

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 004**

21 Número de solicitud: 201390001

51 Int. Cl.:

**A61K 31/417** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

**15.07.2011**

30 Prioridad:

**20.06.2011 RU 2011124809**

**15.07.2010 RU 2010129293**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**10.10.2013**

71 Solicitantes:

**EPSHTEIN, Oleg Iliich (100.0%)  
4 Samotyochny Per., d. 3, Kv. 72  
127473 Moscú RU**

72 Inventor/es:

**EPSHTEIN, Oleg Iliich**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

54 Título: **Composición farmacéutica combinada y su uso para preparar un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades o condiciones funcionales del tracto gastrointestinal**

57 Resumen:

Composición farmacéutica combinada y su uso para preparar un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades o condiciones funcionales del tracto gastrointestinal. La presente invención proporciona una composición farmacéutica combinada que incluye a) una forma activada-potenciada de un anticuerpo de una proteína S-100, b) una forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina, y c) una forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa. Se incluyen diversas aplicaciones y variantes. La presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica combinada que incluye a) una forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina, b) una forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 y c) una forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa para preparar un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad o condición de etiología funcional del tracto gastrointestinal. Se incluyen diversas aplicaciones y variantes.

ES 2 425 004 A2

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica combinada y su uso para preparar un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades o condiciones funcionales del tracto gastrointestinal

### **Campo**

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas combinadas y con su uso para preparar un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades o condiciones funcionales del tracto gastrointestinal.

### **Antecedentes**

La invención se relaciona con el área de la medicina y puede ser utilizada en el tratamiento de los trastornos o condiciones funcionales del tracto gastrointestinal (GIT), lo que incluye el síndrome del intestino irritable y los trastornos de la función motora-evacuadora del GIT, lo que incluye el intestino.

El tratamiento de las enfermedades erosivas e inflamatorias del tracto gastrointestinal basado en dosis ultra-bajas de anticuerpos anti-histamina es conocido en este arte (RU 2197266 C1). Sin embargo, esta preparación farmacéutica no puede en todo momento garantizar una eficacia terapéutica suficiente en el tratamiento de los trastornos funcionales del intestino.

El efecto terapéutico que tiene una forma extremadamente diluida (o forma ultra-baja) de anticuerpos potenciados por tecnología homeopática (forma activada y potenciada) fue descubierto por el Dr. Oleg I. Epshtein. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de América No. 7.582.294 describe un medicamento para el tratamiento de la Hiperplasia Prostática Benigna o prostatitis por medio de la administración de una forma homeopáticamente activada de los anticuerpos del antígeno prostático específico (PSA). Se ha demostrado que se puede utilizar dosis ultra-bajas de los anticuerpos del interferón gamma en el tratamiento y profilaxis de las enfermedades de etiología viral. Véase la Patente de los Estados Unidos de América No. 7.572.441, la cual se encuentra en su totalidad incorporada en el presente documento a título de referencia.

La proteína S-100 es una proteína citoplasmática ácida fijadora del calcio predominantemente hallada en en la materia gris del cerebro, principalmente en la glía y las células de Schwann. La proteína existe en diversas isoformas homo- o heterodiméricas constituidas por dos subunidades inmunológicamente diferentes, alfa y beta. Se ha sugerido el uso de la proteína S-100 como ayuda en el diagnóstico y evaluación de las

lesiones cerebrales y el daño neurológico debido a una lesión cerebral, como es el caso del accidente cerebrovascular. Yardan y colaboradores, Utilidad de la Proteína S100B en los Trastornos Neurológicos, J Pak Med Assoc Tomo 61, No. 3, marzo de 2.011, incorporado en el presente documento a título de referencia.

- 5 Se ha demostrado que las dosis ultra-bajas de los anticuerpos de la proteína S-100 tienen un efecto ansiolítico, anti-asténico, anti-agresivo, protector contra el estrés, antihipóxico, anti-isquémico, neuroprotector y nootrópico. Véase Castagne V. y colaboradores, *Los anticuerpos de las proteínas S100 tienen actividad ansiolítica a dosis ultra-bajas en la rata adulta*, *J Pharm Pharmacol.* 2.008, 60(3):309-16; Epstein O. I., *Los anticuerpos de la*  
10 *proteína S100B fijadora del calcio bloquean el condicionamiento de la sensibilización a largo plazo en el caracol terrestre*, *Pharmacol Biochem Behav.*, 2.009, 94(1):37-42; Voronina T.A. y colaboradores, Capítulo 8. *Los anticuerpos de la proteína S-100 en los trastornos ansiosos-depresivos bajo condiciones experimentales y clínicas. En "Los modelos animales en la psiquiatría biológica"*, Ed. Kalueff A.V. N-Y, "Nova Science Publishers, Inc.", 2.006, pp.  
15 137-152, textos éstos que se encuentran todos aquí incorporados a título de referencia.

La presente invención está dirigida a una composición farmacéutica combinada y sus métodos de uso en el tratamiento de los trastornos funcionales del tracto gastrointestinal, lo que incluye el síndrome del intestino irritable y los trastornos de la función motora-evacuadora.

- 20 Se presenta la solución al problema existente en la forma de una composición farmacéutica combinada para el tratamiento y profilaxis de las enfermedades o condiciones de etiología funcional del tracto gastrointestinal que incluye una forma activada-potenciada de los anticuerpos anti-histamina, una forma activada-potenciada de los anticuerpos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y una forma activada-potenciada de los anticuerpos de la  
25 proteína S-100 cerebral específica.

### Sumario

- En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica combinada que incluye a) una forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100, b) una forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina, y c) una forma activada-  
30 potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa. En una aplicación, la composición farmacéutica combinada adicionalmente incluye un vehículo sólido y se impregna la forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100, la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina y la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa

sobre el vehículo sólido. En una variante, la composición farmacéutica combinada tiene la forma de una tableta.

5 Preferiblemente, la composición farmacéutica combinada incluye la forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 en la forma de una mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30 y C200. Específicamente se contempla que la mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30 y C200 sea impregnada sobre un vehículo sólido.

10 Preferiblemente, la composición farmacéutica combinada incluye la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina en la forma de una mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30 y C200. Específicamente se contempla que la mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30 y C200 sea impregnada sobre un vehículo sólido.

Preferiblemente, la composición farmacéutica combinada incluye la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa en la forma de una mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30 y C200. Específicamente se contempla que la mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30 y C200 sea impregnada sobre un vehículo sólido.

15 La forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina puede ser un anticuerpo monoclonal, policlonal o natural. Específicamente se contempla que la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina sea un anticuerpo policlonal. La forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 puede ser un anticuerpo monoclonal, policlonal o natural. Específicamente se contempla que la forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 sea un anticuerpo policlonal. La forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa puede ser un anticuerpo monoclonal, policlonal o natural. Específicamente se contempla que la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa sea un anticuerpo policlonal. La invención proporciona formas activadas-potenciadas de los anticuerpos del o de los antígenos con las secuencias descritas en la especificación y reivindicadas en las reivindicaciones adjuntas.

25 En una variante, la composición farmacéutica combinada incluye la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina preparada por diluciones centesimales consecutivas, conjuntamente con la agitación de cada dilución. En una variante, la composición farmacéutica combinada incluye la forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 preparada por diluciones centesimales consecutivas, conjuntamente con la agitación de cada dilución. En una variante, la composición farmacéutica combinada incluye la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa preparada por

diluciones centesimales consecutivas, conjuntamente con la agitación de cada dilución. Específicamente se contempla la agitación vertical.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad o condición de etiología funcional del tracto gastrointestinal, método que comprende  
5 administrar al paciente que lo necesita a) una forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina, b) una forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 y c) una forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa. Preferiblemente, se administra la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina, la forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 y la forma activada-potenciada de un  
10 anticuerpo anti-TNF-alfa en la forma de una composición farmacéutica combinada.

Se contempla que la enfermedad o condición de etiología funcional del tracto gastrointestinal sea de naturaleza psicósomática. Preferiblemente, la enfermedad o condición de etiología funcional del tracto gastrointestinal es el síndrome del intestino irritable. Se contempla que la enfermedad o condición de etiología funcional del tracto gastrointestinal sea dolor  
15 abdominal. Se contempla que la enfermedad o condición de etiología funcional del tracto gastrointestinal sea diarrea. Se contempla que la enfermedad o condición de etiología funcional del tracto gastrointestinal sea constipación. Se contempla que la enfermedad o condición de etiología funcional del tracto gastrointestinal sea una distorsión en la función motora-evacuadora del tracto gastrointestinal.

20 En una aplicación, se administra la composición farmacéutica combinada en una forma sólida de dosificación oral que incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable y la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina impregnada sobre el vehículo, la forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 impregnada sobre el vehículo y la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa impregnada sobre el vehículo.

25 En una variante, la forma sólida de dosificación oral es una tableta. Se incluyen variantes y aplicaciones.

De acuerdo con el aspecto metodológico de la invención, se puede administrar la composición farmacéutica combinada en una o dos formas unitarias de dosificación y administrar cada una de las formas de dosificación entre una y cuatro veces al día. En una  
30 variante, se administra la composición farmacéutica combinada dos veces al día y cada administración incluye dos formas de dosificación oral. En una variante, se administra la composición farmacéutica combinada en una o dos formas unitarias de dosificación y se administra cada una de las formas de dosificación dos veces al día. Se puede utilizar todas las variantes y aplicaciones descritas en relación con el aspecto composición de la invención

con el aspecto metodológico de la invención. En lo que respecta al aspecto metodológico de la invención, específicamente se contempla que la administración de la combinación de la invención venga acompañada por una reducción estadísticamente significativa en la puntuación en la escala HADS en la población representativa de pacientes.

- 5 Específicamente se contempla la administración conjunta de la composición farmacéutica combinada con un ingrediente activo adicional. En una variante, se aprueba el uso del ingrediente activo adicional en el tratamiento del síndrome del intestino irritable. Se contemplan variantes y aplicaciones.

### **Descripción detallada**

- 10 Se define la invención haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas. En lo que respecta a las reivindicaciones, el siguiente glosario incluye las definiciones pertinentes.

Conforme es utilizado en el presente documento, el término “anticuerpo” significa una inmunoglobulina que específicamente se acopla a y es por ende definida como complementaria con, una organización espacial y polar en particular de otra molécula. Los

- 15 anticuerpos citados en las reivindicaciones pueden incluir una inmunoglobulina completa o un fragmento de la misma, pueden ser naturales, policlonales o monoclonales y pueden incluir diversas clases e isotipos tales como IgA, IgD, IgE, IgG1, IgG2a, IgG2b e IgG3, IgM, etc. Sus fragmentos pueden incluir Fab, Fv y F(ab')<sub>2</sub>, Fab' y similares. El término “anticuerpo” en singular incluye el plural “anticuerpos”.

- 20 Se utiliza el término “forma activada-potenciada” o “forma potenciada”, respectivamente, en relación con los anticuerpos aquí citados, para identificar el producto de la potenciación homeopática de cualquier solución inicial de los anticuerpos. “Potenciación homeopática” significa el uso de métodos de homeopatía para impartirle potencia homeopática a una solución inicial de la sustancia pertinente. Aun cuando no necesariamente es así, la
- 25 ‘potenciación homeopática’ puede, por ejemplo, implicar diluciones consecutivas a repetición, combinadas con un tratamiento externo, en particular, agitación vertical (mecánica). En otras palabras, una solución inicial del anticuerpo es sometida a dilución consecutiva a repetición y agitación vertical múltiple de cada solución obtenida de acuerdo con la tecnología homeopática. La concentración ideal de la solución inicial del anticuerpo
- 30 en el solvente, preferiblemente agua o una mezcla de agua-alcohol etílico, oscila entre aproximadamente 0,5 y alrededor de 5,0 mg/ml. El procedimiento que se prefiere utilizar en la preparación de cada componente, es decir, la solución del anticuerpo, consiste en utilizar la combinación de tres diluciones acuosas o en agua-alcohol de la solución matriz primaria

(tintura madre) de los anticuerpos diluidos  $100^{12}$ ,  $100^{30}$  y  $100^{200}$  veces, respectivamente, lo que es equivalente a diluciones centesimales homeopáticas (C12, C30 y C200) o utilizar la combinación de tres diluciones acuosas o en agua-alcohol de la solución matriz primaria de los anticuerpos diluidos  $100^{12}$ ,  $100^{30}$  y  $100^{50}$  veces, respectivamente, lo que es equivalente a diluciones centesimales homeopáticas (C12, C30 y C50). En las Patentes de los Estados Unidos de América No. 7.572.441 y 7.582.294 se describen ejemplos de potenciación homeopática, patentes éstas que se encuentran aquí incorporadas a título de referencia, en su totalidad y con los fines expuestos. Se utiliza el término “forma activada-potenciada” en las reivindicaciones y el término “dosis ultra-bajas” en los ejemplos. El término “dosis ultra-bajas” se convirtió en un término de este arte en el campo tecnológico creado por el estudio y uso de una forma diluida y homeopáticamente potenciada de la sustancia. El término “dosis ultra-baja” o “dosis ultra-bajas” es totalmente compatible y principalmente sinónimo del término forma ‘activada-potenciada’ utilizado en las reivindicaciones.

En otras palabras, un anticuerpo está en la forma “activada-potenciada” o “potenciada” cuando hay tres factores presentes. En primer lugar, la forma “activada-potenciada” del anticuerpo es el producto de un proceso de preparación ampliamente aceptado en el arte de la homeopatía. En segundo lugar, la forma “activada-potenciada” del anticuerpo debe tener actividad biológica determinada de conformidad con métodos ampliamente aceptados en la farmacología moderna. Y, en tercer lugar, la actividad biológica que tiene la forma “activada y potenciada” del anticuerpo no encuentra explicación en la presencia de la forma molecular del anticuerpo en el producto final del proceso homeopático.

Por ejemplo, se puede preparar la forma activada y potenciada de los anticuerpos sometiendo a un anticuerpo inicial aislado en una forma molecular a múltiples diluciones consecutivas, conjuntamente con un impacto externo tal como agitación mecánica. Se puede igualmente llevar a cabo el tratamiento externo durante el curso de la concentración reducción, por ejemplo, por exposición a factores ultrasónicos, electromagnéticos u otros factores físicos. V. Schwabe “Medicinas homeopáticas”, M., 1.967, Patentes de los Estados Unidos de América No. 7.229.648 y 4.311.897, aquí incorporadas a título de referencia, en su totalidad y a los fines expuestos, describen procesos que son métodos ampliamente aceptados de potenciación homeopática en el arte de la homeopatía. Este procedimiento da lugar a una disminución uniforme en la concentración molecular de la forma molecular inicial del anticuerpo. Se repite este procedimiento hasta lograr la potencia homeopática deseada. En el anticuerpo individual, se puede determinar la potencia homeopática necesaria sometiendo a las diluciones intermedias a pruebas biológicas en el modelo farmacológico

deseado. Aun cuando no necesariamente es así, la ‘potenciación homeopática’ puede, por ejemplo, implicar diluciones consecutivas a repetición, combinadas con un tratamiento externo, en particular, agitación vertical (mecánica). En otras palabras, una solución inicial del anticuerpo es sometida a dilución consecutiva a repetición y agitación vertical múltiple de  
5 cada solución obtenida de acuerdo con la tecnología homeopática. La concentración ideal de la solución inicial del anticuerpo en el solvente, preferiblemente, agua o una mezcla de agua-alcohol etílico, oscila entre aproximadamente 0,5 y alrededor de 5,0 mg/ml. El procedimiento que se prefiere utilizar en la preparación de cada componente, es decir, la solución del anticuerpo, consiste en utilizar la combinación de tres diluciones acuosas o en  
10 agua-alcohol de la solución matriz primaria (tintura madre) de los anticuerpos diluidos  $100^{12}$ ,  $100^{30}$  y  $100^{200}$  veces, respectivamente, lo que es equivalente a diluciones centesimales homeopáticas C12, C30 y C200 o la combinación de tres diluciones acuosas o en agua-alcohol de la solución matriz primaria (tintura madre) de los anticuerpos diluidos  $100^{12}$ ,  $100^{30}$  y  $100^{50}$  veces, respectivamente, lo que es equivalente a diluciones centesimales  
15 homeopáticas C12, C30 y C50. También se incluyen ejemplos de cómo obtener la potencia deseada en, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de América No. 7.229.648 y 4.311.897, aquí incorporadas a título de referencia a los fines expuestos. A continuación se detalla el procedimiento aplicable a la forma “activada-potenciada” de los anticuerpos aquí descritos.

20 Existe una gran controversia en relación con el tratamiento homeopático de los seres humanos. Aun cuando la presente invención hace uso de procesos homeopáticos aceptados para obtener la forma “activada-potenciada” de los anticuerpos, no depende únicamente de la homeopatía en los seres humanos para demostrar su actividad. El inventor de la presente solicitud ha sorpresivamente determinado y se ha ampliamente  
25 demostrado en los modelos farmacológicos aceptados que el solvente en definitiva obtenido de múltiples diluciones consecutivas de una forma molecular inicial de un anticuerpo tiene una actividad definitiva no relacionada con la presencia de trazas de la forma molecular del anticuerpo en la dilución objetivo. Se evalúa la actividad biológica de la forma “activada-potenciada” del anticuerpo de la presente invención en modelos farmacológicos  
30 ampliamente aceptados de actividad, ya sea en experimentos *in vitro* apropiados o *in vivo* en modelos animales adecuados. Los experimentos incluidos más adelante proporcionan evidencias de actividad biológica en estos modelos. Los estudios clínicos en humanos también proporcionan evidencias que la actividad observada en el modelo animal es debidamente traducida a la terapia de los seres humanos. Estudios en seres humanos han  
35 igualmente proporcionado evidencias de la disponibilidad de las formas “activadas y

potenciadas” aquí descritas para el tratamiento de enfermedades o trastornos humanos específicos ampliamente aceptados como condiciones patológicas en la ciencia médica.

Además, la forma “activada-potenciada” del anticuerpo de la presente invención incluye únicamente las soluciones o preparaciones sólidas cuya actividad biológica no encuentra explicación en la presencia de la forma molecular del anticuerpo remanente de la solución base inicial. En otras palabras, aun cuando se contempla que la forma “activada-potenciada” del anticuerpo pueda contener trazas de la forma molecular inicial del anticuerpo, aquellos con experiencia en este arte no atribuirán la actividad biológica observada en los modelos farmacológicos aceptados a la forma molecular restante del anticuerpo con un grado de viabilidad debido a las concentraciones extremadamente bajas de la forma molecular del anticuerpo remanente luego de las diluciones consecutivas. Aun cuando la invención no se ve limitada por ninguna teoría específica, la actividad biológica de la forma “activada-potenciada” de los anticuerpos de la presente invención no es atribuible a la forma molecular inicial del anticuerpo. Se prefiere la forma “activada-potenciada” del anticuerpo en una forma líquida o sólida en la cual la concentración de la forma molecular del anticuerpo es inferior al límite de detección de las técnicas analíticas aceptadas, tales como electroforesis capilar y Cromatografía Líquida de Alta Resolución. En particular se prefiere la forma “activada-potenciada” del anticuerpo en una forma líquida o sólida en la cual la concentración de la forma molecular del anticuerpo es inferior al número de Avogadro. En la farmacología de las formas moleculares de las sustancias terapéuticas, una práctica común consiste en crear una curva de dosis-respuesta en la cual se grafica el nivel de respuesta farmacológica contra la concentración de la droga activa administrada al sujeto o evaluada in vitro. El nivel mínimo de la droga que produce una respuesta detectable es conocido como la dosis umbral. Específicamente se contempla y prefiere que la forma “activada-potenciada” de los anticuerpos contenga el anticuerpo molecular, de haberlo, a una concentración inferior a la dosis umbral de la forma molecular del anticuerpo en el modelo biológico dado.

Se entenderá que el término “enfermedad o condición de etiología funcional del tracto gastrointestinal” o “trastorno funcional del intestino” abarca las enfermedades o condiciones del GIT, lo que incluye el intestino, en las cuales existe un trastorno en el funcionamiento del GIT que interfiere con el funcionamiento del paciente en cualquier grado perceptible. Pero, en particular, este término pretende definir los trastornos o condiciones observados y experimentados no como resultado de una lesión orgánica, sino en términos de una alteración nerviosa, psicosomática y/o humoral en la regulación de la actividad del tracto

digestivo (por ejemplo, cuando la lesión intestinal de origen orgánico está totalmente ausente o desempeña un papel secundario en la etiología de la enfermedad y/o la experiencia del paciente). Los trastornos funcionales del intestino se caracterizan por la ausencia de cambios morfológicos (a través de los cuales hubiese sido posible explicar los síntomas clínicos) y por su vinculación, en primer lugar, con una mayor excitabilidad, en segundo lugar, con hipersensibilidad sensorial y, en tercer lugar, con una reacción inadecuada de los órganos internos a las señales del sistema nervioso central bajo la influencia de factores psicosociales.

Los trastornos funcionales del intestino son la forma más frecuente de patología funcional del tracto gastrointestinal y se observan en 40-70% de los pacientes del perfil gastroenterológico. Se estima que el desarrollo de trastornos funcionales del intestino se ve afectado por factores genéticos, factores ambientales, factores psicosociales, hipersensibilidad visceral e infecciones. Los trastornos funcionales del intestino forman parte del gran grupo de enfermedades del tracto gastrointestinal que se relacionan con una patología funcional y, de acuerdo con la clasificación de los trastornos funcionales del intestino (Consenso Roman, 1.999), incluyen condiciones clínicas tales como el síndrome del intestino irritable (IBS), la flatulencia de origen funcional, la constipación de origen funcional, la diarrea de origen funcional y los trastornos funcionales inespecíficos del intestino.

En la patogénesis de estas enfermedades, se estima que las alteraciones de la función motora del estómago y el intestino desempeñan un papel esencial. Una característica particular de los pacientes con trastornos funcionales del intestino es un incremento en las reacciones motoras y sensoriales y la aparición de dolor abdominal en respuesta a los esfuerzos. Los síntomas de los trastornos funcionales del intestino incluyen quejas de dolor abdominal (que usualmente disminuye luego de la evacuación intestinal), flatulencia, ruidos estomacales, sensación de evacuación incompleta del intestino, ganas imperativas de evacuar, constipación, diarreas o su alternación y/o combinación. Las características clínicas de todos los trastornos funcionales del tracto gastrointestinal incluyen el curso prolongado (usualmente muchos años) de la enfermedad sin un avance perceptible; la amplitud y variedad en la presentación del panorama clínico (combinación de dolores estomacales, trastornos dispépticos y alteraciones de las funciones intestinales con cefaleas del tipo migraña, trastornos del sueño, sensación de coma con la ingestión, insatisfacción de la inhalación, imposibilidad de dormir sobre el lado izquierdo, micción más frecuente, diversas reacciones espasmódicas del colon y otros trastornos vegetativos); la naturaleza variable de

las quejas; la vinculación del empeoramiento del estado de salud con factores psicoemocionales.

El síndrome del intestino irritable (IBS) es uno de los trastornos funcionales del intestino más comunes que, según demuestran las observaciones de los últimos años, se halla tanto en los países del tercer mundo como en los países desarrollados. La incidencia de IBS en la mayoría de los países del mundo en promedio es de 20% y, de acuerdo con los datos de los diferentes estudios, varía entre 9 y 48%. La morbilidad alcanza picos durante las edades laborales tempranas, 30-40 años. La proporción entre mujeres y hombres varía entre 1:1 y 2:1. Entre los hombres mayores de 50 años de edad, el IBS tiene la misma incidencia que en las mujeres. La edad promedio de los pacientes es 24-41 años. El síndrome del intestino irritable (IBS) es una de las enfermedades más frecuentes en el ser humano moderno.

La etiología y la patogénesis del IBS son complejas y no están totalmente claras. La mayoría de los investigadores coinciden que el estrés psicoemocional desempeña un papel importante en el desarrollo de IBS. Dependiendo de los síntomas predominantes, se puede diferenciar tres posibles tipos de IBS: con predominancia de dolores abdominales y flatulencia, con predominancia de diarrea y con predominancia de constipación.

Hasta 1.988, el IBS fue descrito con diferentes nombres tales como colitis espástica, cólico mucoso, diarrea nerviosa, intestino grueso irritado, síndrome del distrés intestinal de origen funcional y otros. Estos nombres reflejaban los diferentes síntomas de la enfermedad y no reflejaban una comprensión uniforme del problema. En 1.988, en Roma, el Grupo Internacional de Estudio de los Trastornos Funcionales del Tracto Gastrointestinal (GIT) por primera vez confirmó de manera oficial la expresión "síndrome del intestino irritable," le dio su definición y desarrolló los criterios para la formulación de su diagnóstico, los cuales fueron posteriormente denominados los "criterios romanos de IBS". En 1.999, se complementaron los criterios y se les denominó "criterios romanos II de IBS". De acuerdo con "los criterios romanos II", el IBS es un conjunto sólido de trastornos funcionales con una duración de no menos de 12 semanas en el transcurso de los últimos 12 meses con manifestaciones de dolor y/o malestar estomacal que desaparecen luego de la evacuación intestinal, vienen acompañadas de cambios en la frecuencia y consistencia de las heces y se combinan durante 25% de la duración de la enfermedad con no menos de dos síntomas estables de alteración del funcionamiento intestinal, con cambios en la frecuencia de las evacuaciones, la consistencia de las heces, el propio acto de evacuación intestinal (deseos imperativos, tenesmo, una sensación de evacuación incompleta del intestino, un esfuerzo adicional durante la evacuación intestinal) y secreción de moco con heces y flatulencia.

En el tratamiento de este síndrome, entre las demás preparaciones utilizadas activamente se encuentran los reguladores de la actividad motora del intestino y los agentes espasmolíticos.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica combinada que incluye formas activadas-potenciadas de los anticuerpos anti-histamina, TNF- $\alpha$  y proteína S-100 cerebral específica, cada una de las cuales puede ser preparada de acuerdo con la tecnología homeopática de potenciación por dilución consecutiva a repetición y con una acción externa intermedia de agitación conforme se describe con mayores detalles a continuación. La composición farmacéutica combinada de la invención resulta de particular utilidad en el tratamiento de los trastornos funcionales del intestino. Conforme se ilustra en los Ejemplos, la composición farmacéutica combinada de la invención posee un inesperado efecto terapéutico sinérgico que se pone de manifiesto en una efectividad terapéutica particular en el tratamiento de los trastornos funcionales del intestino, en particular, el síndrome del intestino irritable, los trastornos de la función motora-evacuadora del GIT, lo que incluye el intestino, la constipación, la diarrea y otros trastornos de etiología similar. El efecto de la composición farmacéutica combinada, demostrado en modelos experimentales adecuados y ampliamente aceptados, se pone de manifiesto en, por ejemplo, la normalización de la regulación nerviosa, psicosomática y humoral de la función intestinal, la reducción de la hipersensibilidad visceral a la distensión de los receptores del intestino grueso, la cual conlleva a la corrección de la alteración del sistema locomotor intestinal, la reducción de la sensación de dilatación abdominal y llenado estomacal, una disminución en las manifestaciones del síndrome de dolor abdominal. Simultáneamente, hay un debilitamiento de la musculatura lisa, una disminución del tono de la pared del tracto gastrointestinal (GIT), una caída en la presión intra-aberturas, una normalización de la consistencia de las heces, su frecuencia y los síntomas asociados (reducción en los deseos imperativos, la falsa necesidad de evacuar, la sensación de vaciado incompleto del intestino, los esfuerzos adicionales al momento de la evacuación y otros).

Específicamente se contempla que la composición farmacéutica combinada de la invención pueda ser utilizada en combinación con otros ingredientes activos, en particular aquellos utilizados en el tratamiento de las enfermedades o condiciones del GIT. Algunos ejemplos no limitantes de los demás ingredientes activos que pueden ser utilizados incluyen los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, tales como Alosetron, Cilansetron, Ramosetron, los antagonistas 5-HT<sub>4</sub>, tales como Tegaserod, las combinaciones agonista 5-HT<sub>4</sub>/antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, tales como Renzapride y Mosapride, los agentes opiáceos, tales como alvimopan y asimadolina,

los antagonistas del receptor de CRH (hormona liberadora de Corticotropina), los activadores de los canal cloruro, tales como Lubiprostona, los antagonistas de CCK (Colecistoquinina), tales como Dexloxiglumide, los antagonistas de las neurocininas, los antidepresivos, lo que incluye los antidepresivos tricíclicos, tales como Amitriptilina, 5 Clomipramina, Demexiptilina, Imipramina, Lofepamina, Metapramina, Nitroxazepina, Nortriptilina, Pipofecina, Propizepina, Protriptilina y Quinupramina, los SSRIs, tales como citalopram, dapoxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, vilazodona, los agentes antiespasmódicos, anticolinérgicos/antimuscarínicos (por ejemplo, hiosciamina, dicitolmina, cimetropio), los agentes para la relajación directa de la 10 musculatura lisa (por ejemplo, mebeverina, pinaverina, bromuro de otilonio), los antidiarreicos, por ejemplo, loperamida, las benzodiazepinas, por ejemplo, bextofisopam y los antibióticos, tales como las lincosamidas, las cefalosporinas, las ansamicinas, los aminoglicósidos, las penicilinas, las quinolonas, las sulfonamidas, las tetraciclinas, los macrólidos, las lincosamidas, los monobactamos y los nitrofuranos.

15 La composición farmacéutica de la invención expande el arsenal de preparaciones disponibles para el tratamiento y profilaxis de los trastornos funcionales del intestino.

Se puede obtener anticuerpos policlonales anti-histamina, la cual es una amina biogénica (4(2-aminoetil)-imidazol o beta-imidazoliletilamina con la fórmula química  $C_5H_9N_3$ ), mediante la utilización de dihidrocloruro de histamina como adyuvante e industrialmente producido 20 como inmunógeno (antígeno) en la inmunización de conejos.

Antes de tomar las muestras de sangre, se efectúan 1-3 inyecciones intravenosas a lo largo de entre 7-9 días para incrementar el nivel de anticuerpos. En el proceso de inmunización en conejos, se toman pequeñas muestras de sangre para evaluar la cantidad de anticuerpos. Se alcanza el nivel máximo de la respuesta inmune ante la introducción de la mayoría de los 25 antígenos solubles entre 40-60 días luego de la primera inyección. Luego de concluido el primer ciclo de inmunización en conejos, en el transcurso de 30 días, se permite restituir la salud y se lleva a cabo una nueva inmunización, la cual incluye entre 1-3 inyecciones intravenosas. Para obtener el antisuero de los conejos inmunizados, se recolecta la sangre en un tubo de ensayo centrífugo en un volumen de 50 ml. Con la ayuda de una espátula de 30 madera, se remueven los coágulos formados de las paredes del tubo de ensayo y se coloca una vara en el coágulo formado en el centro del tubo de ensayo. Se coloca la sangre en un refrigerador (temperatura de  $40^{\circ}C$ ) durante toda la noche. Al día siguiente, se remueve el coágulo que se adhirió a la espátula y se centrifuga el fluido remanente a 13000g durante 10 minutos. El sobrenadante (fluido sobrenadante) es el antisuero. El antisuero obtenido debe

ser de color amarillo. Al antisuero se le agrega  $\text{NaN}_3$  al 20% (concentración en peso) para alcanzar una concentración final de 0,02% y se le almacena hasta el momento de utilizarlo en condición congelada a una temperatura de  $-20^\circ\text{C}$  o, en la ausencia de  $\text{NaN}_3$ , a una temperatura de  $-70^\circ\text{C}$ . Para separar el antisuero de los anticuerpos anti-histamina, se lleva a cabo una absorción en fase sólida con la siguiente secuencia:

5

se diluyen 10 ml del antisuero de conejo en 2 oportunidades con  $\text{NaCl}$  0,15 M, se le agregan 6,26 gramos de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se le agita e incuba durante entre 12-16 horas a  $4^\circ\text{C}$ ;

se remueve el producto de la precipitación por centrifugación, se le disuelve en 10 ml de buffer de fosfato y luego se le dializa a temperatura ambiente con el mismo buffer durante toda la noche;

10

luego de remover el precipitado por centrifugación, se aplica la solución a la columna con DEAE-celulosa, equilibrada con buffer de fosfato;

se determina la fracción de anticuerpos, midiendo la densidad óptica del eluato a 280 nm.

Luego, se purifican los anticuerpos de conformidad con el método de cromatografía de afinidad vía la fijación de los anticuerpos anti-histamina obtenidos hallados en la matriz no disuelta, con su subsiguiente elución con las soluciones salinas concentradas.

15

La solución buffer del anticuerpo policlonal de conejo anti-histamina resultante, purificada del antígeno y con una concentración de entre 0,5 - 5,0 mg/ml, preferiblemente de entre 2,0 - 3,0 mg/ml, es utilizada como la solución matriz (primaria) en la posterior preparación de la forma activada-potenciada.

20

Se puede obtener los anticuerpos policlonales del factor de necrosis tumoral alfa ( $\text{TNF-}\alpha$ ) de conformidad con el método que antecede para la obtención de anticuerpos policlonales anti-histamina utilizando una molécula completa del factor de necrosis tumoral alfa de la siguiente secuencia:

25

SEC. ID. NO. 1

Met Ser Thr Glu Ser Met Ile Arg Asp Val Glu Leu Ala Glu Glu

1 5 10 15

Ala Leu Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Gln Gly Ser Arg Arg Cys

16 20 25 30

30

Leu Phe Leu Ser Leu Phe Ser Phe Leu Ile Val Ala Gly Ala Thr

31 35 40 45

ES 2 425 004 A2

Thr Leu Phe Cys Leu Leu His Phe Gly Val Ile Gly Pro Gln Arg  
 46 50 55 60  
 Glu Glu Phe Pro Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro Leu Ala Gln  
 61 65 70 75  
**5** Ala Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala  
 76 80 85 90  
 His Val Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu  
 91 95 100 105  
 Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg  
**10** 106 110 115 120  
 Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr  
 121 125 130 135  
 Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val  
 136 140 145 150  
**15** Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr  
 151 155 160 165  
 Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu  
 166 170 175 180  
 Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr  
**20** 181 185 190 195  
 Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu Ser Ala  
 196 200 205 210  
 Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly Gln  
 211 215 220 225  
**25** Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu  
 226 230 233

Para obtener anticuerpos policlonales contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ),  
 también es posible utilizar un fragmento polipeptídico del factor de necrosis tumoral, por  
**30** ejemplo, seleccionado a partir de las siguientes secuencias:

SEC. ID. NO. 2

Pro Ser Asp Lys Pro

84

88

ES 2 425 004 A2

SEC. ID. NO. 3

Val Ala Asn Pro Gln

93 97

5

SEC. ID. NO. 4

Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro Leu Ala Gln

65 70 75

Ala Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala

10 76 80 85 90

His Val Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu

91 95 100 105

Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg

106 110 115 120

15 Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr

121 125 130 135

Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val

136 140 145 150

Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr

20 151 155 160 165

Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu

166 170 175 180

Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr

181 185 190 195

25 Leu Gly Gly Val

196 199

SEC. ID. NO. 5

Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala

30 77 80 85 90

His Val Val

91 93

ES 2 425 004 A2

SEC. ID. NO. 6

Phe Leu Ser Leu Phe Ser Phe Leu Ile Val Ala Gly Ala Thr  
32 35 40 45

5 Thr Leu Phe Cys Leu Leu His Phe Gly  
46 50 54

SEC. ID. NO 7.

56-73

10

Ile Gly Pro Gln Arg  
56 60

Glu Glu Phe Pro Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro Leu  
61 65 70 73

15

SEC. ID. NO 8.

123-160

Gln Leu Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr  
123 125 130 135

20 Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val  
136 140 145 150

Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala  
151 155 160

25 SEC. ID. NO 9.

176-190

Pro Cys Gln Arg Glu  
176 180

30 Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp  
181 185 190

SEC. ID. NO 10.

ES 2 425 004 A2

5-45

				Ser	Met	Ile	Arg	Asp	Val	Glu	Leu	Ala	Glu	Glu	
				5					10					15	
	Ala	Leu	Pro	Lys	Lys	Thr	Gly	Gly	Pro	Gln	Gly	Ser	Arg	Arg	Cys
<b>5</b>	16			20					25						30
	Leu	Phe	Leu	Ser	Leu	Phe	Ser	Phe	Leu	Ile	Val	Ala	Gly	Ala	Thr
	31			35					40						45

SEC. ID. NO 11.

10 150-184

															Val	
																150
	Leu	Leu	Thr	His	Thr	Ile	Ser	Arg	Ile	Ala	Val	Ser	Tyr	Gln	Thr	
	151				155					160						165
<b>15</b>	Lys	Val	Asn	Leu	Leu	Ser	Ala	Ile	Lys	Ser	Pro	Cys	Gln	Arg	Glu	
	166				170					175						180
	Thr	Pro	Glu	Gly												
	181			184												

20 SEC. ID. NO 12.

77-233

				Val	Arg	Ser	Ser	Ser	Arg	Thr	Pro	Ser	Asp	Lys	Pro	Val	Ala
				77			80					85					90
	His	Val	Val	Ala	Asn	Pro	Gln	Ala	Glu	Gly	Gln	Leu	Gln	Trp	Leu		
<b>25</b>	91				95					100							105
	Asn	Arg	Arg	Ala	Asn	Ala	Leu	Leu	Ala	Asn	Gly	Val	Glu	Leu	Arg		
	106				110					115							120
	Asp	Asn	Gln	Leu	Val	Val	Pro	Ser	Glu	Gly	Leu	Tyr	Leu	Ile	Tyr		
	121				125					130							135
<b>30</b>	Ser	Gln	Val	Leu	Phe	Lys	Gly	Gln	Gly	Cys	Pro	Ser	Thr	His	Val		
	136				140					145							150
	Leu	Leu	Thr	His	Thr	Ile	Ser	Arg	Ile	Ala	Val	Ser	Tyr	Gln	Thr		

## ES 2 425 004 A2

151	155	160	165
Lys Val Asn Leu	Leu Ser Ala Ile	Lys Ser Pro Cys	Gln Arg Glu
166	170	175	180
Thr Pro Glu Gly	Ala Glu Ala Lys	Pro Trp Tyr Glu	Pro Ile Tyr
5 181	185	190	195
Leu Gly Gly Val	Phe Gln Leu Glu	Lys Gly Asp Arg	Leu Ser Ala
196	200	205	210
Glu Ile Asn Arg	Pro Asp Tyr Leu	Asp Phe Ala Glu	Ser Gly Gln
211	215	220	225
10 Val Tyr Phe Gly	Ile Ile Ala Leu		
226	230	233	

La proteína S100 cerebral específica, expresada por las neuronas y las células gliales (astrocitos y oligodendrocitos), ya sea directamente o a través de interacciones con otras proteínas, desempeña diversas funciones en el SNC dirigidas a mantener el funcionamiento normal del cerebro, lo que incluye el aprendizaje afectivo y los procesos de la memoria, el crecimiento y la viabilidad de las neuronas, la regulación de los procesos metabólicos en los tejidos neuronales y otras. Para preparar la forma activada-potenciada de los anticuerpos, se puede remover un antisuero de la proteína S-100 cerebral específica del tejido cerebral de un toro y procesarlo conforme se indica a continuación:

- 20 - el tejido cerebral de toro congelado en nitrógeno líquido es convertido en polvo mediante la utilización de un molino especializado;
- se extraen las proteínas en una proporción de 1:3 (peso/volumen) utilizando un buffer de extracción con homogeneización;
- el producto de la homogeneización es calentado a 60°C durante 10 minutos y luego 25 enfriado a 4°C en un baño de hielo;
- se remueven las proteínas termolábiles por centrifugación;
- se lleva a cabo su fraccionamiento con sulfato de amonio en etapas y la posterior remoción de las proteínas precipitadas;
- se precipita la fracción contentiva de la proteína S-100 utilizando sulfato de amonio 30 100% saturado por descenso del pH a 4,0; se recolecta la fracción deseada por centrifugación;

ES 2 425 004 A2

- se disuelve el precipitado en un mínimo volumen de un buffer contentivo de EDTA y mercaptoetanol y el precipitado es dializado con agua desionizada y liofilizado;
- el fraccionamiento de las proteínas ácidas viene seguido por cromatografía en un medio de intercambio iónico, DEAE-celulosa DE-52 y luego DEAE-sephadex A-50;
- 5 - las fracciones recolectadas y dializadas, las cuales contienen la proteína S-100, son divididas de acuerdo con el peso molecular por filtración en gel sobre sephadex G-100;
- se dializa y liofiliza la proteína S-100 purificada.

El peso molecular de la proteína S-100 cerebral específica purificada es de 21.000 D.

Se puede igualmente obtener los anticuerpos policlonales de la proteína S-100 de  
 10 conformidad con una metodología similar a la metodología descrita en el caso de los anticuerpos anti-histamina utilizando un adyuvante. Se puede utilizar la totalidad de la molécula de la proteína S-100 como inmunógeno (antígeno) en la inmunización de conejos.

S100B Bovina (SEC. ID. NO. 13)

	Met	Ser	Glu	Leu	Glu	Lys	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Ile	Asp	Val	Phe
15	1				5					10					15
	His	Gln	Tyr	Ser	Gly	Arg	Glu	Gly	Asp	Lys	His	Lys	Leu	Lys	Lys
	16				20					25					30
	Ser	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Ile	Asn	Asn	Glu	Leu	Ser	His	Phe	Leu
	31				35					40					45
20	Glu	Glu	Ile	Lys	Glu	Gln	Glu	Val	Val	Asp	Lys	Val	Met	Glu	Thr
	46				50					55					60
	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Asp	Gly	Glu	Cys	Asp	Phe	Gln	Glu	Phe	Met
	61				65					70					75
	Ala	Phe	Val	Ala	Met	Ile	Thr	Thr	Ala	Cys	His	Glu	Phe	Phe	Glu
25	76				80					85					90
	His	Glu													
	91	92													

S100B Humana (SEC. ID. NO. 14)

30	Met	Ser	Glu	Leu	Glu	Lys	Ala	Met	Val	Ala	Leu	Ile	Asp	Val	Phe
	1				5					10					15

ES 2 425 004 A2

His Gln Tyr Ser Gly Arg Glu Gly Asp Lys His Lys Leu Lys Lys  
 16 20 25 30  
 Ser Glu Leu Lys Glu Leu Ile Asn Asn Glu Leu Ser His Phe Leu  
 31 35 40 45  
**5** Glu Glu Ile Lys Glu Gln Glu Val Val Asp Lys Val Met Glu Thr  
 46 50 55 60  
 Leu Asp Asn Asp Gly Asp Gly Glu Cys Asp Phe Gln Glu Phe Met  
 61 65 70 75  
 Ala Phe Val Ala Met Val Thr Thr Ala Cys His Glu Phe Phe Glu  
**10** 76 80 85 90  
 His Glu  
 91 92

S100A1 Humana (SEC. ID. No. 15)

**15** Met Gly Ser Glu Leu Glu Thr Ala Met Glu Thr Leu Ile Asn Val  
 1 5 10 15  
 Phe His Ala His Ser Gly Lys Glu Gly Asp Lys Tyr Lys Leu Ser  
 16 20 25 30  
 Lys Lys Glu Leu Lys Glu Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ser Gly Phe  
**20** 31 35 40 45  
 Leu Asp Ala Gln Lys Asp Val Asp Ala Val Asp Lys Val Met Lys  
 46 50 55 60  
 Glu Leu Asp Glu Asn Gly Asp Gly Glu Val Asp Phe Gln Glu Tyr  
 61 65 70 75  
**25** Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Ala Cys Asn Asn Phe Phe  
 76 80 85 90  
 Trp Glu Asn Ser  
 91 94

**30** S100A1 Bovina (SEC. ID. NO. 16)

Met Gly Ser Glu Leu Glu Thr Ala Met Glu Thr Leu Ile Asn Val  
 1 5 10 15

## ES 2 425 004 A2

	Phe	His	Ala	His	Ser	Gly	Lys	Glu	Gly	Asp	Lys	Tyr	Lys	Leu	Ser
	16				20					25					30
	Lys	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Leu	Gln	Thr	Glu	Leu	Ser	Gly	Phe
	31				35					40					45
5	Leu	Asp	Ala	Gln	Lys	Asp	Ala	Asp	Ala	Val	Asp	Lys	Val	Met	Lys
	46				50					55					60
	Glu	Leu	Asp	Glu	Asn	Gly	Asp	Gly	Glu	Val	Asp	Phe	Gln	Glu	Tyr
	61				65					70					75
	Val	Val	Leu	Val	Ala	Ala	Leu	Thr	Val	Ala	Cys	Asn	Asn	Phe	Phe
10	76				80					85					90
	Trp	Glu	Asn	Ser											
	91			94											

15 Para obtener un antisuero cerebral específico de la proteína S-100 cerebral específica separada, se puede preparar una mezcla de la proteína S-100 purificada (antígeno) en la forma de un complejo con albúmina metilada de suero bovino como el medio con adyuvante completo de Freund, el cual es inyectado por vía subcutánea en el animal experimental, el conejo, en el área de la columna vertebral en una cantidad de entre 1-2 ml. El antisuero puede tener un título de 1:500 - 1:1.000.

20 Para preparar los componentes de la composición farmacéutica combinada, se prefiere utilizar anticuerpos policlonales anti-histamina, TNF- $\alpha$  y proteína S-100 cerebral específica y la solución matriz inicial (primaria) con una concentración de 0,5 ÷ 5,0 mg/ml (preferiblemente, 2,0 ÷ 3,0 mg/ml). Luego, se diluye la solución matriz conforme se describe con mayores detalles a continuación, a los fines de obtener la forma activada-potenciada del  
25 componente.

La composición farmacéutica combinada puede asumir la forma líquida o una forma sólida. Cada una de las formas activadas-potenciadas de los anticuerpos incluidos en la composición farmacéutica es preparada a partir de una forma molecular inicial del anticuerpo, de conformidad con un proceso aceptado en el arte de la homeopatía. Los  
30 anticuerpos iniciales puede ser anticuerpos monoclonales o policlonales y son preparados de acuerdo con procesos conocidos, por ejemplo, conforme se describe en Inmunotécnicas, G. Frimel, M., "Medityna", 1.987, p. 9-33; "Anticuerpos Humanos. Los anticuerpos

monoclonales y recombinantes, 30 años después” escrito por Laffly E., Sodoyer R. – 2.005 – Tomo 14. – N 1-2. P. 33-55, ambos aquí incorporados a título de referencia.

5 Se puede obtener anticuerpos monoclonales, por ejemplo, haciendo uso de la tecnología del hibridoma. La etapa inicial del proceso incluye la inmunización basada en los principios ya desarrollados en el curso de la preparación del antisuero policlonal. Las demás etapas implican la producción de células híbridas que generen clones de los anticuerpos con la misma especificidad. Su aislamiento individual es llevado a cabo utilizando los mismos métodos utilizados en la preparación del antisuero policlonal.

10 Se puede obtener anticuerpos policlonales a través de la inmunización activa de los animales. A tales fines, por ejemplo, se seleccionan los animales (por ejemplo, conejos) y los mismos reciben una serie de inyecciones del antígeno apropiado. El sistema inmunológico de los animales genera los correspondientes anticuerpos, los cuales son extraídos de los animales de una manera conocida. Este procedimiento hace posible obtener un suero monoespecífico rico en anticuerpos.

15 De ser necesario, se puede purificar el suero contentivo de los anticuerpos, por ejemplo, mediante la utilización de cromatografía de afinidad, fraccionamiento por precipitación de sales o cromatografía de intercambio iónico. El suero purificado rico en anticuerpos resultante puede ser utilizado como material de partida en la preparación de la forma activada-potenciada de los anticuerpos. La concentración ideal de la solución inicial  
20 resultante del anticuerpo en el solvente, preferiblemente agua o una mezcla de agua-alcohol etílico, oscila entre aproximadamente 0,5 y alrededor de 5,0 mg/ml.

El procedimiento que se prefiere utilizar en la preparación de cada componente de la droga combinada de acuerdo con la presente invención consiste en utilizar la combinación de tres diluciones en agua-alcohol de la solución matriz primaria de los anticuerpos diluidos  $100^{12}$ ,  
25  $100^{30}$  y  $100^{50}$  veces, respectivamente, lo que es equivalente a diluciones centesimales homeopáticas C12, C30 y C50 o diluidos  $100^{12}$ ,  $100^{30}$  y  $100^{200}$  veces, respectivamente, lo que es equivalente a diluciones centesimales homeopáticas C12, C30 y C200. Para preparar una forma sólida de dosificación, se trata un vehículo sólido con la dilución adecuada obtenida a través del proceso homeopático. Para obtener una forma sólida de  
30 dosificación unitaria de la combinación de la invención, se impregna la masa del vehículo con cada una de las diluciones. Específicamente se contempla cualquier orden de impregnación del vehículo sólido en la preparación de la forma sólida de dosificación de la combinación, lo que incluye la impregnación secuencial del vehículo en cualquier secuencia

con la necesaria dilución final o mezcla de diluciones, al igual que la impregnación del vehículo con la mezcla líquida de todos los componentes.

En una aplicación preferente, el material de partida utilizado en la preparación de la forma activada-potenciada que incluye la combinación de la invención es un anticuerpo policlonal de origen animal del correspondiente antígeno.

Se puede describir un procedimiento ilustrativo para la preparación de los anticuerpos policlonales iniciales conforme se indica a continuación. 7-9 días antes de tomar las muestras de sangre, a los conejos se les administra entre 1-3 inyecciones intravenosas del antígeno deseado, a los fines de incrementar el nivel de anticuerpos policlonales en el torrente sanguíneo de los conejos. Luego de su inmunización, se toman muestras de sangre para determinar el nivel de anticuerpos. Típicamente, se alcanza el nivel máximo de reacción inmune del antígeno soluble en un plazo de entre 40 y 60 días luego de la primera inyección del antígeno. Luego de concluido el primer ciclo de inmunización, los conejos son sometidos a un período de rehabilitación de 30 días, luego del cual se les inmuniza nuevamente con otras 1-3 inyecciones intravenosas.

Para obtener un antisero contentivo de los anticuerpos deseados, se toman muestras de sangre de los conejos inmunizados y se les coloca en un tubo de centrifugación de 50 ml. Se remueven los coágulos resultantes formados sobre los lados del tubo con una espátula de madera y se coloca una varilla en el coágulo en el centro del tubo. Luego se coloca la sangre en un refrigerado durante una noche a una temperatura de alrededor de 40°C. Al día siguiente, se remueve el coágulo de la espátula y el líquido remanente es centrifugado durante 10 minutos a 13.000 revoluciones por minuto. El fluido sobrenadante es el antisero objetivo. El antisero resultante típicamente es amarillo. Se agrega 20% de  $\text{NaN}_3$  (concentración en peso) al antisero hasta alcanzar una concentración final de 0,02% y se le conserva en estado congelado a una temperatura de -20°C antes de utilizarlo o sin  $\text{NaN}_3$  a una temperatura de -70°C. Para separar los anticuerpos objetivo del antisero, se puede utilizar la siguiente secuencia de absorción en fase sólida:

Se diluyen 10 ml del antisero de conejos a dos veces su concentración con  $\text{NaCl}$  0,15 M, luego de lo cual se agregan 6,26 gramos de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se le mezcla e incuba a 4°C durante 12-16 horas. El sedimento es removido por centrifugación, diluido en 10 ml de buffer de fosfato y dializado contra el mismo buffer durante una noche a temperatura ambiente. Luego de remover el sedimento, se aplica la solución a una columna de DEAE-celulosa equilibrada con buffer de fosfato. Se determina la fracción de anticuerpos por medio de la medición de la densidad óptica del eluato a 280 nm.

Se puede purificar los anticuerpos crudos aislados haciendo uso de un método de cromatografía de afinidad, adhiriendo los anticuerpos obtenidos a la matriz insoluble del medio de cromatografía y luego llevando a cabo su elución con soluciones salinas acuosas concentradas.

- 5 Se utiliza la solución buffer resultante como la solución inicial del proceso homeopático de dilución utilizado para preparar la forma activada y potenciada de los anticuerpos.

Se puede preparar la forma activada y potenciada de cada componente de la combinación a partir de una solución inicial por potenciación homeopática, preferiblemente utilizando el método de disminución proporcional de la concentración por medio de la dilución en serie de 10 1 parte de cada solución que antecede (comenzando con la solución inicial) en 9 partes (dilución decimal) o en 99 partes (dilución centesimal) o en 999 partes (dilución milesimal) de un solvente neutro, con una concentración inicial de la solución inicial del anticuerpo en el solvente, preferiblemente, agua o una mezcla de agua-alcohol etílico, en el rango comprendido entre aproximadamente 0,5 y alrededor de 5,0 mg/ml, conjuntamente con un 15 impacto externo. Preferiblemente, el impacto externo implica múltiples agitaciones verticales (dinamización) de cada dilución. Preferiblemente, se utilizan recipientes individuales en cada dilución subsiguiente hasta alcanzar el nivel deseado de potencia o el factor de dilución. Este método cuenta con amplia aceptación en el arte de la homeopatía. Véase, por ejemplo, V. Schwabe "*Medicinas homeopáticas*", M., 1.967, p. 14-29, aquí incorporado a 20 título de referencia a los fines expuestos.

Por ejemplo, para preparar una dilución 12 centesimal (denominada C12), se diluye una parte de la solución matriz inicial de los anticuerpos anti-histamina con una concentración de 3,0 mg/ml en 99 partes de un solvente neutro acuoso o acuoso-alcohólico (preferiblemente, alcohol etílico al 15%) y luego se le agita verticalmente en numerosas oportunidades (10 y 25 más) para obtener la 1ra dilución centesimal (denominada C1). Se prepara la 2da dilución centesimal (C2) a partir de la 1ra dilución centesimal C1. Se repite este procedimiento 11 veces para preparar la 12da dilución centesimal C12. De tal manera que, la 12da dilución centesimal C12 representa una solución obtenida con 12 diluciones en serie de una parte de la solución matriz inicial de los anticuerpos con una concentración de 3,0 mg/ml en 99 partes 30 de un solvente neutro en recipientes diferentes, lo que es equivalente a la dilución homeopática centesimal C12. Se llevan a cabo procedimientos similares con el factor de dilución pertinente, con el objeto de obtener las diluciones deseadas. Se puede evaluar las diluciones intermedias en un modelo biológico adecuado para verificar su actividad. Las formas activadas y potenciadas de los anticuerpos que incluyen la combinación de la

- invención preferiblemente son diluciones C12, C30 y C200 de cada forma activada-potenciada. Cuando se utiliza la combinación de diversas diluciones homeopáticas (principalmente centesimales) de la sustancia activa como el componente líquido biológicamente activo, se prepara cada componente de la composición (por ejemplo, C12, C30, C50, C200) de forma individual de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito hasta obtener la penúltima dilución (por ejemplo, C11, C29 y C199, respectivamente) y luego se agrega una parte de cada componente en un recipiente de acuerdo con la composición de la mezcla y se le mezcla con la cantidad necesaria del solvente (por ejemplo, con 97 partes en el caso de una dilución centesimal).
- 5
- 10 Es posible utilizar la sustancia activa en la forma de una combinación de diversas diluciones homeopáticas, por ejemplo, decimales y/o centesimales (D20, C30, C100 o C12, C30, C50 o C12, C30, C200, etc.), cuya eficiencia es determinada experimentalmente evaluando la dilución en un modelo biológico adecuado, por ejemplo, en los modelos descritos en los ejemplos aquí incluidos.
- 15 En el curso de la potenciación y disminución de la concentración, se puede sustituir la agitación vertical por una exposición externa a ultrasonido, un campo electromagnético o cualquier procedimiento similar de impacto externo aceptado en el arte de la homeopatía.
- Se puede preparar la forma sólida de dosificación unitaria de la composición farmacéutica de la invención mediante la impregnación de un vehículo sólido farmacéuticamente aceptable con la mezcla de las soluciones acuosas o acuosas-alcohólicas de la forma activada y potenciada de los componentes activos que son combinados, principalmente en una relación 1:1:1 y utilizados en una forma líquida de dosificación. Alternativamente, el vehículo puede ser impregnado de forma consecutiva con cada una de las diluciones necesarias.
- 20
- 25 Preferiblemente, se prepara la composición farmacéutica utilizada en la forma sólida de dosificación unitaria a partir de gránulos del vehículo farmacéuticamente aceptable, previamente saturado con las diluciones acuosas o acuosas-alcohólicas de la forma activada y potenciada de los anticuerpos. La forma sólida de dosificación puede ser cualquier forma conocida en el arte farmacéutico, lo que incluye una tableta, una cápsula, una oblea y otras formas. Como ingredientes farmacéuticos inactivos se puede utilizar glucosa, sucrosa, maltosa, almidón, isomaltosa, isomalta y otros mono- oligo- y polisacáridos utilizados en la producción de fármacos, al igual que mezclas tecnológicas de los ingredientes farmacéuticos inactivos que anteceden con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, isomalta, crospovidona, ciclamato de sodio,
- 30

sacarina sódica, ácido cítrico anhidro, etc.), lo que incluye los agentes lubricantes, disgregantes, aglutinantes y colorantes. Se prefiere utilizar lactosa e isomalta como vehículos. La forma de dosificación farmacéutica puede además incluir excipientes farmacéuticos tradicionales, por ejemplo, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

- 5 A continuación se incluye un ejemplo de preparación de la forma sólida de dosificación unitaria. Para preparar la forma sólida de uso oral, se impregnan gránulos de 100-300  $\mu\text{m}$  de lactosa con soluciones acuosas o acuosas-alcohólicas de la forma activada y potenciada de los anticuerpos anti-histamina, la forma activada-potenciada de los anticuerpos anti-TNF- $\alpha$  y la forma activada y potenciada de los anticuerpos anti-proteína S-100 en una relación de
- 10 1 Kg de la solución del anticuerpo por cada 5 ó 10 Kg de lactosa (1:5 a 1:10). Para llevar a cabo la impregnación, los gránulos de lactosa son expuestos a irrigación por saturación en el lecho fluido en ebullición de una planta de lecho en ebullición (por ejemplo, "Hüttlin Pilotlab" de Hüttlin GmbH) y son posteriormente secados con un flujo de aire caliente a una temperatura inferior a 40°C. Se coloca la cantidad estimada de los gránulos secos (10 a 34
- 15 partes en peso) saturados con la forma activada y potenciada de los anticuerpos en el mezclador y se le mezcla con 25 a 45 partes en peso de lactosa pura "no saturada" (utilizada a los fines de disminuir los costos y simplificar y acelerar el proceso tecnológico sin disminuir la eficiencia del tratamiento), conjuntamente con 0,1 a 1 partes en peso de estearato de magnesio y 3 a 10 partes en peso de celulosa microcristalina. La masa
- 20 resultante es uniformemente mezclada y comprimida por prensado directo en seco (por ejemplo, en una prensa de tabletas Korsch – XL 400) de forma tal de obtener píldoras redondas de entre 150 y 500 mg, preferiblemente, de 300 mg. Luego de su compresión, se obtienen píldoras de 300 mg que son saturadas con una solución acuosa-alcohólica (3,0-6,0 mg/píldora) de la combinación de la forma activada-potenciada de los anticuerpos. Cada
- 25 componente de la combinación utilizada para impregnar el vehículo tiene la forma de una combinación de diluciones centesimales homeopáticas, preferiblemente, C12, C30 y C200.

Aun cuando la invención no se limita a una teoría específica, se estima que la forma activada-potenciada de los anticuerpos aquí descritos no contiene la forma molecular del anticuerpo en una cantidad suficiente como para tener una actividad biológica atribuible a

30 esta forma molecular. La actividad biológica de la droga combinada (composición farmacéutica combinada) de la invención es ampliamente demostrada en los ejemplos adjuntos.

Preferiblemente, a los fines del tratamiento, se administra la combinación de la invención entre una vez al día y cuatro veces al día, preferiblemente dos veces al día y cada administración incluye una o dos formas unitarias combinadas de dosificación.

5 La invención será ahora ilustrada haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1.

Tres estudios experimentales investigaron los efectos que tienen i) las dosis ultra-bajas de los anticuerpos anti-histamina (His Ab), purificados por afinidad del antígeno y obtenidos por  
10 hiper-dilución de la solución matriz inicial (mezcla de diluciones  $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{200}$  (C12, C30 y C200), y ii) una combinación de a) dosis ultra-bajas de los anticuerpos anti-histamina (His Ab), purificados por afinidad del antígeno y obtenidos por hiper-dilución de la solución matriz inicial (mezcla de diluciones  $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{200}$  (C12, C30 y C200) con b) dosis ultra-bajas de los anticuerpos anti-proteína S-100 (S-100 Ab), purificados por afinidad del  
15 antígeno y obtenidos por hiper-dilución de la solución matriz inicial (mezcla de diluciones  $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{200}$  (C12, C30 y C200)) y c) dosis ultra-bajas de los anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF Ab), purificados por afinidad del antígeno y obtenidos por hiper-dilución de la solución matriz inicial (mezcla de diluciones  $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{200}$  (C12, C30 y C200)) (S100 Ab + TNF Ab + His Ab).

#### 20 Estudio 1. Efecto sobre la función motora-evacuadora del tracto gastrointestinal (GIT) de los ratones

31 ratones macho mestizos (masa: 17,5-26,3 gramos, edad: 1,5-2 meses) fueron inyectados por vía intragástrica con ya fuese agua destilada (control, 15 ml/Kg) o His Ab (15 ml/Kg) o S100 Ab + TNF Ab + His Ab (15 ml/Kg) durante un período de 5 días. Se estudió el estado  
25 de la función motora-evacuadora del estómago y el intestino de conformidad con el método de los “marcadores” [Coopman, G.P., Kennis, H.M., Dos Métodos para Evaluar el tiempo de tránsito gastrointestinal en los ratones// Z. Vershuchstierk, Tomo 19, No. 5, pp. 298-303, 1.977, aquí incorporado a título de referencia]. 1 hora luego de la última inyección, se inyectó una suspensión al 10% de carbón activado, preparada con un barro al 2% de  
30 almidón de papa, en una cantidad de 0,5 ml/ratón en el tracto digestivo de los ratones como “marcador”. A los 10 minutos de la inyección del “marcador”, se recuperó el estómago y los intestinos y se les esparció sobre una lámina de vidrio. Se midió la longitud total del

intestino ocupada por el marcador (es decir, la relación entre la longitud de la parte ocupada con carbón activado del intestino y la longitud total, expresada en la forma de porcentajes).

Se determinó que la inyección de la combinación S100 Ab + TNF Ab + His Ab a una dosis de 15 ml/Kg conllevó a un incremento estadísticamente significativo en la longitud de recorrido total del carbón activado a lo largo del intestino de 1,3 y 1,2 veces en comparación con los correspondientes valores de los grupos que recibieron His Ab y agua destilada (control), respectivamente (Tabla 1). En el caso de la combinación S100 Ab + TNF Ab + His Ab, la relación entre la longitud de la porción ocupada con carbón y la longitud total del intestino también superó los indicadores análogos en el grupo que recibió His Ab ( $p < 0,05$ ) y el grupo de control ( $p < 0,05$ ).

Por lo tanto, se demostró que la combinación de S100 Ab + TNF Ab + His Ab fortalece la actividad motora-evacuadora del GIT de los ratones y el efecto supera la eficacia de His Ab.

Tabla 1. Efecto que tienen las preparaciones evaluadas sobre la actividad motora-evacuadora del GIT de los ratones macho mestizos

Grupo experimental (número de animales)	Longitud de la porción ocupada con carbón del intestino por ratón ( $M \pm m$ ), cm	Relación entre la longitud de la porción ocupada con carbón y la longitud total del intestino ( $M \pm m$ ), %
Agua destilada (n=10)	25,4 $\pm$ 1,49	44,1 $\pm$ 2,77
His Ab (n=11)	24,1 $\pm$ 1,92	44,9 $\pm$ 3,65
S100 Ab + TNF Ab + His Ab (n=10)	31,1 $\pm$ 2,09*#	54,4 $\pm$ 3,24*#

\* las diferencias son estadísticamente significativas en comparación con el control ( $p < 0,05$ )  
# las diferencias son estadísticamente significativas en comparación con el grupo His Ab ( $p < 0,05$ ).

#### Estudio 2. Efecto sobre la función secretora del GIT de los ratones

33 ratones macho mestizos (masa: 17,5-26,3 gramos, edad; 1,5-2 meses) fueron inyectados por vía intragástrica cuatro veces con ya fuese agua destilada (control, 15 ml/Kg) o His Ab (15 ml/Kg) o S100 Ab + TNF Ab + His Ab (15 ml/Kg). Se estudió el estado de la función secretora del intestino de conformidad con el método de G.V. Obolentsev (G.V. Oboletsev, Y. I. Hadzhai, Investigación farmacológica del plantaglúsido, Farmacología y toxicología (en Ruso), No. 4, pp. 469-472, 1.996, aquí incorporado a título de referencia). Se inyectó cada

preparación bajo estudio, conjuntamente con carbón activado, a una dosis de 10 mg/Kg. La aparición de heces teñidas con carbón de color negro fue considerada un positivo. Se llevaron a cabo mediciones 3, 6 y 24 horas luego de dar inicio al experimento. Se denominó la magnitud y/o naturaleza del efecto en cada animal conforme se indica a continuación: “+” – aparición de heces oscuras bien definidas; “++” – aparición de heces oscuras blandas; “+++” – aparición de heces oscuras líquidas. Se evaluó la actividad laxante en el grupo en puntos totales de acuerdo con el porcentaje de animales con una reacción positiva.

Tabla 2. Efecto que tienen las preparaciones bajo estudio sobre la función excretora del intestino en los ratones macho mestizos

Grupo de observación, (número de animales)	Magnitud del efecto (puntos/% de animales con reacción)		
	3 horas	6 horas	24 horas
Cuatro inyecciones de las preparaciones			
Control (n=11)	22/100	18/100	7/55
His Ab (n=11)	18/100	18/100	6/55
S100 Ab + TNF Ab + His Ab (n=11)	25/100	24/100	6/55

Se observó un cierto fortalecimiento del peristaltismo en la primeras 3 horas luego de la inyección de S100 Ab + TNF Ab + His Ab conforme se indica a continuación: 25 puntos para la combinación versus 18 puntos en el grupo His Ab y 22 puntos en el grupo de control (Tabla 2). El efecto se mantuvo en el grupo S100 Ab + TNF Ab + His Ab durante 6 horas de observación: 24 puntos para la combinación versus 18 puntos para los grupos His Ab y de control. A las 24 horas, se observó una reducción notoria en la actividad excretora en los tres grupos experimentales, lo que incluye la ausencia de evacuación intestinal en 45% de los animales.

Por lo tanto, se demostró que la combinación S100 Ab + TNF Ab + His Ab posee un efecto laxante que supera el efecto de His Ab.

Estudio 3. Actividad espasmódica

30 ratones macho mestizos (masa: 17,5-26,3 gramos, edad: 1,5-2 meses) fueron inyectados por vía intragástrica durante 5 días con ya fuese agua destilada (control, 15 ml/Kg) o His Ab (15 ml/Kg) o S100 Ab + TNF Ab + His Ab (15 ml/Kg). Se evaluó la actividad espasmódica de las preparaciones de acuerdo con el método de J. Setnicar (1.959)[Senticar J., Da Re P., 3-metil-6-(N-dietil-amino-metil)-Flavona-un nuevo relajante de la musculatura lisa//Arzneimittel-Forsch, No. 9, pp. 653-697 (1.959)], aquí incorporado a título de referencia]. 1 hora luego de la última inyección, los ratones recibieron una inyección intraperitoneal de 0,2 ml de una solución al 0,1% de BaCl<sub>2</sub> y por vía intragástrica con 0,5 ml de una suspensión al 10% de carbón activado preparada con un barro al 2% de almidón de papa. Luego de transcurridos 10 minutos, los animales fueron sacrificados. Luego se determinó la relación entre la longitud total del intestino y la porción ocupada con carbón. Esta relación fue expresada en porcentajes y considerada el resultado experimental primario.

En el grupo que recibió la combinación S100 Ab + TNF Ab + His Ab, la máxima distancia que avanzó el carbón a lo largo del intestino fue 1,3 veces superior en comparación con el grupo His Ab y el grupo de control (Tabla 3). El espasmo GIT ocasionado por la inyección de BaCl<sub>2</sub> que conlleva a la reducción en la velocidad de avance del carbón activado a lo largo del intestino alcanzó su mínima expresión en el grupo S100 Ab + TNF Ab + His Ab.

Tabla 3. Evaluación del efecto espasmódico que tienen las preparaciones bajo estudio de conformidad con el método de los “marcadores de carbón” (con BaCl<sub>2</sub>)

Grupo de observación, (número de animales)	Longitud de la porción ocupada con carbón del intestino por ratón (M±m), cm	Relación entre la longitud de la porción ocupada con carbón y la longitud total de intestino (M±m), %
Control, (n=10)	23,3±2,20	42,4±3,49
His Ab, (n=10)	22,3±2,09	40,1±3,81
S100 Ab + TNF Ab + His Ab, (n=10)	30,0±2,42*#	56,4±4,50*#

\* las diferencias son estadísticamente significativas en comparación con el control (p<0,05)

# las diferencias son estadísticamente significativas en comparación con el grupo His Ab (p<0,05)

Por lo tanto, se demostró que la combinación S100 Ab + TNF Ab + His Ab posee un efecto espasmódico que supera la eficacia de His Ab.

## Ejemplo 2

Se prepararon tabletas de 300 mg por medio de la impregnación del vehículo lactosa con soluciones agua-alcohol (6 mg/tableta) de dosis ultra-bajas de los anticuerpos policlonales de conejo purificados por afinidad contra el factor de necrosis tumoral alfa humano (TNF Ab), la proteína S-100 cerebral específica (S100 Ab) y la histamina (His Ab). Cada uno de los componentes utilizados en la impregnación fue obtenido por hiper-dilución de la solución matriz inicial con concentración de 2,5 mg/ml  $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{200}$  veces (mezclas de diluciones centesimales homeopáticas C12, C30, C200). En el grupo comparativo, se utilizaron otras tabletas de 300 mg, saturadas con una solución agua-alcohol (3 mg/tableta) de las dosis ultra-bajas de los anticuerpos policlonales de conejo anti-histamina, purificados del antígeno (Fis Ab) y obtenidos por hiper-dilución de la solución matriz inicial con concentración de 2,5 mg/ml  $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{200}$  veces (mezcla de diluciones centesimales homeopáticas C12, C30, C200).

Los 52 pacientes que participaron en el estudio tenían un diagnóstico confirmado de síndrome del intestino irritable (IBS) de acuerdo con los Criterios Romanos III (2.006). Los pacientes que participaron en el estudio participaron en un curso ambulatorio de observación y terapia durante 12 semanas. Se incluyeron 24 de los participantes en el estudio en el grupo que recibió la preparación bajo estudio (TNF Ab+ S100 Ab + His Ab, 2 tabletas 2 veces a día). Se incluyeron 28 pacientes en el grupo comparativo (His Ab, 2 tabletas 2 veces a día). Ambos grupos de pacientes eran comparables en los indicadores experimentales demográficos, antropométricos y clínicos iniciales pertinentes. 18 Pacientes padecían de IBS con constipación (las heces sólidas o grumosas constituyen más de 25% y las heces líquidas menos de 25% de todas las evacuaciones intestinales), 14 pacientes padecían de IBS con diarrea (las heces pastosas o líquidas constituyen más de 25% y las heces sólidas menos de 25% de todas las evacuaciones intestinales) y 20 pacientes padecían de una versión mixta de IBS (las heces tanto grumosas como líquidas constituyen más de 25% de todas las evacuaciones intestinales). Los criterios para la determinación de la eficacia de la terapia toman en cuenta los siguientes parámetros: la reducción en la intensidad del dolor/malestar (valor promedio por semana, entre 0 y 10 puntos) en comparación con el estado inicial, la dinámica de los demás síntomas dispépticos en la escala VAS-IBS (Escala Analógica Visual-Síndrome del Intestino Irritable (VAS-IBS): Guía sobre el Síndrome del Intestino Irritable – Evaluación Clínica de Productos para su Tratamiento. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de América, Administración de Drogas y Alimentos; Centro para la Evaluación e Investigación

de Drogas (CDER) – Marzo 2.010; Muller-Lissner, S., Koch, G., Talley, N.J. y colaboradores, 2.004, Subject's Global Assessment of Relief: An Appropriate Method to Assess the Impact of Treatment on IBS-Related Symptoms in Clinical Trials, *J Clin. Epidemiol*, 56:310-316; CPMP/EWP/785/97, 2.003, Puntos a Considerar en la Evaluación de Productos Medicinales para el Tratamiento del Síndrome del Intestino Irritable, Londres, Disponible en: 484 <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/078597en.pdf>.); cambio en el índice de sensibilidad visceral (peor – 15, mejor - 90) en la escala VSI (Índice de Sensibilidad Visceral (VSI): Labus, S. Jennifer y colaboradores El Rol Central de la Ansiedad Gastrointestinal Específica en el Síndrome del Intestino Irritable: Otra Validación del Índice de Sensibilidad Visceral. *Medicina Psicomotora*, 2.007; 69:89-98.), y la evaluación en la escala HADS (Escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria (HADS): Snaith, R. Philip. La Escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria. *Resultados de Salud y Calidad de Vida* 2.003, 1:1-4, <http://www.hqlo.com/content/1/1/29>.). En los pacientes con IBS con predominancia de diarrea, se calculó la fracción de los pacientes con un cambio en el tipo de heces en la escala Bristol de forma de las evacuaciones (escala Bristol de forma de las evacuaciones: Guía para la Industria sobre el Síndrome del Intestino Irritable –Evaluación Clínica de los Productos para Su Tratamiento. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de América, Administración de Drogas y Alimentos; Centro para la Evaluación e Investigación de Drogas (CDER) – Marzo 2.010) hasta 5 (pero no inferior a  $\leq 2$  en promedio durante la semana); en los pacientes en el subgrupo IBS con predominancia de constipación, el porcentaje de pacientes con un incremento en el número de actos de evacuación promedió 1 vez a la semana en comparación con el estado inicial de los pacientes.

En el cuadro clínico de la enfermedad en ambos grupos, predominó el síndrome de dolor abdominal (promedio de  $7,56 \pm 0,26$  puntos en el grupo que recibió la combinación y  $7,21 \pm 0,24$  en el grupo comparativo por VAS-IBS) (véase la tabla). Se observó este síntoma en 100% de los pacientes en el examen inicial. Entre las manifestaciones dispépticas, con igual frecuencia se observó diarrea (en 54% de los pacientes del grupo que recibió la preparación activa y 57% de los pacientes del grupo comparativo) y constipación (62% y 57%, respectivamente), distensión estomacal y flatulencia (en 46% y 36%, respectivamente), cuya manifestación fue aproximadamente idéntica en ambos grupos (véase la tabla). Se observaron náuseas y vómitos con menos frecuencia (30% y 32%, respectivamente). Los valores promedio del índice de sensibilidad visceral (VSI) y el indicador en la escala HADS fueron similares en ambos grupos (véase la tabla), lo que apunta hacia el efecto significativo de una alteración del sistema nervioso central en el

desarrollo de IBS. Se permitió que los pacientes de ambos grupos tomaran el laxante Guttalax® y la droga antidiarreica Smecta® para la constipación o diarrea, respectivamente. También se permitió el uso de la preparación No-shpa® para la reducción de la manifestación de dolores espásticos en el estómago. Los pacientes tomaron estas preparaciones según sus necesidades. Todos los pacientes de los grupos bajo investigación completaron el tratamiento en los períodos de tiempo establecidos por el protocolo de estudio; ningún paciente se retiró antes de lo previsto.

Tabla 4. Dinámica de los indicadores básicos dependiendo de la forma de terapia

Período	TNF- $\alpha$ Ab+ S100 Ab + His Ab (n=24; M $\pm$ SE)	His Ab (n=28; M $\pm$ SE)
	<b>VAS-IBS: dolor/malestar, puntos</b>	
Inicial	7,56 $\pm$ 0,26	7,21 $\pm$ 0,24
12 semanas	3,32 $\pm$ 0,13* **	5,64 $\pm$ 0,24 **
	<b>VAS-IBS: diarrea, puntos</b>	
Inicial	5,52 $\pm$ 0,18	5,73 $\pm$ 0,34
12 semanas	3,34 $\pm$ 0,22*	4,86 $\pm$ 0,22
	<b>VAS-IBS: constipación, puntos</b>	
Inicial	5,79 $\pm$ 0,26	4,98 $\pm$ 0,34
12 semanas	4,41 $\pm$ 0,33 **	4,25 $\pm$ 0,26
	<b>VAS-IBS: distensión estomacal y flatulencia, puntos</b>	
Inicial	4,98 $\pm$ 0,34	4,57 $\pm$ 0,31
12 semanas	3,84 $\pm$ 0,24 **	4,04 $\pm$ 0,31
	<b>VAS-IBS: vómitos y náuseas, puntos</b>	
Inicial	3,94 $\pm$ 0,31	3,56 $\pm$ 0,24
12 semanas	2,87 $\pm$ 0,12*	3,03 $\pm$ 0,27
	<b>Índice de Sensibilidad Visceral (VSI-IBS), puntos</b>	
Inicial	22,3 $\pm$ 1,6	25,4 $\pm$ 1,8
12 semanas	68,7 $\pm$ 2,4* **	33,9 $\pm$ 1,7
	<b>Escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria (HADS), puntos</b>	
Inicial	19,3 $\pm$ 1,4	18,9 $\pm$ 1,5
12 semanas	12,8 $\pm$ 0,6* **	14,4 $\pm$ 1,3

\* La diferencia entre los grupos que recibieron TNF- $\alpha$  Ab + S100 Ab + His Ab y His Ab es estadísticamente significativa con  $p < 0,05$ .

\*\* La diferencia con el indicador inicial es estadísticamente significativa con  $p < 0,05$ .

El análisis de los datos demuestra que, durante la terapia de 12 semanas, la expresión de la manifestación clínica básica del IBS, el síndrome de dolor abdominal, disminuyó en los pacientes del grupo que recibió la combinación His Ab + S100 Ab + TNF Ab en más de 50% en comparación con la condición inicial de los pacientes ( $3,32 \pm 0,13$  puntos). Esta reducción fue significativamente diferente en comparación con los resultados del tratamiento obtenidos mediante la utilización de únicamente His Ab, el cual igualmente promovió una disminución en la manifestación de dolor/malestar pero en un grado significativamente inferior (menos de 30%).

La combinación bajo estudio tuvo un efecto favorable sobre otros trastornos dispépticos en los pacientes, lo que incluye la diarrea (reducción de los valores iniciales de  $5,52 \pm 0,18$  puntos a  $3,34 \pm 0,22$  puntos al final de la terapia), la constipación ( $5,79 \pm 0,26$  y  $4,41 \pm 0,33$  puntos, respectivamente), la distensión estomacal y la flatulencia ( $4,98 \pm 0,34$  y  $3,84 \pm 0,24$  puntos, respectivamente). Adicionalmente, la eficacia con respecto a estos últimos dos síntomas fue estadísticamente significativa en comparación con tanto la condición inicial de los pacientes como la eficacia de His Ab pos sí solo.

En el subgrupo de pacientes con IBS con predominio de diarrea ( $n=14$ ), la fracción de pacientes que presentaron un cambio en el tipo de evacuación en la escala de Bristol de forma de las evacuaciones de hasta 5 o menos puntos fue 57% en el caso del grupo que recibió la combinación; en el subgrupo de IBS con predominio de constipación ( $n=18$ ), el porcentaje de pacientes con un incremento en el número de actos de defecación en promedio 1 vez a la semana alcanzó 94%; entre los pacientes con una versión mixta de IBS ( $n=20$ ), los indicadores análogos se ubicaron en 45% y 75%, respectivamente. Entre los pacientes del grupo comparativo, los indicadores estudiados no pudieron ser considerados significativos.

La eficacia del tratamiento con la preparación combinada se puso de manifiesto en el efecto positivo que tiene sobre la hipersensibilidad visceral, la cual disminuyó significativamente durante las 12 semanas con un incremento en el índice VSI de  $22,3 \pm 1,6$  a  $68,7 \pm 2,4$  (versus  $25,4 \pm 1,8$  y  $33,9 \pm 1,7$ , respectivamente, en el grupo comparativo). Los cambios positivos observados con la preparación combinada igualmente se pusieron de manifiesto en una disminución en los puntos totales en la escala HADS (de  $19,3 \pm 1,4$  a  $12,8 \pm 0,6$ ), lo que confirma la reducción de la ansiedad y la depresión inicial subclínicamente expresadas.

La evaluación de la seguridad de la terapia, llevada a cabo sobre la base del registro de los eventos adversos en el período de tratamiento y el estudio de seguimiento de los indicadores experimentales, confirmó una adecuada tolerancia de las preparaciones. El

análisis de la seguridad incluyó los datos de todos los pacientes que participaron en el estudio (n=52). Durante el transcurso de las 12 semanas de tratamiento, ningún paciente de ambos grupos manifestó un evento adverso que tuviese una “posible” o “evidente” relación con la ingesta de la medicina. Los estudios de laboratorio, lo que incluye los análisis sanguíneos generales y bioquímicos y el análisis clínico de la orina, tampoco registraron  
5 ninguna desviación patológica en el transcurso de la terapia.

Por lo tanto, el estudio demostró la eficacia y la seguridad de la combinación de dosis ultra-bajas de TNF Ab + S100 Ab + His Ab en el tratamiento de los pacientes con IBS. Se demostró que la ingesta durante 12 semanas de la combinación promovió la reducción del  
10 síndrome de dolor abdominal e igualmente una disminución significativa en la expresión de las manifestaciones dispépticas en los pacientes con IBS. El efecto del tratamiento fue confirmado por el alto porcentaje de pacientes cuyos indicadores de evacuación intestinal mejoraron. Además de la dinámica positiva de los síntomas básicos del tracto gastrointestinal, se observó una normalización natural de la condición somática y mental del  
15 paciente, la cual se expresó en cambios positivos en la sensibilidad visceral y la nivelación de los síntomas de ansiedad y depresión. Los efectos de la terapia con la combinación de dosis ultra-bajas de TNF Ab + S100 Ab + His Ab presentaron diferencias significativas en comparación con la condición inicial de los pacientes y His Ab pos sí solo.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica combinada que incluye a) una forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100, b) una forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina, y c) una forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-  
5 alfa.
2. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, la cual adicionalmente incluye un vehículo sólido y se impregna la forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100, la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina y la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa sobre el vehículo  
10 sólido.
3. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 2, la cual tiene la forma de una tableta.
4. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 tiene la forma de una mezcla de  
15 diluciones homeopáticas C12, C30 y C200.
5. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 4, en la cual la mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30 y C200 es impregnada sobre un vehículo sólido.
6. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina tiene la forma de una mezcla de  
20 diluciones homeopáticas C12, C30 y C200.
7. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 6, en la cual la mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30 y C200 es impregnada sobre un vehículo sólido.
8. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa tiene la forma de una mezcla de  
25 diluciones homeopáticas C12, C30 y C200.
9. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 8, en la cual la mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30 y C200 es impregnada sobre un vehículo sólido.
10. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina es un anticuerpo monoclonal, policlonal  
30 o natural.

11. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 10, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina es un anticuerpo policlonal.
12. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 es un anticuerpo monoclonal,  
5 policlonal o natural.
13. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 12, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 es un anticuerpo policlonal.
14. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa es un anticuerpo monoclonal, policlonal  
10 o natural.
15. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 14, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa es un anticuerpo policlonal.
16. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa está dirigida a la totalidad de la molécula  
15 de TNF-alfa con la SEC ID NO. 1.
17. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa está dirigida a un fragmento de TNF-alfa con las secuencias seleccionadas a partir del grupo constituido por las SEC ID NO. 2, SEC ID NO. 3, SEC ID NO. 4, SEC ID NO. 5, SEC ID NO. 6, SEC ID NO. 7, SEC ID NO. 8, SEC ID NO. 9, SEC ID NO. 10, SEC ID NO. 11 y SEC ID NO. 12.  
20
18. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 es un anticuerpo de la proteína S-100 bovina.
19. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 está dirigida a la totalidad de la  
25 proteína S-100 con la SEC ID NO 13.
20. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 está dirigida a la totalidad de la proteína S-100 con la SEC ID NO 16.
- 30 21. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la cual se preparan las formas activadas-potenciadas de un anticuerpo por diluciones centesimales consecutivas, conjuntamente con la agitación de cada dilución.

22. Uso de a) una forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina, b) una forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 y c) una forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa, en la forma de una composición farmacéutica combinada, para preparar un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad o condición de etiología funcional del tracto gastrointestinal.
23. El uso de la reivindicación 22, en el cual el medicamento se prepara para administrar la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina, la forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 y la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa esencialmente de forma simultánea.
24. El uso de la reivindicación 23, en el cual la enfermedad o condición de etiología funcional del tracto gastrointestinal es de naturaleza psicossomática.
25. El uso de la reivindicación 23, en el cual la enfermedad o condición de etiología funcional del tracto gastrointestinal es el síndrome del intestino irritable.
26. El uso de la reivindicación 23, en el cual la enfermedad o condición de etiología funcional del tracto gastrointestinal es dolor abdominal.
27. El uso de la reivindicación 23, en el cual la enfermedad o condición de etiología funcional del tracto gastrointestinal es diarrea.
28. El uso de la reivindicación 23, en el cual la enfermedad o condición de etiología funcional del tracto gastrointestinal es constipación.
29. El uso de la reivindicación 23, en el cual la enfermedad o condición de etiología funcional del tracto gastrointestinal es una distorsión en la función motora-evacuadora del tracto gastrointestinal.
30. El uso de la reivindicación 23, en el cual el medicamento se prepara para administrar la composición farmacéutica combinada en una forma sólida de dosificación oral que incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable y la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina impregnada sobre el vehículo, la forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 impregnada sobre el vehículo y la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa impregnada sobre el vehículo.
31. El uso de la reivindicación 30, en el cual la forma sólida de dosificación oral es una tableta.
32. El uso de la reivindicación 30, en el cual el vehículo es lactosa o isomalta.

33. El uso de la reivindicación 31, en el cual el medicamento se prepara para administrar la composición farmacéutica combinada en una o dos formas unitarias de dosificación y para administrar cada una de las formas de dosificación entre una vez al día y cuatro veces al día.
- 5 34. El uso de la reivindicación 33, en el cual el medicamento se prepara para administrar la composición farmacéutica combinada dos veces al día y que cada administración esté constituida por dos formas de dosificación oral.
35. El uso de la reivindicación 33, en el cual el medicamento se prepara para administrar la composición farmacéutica combinada en una o dos formas unitarias de dosificación y para  
10 administrar cada una de las formas de dosificación dos veces al día.
36. El uso de las reivindicaciones 23 ó 30, en el cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo de una proteína S-100 tiene la forma de una mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30 y C200.
37. El uso de la reivindicación 23 ó 30, en el cual la forma activada-potenciada de un  
15 anticuerpo anti-histamina tiene la forma de una mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30 y C200.
38. El uso de la reivindicación 23 ó 30, en el cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa tiene la forma de una mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30 y C200.
- 20 39. El uso de la reivindicación 23 ó 30, en el cual se selecciona cada una de las formas activadas-potenciadas de un anticuerpo a partir del grupo constituido por un anticuerpo monoclonal, policlonal y natural.
40. El uso de la reivindicación 39, en el cual cada una de las formas activadas-potenciadas de un anticuerpo es un anticuerpo policlonal.
- 25 41. El uso de la reivindicación 23, en el cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa está dirigida a la totalidad de la molécula de TNF-alfa con la SEC ID NO: 1.
- 30 42. El uso de la reivindicación 23, en el cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa está dirigida a un fragmento de TNF-alfa con las secuencias seleccionadas a partir del grupo constituido por las SEC ID NO. 2, SEC ID NO. 3, SEC ID NO. 4, SEC ID NO. 5, SEC ID NO. 6, SEC ID NO. 7, SEC ID NO. 8, SEC ID NO. 9, SEC ID NO. 10, SEC ID NO. 11 y SEC ID NO. 12.

43. El uso de la reivindicación 23, en el cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 corresponde al cerebro de un toro.
44. El uso de la reivindicación 23, en el cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 está dirigida a la totalidad de la proteína S-100 con la SEC  
5 ID NO 13.
45. El uso de la reivindicación 24, en el cual la forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 está dirigida a la totalidad de la proteína S-100 con la SEC ID NO 16.
46. El uso de la reivindicación 24, en el cual el medicamento se prepara preparando  
10 cada una de las formas activadas-potenciadas de un anticuerpo por diluciones centesimales consecutivas, conjuntamente con la agitación de cada dilución.
47. El uso de la reivindicación 23, en el cual el medicamento se prepara para la administración conjunta de la composición farmacéutica combinada con un ingrediente activo adicional que pueda ser utilizado en el tratamiento de los trastornos o condiciones del  
15 tracto gastrointestinal.
48. El uso de la reivindicación 47, en el cual el medicamento se prepara para usar el ingrediente activo adicional en el tratamiento del síndrome del intestino irritable.
49. El uso de la reivindicación 47, en el cual el ingrediente activo adicional es  
20 seleccionado a partir del grupo constituido por los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, los antagonistas 5-HT<sub>4</sub>, las combinaciones de agonista 5-HT<sub>4</sub>/antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, los agentes opiáceos, los antagonistas del receptor CRH, los activadores de los canales de cloruro, los antagonistas de CCK, los antagonistas de las neuroquininas, los antidepresivos, los antiespasmódicos, los agentes anticolinérgicos/antimuscarínicos, los agentes para la relajación directa de la musculatura lisa, los antidiarreicos, las benzodiazepinas, los inhibidores de la bomba de  
25 protones y los antibióticos.
50. Un método para la preparación de una composición farmacéutica que incluye a) una forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-histamina, b) una forma activada-potenciada de un anticuerpo de la proteína S-100 y c) una forma activada-potenciada de un anticuerpo anti-TNF-alfa, donde cada una preparada por dilución consecutiva a repetición y  
30 agitación múltiple de cada solución obtenida de acuerdo con la tecnología homeopática y luego combinando las soluciones potenciadas mezclándolas entre sí o, alternativamente, impregnando la masa del vehículo con la solución combinada o con las soluciones de forma individual.

51. El método de la reivindicación 50, en el cual cada una de las formas activadas-potenciadas del anticuerpo se prepara por mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30 y C200.

## LISTA DE SECUENCIAS

<110> Epshtein, Oleg Ilich

<120> Composición farmacéutica combinada y métodos para el tratamiento de las enfermedades o condiciones funcionales del tracto gastrointestinal

<130> 841-030-PCT

<140> PCT/IB2011/002178

<141> 2011-07-15

<150> RU2010129293

<151> 2010-07-15

<150> RU2011124809

<151> 2011-06-20

<160> 16

<170> BiSSAP 1.0

<210> 1

<211> 233

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..233

<223> /tipo\_molécula="proteína"  
/organismo="Homo sapiens"

<400> 1

Met Ser Thr Glu Ser Met Ile Arg Asp Val Glu Leu Ala Glu Glu Ala  
1 5 10 15  
Leu Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Gln Gly Ser Arg Arg Cys Leu Phe  
20 25 30  
Leu Ser Leu Phe Ser Phe Leu Ile Val Ala Gly Ala Thr Thr Leu Phe  
35 40 45  
Cys Leu Leu His Phe Gly Val Ile Gly Pro Gln Arg Glu Glu Phe Pro  
50 55 60  
Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro Leu Ala Gln Ala Val Arg Ser Ser  
65 70 75 80  
Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val Val Ala Asn Pro  
85 90 95  
Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu  
100 105 110  
Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser  
115 120 125  
Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly  
130 135 140  
Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala  
145 150 155 160  
Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro  
165 170 175  
Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu  
180 185 190  
Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu  
195 200 205  
Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly  
210 215 220  
Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu

225

230

<210> 2  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> SOURCE  
 <222> 1..5  
 <223> /tipo\_molécula="proteína"  
 /organismo="Homo sapiens"

<400> 2  
 Pro Ser Asp Lys Pro  
 1 5

<210> 3  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> SOURCE  
 <222> 1..5  
 <223> /tipo\_molécula="proteína"  
 /organismo="Homo sapiens"

<400> 3  
 Val Ala Asn Pro Gln  
 1 5

<210> 4  
 <211> 135  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> SOURCE  
 <222> 1..135  
 <223> /tipo\_molécula="proteína"  
 /organismo="Homo sapiens"

<400> 4  
 Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro Leu Ala Gln Ala Val Arg Ser Ser  
 1 5 10 15  
 Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val Val Ala Asn Pro  
 20 25 30  
 Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu  
 35 40 45  
 Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser  
 50 55 60  
 Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly  
 65 70 75 80  
 Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala  
 85 90 95  
 Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro  
 100 105 110  
 Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu  
 115 120 125

Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val  
 130 135

<210> 5  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> SOURCE  
 <222> 1..17  
 <223> /tipo\_molécula="proteína"  
 /organismo="Homo sapiens"

<400> 5  
 Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val  
 1 5 10 15  
 Val

<210> 6  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> SOURCE  
 <222> 1..23  
 <223> /tipo\_molécula="proteína"  
 /organismo="Homo sapiens"

<400> 6  
 Phe Leu Ser Leu Phe Ser Phe Leu Ile Val Ala Gly Ala Thr Thr Leu  
 1 5 10 15  
 Phe Cys Leu Leu His Phe Gly  
 20

<210> 7  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> SOURCE  
 <222> 1..18  
 <223> /tipo\_molécula="proteína"  
 /organismo="Homo sapiens"

<400> 7  
 Ile Gly Pro Gln Arg Glu Glu Phe Pro Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser  
 1 5 10 15  
 Pro Leu

<210> 8  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> SOURCE  
 <222> 1..38  
 <223> /tipo\_molécula="proteína"  
 /organismo="Homo sapiens"

<400> 8  
 Gln Leu Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val  
 1 5 10 15  
 Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His  
 20 25 30  
 Thr Ile Ser Arg Ile Ala  
 35

<210> 9  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> SOURCE  
 <222> 1..15  
 <223> /tipo\_molécula="proteína"  
 /organismo="Homo sapiens"

<400> 9  
 Pro Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp  
 1 5 10 15

<210> 10  
 <211> 41  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> SOURCE  
 <222> 1..41  
 <223> /tipo\_molécula="proteína"  
 /organismo="Homo sapiens"

<400> 10  
 Ser Met Ile Arg Asp Val Glu Leu Ala Glu Glu Ala Leu Pro Lys Lys  
 1 5 10 15  
 Thr Gly Gly Pro Gln Gly Ser Arg Arg Cys Leu Phe Leu Ser Leu Phe  
 20 25 30  
 Ser Phe Leu Ile Val Ala Gly Ala Thr  
 35 40

<210> 11  
 <211> 35  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> SOURCE  
 <222> 1..35  
 <223> /tipo\_molécula="proteína"  
 /organismo="Homo sapiens"

<400> 11  
 Val Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr





<222> 1..94

<223> /tipo\_molécula="proteína"  
/organismo="Bos taurus"

<400> 16

```

Met Gly Ser Glu Leu Glu Thr Ala Met Glu Thr Leu Ile Asn Val Phe
1
His Ala His Ser Gly Lys Glu Gly Asp Lys Tyr Lys Leu Ser Lys Lys
20
Glu Leu Lys Glu Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ser Gly Phe Leu Asp Ala
35
Gln Lys Asp Ala Asp Ala Val Asp Lys Val Met Lys Glu Leu Asp Glu
50
Asn Gly Asp Gly Glu Val Asp Phe Gln Glu Tyr Val Val Leu Val Ala
65
Ala Leu Thr Val Ala Cys Asn Asn Phe Phe Trp Glu Asn Ser
85

```