditivos (especialmente para la película interior) para minimizar la captación de capacidad de adsorción por aditivos. Por tanto, la primera capa (por ejemplo, interior) puede consistir esencialmente en el material semipermeable insoluble (por ejemplo, etilcelulosa) y (opcionalmente) el material soluble en agua (por ejemplo, HPMC). Evitar otros componentes/excipientes impide la pérdida de capacidad de adsorción del carbón activado frente a estos excipientes. La película más sencilla será una película de etilcelulosa (material semipermeable insoluble solo) aplicada a partir de una disolución en etanol. Se esperaba que esta película fuera muy apretada, no permitiendo el paso suficiente/eficiente de sustancias no deseadas. Por tanto, para garantizar que se hace que la capacidad de adsorción de carbón activado esté disponible/accesible, se mezclaron diferentes materiales solubles en agua (por ejemplo, polímeros solubles en agua) en la etilcelulosa para realizar orificios en la misma o hacer que se disolviera (tras la exposición al pH en la parte inferior del intestino/colon). Se usaron polivinilpirrolidona (PVP), hipromelosa (HPMC) y poli(alcohol vinílico) (PVA) como polímeros solubles en agua. PVP es tanto soluble en agua como en etanol, HPMC solo en agua. Se eligieron calidades de baja viscosidad de PVP y HPMC (Kollidon K30 y Pharmacoat 603 respectivamente) con el fin de no influir sobre el procedimiento de recubrimiento con disoluciones de película altamente viscosas.

Para los siguientes ejemplos, se realizó el recubrimiento de película mediante métodos bien conocidos en la técnica, en un lecho fluido GEA Aeromatic Fielder Strea 1 instalado con un tubo de Wurster. Se bombeó líquido con una bomba peristáltica. Dado que la hipromelosa (HPMC) no es soluble en etanol y la etilcelulosa no es soluble en agua, se encontró que la mezcla de etanol/agua a la que ambos polímeros pueden disolverse era de entre 70:30 y 80:20. Se eligió la mezcla de 75:25 como patrón en las formulaciones de película (primera capa) con etilcelulosa en combinación con hipromelosa.

45 Se añadió la primera capa mediante los métodos anteriores, para proporcionar composiciones según la invención tal como se expone en las siguientes tablas.

(c) La segunda capa alrededor de la primera capa que se disuelve a un pH predeterminado y/o que se disuelve en una ubicación predeterminada en el tracto gastrointestinal:

50 Para el recubrimiento entérico, se seleccionó un polímero con liberación a pH superior, con el objetivo de hacer que el carbón activado estuviera disponible lo más cerca posible del colon. Por otro lado, elegir un recubrimiento entérico con liberación a un pH demasiado alto puede significar que el carbón activado no estará disponible en todos los pacientes (porque el pH del intestino y el tiempo de tránsito pueden variar considerablemente de un paciente a otro y de un día a otro). Basándose en esto, se eligió Aqoat HG (HPMC-AS; acetato-succinato de hipromelosa; se libera a pH 6,5) para los ejemplos. Alternativas pueden ser, por ejemplo, otros productos de Aqoat (que se liberan a otros valores de pH), mezclas de Eudragit S 100 / FS 30 D y Eudragit L 100 para reducir la liberación a partir de pH 7,0 resultante de usar Eudragit S 100 / FS 30 D solo.

60 La cantidad de capa entérica en los siguientes ejemplos es del 8 al 16% p/p de la composición total, por ejemplo del 10 al 14% p/p de la composición total, por ejemplo el 12% p/p de la composición total.

65 Para los siguientes ejemplos, el recubrimiento de película se realizó mediante métodos bien conocidos en la técnica, en un lecho fluido GEA Aeromatic Fielder Strea 1 instalado con un tubo de Wurster. Se bombeó líquido con una bomba peristáltica.

La segunda capa se añadió mediante los métodos anteriores, para proporcionar composiciones según la invención tal como se exponen en las siguientes tablas.

Ejemplos

5 La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones.

Pruebas de composiciones de la invención

10 Métodos analíticos

Capacidad de adsorción

15 El desarrollo y las pruebas de formulaciones se basaron en productos químicos de modelo. La elección de adsorbentes químicos de modelo debe reflejar diferentes tipos de estructura química y preferiblemente deben ser relevantes para el tracto digestivo humano. Los adsorbentes de modelo para este trabajo fueron:

20 Fenazona: fenazona es un analgésico soluble en agua (51,9 g/l) que se usa para determinar la capacidad de adsorción de carbón activado tal como se describe en Ph. Eur (2005:0313). La fenazona tiene una masa molar de 188,2 g/mol, pKa de 1,5 y un LogP de 0,38. Por tanto, es un producto químico polar que no se ioniza en el estómago. La fenazona no se encuentra normalmente en el tracto GI, pero se usó ya que se usa en el método de la farmacopea para determinar la adsorción.

25 Indol: indol es un compuesto orgánico heterocíclico aromático que es un precursor para muchos productos farmacéuticos. El indol puede producirse por bacterias como producto de degradación del aminoácido triptófano. Se produce de manera natural en las heces humanas a niveles de aproximadamente 100 mg/l y tiene un intenso olor fecal. El indol tiene una masa molar de 116,14 g/mol, la solubilidad en agua es de 3,56 mg/ml y se notifica que el pKa es de 16,22. Por tanto, el indol es un compuesto más soluble en lípidos en comparación con fenazona (LogP = 2,14),
30 y no se ioniza en el tracto GI.

Ácido butírico: el ácido butírico es un ácido graso de cadena corta encontrado en leche, manteca y queso, y como producto de fermentación anaerobia, por ejemplo, en el colon. El contenido de ácidos grasos es generalmente bajo en el GI ya que normalmente se absorben rápidamente. Sin embargo, se sabe que algunas sales de ácidos grasos tales como sales de calcio se excretan en cantidades más grandes. El ácido butírico tiene un peso molecular de 88,11 g/mol, es miscible con agua y tiene un pKa de 4,82. Por tanto, a pH neutro se disocia haciendo que sea muy soluble.

40 Ácido cólico: el ácido cólico es un ácido biliar, una sustancia cristalina blanca ligeramente soluble en agua (175 mg/l). El ácido cólico es uno de dos ácidos biliares principales producidos por el hígado en el que se sintetizan a partir de colesterol. De los dos ácidos biliares principales, los derivados de colato representan aproximadamente el ochenta por ciento de todos los ácidos biliares. Tiene un peso molecular de 408,57 g/mol y un pKa de 4,98, lo cual significa que se ionizará a pH neutro. En seres humanos sanos se excretan aproximadamente 500 mg al día en las heces.

Pruebas de liberación

45 Se usó la siguiente configuración para someter a prueba los diferentes sistemas recubiertos con película usando uno o más de los productos químicos de modelo anteriores.

50 Las pruebas de experimentos se llevaron a cabo en un aparato de disolución de paletas de la USP a 37°C. Se requirió un mínimo de 500 ml de líquido para garantizar una agitación apropiada de modo que se fijó este volumen. Al mismo tiempo, se controló el pH o bien a 6,8 para condiciones de colon añadiendo un sistema de tampón de fosfato a un nivel isotónico o bien usando HCl 0,1 N para simular condiciones gástricas.

55 Para *fenazona*, se encontró que era importante fijar la relación entre los tres parámetros que eran la cantidad de fenazona, la cantidad de carbón activado y la concentración de fenazona. Cuando se usaron 500 ml de líquido de liberación, era necesario usar 6 g de carbón activado para cada prueba para compararse con la prueba de la farmacopea. A intervalos especificados, se extrajeron muestras, se diluyeron y se sometieron a prueba a 238 nm en un espectrofotómetro.

60 También cuando se midió *ácido butírico* era importante fijar la relación entre la cantidad de ácido butírico, la cantidad de carbón activado y la concentración de ácido butírico. Al igual que para fenazona, cuando se usaron 500 ml de líquido de liberación también era necesario usar 6 g de carbón activado para cada prueba. Se usaron dos concentraciones diferentes de ácido butírico en el líquido de liberación: 0,88 g/l o 10 g/l. Se cuantificó el ácido butírico a 220 nm.

65 No pudo disolverse el *indol* hasta la misma alta concentración y por tanto se usaron 100 mg/l. Se usó 1 g de carbón

activado en 500 ml de líquido para someter a prueba para mejorar el poder de separación de la prueba en comparación con el uso de 6 g de carbón activado. Se cuantificó el indol a 215 nm.

5 No se encontró que el *ácido cólico* fuera un fuerte agente de absorción UV y ni siquiera a la concentración más alta posible (400 mg/l) fue posible medir muestras de ácido cólico directamente en el espectrofotómetro de UV. Por tanto, se midieron las muestras mediante HPLC con detección UV a 220 nm (fase móvil: el 15% de ácido fosfórico 0,05 M en agua / el 85% de metanol; columna: Kromasil C18; temperatura de columna: 30°C; <volumen de inyección: 100 µl). De nuevo, se usaron 6 g de carbón activado para 500 ml de la disolución de prueba.

10 Pérdida por desecación

Se determinó la pérdida por desecación midiendo la evaporación cuando se almacenó en un horno a 130°C hasta obtener un peso constante, normalmente durante la noche. El valor se expresó como porcentaje evaporado a partir de la masa original.

15

C Resultados y discusión

Producción de composiciones de la invención

20 Se produjeron composiciones según la invención según las siguientes tablas, en lotes de 300 g (es decir, 300 g de carbón activado):

Lote	Núcleo	Primera capa	Segunda capa
RD1202-19-C2	Carbón activado lijado/desbarbado	El 90% de etilcelulosa, el 10% de HPMC Aumento de peso (grosor) del 4%	Aquoat HG Aumento de peso (grosor) del 8%
RD1202-22-C2	Carbón activado lijado/desbarbado	El 90% de etilcelulosa, el 10% de HPMC Aumento de peso (grosor) del 6%	Aquoat HG Aumento de peso (grosor) del 8%
RD1202-23-C2	Carbón activado sin procesar (no lijado)	El 90% de etilcelulosa, el 10% de HPMC Aumento de peso (grosor) del 4%	Aquoat HG Aumento de peso (grosor) del 8%

25 RD1202-19-C2 y RD1202-22-C2 son composiciones de la invención y se basaron en carbón activado lijado/desbarbado producido mediante el método descrito anteriormente. El propósito del procedimiento de lijado era redondear la esquina de los cristales de carbón activado para permitir que las capas/películas cubrieran las esquinas. El carbón activado no lijado tiene esquinas en vértice y muy afiladas que se considerarán difíciles de cubrir de manera uniforme durante el recubrimiento de película. RD1202-23-C2 usó carbón activado sin procesar y sin lijar. El carbón activado lijado para todos los lotes se fraccionó por tamaño de partícula y solo se usó la fracción de 0,6 mm a 1,2 mm. Sin embargo, posteriormente se decidió que se prefiere la fracción de 0,6 mm a 1,0 mm.

35 La primera capa para los ejemplos en la tabla era del 90% de etilcelulosa, el 10% HPMC, y se aplicó en etanol/agua mediante el procedimiento de recubrimiento de película descrito anteriormente. Todos los procedimientos de recubrimiento de película funcionaron bien en el lecho fluido STREA sin necesidad de añadir un plastificante. El punto de referencia de temperatura de aire de entrada para las películas de etanol:agua era de 33°C. Se retiraron los lotes después de un aumento de peso teórico del 4% (RD1202-19-C2, RD1202-23-C2) o el 6% (RD1202-19-C2).

40 La segunda capa entérica se aplicó a la primera capa, también mediante métodos descritos anteriormente. El polímero entérico era acetato-succinato de hipromelosa (*HPMC-AS; Aquoat HG*) que se disolvía a pH 6,5. Se diseñó Aquoat HG para recubrimiento orgánico (mezcla de etanol/agua) y puede aplicarse sin la adición de plastificantes o lubricantes. Dado que la composición ya estaba recubierta con película usando recubrimientos orgánicos, se usó un recubrimiento orgánico. La película de segunda capa se formuló como una disolución al 6% en etanol/agua 80:20 y se aplicó hasta un aumento de peso del 8%.

45

Se facilita más información en la siguiente tabla:

Película interior	N.º de lote	RD1202-19	RD1202-22	RD1202-23	-
	Etilcelulosa (<i>Ethocel 7</i>)	90%	90%	90%	-
	Hipromelosa (<i>HPMC; Pharmacoat 603</i>)	10%	10%	10%	-
	Carbón activado	Lijado	Lijado	Sin procesar	Lijado
	% de aumento de peso	4%	6%	4%	0%
	Etanol al 96%	75%	75%	75%	-
	Agua purificada	25%	25%	25%	-
Recubrimiento entérico	N.º de lote	RD1202-19-C2	RD1202-22-C2	RD1202-23-C2	RD1202-24
	Hipromelosa-AS (<i>Aqoat HG</i>)	100%	100%	100%	100%
	% de aumento de peso	8%	8%	8%	8%
	Etanol al 96%	80%	80%	80%	80%
	Agua purificada	20%	20%	20%	20%

5 Se sometieron a prueba muestras de las tablas anteriores en los sistemas de liberación descritos anteriormente en el presente documento tanto en condiciones ácidas como a pH 6,8. Se usó carbón activado como control, al igual que RD1202-24 que incluía el carbón activado lijado cubierto únicamente con la capa entérica de Aqoat. Los resultados se presentan en las siguientes tablas y figuras. Obsérvese que todas las muestras (pero no los controles) tienen recubrimiento entérico encima de la primera capa.

10 En la figura 2 y la figura 3 se facilitan datos a partir de pruebas de adsorción de fenazona.

En ambas condiciones, el carbón activado sin recubrir adsorbe más del 42% dentro del plazo de 5 horas y por tanto cumple el límite en la Ph. Eur.

15 Se encontró que las muestras con tan solo un recubrimiento entérico y el lote con carbón activado sin lijar adsorbían el 5-10% de la fenazona presente dentro del plazo de 1 hora en HCl 0,1 M y a partir de ese punto de tiempo no adsorbían más. La capacidad de adsorción del carbón activado en composiciones de la invención RD1202-19-C2 y RD1202-22-C2 no se liberó (figura 2).

20 Cuando se sometió a prueba a pH 6,8, el control con el recubrimiento entérico únicamente [sin capa de etilcelulosa HPMC (RD1202-24)] se disolvió rápidamente y no se encontró que redujera la capacidad de adsorción del carbón activado.

25 Todas las composiciones de la invención [RD1202-19-C2, RD1202-22-C2, RD1202-23-C2] reducen la tasa de liberación de la capacidad de adsorción en tampón de fosfato pH 6,8 en comparación con el lote RD1202-24 (véase la figura 3). Se sometieron a prueba dos lotes dos veces en el mismo día, y para ambos se demostró una buena reproducibilidad en la prueba (véase la figura 3). Se encontró que la tasa de liberación era más rápida para el lote no lijado (RD1202-23-C2) en comparación con el lote lijado (RD1202-19-C2), lo que indica problemas con un recubrimiento más delgado sobre los vértices/puntos/bordes afilados del material no lijado, que liberó la capacidad de adsorción más rápidamente.

30 También se encontró que la liberación de la capacidad de adsorción se veía influida por el grosor de película: las muestras con un aumento de peso del 6% liberaron la capacidad de adsorción un poco más lentamente que las muestras con un aumento de peso del 4%. Las muestras lijadas no liberaron el 100% de la capacidad dentro del plazo de 24 horas cuando se sometieron a prueba con fenazona (aproximadamente el 62% para las muestras con el 4% y el 44% para las muestras con el 6%), lo que indica una adsorción constante a lo largo de un tiempo prolongado (por ejemplo, en una escala de tiempo indicativa del tiempo que tardaría en pasar a través del intestino).

35 Los resultados anteriores indican que las composiciones de la invención son adecuadas para su uso para liberar la capacidad de adsorción de carbón activo en el colon tras la administración oral. Tal como puede observarse, el carbón activado está protegido al pH del estómago (figura 2) y la capacidad de adsorción se libera lentamente a valores de pH en la parte inferior del intestino y colon (figura 3).

En las figuras 4 y 5 se facilitan datos a partir de pruebas de adsorción de indol.

45 Dado que la cantidad de indol estaba limitada por la solubilidad de indol, todo el indol añadido se adsorbió dentro del plazo de 3 horas en condiciones tanto ácidas como neutras como si no estuviera presente ningún recubrimiento (figuras 4, 5). En condiciones ácidas, también muestras recubiertas con recubrimiento entérico adsorbieron este compuesto más pequeño y más lipófilo, y el 25-40% del indol añadido o capacidad del carbón activado desapareció dentro del plazo de dos horas.

- 5 Cambiando el pH a 6,8, el recubrimiento entérico (RD1202-24) se disolvió más rápidamente y no redujo la capacidad del carbón activado. Comparando los productos de la invención con películas interiores que contenían HPMC, las muestras que contenían carbón activado lijado, RD1202-19-C2 y RD1202-22-C2, reducen la liberación de la capacidad de adsorción a pH 6,8, en comparación con el lote RD1202-24; mientras que el lote no lijado libera la capacidad de adsorción como si no estuviera presente ningún recubrimiento interior. Las dos repeticiones de las muestras lijadas a partir de la misma fecha de prueba demostraron buena reproducibilidad en la prueba para ambas formulaciones, ambas de las cuales se liberaron a la misma tasa en ácido.
- 10 Por tanto, de nuevo se encontró que la liberación de capacidad de adsorción era más rápida para el lote no lijado (RD1202-23-C2) en comparación con el lote lijado (RD1202-19-C2) lo que indica problemas con el recubrimiento más delgado en los vértices del material no lijado.
- 15 De nuevo, se encontró que la tasa de liberación se veía influida por el grosor de película dado que las muestras con un aumento de peso del 6% liberaron un poco más lentamente que las muestras con un aumento de peso del 4%.
- Todas las muestras sometidas a prueba liberaron el 100% de la capacidad de adsorción dentro del plazo de 24 horas.
- 20 Los resultados anteriores indican que las composiciones de la invención son adecuadas para su uso para liberar la capacidad de adsorción de carbón activo en el colon tras la administración oral. Tal como puede observarse, el carbón activado está protegido al pH del estómago (figura 4) y la capacidad de adsorción se libera lentamente a valores de pH en la parte inferior del intestino y colon (figura 5).
- 25 En las figuras 6 y 7 se facilitan datos a partir de pruebas de adsorción de ácido butírico.
- 30 En condiciones ácidas, las películas que contienen HPMC dejaron que el carbón activado adsorbiera el 10-15% del ácido butírico en dos horas, lo cual correspondía al 50% de la capacidad (figura 6). No se considera que esto sea un problema dado que no se encuentran ácidos de cadena corta en el estómago (se producen *in vivo* mediante fermentación bacteriana en colon)
- 35 Cambiando el pH a 6,8 (figura 7), el recubrimiento entérico (RD1202-24) se disolvió a lo largo de tres horas y se liberó la capacidad total del carbón activado.
- 40 En general, la liberación de la capacidad de adsorción fue más rápida en condiciones ácidas en comparación con condiciones neutras, lo cual fue sorprendente porque los productos tenían recubrimiento entérico y se suponía que resistían en condición ácida. Sin embargo, debe concluirse que la molécula de ácido butírico sin disolver penetra en las películas mejor que la forma iónica a pH neutro. Comparando los productos de la invención con películas interiores que contienen HPMC, de nuevo todas ellas redujeron la liberación de capacidad de adsorción a pH 6,8 en comparación con el lote RD1202-24. De nuevo, dos de las muestras se sometieron a pruebas dos veces, y para una de las mismas se demostró una buena reproducibilidad en la prueba. Se encontró algo de variación para la otra muestra.
- 45 De nuevo, se encontró que la tasa de liberación era más rápida para el lote no lijado (RD1202-23-C2) en comparación con el lote lijado (RD1202-19-C2), lo que indica problemas con un recubrimiento más delgado en los vértices del material no lijado.
- 50 Además, de nuevo se encontró que la tasa de liberación se veía influida por el grosor de película dado que las muestras con un aumento de peso del 6% liberaron un poco más lentamente que las muestras con un aumento de peso del 4%.
- 55 Los resultados anteriores indican que las composiciones de la invención son adecuadas para su uso para liberar la capacidad de adsorción de carbón activo en el colon tras la administración oral. Tal como puede observarse, para composiciones de la invención, la capacidad de adsorción se libera lentamente a valores de pH en la parte inferior del intestino y colon (figura 7).
- 60 En las figuras 8 y 9 se facilitan datos a partir de pruebas de adsorción de ácido cólico.
- 65 En condiciones ácidas, solo se liberó una pequeña parte de la capacidad en dos horas (~7%) y no hay casi ninguna diferencia entre las muestras.
- Cambiar el pH a 6,8 redujo la tasa de adsorción sobre el carbón activado sin recubrir pero no la capacidad. La película entérica (lote RD1202-24) se disolvió con el tiempo y se liberó la capacidad, pero tardó varias horas.
- Comparando con los datos de prueba de muestras sin recubrimiento entérico (no mostrados), se encontró que eran muy similares; y no se encontró que el recubrimiento entérico redujera o retrasara la adsorción. Solo para la muestra recubierta con película al 6% (RD1202-22-C2) se observó un pequeño retardo en la liberación de la capacidad de adsorción, diferenciando esta muestra de la muestra recubierta con película al 4% (RD1202-19-C2).

Los resultados anteriores indican que las composiciones de la invención son adecuadas para su uso para liberar la capacidad de adsorción de carbón activo en el colon tras la administración oral. Tal como puede observarse, la capacidad de adsorción se libera lentamente a valores de pH en la parte inferior del intestino y colon (figura 7).

5 Conclusión

Los resultados anteriores indican que las composiciones de la invención proporcionarán una adsorción prolongada de diversos componentes por el carbón activado a valores de pH encontrados en el colon, tras la retirada de la capa entérica. Además, las composiciones de la invención están protegidas al pH del estómago por la capa entérica de modo que no adsorberán nutrientes, etc., en una parte más superior en el tracto GI. Esto es indicativo de que las composiciones de la invención proporcionarán una adsorción eficaz por el carbón activado (por ejemplo, para tratar fístulas u otro estado médico) *in vivo*, sin los problemas de las formulaciones orales conocidas. Además, indica que las composiciones de la invención pueden conservar alguna capacidad de adsorción (es decir, tener algo de poder de adsorción residual) a través de todo el tracto GI y hasta el recto y el ano. La conservación de la capacidad de adsorción de carbón activado a través de toda la parte inferior del intestino y el colon es importante porque puede no conocerse la ubicación exacta de la fístula y/o porque puede ser difícil seleccionar como diana el sitio exacto de la fístula. Otros estados médicos pueden tratarse más eficazmente usando las formulaciones de la invención, que pueden liberar de manera eficaz y constante la capacidad de adsorción de carbón activado a través de toda la parte inferior del intestino, colon, etc.

Los resultados también indican que el rendimiento de las composiciones de la invención (por ejemplo, dónde se libera la capacidad de adsorción, durante cuánto tiempo se mantiene capacidad de adsorción, etc.) puede hacerse variar ajustando las composiciones, el grosor, etc., de las capas primera y segunda. El experto entenderá fácilmente variaciones de este tipo, que están dentro del alcance de la invención.

Las composiciones descritas anteriormente (por ejemplo, RD1202-19-C2 y RD1202-22-C2) son adecuadas para su administración oral, por ejemplo, como polvo, gránulos o suspensión, para tratar fístula gastrointestinal (por ejemplo, fístula del intestino delgado, fístula del intestino grueso, fístula anorrectal). En otro ejemplo las partículas recubiertas (gránulos) pueden formularse como comprimido o en una cápsula, o como gránulos (por ejemplo, en un recipiente tal como un sobre) para que el paciente los trague (por ejemplo, con agua).

Ejemplo A - adsorción de indol y compuestos relacionados con indol

El indol es un compuesto orgánico heterocíclico aromático. El indol puede producirse por bacterias como producto de degradación del aminoácido triptófano, y esto tiene lugar principalmente en el colon. Por tanto, el indol se produce de manera natural en las heces humanas y está presente a niveles de aproximadamente 100 mg/l. El indol tiene un intenso olor fecal.

Un sujeto humano varón tomó dos dosis (cada una de 3 a 4 g) de la siguiente formulación A, una composición según la invención, al día durante 5 días.

Lote	Núcleo	Primera capa	Segunda capa
Formulación A	Carbón activado lijado/desbarbado	El 90% de etilcelulosa, el 10% de HPMC Aumento de peso (grosor) del 4%	Aquoat HG Aumento de peso (grosor) del 8%

La formulación era exactamente tal como se describió para el lote RD1202-19-C2 anterior.

Se encontró que el olor de las deposiciones del paciente se redujo en gran medida o incluso se eliminó completamente tras la administración de la formulación de la invención. Esto es indicativo de la eliminación de indol y de compuestos relacionados con indol a partir de las deposiciones. Tal como se indicó anteriormente, el indol se produce principalmente en el colon. Los resultados de esta prueba indican que el carbón activado había eliminado (adsorbido) el indol (y compuestos relacionados) a partir de las deposiciones, lo cual es indicativo de que, *in vivo*, la formulación de la invención conservó la capacidad de adsorción al menos hasta el colon.

Ejemplo

Formulación oral

Se trituran partículas de carbón activado producidas a partir de cáscaras de coco hasta producir gránulos con un tamaño de partícula de 0,2 mm a 2,0 mm. Se recubre cada una de estas partículas individuales (gránulos) con un recubrimiento interior (membrana semipermeable insoluble) que comprende una mezcla de Eudragit RS 30 D y Eudragit RL 30 D, que se aplica mediante métodos bien conocidos en la técnica (por ejemplo, los métodos del documento US 6.632.454 B2). Después se recubre cada una de las partículas de carbón activado recubiertas individuales (gránulos) con un recubrimiento entérico exterior que comprende Eudragit FS 30 D, de nuevo mediante

métodos bien conocidos en la técnica (por ejemplo, los métodos del documento US 6.632.454 B2), para proporcionar una formulación oral.

5 La formulación oral es adecuada para su administración oral, por ejemplo, como polvo o suspensión para tratar fístula gastrointestinal (por ejemplo, fístula del intestino delgado, fístula del intestino grueso, fístula anorrectal). En otro ejemplo, las partículas recubiertas (gránulos) pueden formularse como comprimido o en una cápsula.

Apéndice I – Los ajustes detallados para el software de análisis de imágenes digitales (Media Cybernetics Image Pro-Plus versión 6.1.0.346).

10

Sub Corners1()

'<c>J

15

Dim m As Integer

Dim num As

20

Integer Dim fil As String* 255

ret = IpDocGet(GETNUMDOC, 0, num)

For m = 0 To num-1

25

ret = IpAppSelectDoc(m)

ret = IpBlbShow(1)

30

ret = IpSegSetRange(1, 0, 70)

ret = IpSegPreview(CURRENT_C_T)

ret = IpBlbSetRange(0, 70)

35

ret = IpBlbEnableMeas(BLBM_AREA,1)

ret = IpBlbSetFilterRange(BLBM_AREA, 75, 10000000)

ret = IpSegShow(0)

40

ret = IpBlbCount()

ret = IpBlbUpdate(0)

45

ret = IpDcSet(DC_AUTO, 0)

ret = IpDcUpdate(DC_FETCH)

Next

50

End Sub

Sub Corners2()

55

Dim fil As String* 255

Dim m As Integer

60

Dim num As Integer

Dim mask1 As Integer

65

Dim mask2 As Integer

Dim mask3 As Integer

ES 2 801 801 T3

```
ret = IpDocGet(GETNUMDOC, 0, num)
For m = 0 To num-1
5
    ret = IpAppSelectDoc(m)
    ret = IpDocGetStr(INF_FILENAME, DOCSEL_ACTIVE, fil)
10
    ret = IpBlbShow(1)
    ret = IpBlbSetAttr(BLOB_AUTORANGE, 0)
    ret = IpSegSetRange(1, 0, 70)
15
    ret = IpSegPreview(CURRENT_C_T)
    ret = IpBlbSetRange(0, 70)
20
    ret = IpBlbEnableMeas(BLBM_AREA,1)
    ret = IpBlbSetFilterRange(BLBM_AREA, 75, 1000000)
    ret = IpSegShow(0)
25
    ret = IpBlbCount()
    ret = IpBlbUpdate(0)
30
    ret = IpBlbCreateMask()
    ret = IpDocGet(GETACTDOC, 0, mask1)
    ret = IpAppSelectDoc(m)
35
    ret = IpFltClose(MORPHO_2x2SQUARE, 6)
    ret = IpBlbCount()
40
    ret = IpBlbUpdate(0)
    ret = IpBlbCreateMask()
    ret = IpDocGet(GETACTDOC, 0, mask2)
45
    ret = IpOpImageLogic(mask1, OPL_XOR, 1)
    ret = IpDocGet(GETACTDOC, 0, mask3)
50
    ret = IpFltOpen(MORPHO_2x2SQUARE, 1)
    fil = Replace$(fil, ".bmp", "corners.bmp")
    ret = IpWsSaveAs(fil, "bmp")
55
    ret = IpBlbSetAttr(BLOB_AUTORANGE, 1)
    ret= IpBlbSetAttr(BLOB_BRIGHTOBJ, 1)
60
    ret = IpBlbEnableMeas(BLBM_AREA,1)
    ret = IpBlbSetFilterRange(BLBM_AREA, 2, 250)
    ret = IpBlbCount()
65
    ret = IpBlbUpdate(0)
```

```
ret = IpDcSet(DC_AUTO, 0)
ret = IpDcUpdate(DC_FETCH)
5   ret = IpDocClose()
ret = IpAppSelectDoc(mask1)
10  ret = IpDocClose()
ret = IpAppSelectDoc(mask2)
15  ret = IpDocClose()
ret = IpAppSelectDoc(m)
20  ret = IpDocClose()
ret = IpAnShow(0)
ret = IpCMMShow(CMM_W_CONVERT,0)
25  ret = IpBibShow(0)
ret = IpFitShow(0)
30  ret = IpOpShow(0)
      Next
End Sub
```

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende:
 - 5 (a) un núcleo que es carbón activado;
 - (b) una primera capa alrededor del núcleo, comprendiendo la primera capa un material semipermeable que es insoluble en agua, y un material soluble en agua en una cantidad del 0,1-25% en peso de la cantidad de material semipermeable insoluble; y
 - 10 (c) una segunda capa alrededor de la primera capa que se disuelve a pH de 5 a 7.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el carbón activado está lijado o desbarbado.
- 15 3. Composición farmacéutica según cualquier reivindicación anterior, en la que el carbón activado tiene un tamaño de partícula de 0,02 a 5,0 mm, por ejemplo un tamaño de partícula de 0,6 a 1,2 mm.
4. Composición farmacéutica según cualquier reivindicación anterior, en la que el material semipermeable que es insoluble en agua comprende uno o más de etilcelulosa, monoesterato de glicerilo, acetato-butilato de celulosa, dipoli(ácido láctico), poli(cloruro de vinilo) y un polímero de poli(met)acrilato.
- 20 5. Composición según cualquier reivindicación anterior, en la que la primera capa comprende además un material soluble en agua que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
- 25 6. Composición según cualquier reivindicación anterior, en la que el material soluble en agua se mezcla con el material semipermeable.
7. Composición farmacéutica según cualquier reivindicación anterior, en la que la primera capa permite la difusión gradual de moléculas a través de la membrana semipermeable hacia el núcleo para entrar en
- 30 8. Composición farmacéutica según cualquier reivindicación anterior, en la que la segunda capa comprende un material que se disuelve a de pH 5 a pH 7, por ejemplo en la que la segunda capa es una capa entérica que comprende un material que permanece sustancialmente intacto a pH de 1 a 4,9, pero que se descompone rápidamente a pH de 5 a 7.
- 35 9. Composición farmacéutica según cualquier reivindicación anterior, en la que la segunda capa comprende un polímero sensible al pH.
- 40 10. Composición farmacéutica según cualquier reivindicación anterior, en la que la segunda capa se selecciona de acetato-succinato de hipromelosa, 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 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (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 (razón de 1:1), copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (razón de 1:2), poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP) y resinas de laca.
- 45 11. Composición farmacéutica según cualquier reivindicación anterior, en la que el carbón activado es el único principio farmacéutico activo.
- 50 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que

la primera capa comprende un material semipermeable insoluble en agua en forma de etilcelulosa, y opcionalmente que comprende además un material soluble en agua que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); y

55 en la que la segunda capa comprende acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC AS).
- 60 13. Composición farmacéutica según cualquier reivindicación anterior para su uso en el tratamiento de disfunción gastrointestinal (GI) y/o enfermedades o insuficiencia del tracto GI, por ejemplo fístula [por ejemplo fístula gastrointestinal (por ejemplo, fístula de la parte inferior del intestino delgado, fístula del intestino grueso, fístula anorrectal)], enfermedad del intestino irritable, IBD [colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable (IBS)]; o tratamiento para reducir o eliminar los efectos secundarios de composiciones farmacéuticas que se provocan cuando estas composiciones farmacéuticas o sus metabolitos (por ejemplo, antibióticos, irinotecán o su metabolito SN38, etc.) están presentes o se acumulan en el íleon inferior, colon o ciego.
- 65

Figura 1A

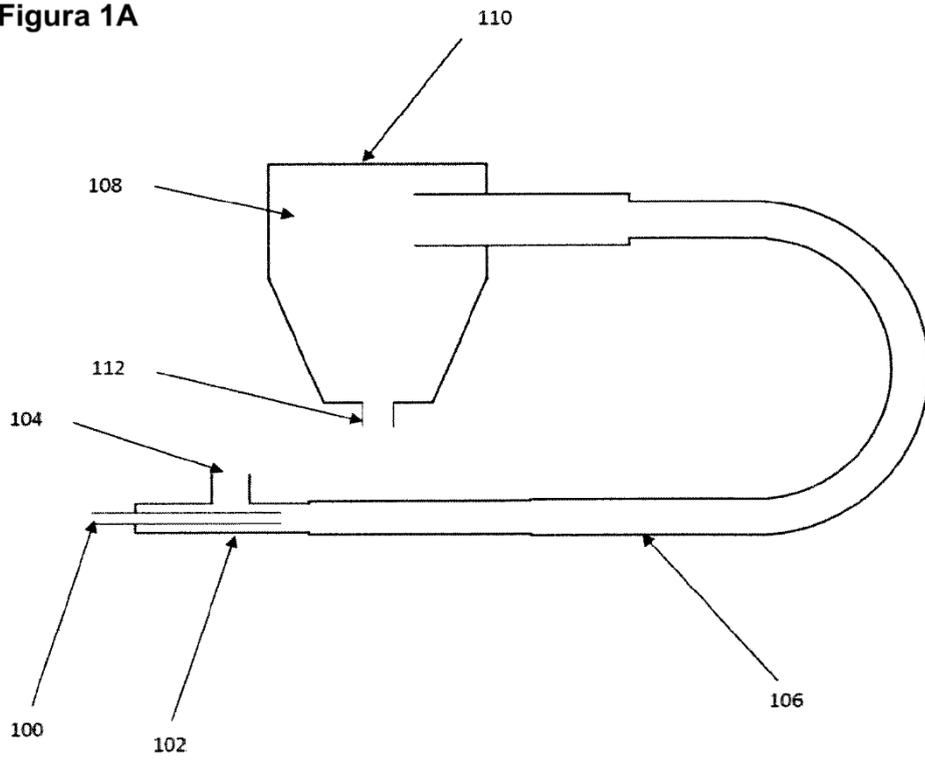


Figura 1B

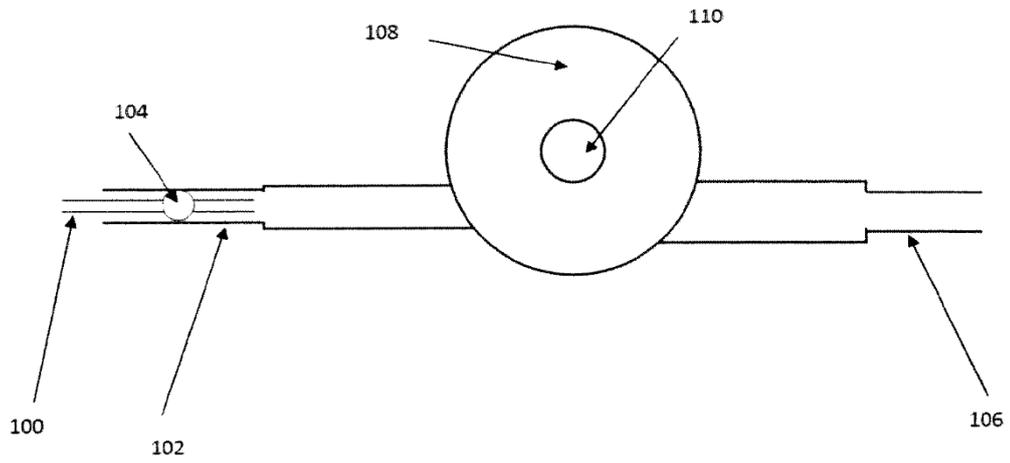


Fig 2 – Capacidad de adsorción a lo largo del tiempo a partir de muestras sometidas a prueba con fenazona en condiciones ácidas

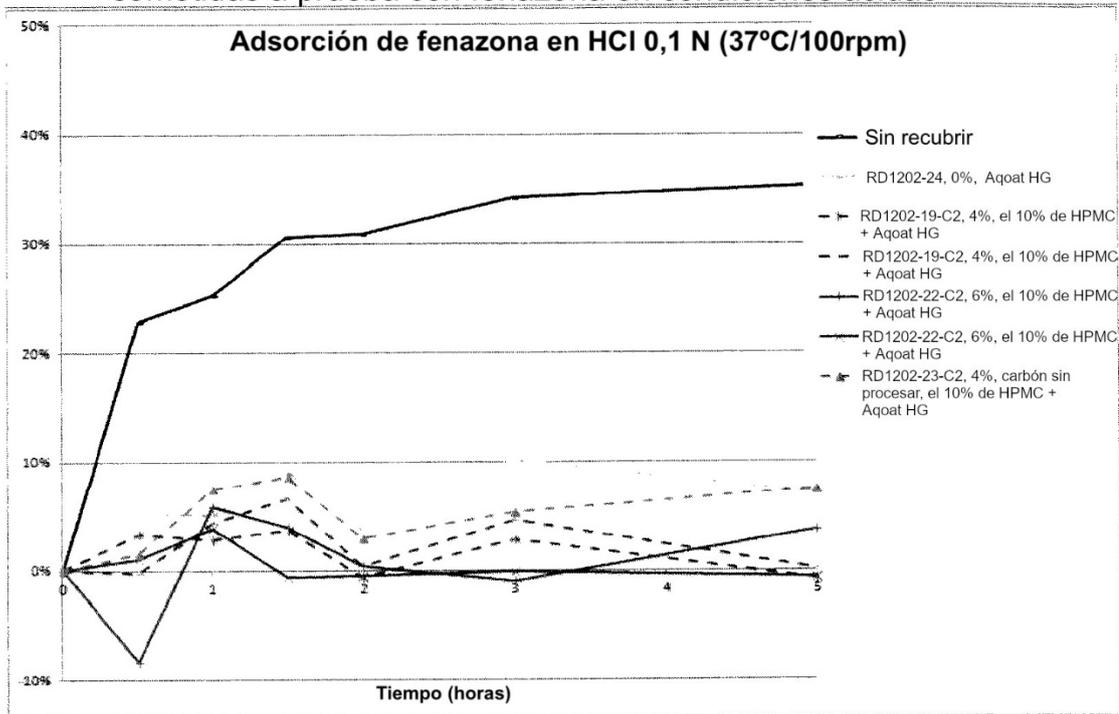


Fig 3 – Capacidad de adsorción a lo largo del tiempo a partir de muestras sometidas a prueba con fenazona a pH=6,8

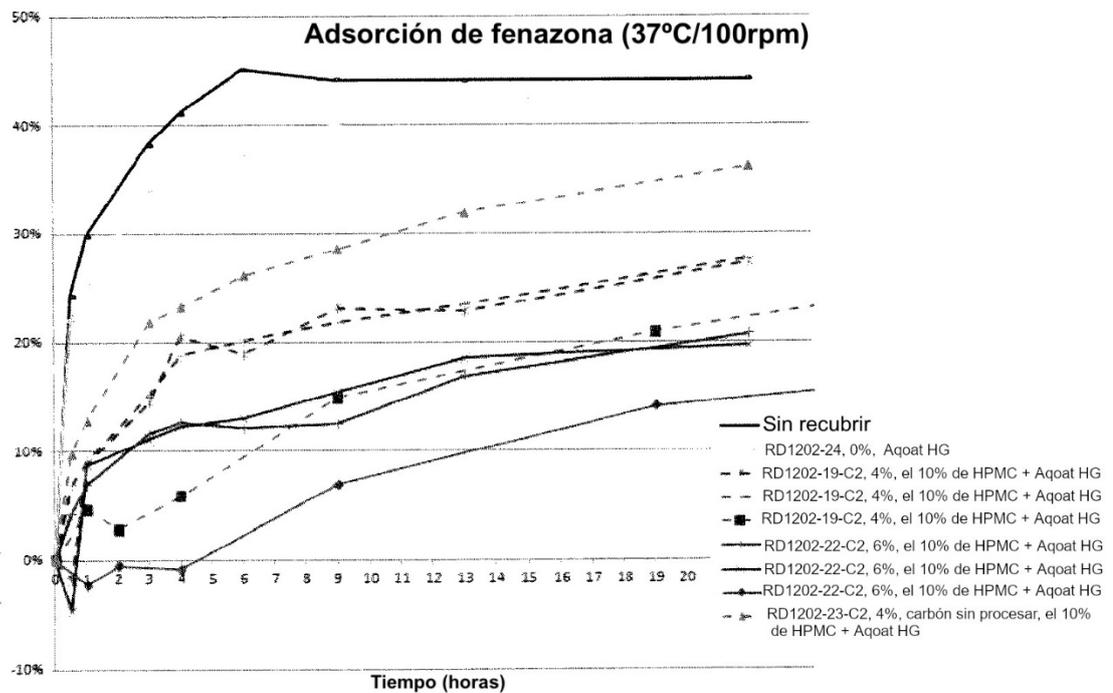


Fig 4 –Capacidad de adsorción a lo largo del tiempo a partir de muestras sometidas a prueba con indol en condiciones ácidas

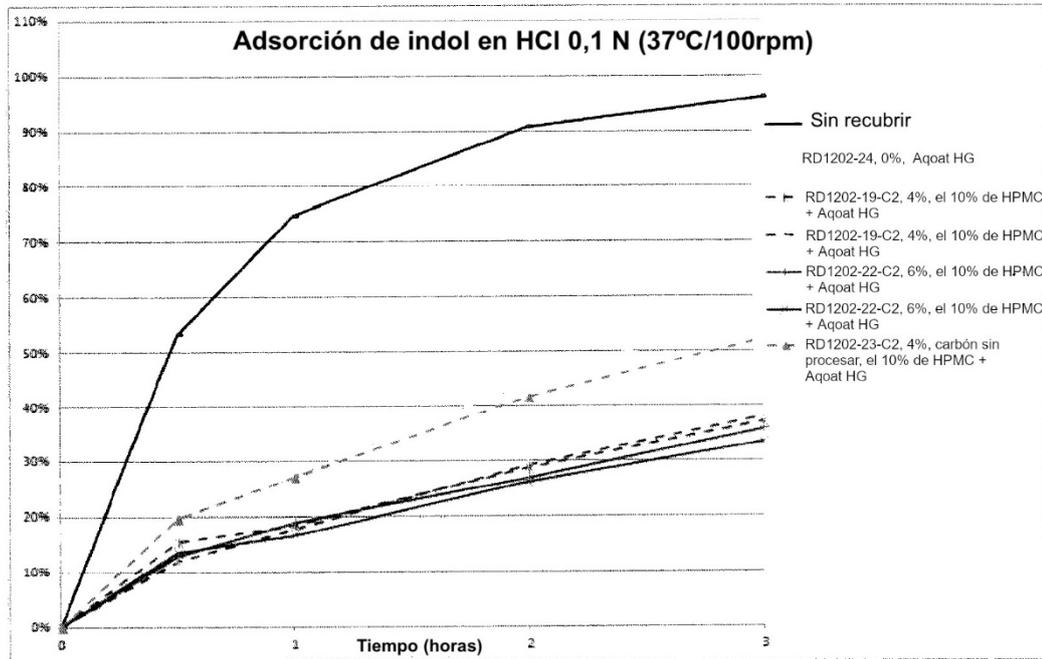


Fig 5 – Capacidad de adsorción a lo largo del tiempo a partir de muestras sometidas a prueba con indol a pH=6,8

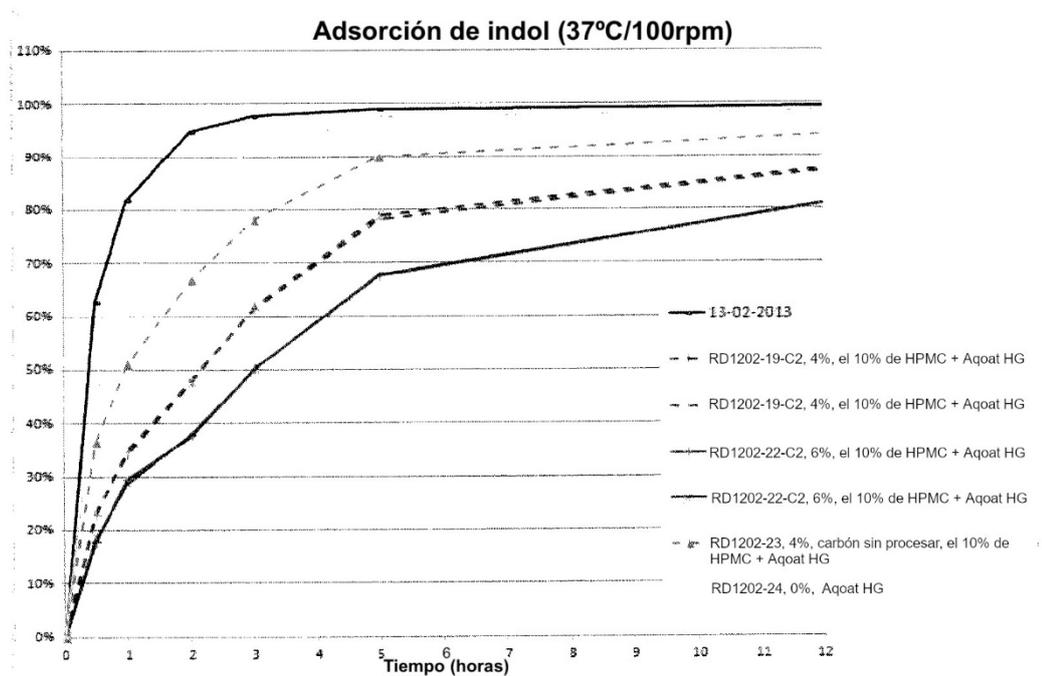


Fig 6 –Capacidad de adsorción a lo largo del tiempo a partir de muestras sometidas a prueba con ácido butírico en condiciones ácidas

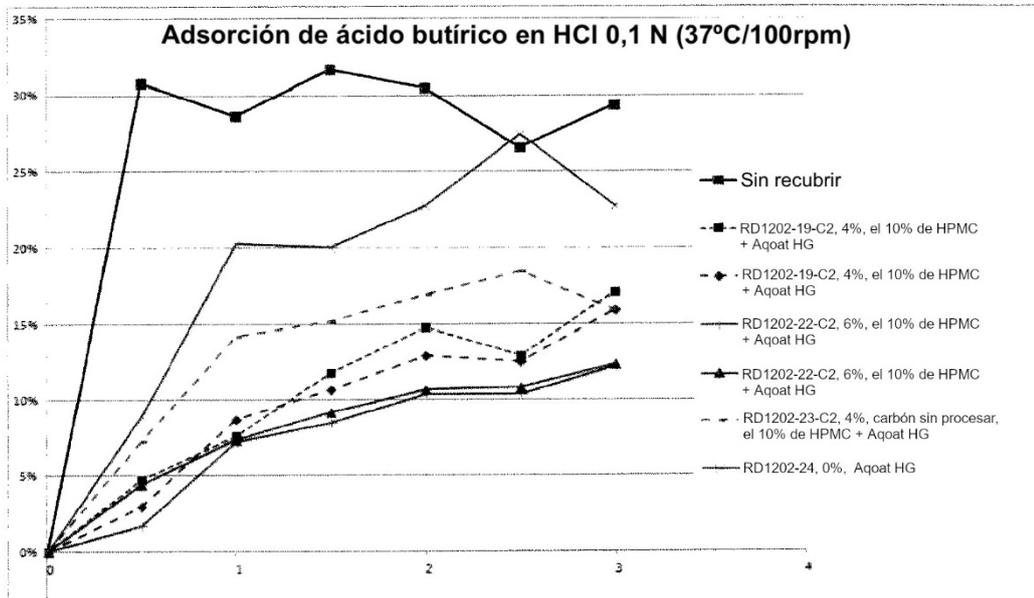


Fig 7 –Capacidad de adsorción a lo largo del tiempo a partir de muestras sometidas a prueba con ácido butírico a pH=6,8

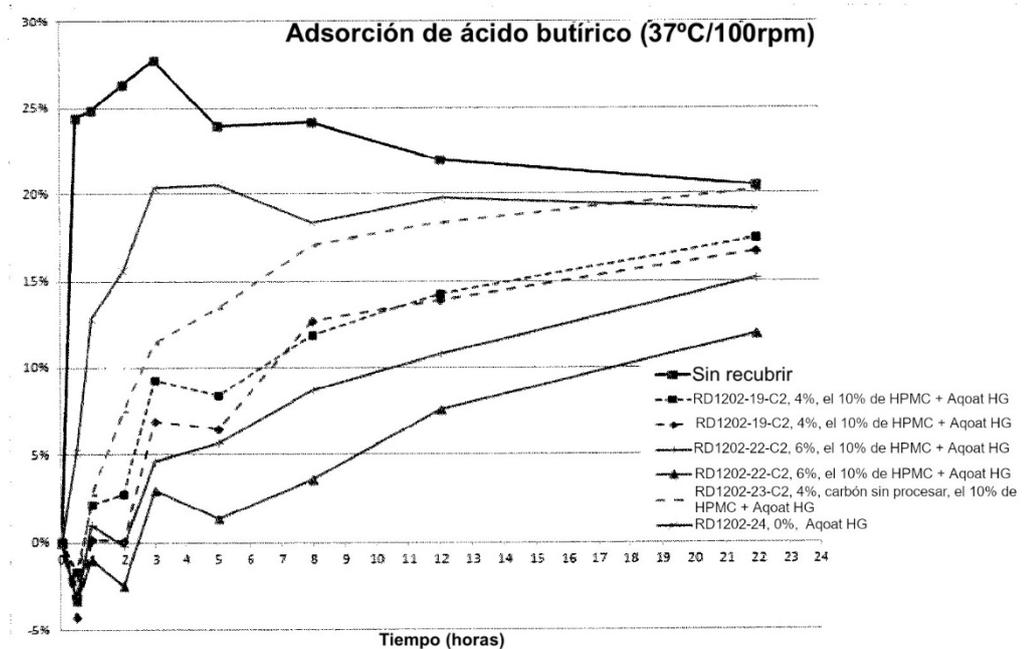


FIGURA 8 Muestra la capacidad de adsorción a lo largo del tiempo a partir de muestras sometidas a prueba con ácido cólico en condiciones ácidas

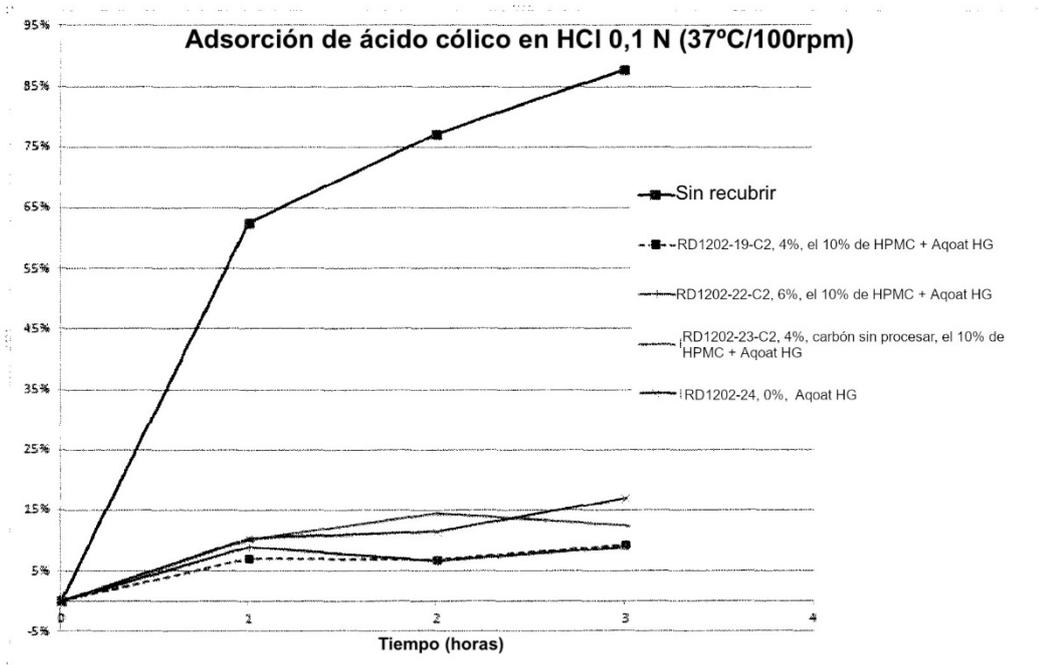
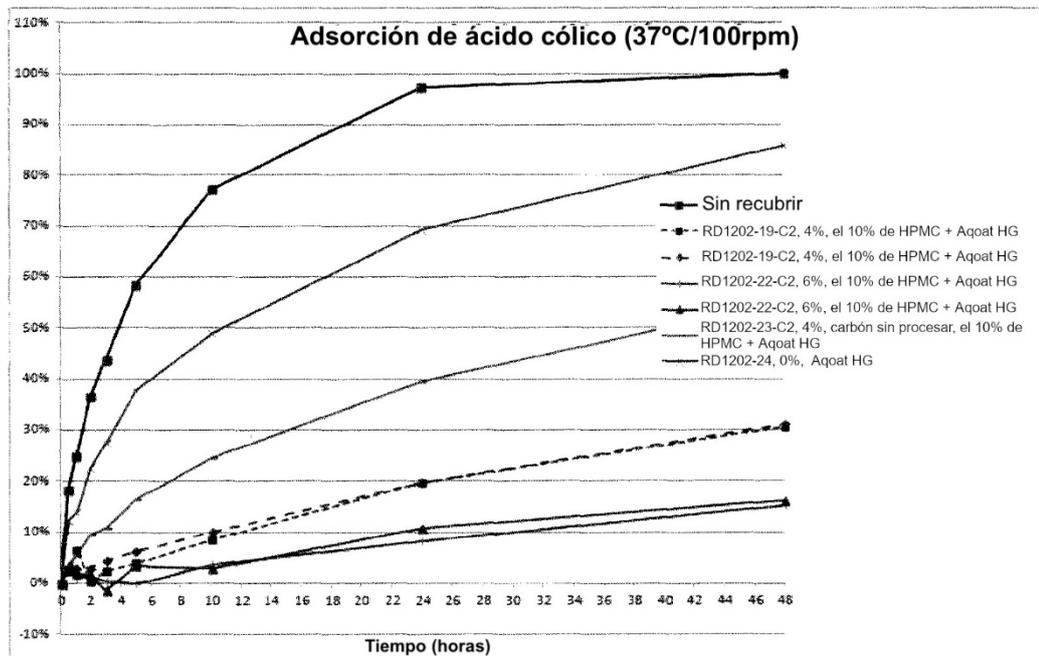


FIGURA 9 Muestra la capacidad de adsorción a lo largo del tiempo a partir de muestras sometidas a prueba con ácido cólico a pH=6,8



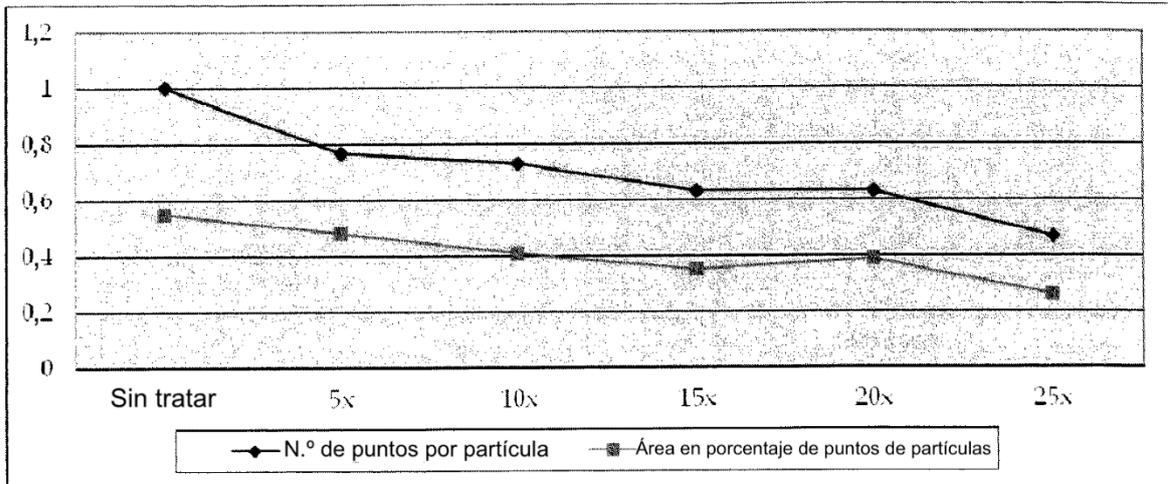


Fig 10