

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 046**

51 Int. Cl.:

A61K 31/335 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2005 E 10075449 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2305244**

54 Título: **Tratamiento de enfermedades asociadas al uso de antibióticos**

30 Prioridad:

14.05.2004 US 570697 P

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

05.04.2017

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065, US**

72 Inventor/es:

**SHUE, YOUE-KONG;
BABAKHANI, FARAH KONDORI;
OKUMU, FRANKLIN W.;
SEARS, PAMELA SUZANNE;
MILLER-SHANGLE, STARR LOUISE y
WALSH, ROBERT BRIAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 608 046 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de enfermedades asociadas al uso de antibióticos

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere al tratamiento o la prevención de enfermedades en un paciente, provocadas por la presencia de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM), como se define en las reivindicaciones.

10 La materia objeto divulgada en el presente documento que no se relaciona con el ámbito de las reivindicaciones se proporciona por referencia.

Antecedentes de la invención

15 Las enfermedades diarreicas asociadas a los antibióticos (DAA) están provocadas por cepas que producen toxinas de *Clostridium difficile* (*C. difficile*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) incluyendo SARM y *Clostridium perfringens* (*C. perfringens*). La DAA representa una carga económica importante para el sistema sanitario que se estima que es como mínimo de 3.000-6.000 millones USD sobrecostos hospitalarios solo en los Estados Unidos.

20 Los enterococos resistentes a la vancomicina, que resultan de manera más común en la colonización intestinal, también han emergido como patógenos intrahospitalarios importantes asociados al aumento del costo de la atención sanitaria y de la mortalidad. Los ERV (enterococos resistentes a la vancomicina) pueden aparecer como una coinfección en pacientes infectados con *C. difficile*, o más comúnmente provocan infecciones en determinados pacientes de riesgo elevado tales como los pacientes de hematología y de oncología, los pacientes en las unidades de cuidado intensivo y los pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos.

25 Los estafilococos resistentes a metilina, tales como *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM), están aumentando en predominio tanto en el entorno intrahospitalario como en la población. Los estafilococos se encuentran en la piel y dentro del tracto digestivo y respiratorio, pero pueden infectar heridas abiertas y quemaduras, y pueden progresar a infecciones sistémicas graves. La emergencia de los estafilococos resistentes a múltiples fármacos se ha confirmado como un desafío para el tratamiento de estos pacientes, en especial en los hospitales, en donde el uso de los antibióticos es frecuente y esta presión de selección para el organismo resistente a fármacos es elevada. La presencia del SARM en la piel de los pacientes y de los trabajadores sanitarios provoca la transmisión de múltiples organismos resistentes a múltiples fármacos.

30 También son problemas significativos en algunas especies animales enfermedades similares que incluyen, pero sin limitación, enterocolitis por *Clostridium*, diarrea neonatal, enterocolitis asociada a antibióticos, enterocolitis esporádica y enterocolitis intrahospitalaria.

35 La DAA es un problema significativo en hospitales y en residencias de estadía prolongada, y en la población. *C. difficile* es la causa principal de la DAA en el entorno intrahospitalario, representando aproximadamente el 20 % de los casos de DAA y la mayoría de los casos de colitis asociada a antibióticos (CAA). La creciente frecuencia de la diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) se ha atribuido a la frecuente prescripción de antibióticos de amplio espectro a pacientes hospitalizados.

40 La forma más grave de la enfermedad es la colitis pseudomembranosa (CSM), que se manifiesta histológicamente por colitis con placas en la mucosa y clínicamente por diarrea grave, calambres abdominales y toxicidad sistémica. La tasa de mortalidad global de la DACD es baja, pero es mucho mayor en pacientes que desarrollan colitis grave o toxicidad sistémica. Un estudio reciente ha mostrado que incluso cuando la muerte no se puede atribuir de forma directa a *C. difficile*, la tasa de mortalidad en pacientes de DACD en comparación con los controles de casos emparejados es mucho mayor.

45 La diarrea y la colitis están provocadas por la elaboración de una o más toxinas de *C. difficile*. El organismo prolifera en el colon de pacientes a los que se ha dado antibióticos de amplio espectro o, de forma menos común, de pacientes que reciben quimioterapia para el cáncer. La DACD se diagnostica en aproximadamente el 20 % de los pacientes hospitalizados que desarrollan diarrea tras el tratamiento con tales agentes.

50 Actualmente existen dos tratamientos predominantes para la DACD: la vancomicina y el metronidazol. La vancomicina no se recomienda como tratamiento primario del DACD debido principalmente a que es el único antibiótico activo frente a algunas bacterias graves, resistentes a múltiples fármacos con peligro para la vida. Por lo tanto, en un esfuerzo para minimizar la aparición de *Enterococcus* resistentes a la vancomicina (ERV) o del *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina (SARV), los médicos desalientan el uso de este fármaco, excepto cuando sea absolutamente necesario.

65 El metronidazol se recomienda como una terapia inicial que no genera preocupación sobre el fomento y la selección de flora intestinal resistente a la vancomicina, en especial de enterococos. A pesar de los informes de que en

algunos países la frecuencia de resistencia de *C. difficile* puede ser de > 6 %, el metronidazol continua siendo casi tan efectivo como la vancomicina, es considerablemente menos caro y puede utilizarse por vía ya sea oral o intravenosa. El metronidazol se asocia con efectos adversos significativos incluyendo náuseas, neuropatía, leucopenia, ataques y la reacción tóxica al alcohol. Adicionalmente, no es seguro para su uso en niños o mujeres embarazadas. La reaparición clínica se produce en hasta el 20 % de los casos tras el tratamiento con ya sea vancomicina o metronidazol. Se ha informado que la terapia con metronidazol es un factor de riesgo importante para la colonización e infección por ERV. Además, el régimen de tratamiento actual es más bien molesto, requiriendo hasta 500 mg cuatro veces al día de 10 a 14 días. Por lo tanto, existe una necesidad de un tratamiento mejor para los casos de DACD así como para los casos de otras DAA y CAA.

El Compuesto 1 contiene Tiacumicina B, que pertenece a un miembro de una familia de macrociclos de 18 miembros, las tiacumicinas. Las tiacumicinas están producidas por bacterias, incluyendo *Dactylosporangium aurantiacum* subespecie *hamdenensis*, que se pueden obtener a partir de la *ARS Patent Collection of the Northern Regional Research Center* (Colección de Patentes del SIA del Centro Regional de Investigación del Norte), United States Department of Agriculture, 1815 North University Street, Peoria, IL 61604, número de referencia NRRL 18085. Las características de la cepa AB 718C-41 se proporcionan en J. Antibiotics, 1987, 567-574 y la patente de Estados Unidos n.º 4.918.174.

Las tiacumicinas, específicamente la Tiacumicina B, muestran actividad frente a diversos patógenos bacterianos y en particular frente a *Clostridium difficile*, una bacteria grampositiva (Antimicrob. Agents Chemother. 1991, 1108-1111). *Clostridium difficile* es una bacteria anaerobia que forma esporas que provoca una infección del intestino. La diarrea es el síntoma más común pero también pueden producirse dolor abdominal y fiebre. *Clostridium difficile* es el agente etiológico principal de la colitis (inflamación del colon) y de la diarrea que puede aparecer después del consumo de antibióticos. Esta bacteria se adquiere principalmente en hospitales y en centros para enfermos crónicos. Debido a que la Tiacumicina B muestra una actividad con buenas perspectivas frente a *C. difficile*, se espera que sea útil en el tratamiento de infecciones bacterianas, en especial de las del tracto gastrointestinal en mamíferos. Los ejemplos de tales tratamientos incluyen, pero sin limitación, el tratamiento de la colitis y el tratamiento del síndrome del colon irritable. Las tiacumicinas también pueden hallar uso en el tratamiento de los cánceres gastrointestinales.

El documento US 5583115A describe los usos de determinados compuesto de tiacumicina.

El documento WO 2004/014295A describe métodos, procesos y materiales para la producción y recuperación de las tiacumicinas.

El documento WO 98/02447 A1 describe determinados compuestos de bromotiacumicina.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere al compuesto que tiene la fórmula (II) para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades, como se define en las reivindicaciones.

Las enfermedades a modo de ejemplo son la diarrea asociada a antibióticos, la colitis, la colitis pseudomembranosa, las infecciones de la circulación sanguínea y el autismo.

En un aspecto relacionado, la invención presenta el compuesto de la fórmula (II) para su uso en un método de inhibición del inicio de una afección asociada a antibióticos en un paciente que lo necesite. La afección asociada a antibióticos puede ser diarrea asociada a antibióticos, colitis o colitis pseudomembranosa, o puede ser otra enfermedad provocada por la presencia de las especies toxigénicas *C. difficile*, *C. perfringens*, especies de *Staphylococcus* o *Enterococcus*, incluyendo enterococos resistentes a la vancomicina (ERV).

En otro aspecto relacionado, la invención presenta el compuesto de la fórmula (II) para su uso en un método de inhibición de la reaparición de la diarrea asociada a antibiótico en un paciente.

La invención también presenta el compuesto de la fórmula (II) para su uso en un método para tratar una enfermedad provocada por una infección bacteriana del colon (por ejemplo, diarrea asociada a antibióticos o colitis pseudomembranosa), mediante la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz del Compuesto I en una formulación farmacéutica que permita liberar el Compuesto I en el tracto gastrointestinal del paciente. Esta formulación farmacéutica puede tratar las infecciones gastrointestinales provocadas por cepas toxigénicas de *C. difficile*, *C. perfringens* o especies de *Staphylococcus* o *Enterococcus*, incluyendo enterococos resistentes a la vancomicina (ERV).

La invención también presenta el compuesto de la fórmula (II) para su uso en un método para el tratamiento o prevención, en un paciente que lo necesite, de una enfermedad bacteriana asociada al uso de quimioterapias para el cáncer y de terapias antiviricas. La enfermedad puede estar provocada, por ejemplo, por la presencia de una bacteria tal como cepas que producen enterotoxina o *C. difficile*, *C. perfringens*, o *Staphylococcus* sp. o

Enterococcus, incluyendo enterococos resistentes a vancomicina (ERV).

La invención también presenta el compuesto de la fórmula (II) para su uso en una enfermedad provocada o agravada por la infección bacteriana del tracto gastrointestinal en un subconjunto de niños autistas.

En cualquiera de los casos anterior, el Compuesto I normalmente se administra en una cantidad de entre 10 mg y 1 g, aunque pueden necesitarse dosis más elevadas o menores. La administración puede ser diaria (por ejemplo, de una a cuatro veces al día) o puede ser menos frecuente (por ejemplo cada dos días, o una vez o dos veces por semana). En una realización deseada, el Compuesto I se administra en una cantidad de entre 50 y 400 mg una vez o dos veces al día. Aunque la duración de la terapia con el Compuesto I se determina caso por caso, la administración normalmente es durante tres a quince días. Con el Compuesto I pueden garantizarse duraciones de tratamiento más cortas que las de las terapias convencionales. La administración oral es preferente.

La invención también presenta un compuesto de fórmula (II) para su uso en un método para la prevención de infecciones de la piel, de tejidos blandos o de la circulación sanguínea o para el tratamiento en pacientes de infecciones de la piel. La enfermedad puede estar provocada por la presencia de una bacteria tal como *S. aureus* incluyendo SARM. En el método precedente, el Compuesto I normalmente se administra como una formulación tópica tal como un enjuague o una crema normalmente utilizado entre una a cuatro veces al día, pero puede ser más o menos frecuente.

La administración del Compuesto I puede realizarse en conjunción con otras terapias. Por ejemplo, el paciente también puede recibir una bioterapia (por ejemplo, (*Saccharomyces boulardii*), o yogur oral (por ejemplo, preparaciones de *Lactobacillus*), o *Lactobacillus* GG, o una inmunoterapia (por ejemplo, inmunoglobulina humana, vacuna de toxoide de *C. difficile*), o un segundo antibiótico (por ejemplo, vancomicina, bacitracina o metronidazol). El Compuesto I puede coformularse con cualquiera de los anteriores o puede administrarse de forma separada.

También se divulga un método para el tratamiento o prevención de las infecciones de seres no humanos por *Clostridium* spp., incluyendo pero sin limitación *C. difficile*, *C. perfringens*, *C. botulinum*, *C. septicum*, *C. sordelli*, *C. cadaveris*, *C. paraputrificum*, *C. spiroforme* y *C. butyricum*, o por especies de *Enterococcus*.

También se divulga un método para tratar una enfermedad provocada por una infección bacteriana del tracto gastrointestinal de seres no humanos, administrando a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz del Compuesto I en una formulación farmacéutica que permita la liberación del Compuesto I en el tracto gastrointestinal del paciente. La infección puede implicar *Clostridium* spp., incluyendo pero sin limitación *C. difficile*, *C. perfringens*, *C. botulinum*, *C. septicum*, *C. sordelli*, *C. cadaveris*, *C. paraputrificum*, *C. spiroforme* y *C. butyricum*, o especies de *Enterococcus*.

En un aspecto relacionado, la invención presenta un compuesto de fórmula (II) para su uso en un método para inhibir el inicio de una afección asociada a antibióticos en un ser no humano. La afección asociada a antibióticos puede ser diarrea asociada a antibióticos, colitis o colitis pseudomembranosa, o puede ser otra enfermedad provocada por la presencia de las especies toxigénicas *C. difficile*, *C. perfringens*, de *Staphylococcus* o *Enterococcus*, incluyendo enterococos resistentes a la vancomicina (ERV).

También se divulga un método para el tratamiento de una enfermedad relacionada con el tratamiento o prevención en seres no humanos de infecciones por *Clostridium* spp., incluyendo pero sin limitación *C. difficile*, *C. perfringens*, *C. botulinum*, *C. septicum*, *C. sordelli*, *C. cadaveris*, *C. paraputrificum*, *C. spiroforme* y *C. butyricum*, o por especies de *Enterococcus*, cuando los seres no humanos tratados son animales domésticos.

También se divulga un método para el tratamiento o prevención de infecciones en seres no humanos por *Clostridium* spp., incluyendo pero sin limitación *C. difficile*, *C. perfringens*, *C. botulinum*, *C. septicum*, *C. sordelli*, *C. cadaveris*, *C. paraputrificum*, *C. spiroforme* y *C. butyricum*, o por especies de *Enterococcus*, cuando los seres no humanos son animales domésticos, incluyendo pero sin limitación, caballos y otros equinos, perros y gatos.

También se divulga un método para el tratamiento o prevención de infecciones de seres no humanos por *Clostridium* spp., incluyendo pero sin limitación *C. difficile*, *C. perfringens*, *C. botulinum*, *C. septicum*, *C. sordelli*, *C. cadaveris*, *C. paraputrificum*, *C. spiroforme* y *C. butyricum*, o por especies de *Enterococcus*, cuando los seres no humanos son caballos u otros equinos, y la afección tratada o prevenida es diarrea neonatal o diarrea en potros, enterocolitis por *Clostridium*, enterocolitis asociada a antibióticos, enterocolitis esporádica o enterocolitis intrahospitalaria.

El tratamiento de la presente invención permite el tratamiento eficaz de las enfermedades diarreicas asociadas a cepas enterotoxigénicas de *C. difficile*, *S. aureus* y *C. perfringens* sin comprometer antibióticos sistémicos y sin aumentar en el intestino los enterococos resistentes a la vancomicina (ERV). La presente invención también reduce la presencia de los ERV en el intestino. Otras características y ventajas serán evidentes a partir de la descripción.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra la eficacia comparativa del Compuesto I, la vancomicina o el metronidazol sobre la DACD inducida por clindamicina en hámsteres Sirios.

5 La Figura 2 es un diagrama ORTEP de la estructura del componente principal del Compuesto I.

Descripción detallada de la invención**Abreviaturas y definiciones**

- 10 CAA = colitis asociada a antibióticos
 DAA = diarrea asociada a antibióticos
 ATCC = Colección Americana de Cultivos Tipo
¹³C = carbono 13
- 15 DACD = diarrea asociada a *Clostridium difficile*
 CE = colecistitis enfisematosa
 DE₅₀ = dosis eficaz al 50 %
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
 RI = espectroscopía de infrarrojos
- 20 LIDC = límite inferior de cuantificación
 CIM = concentración inhibidora mínima
 CIM₅₀ = concentración inhibidora mínima para inhibir el 50 % de las cepas bacterianas probadas
 CIM₉₀ = concentración inhibidora mínima para inhibir el 90 % de las cepas bacterianas probadas
 SARM = *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina
- 25 NCCLS = *National Commmittee for Clinical Laboratory Standards* (Comité nacional de normas de laboratorios clínicos)
 RMN = resonancia magnética nuclear
 ORTEP = diagrama de elipsoides térmicos de Oak Ridge
 CSM = colitis seudomembranosa
- 30 UV-vis = ultravioleta/visible
 ERV = enterococos resistentes a vancomicina
 SARV = *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina

35 La expresión "afección asociada a antibióticos" se refiere a una afección que se produce cuando la terapia con antibióticos altera el balance de la flora microbiana en el intestino, permitiendo que prosperen los organismos patógenos tales como las cepas que producen enterotoxinas de *C. difficile*, *S. aureus* y *C. perfringens*. Estos organismos pueden provocar diarrea, colitis seudomembranosa y colitis, y se manifiestan, entre otros síntomas, por diarrea, necesidad imperiosa de defecar, calambres abdominales, tenesmo rectal y fiebre. La diarrea, cuando es grave, provoca deshidratación y complicaciones médicas asociadas a la deshidratación.

40 El término "autismo" se refiere al espectro del trastorno complejo del desarrollo en la infancia, caracterizado por discapacidad generalizada en la interacción social, déficit en la comunicación verbal y no verbal, y patrones de comportamiento repetitivos, desarrollados dentro de los 3 primeros años de vida.

45 La expresión "Compuesto I" se refiere a una preparación que contiene aproximadamente el 90 % (con respecto a la sustancia antibiótica completa, mediante ensayo de HPLC) de Tiacumicina B con un intervalo de entre el 80-100 %. Las porciones restantes consisten esencialmente en pequeñas cantidades de compuestos relacionados con la Tiacumicina B. Las preparaciones de este tipo se describen en detalle en la solicitud PCT PCT/US03/21977, que tiene el número de publicación internacional WO 2004/014295 A2. Sin embargo, el Compuesto I que está destinado de forma exclusiva para su uso en seres no humanos puede contener menos del 80 % de Tiacumicina B (con respecto a la sustancia antibiótica completa, mediante ensayo de HPLC).

50 La expresión "recubrimiento entérico" se refiere a un recubrimiento que encapsula una composición farmacéutica e impide que se produzca la liberación y la degradación en el estómago, mientras que se disuelve de forma fácil en el entorno de pH ligeramente ácido o neutro del intestino delgado. Otros recubrimientos similares incluyen la erosión dependiente del tiempo, dependiente del pH y enzimática de los recubrimientos de matriz polimérica.

55 El término "excipiente" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacológica para facilitar adicionalmente la administración de un compuesto. Los ejemplos de excipientes incluyen, pero sin limitación, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

60 El término "halógeno" incluye F, Cl, Br e I.

65 El término "macrociclos" se refiere a moléculas orgánicas con estructuras en anillo grandes que habitualmente contienen más de 10 átomos.

La expresión “macrociclos de 18 miembros” se refiere a moléculas orgánicas con estructuras en anillo que contienen 18 átomos.

5 La expresión “anillo con miembros” puede abarcar cualquier estructura cíclica, incluyendo carbociclos y heterociclos como se describe anteriormente. La expresión “con miembros” está destinada a indicar el número de átomos de la estructura que constituyen el anillo. Por lo tanto, por ejemplo, la piridina, el pirano o el tiopirano son anillos con 6 miembros y el pirrol, el furano y el tiofeno son anillos con 5 miembros.

10 El término “CIM” o la expresión “concentración inhibidora mínima” se refiere a la concentración más baja de un antibiótico que se necesita para inhibir *in vitro* el crecimiento de un aislado bacteriano. Un método común para determinar la CIM de un antibiótico es preparar varios tubos que contengan diluciones en serie de antibiótico que después se inoculan con el aislado bacteriano de interés. La CIM de un antibiótico se puede determinar a partir del tubo con la concentración más baja que no muestra turbidez (sin crecimiento).

15 El término “CIM₅₀” se refiere a la concentración más baja de antibiótico necesaria para inhibir el crecimiento del 50 % de las cepas bacterianas probadas dentro de una dada especie bacteriana.

20 El término “CIM₉₀” se refiere a la concentración más baja de antibiótico necesaria para inhibir el crecimiento del 90 % de las cepas bacterianas probadas dentro de una dada especie bacteriana.

25 El término “ORTEP” se refiere al programa de ordenador de diagramas de elipsoides térmicos de Oak Ridge, escrito en Fortran, para dibujar ilustraciones de estructuras cristalinas. Se producen ilustraciones del tipo barras y esferas de una calidad adecuada para la publicación, con ya sea esferas o elipsoides de probabilidad de movimiento térmico, obtenidas a partir de parámetros anisotrópicos del factor temperatura, en los sitios atómicos. El programa también produce parejas estereoscópicas de ilustraciones que ayudan a la visualización de las disposiciones complejas de los átomos y de sus patrones de movimiento térmico correlacionados.

30 El término “paciente” se refiere a un ser humano o animal que necesita tratamiento médico. Para los fines de la presente invención, los pacientes humanos normalmente están ingresados en un centro de atención primaria tal como un hospital o una residencia de ancianos. Sin embargo, el tratamiento de una enfermedad asociada al uso de antibióticos o de quimioterapias para el cáncer o de terapias antiviricas, puede producirse en pacientes ambulatorios, tras el alta en un centro de atención primaria, o los puede prescribir un médico para la atención domiciliaria, no asociado a un centro de atención primaria. Los animales que necesitan tratamiento médico normalmente están bajo la atención de un veterinario.

35 La expresión “transportador farmacéuticamente aceptable” se refiere a un transportador o diluyente que es farmacéuticamente aceptable.

40 La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las obtenidas de bases inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables. Las sales orgánicas obtenidas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio), de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), de amonio y de N(C₁-C₄ alquilo)₄⁺, y similares. Los ejemplos ilustrativos de algunas de estas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio y similares.

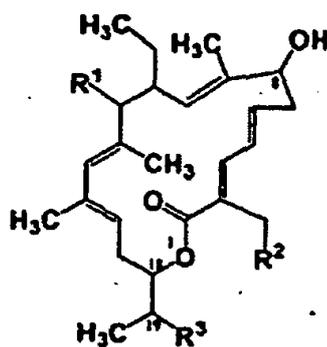
45 La expresión “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de una o más de las Tiacumicinas descritas en el presente documento, o a sales fisiológicamente aceptables de las mismas, con otros componentes químicos tales como transportadores y/o excipientes fisiológicamente aceptables. El fin de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

50 La expresión “transportador fisiológicamente aceptable” se refiere a un transportador o diluyente que no provoca irritación significativa en un organismo y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.

55 La expresión “colitis pseudomembranosa” o “enteritis” se refiere a la formación de material pseudomembranoso (es decir, material compuesto de fibrina, moco, células epiteliales necróticas y leucocitos) debido a la inflamación de la mucosa tanto del intestino delgado como grueso.

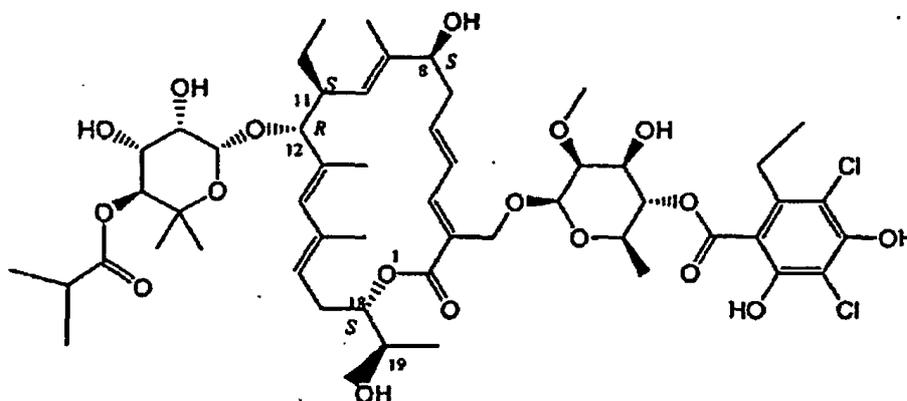
60 El término “azúcar” en general se refiere a mono-, di- u oligosacáridos. Un sacárido puede sustituirse con, por ejemplo, glucosamina, galactosamina, acetilglucosa, acetilgalactosa, N-acetilglucosamina, N-acetil-galactosamina, galactosil-N-acetilglucosamina, ácido N-acetilneuramínico (ácido siálico), etc., así como azúcares sulfatadas y fosforiladas. Para los fines de esta definición, los sacáridos están en su forma de piranosa o furanosa.

65 El término “Tiacumicina”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a una familia de compuestos que comprenden el macrociclo de 18 miembros mostrado a continuación en la Fórmula I:



Fórmula I

- 5 La expresión "Tiacumicina B", como se utiliza en el presente documento, se refiere al macrociclo de 18 miembros mostrado a continuación en la Fórmula II:



Fórmula II

- 10 La presente invención se refiere al descubrimiento inesperado de que las afecciones asociadas al uso de antibióticos o de quimioterapias para el cáncer o de terapias antiviricas, tales como la diarrea asociada a *C. difficile*, *S. aureus* o *C. perfringens*, se pueden tratar o prevenir en pacientes mediante la administración de una cantidad eficaz del Compuesto I. Las afecciones asociadas a antibióticos objeto incluyen, pero sin limitación, la prevención de la diarrea asociada a antibióticos, la colitis pseudomembranosa, la colitis, las infecciones de la circulación sanguínea. El descubrimiento puede ser particularmente importante en pacientes con riesgo de infecciones por enterococos, incluyendo enterococos resistentes a la vancomicina (ERV).

- 20 La presente invención incluye compuestos y composiciones útiles para el tratamiento y prevención de enfermedades y afecciones similares en especies no humanas, incluyendo pero sin limitación caballos y otros equinos, perros y gatos.

- 25 La presente invención también proporciona terapias de combinación para el tratamiento y prevención de las afecciones similares asociadas a antibióticos objeto. Añadiendo una cantidad eficaz del Compuesto I al tratamiento convencional con antibióticos de amplio espectro, los tratamientos de la presente invención previenen el crecimiento de *C. difficile* y de otras bacterias conocidas por provocar enfermedades diarreicas asociadas a antibióticos. Los antibióticos utilizados en conjunción con el Compuesto I en las terapias de combinación de la presente invención incluyen, pero sin limitación, vancomicina, bacitracina y metronidazol. El Compuesto I puede co-formularse con cualquiera de los anteriores, o puede administrarse de forma separada.

- 30 La presente invención también proporciona terapias de combinación para el tratamiento y prevención de las afecciones asociadas a antibióticos objeto, añadiendo una cantidad eficaz del Compuesto I a una bioterapia. Las bioterapias utilizadas en conjunción con el Compuesto I de la presente invención incluyen, pero sin limitación, *Saccharomyces boulardii* y yogur oral, preparaciones de *Lactobacillus* o *Lactobacillus* GG. El Compuesto I puede co-formularse con cualquiera de los anteriores o puede administrarse de forma separada.

- 40 La presente invención también proporciona terapias de combinación para el tratamiento y prevención de las afecciones asociadas a antibióticos objeto, añadiendo una cantidad eficaz del Compuesto I a una inmunoterapia. Las inmunoterapias utilizadas en conjunción con el Compuesto I de la presente invención incluyen, pero sin limitación, inmunoglobulina humana o vacuna de toxoide *C. difficile*. El Compuesto I puede co-formularse con cualquiera de los anteriores o puede administrarse de forma separada.

La presente invención también contempla composiciones útiles para el tratamiento de los síntomas asociados a las afecciones asociadas a antibióticos que se producen cuando los antibióticos permiten que prosperen en el intestino determinadas bacterias tales como cepas toxigénicas de *C. difficile*, *S. aureus* y *C. perfringens*. Una cantidad eficaz del Compuesto I podría combinarse con las preparaciones para tratar la deshidratación resultante de la diarrea crónica, incluyendo pero sin limitación, fluidos intravenosos o bebidas sin receta médica que contienen electrolitos.

La presente invención también contempla composiciones para la prevención de infecciones de la circulación sanguínea que se producen cuando los antibióticos permiten que prosperen en el intestino determinadas bacterias, tales como cepas toxigénicas de *C. difficile*, *C. perfringens*, especies de *Staphylococcus* o *Enterococcus* incluyendo enterococos resistentes a la vancomicina (ERV).

La presente invención también contempla formulaciones útiles para prevenir infecciones de la piel, de los tejidos blandos y de la circulación sanguínea, provocadas por organismos resistentes a múltiples fármacos, tales como especies de *Staphylococcus* que incluyen SARM, que proliferan en condiciones de uso y selección de antibióticos.

La presente invención también contempla composiciones útiles para el tratamiento de los síntomas asociados al autismo. La flora gastrointestinal anómala puede contribuir a algunos casos de autismo. El tratamiento con antibióticos, por ejemplo la vancomicina, condujo a la mejora de los sujetos cuyos síntomas aparecieron después de desarrollar diarrea crónica a partir del tratamiento con los antibióticos de amplio espectro. La comparación de la flora GI de los niños de control y de los niños autistas ha mostrado en los niños autistas cantidades significativas de bacterias anaerobias, incluyendo de especies de *Clostridium*, en contraposición a los niños de control.

Clostridium difficile

C. difficile es un bacilo anaerobio grampositivo que forma esporas y es el patógeno que provoca la diarrea/colitis asociada a antibióticos y casi todos los casos de colitis pseudomembranosa. Estas afecciones se desarrollan como resultado del crecimiento aumentado de la *C. difficile* toxigénica que produce una o más toxinas, la toxina A y la toxina B, en el colon. La toxina A es una enterotoxina potente y se cree que provoca la mayoría de los síntomas gastrointestinales. Además, las pruebas indicaron que las toxinas A y B actúan de forma sinérgica provocando daño tisular. Los efectos combinados de la toxina A y la toxina B inician una respuesta inflamatoria en la mucosa del colon una vez que se ha establecido la infección por *C. difficile*.

Sintomáticamente, el paciente experimenta calambres/dolores abdominales, tenesmo rectal, necesidad imperiosa de defecar, diarrea (incluyendo diarrea con sangre) y fiebre, entre otros síntomas. La evolución de la enfermedad da como resultado la muerte total de las células de la mucosa y la aparición de pseudomembranas. También puede dar como resultado la dilatación del colon, perforación, peritonitis, septicemia e incluso la muerte. Puede aparecer cuando se suprime la flora bacteriana normal del colon, por ejemplo, tras el tratamiento con agentes antibacterianos de amplio espectro. El abuso de antibióticos, en especial de la penicilina, la ampicilina, la clindamicina y las cefalosporinas, altera la flora intestinal normal y aumenta el riesgo de desarrollar infecciones por *C. difficile*, a menudo endémicas en el entorno intrahospitalario y en las residencias de ancianos.

El uso de antibióticos es el factor de riesgo principal para la DACD. Además, la edad parece ser un factor de riesgo dado que la mayoría de los casos aparecen en pacientes de 65 o más años. Otros pacientes en riesgo incluyen pacientes posquirúrgicos, pacientes sometidos a quimioterapia, pacientes con trasplantes de médula ósea y pacientes inmunodeprimidos. Estas afecciones inmunológicas pueden incluir, pero sin limitación, cáncer, desnutrición, infección con el virus de la inmunodeficiencia humana y trastornos del tejido conectivo (por ejemplo, lupus eritematoso, síndrome de Sjogren). Además, estos pacientes también están en riesgo de colonización e infección por ERV (Fry, Pharmanal: Emerging Pathogens and Implications for the Future (1999) pág. 50-75). Por lo tanto, estas poblaciones también pueden beneficiarse de los métodos de tratamiento y las composiciones descritas en el presente documento.

Clostridium perfringens

C. perfringens es una bacteria anaerobia grampositiva que forma esporas que puede provocar envenenamiento alimentario, que se caracteriza por calambres abdominales intensos y diarrea. Puede dar como resultado la muerte debida a la deshidratación y otras complicaciones. *C. perfringens* puede provocar otras afecciones graves conocidas como la enteritis necrótica, también conocida como síndrome "pig-bel", que con frecuencia es fatal. La enfermedad se inicia como resultado de la ingestión de gran cantidad de *C. perfringens* en alimentos contaminados. La infección y necrosis de los intestinos, y la septicemia resultante, provocan las muertes debidas a la enteritis necrótica.

Otra enfermedad grave que provoca *C. perfringens* es la colecistitis enfisematosa (CE). Esta es una forma rara y peligrosa de la colecistitis aguda, caracterizada radiográficamente por la presencia de gas dentro de la vesícula biliar, de la pared de la vesícula biliar o en el espacio pericolecístico. La CE es más común en los hombres y se diagnostica significativamente de forma más frecuente en pacientes diabéticos, debilitados y ancianos. Se cree que la CE está provocada por la isquemia subyacente que es resultado del compromiso vascular, lo que conduce a la siembra secundaria de la vesícula biliar isquémica con flora intestinal, predominantemente del grupo clostridia.

Especies de *Staphylococcus*

5 Las especies de *S. aureus* coagulasa positivas son patógenos intrahospitalarios establecidos. Este organismo puede
provocar infecciones agudas y piogénicas que si se no se tratan pueden propagarse al tejido circundante o, a través
de bacteriemia, a otros órganos. Algunas de las infecciones más graves que provoca *S. aureus* incluyen:
bacteriemia, neumonía, osteomielitis, endocarditis aguda, miocarditis, pericarditis, cerebritis, meningitis, infecciones
de la piel tales como el síndrome de la dermatitis exfoliativa y la formación de abscesos. *S. aureus*, incluyendo las
10 cepas resistentes a meticilina (SARM), pueden también provocar diarrea asociada a antibióticos, similar a la
provocada por *C. difficile*. La enterocolitis estafilocócica puede implicar al ileon y al ciego de forma más frecuente
que otras causas de diarrea asociada a antibióticos, y habitualmente se produce en el contexto de la administración
de tetraciclina y cloranfenicol. Las especies de *Staphylococcus* coagulasa negativas son parte de la flora normal
humana. Estos organismos, de forma especial *S. epidermidis*, se han establecido como causantes de infecciones
15 intrahospitalarias. La hospitalización y el uso de los antibióticos puede conducir a infecciones en pacientes
debilitados, tales como la bacteriemia, con especies de *Staphylococcus* coagulasa negativas.

Enterococcus incluyendo ERV

20 Los enterococos son organismos grampositivos con resistencia intrínseca a varios antibióticos usados comúnmente,
incluyendo las cefalosporinas, las penicilinas resistentes a penicilinas, el cotrimoxazol y la clindamicina. Además,
tienen la capacidad de adquirir resistencia a todos los antibióticos actualmente disponibles. Hasta hace algunos
años, la vancomicina era el único fármaco que podía utilizarse para el tratamiento de las infecciones debidas a
Enterococci resistentes a múltiples fármacos. Con la aparición de las cepas de ERV, el tratamiento con antibióticos
de combinación se hizo difícil y el ERV emergió como un patógeno intrahospitalario importante que provoca
25 infecciones tales como la bacteriemia, infecciones del tracto urinario e infecciones de heridas.

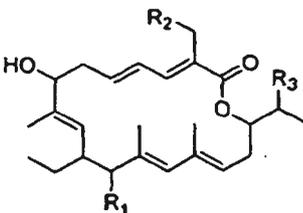
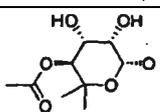
La bacteriemia enterocócica intrahospitalaria se ha asociado a una elevada tasa de mortalidad y la estancia en el
hospital aumentada. El uso de antibióticos tales como el metronidazol, las cefalosporinas de tercera generación y las
fluoroquinolonas se identifica como un factor de riesgo para el ERV (Carmeli Y, Emerging Infect Dis 2002, 8: 802-7,
30 Gerding, Clin Infect. Dis 1997, 25 Sup 2: S206-10, Lautenbach, Infect Conrol Hosp Epidemiol 1999, 20: 318-23.).

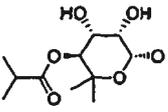
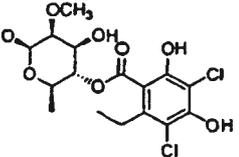
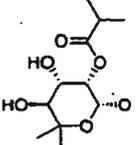
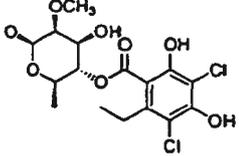
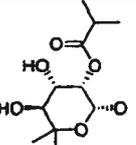
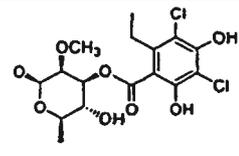
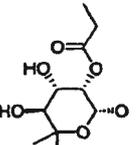
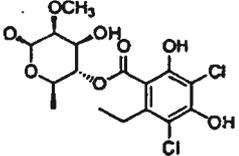
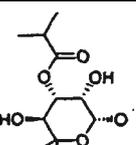
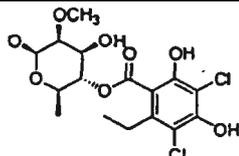
Compuesto I

35 El Compuesto I es una preparación que contiene aproximadamente el 90 % (con respecto a la sustancia antibiótica
completa, por ensayo de HPLC) de Tiacumicina B, con un intervalo de entre el 80-100 %. Las porciones restantes
consisten esencialmente en pequeñas cantidades de compuestos relacionados con la Tiacumicina B. Las
tiacumicinas son una familia de compuestos relacionados (Tiacumicina A-F) que contiene a los macrociclos de 18
miembros mostrados en la Tabla 1.

40 Las Tiacumicinas A-F se han caracterizado de forma espectroscópica y mediante otros medios físicos. Las
estructuras químicas de las Tiacumicinas son a base de espectroscopía; UV-vis, RI y RMN ¹H y ¹³C. Utilizando
experimentos de RMN homonucleares y heteronucleares 1 D y 2D, se han determinado determinadas características
estereoquímicas, véase por ejemplo J. Antibiotics, 1987, 575-588. En el caso de la Tiacumicina B, se confirmó
45 mediante difracción de rayos X la estructura molecular (Figura 2). La estructura cristalina por rayos X de la
Tiacumicina B se obtuvo a partir de cristales con forma de paralelepipedo incoloros (0,08 x 0,14 x 0,22 mm) crecidos
en metanol.

Tabla 1. Tiacumicina A-F

			
	Posición ^a : R ₁	R ₂	R ₃
A		H	H

B			OH
C			OH
D			OH
E			OH
F			OH

Dosificaciones

5 El Compuesto I se administra por vía oral en una cantidad y durante una duración suficiente para tratar la DACD, la colitis pseudomembranosa u otras enfermedades asociadas al uso de antibióticos o de las quimioterapias para el cáncer. Aunque la dosificación exacta del Compuesto I suficiente para tratar un paciente particular puede diferir, una persona con la experiencia habitual puede determinar la dosificación de forma fácil. Normalmente, la cantidad de Compuesto I que se administra es una cantidad que mantiene la concentración del antibiótico en las deposiciones al menos equivalente a la CIM del organismo diana.

10 Preferentemente, la cantidad del Compuesto I que se administra mantiene la concentración en las deposiciones equivalente a dos, tres, cuatro o más veces de la CIM para el organismo diana. Por lo tanto, el régimen de tratamiento particular puede variar para cada paciente, dependiendo de las especies y del patrón de resistencia de la bacteria grampositiva identificada, y de los factores biológicos exclusivos para cada paciente incluyendo la comorbilidad, la etiología de la enfermedad, la edad del paciente (pediátrico, adulto, geriátrico) y el estado nutricional e inmunitario.

15 La dosificación oral sugerida del Compuesto I es al menos aproximadamente de 25, 50, 100, 200, 300, 400 o 500 mg/día hasta tanto como 600, 700, 800, 900 o 1000 mg/día durante tres a quince días. El Compuesto I puede proporcionarse de forma diaria (por ejemplo, una, dos, tres veces o cuatro veces al día) o de forma menos frecuente (por ejemplo, cada dos días, o una o dos veces a la semana). Una dosis particularmente adecuada está entre 50 y 400 mg BID (dos veces al día). El antibiótico puede estar contenido en cualquier cantidad apropiada en cualquier sustancia transportadora adecuada, y en general está presente en una cantidad del 1-99 % en peso del peso total de la composición. La composición se proporciona en una forma farmacéutica que es adecuada para la administración oral y que entrega una cantidad terapéuticamente eficaz del antibiótico al intestino delgado y grueso, como se describe a continuación.

20 El Compuesto I está disponible como gránulos para solución oral, proporcionada, por ejemplo, en envases que contienen 100 mg del Compuesto I, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, manitol, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio). Los contenidos del envase se pueden reconstituir con aproximadamente 15-30 ml de agua, y la solución resultante puede consumirse de forma ya sea directa o diluirse adicionalmente con agua, zumo de arándanos, zumo de manzana o "7-Up" antes de beberlas. Tras el consumo, el fármaco puede estar seguido de cantidades posteriores de estas bebidas o de alimentos (por ejemplo, galletas saladas, pan).

El Compuesto I también está disponible como un comprimido que contiene excipientes farmacéuticamente aceptables que en general se consideran seguros. El comprimido puede estar disponible como dosis de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 400 mg.

- 5 Como alternativa, el Compuesto I también puede estar disponible como cápsulas que contienen excipientes farmacéuticamente aceptables que en general se consideran seguros. La formulación en cápsulas puede estar disponible como dosis de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 400 mg.

10 El régimen de dosificación necesario para tratar la DACD, la colitis pseudomembranosa u otras enfermedades asociadas al uso de antibióticos, o de las quimioterapias para el cáncer o de terapias antiviricas, puede modificarse durante el transcurso de la terapia. Por ejemplo, el paciente puede controlarse de forma periódica o a intervalos regulares para medir la carga bacteriana del paciente y por consiguiente puede ajustarse la dosificación y la frecuencia de la terapia con antibióticos. El Compuesto I puede dosificarse para una duración más corta o similar a la de los tratamientos utilizados comúnmente.

15

Formulaciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas del Compuesto I, de acuerdo con la invención, se pueden formular para liberar un antibiótico de forma sustancialmente inmediata tras la administración o en cualquier momento predeterminado o periodo de tiempo tras la administración.

20

Los últimos tipos de composiciones en general se conocen como formulaciones de liberación modificada, que incluyen formulaciones que crean una concentración sustancialmente constante del fármaco dentro del tracto intestinal a lo largo de un periodo de tiempo prolongado y formulaciones que tienen características de liberación modificadas a base de criterios temporales o del entorno, como se describe en Modified-Release Drug Delivery Technology, ed. M. J. Rathbone, J. Hodgraft y M. S. Roberts. Marcel Dekker, Inc. Nueva York.

25

Se puede emplear en los métodos de la invención cualquier forma farmacéutica oral biológicamente aceptable o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de tales formas farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, comprimidos masticables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos efervescentes, polvos reconstituibles, elixires, líquidos, supositorios, cremas, soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, comprimidos multicapa, comprimidos bicapa, cápsulas, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas de gelatina dura, comprimidos osmóticos, cápsulas osmóticas, comprimidos encapsulados, pastillas para chupar, pastillas para chupar masticables, perlas, polvos, gránulos, partículas, micropartículas, gránulos dispersables, ingeribles, infusiones, barritas nutritivas, dulces, piensos, cereales, recubrimientos de cereales, alimentos, alimentos nutritivos, alimentos funcionales y combinaciones de los mismos. La preparación de cualquiera de las formas farmacéuticas anteriores es bien conocida para las personas con la experiencia habitual en la técnica. De forma adicional, las formulaciones farmacéuticas se pueden diseñar para proporcionar una liberación ya sea inmediata o controlada del antibiótico, tras alcanzar el sitio diana. La selección de las composiciones de liberación inmediata o controlada depende de diversos factores que incluyen la especie y la susceptibilidad al antibiótico de las bacterias grampositivas a tratar y de las características bacteriostáticas/bactericidas de los productos terapéuticos. Los métodos bien conocidos en la técnica para preparar formulaciones se encuentran, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20^a ed.), ed. A.R. Gennaro, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, o en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York.

30

35

40

45

Las formulaciones de liberación inmediata para el uso oral incluyen comprimidos o cápsulas que contienen el principio activo (o principios activos) en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes o rellenos (por ejemplo, sacarosa, sorbitol, azúcar, manitol, celulosa microcristalina, almidones incluyendo almidón de patata, carbonato de calcio, cloruro de sodio, lactosa, fosfato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de sodio); agentes de granulación y disgregantes (por ejemplo, derivados de celulosa que incluyen celulosa microcristalina, almidones que incluyen almidón de patata, croscarmelosa de sodio, alginatos o ácido algínico); agentes aglutinantes (por ejemplo, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, goma arábiga, ácido algínico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, silicato de aluminio y magnesio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona o polietilenglicol); y agentes lubricantes, emolientes y antiadhesivos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de cinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados o talco). Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser colorantes, agentes saborizantes, plastificantes, humectantes, agentes tamponadores y similares, que se encuentran, por ejemplo, en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, tercera edición, editado por Authur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association Washington DC.

50

55

60

La liberación de disolución o difusión controlada se puede lograr mediante el recubrimiento apropiado de un comprimido, cápsula, píldora o la formulación granulada de los compuestos, o mediante la incorporación del compuesto en una matriz apropiada. Un recubrimiento de liberación controlada puede incluir una o más de las sustancias de recubrimiento mencionadas anteriormente y/o, por ejemplo, goma laca, cera de abejas, Glycowax, cera de ricino, cera de carnaúba, alcohol estearílico, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerol, etilcelulosa, resinas acrílicas, ácido dl-poli láctico, acetato-butirato de celulosa, cloruro

65

de polivinilo, acetato de polivinilo, vinilpirrolidona, polietileno, polimetacrilato, metilmetacrilato, 2-hidroximetacrilato, hidrogeles de metacrilato, 1,3 butilenglicol, metacrilato de etilenglicol y/o polietilenglicoles. En una formulación de matriz de liberación controlada, el material de matriz puede incluir también, por ejemplo, metilcelulosa hidratada, cera carnaúba y alcohol estearílico, carbopol 934, silicona, tristearato de glicerilo, metilacrilato-metilmetacrilato, cloruro de polivinilo, polietileno y/o fluorocarbono halogenado.

Una composición de liberación controlada también puede estar en la forma de un comprimido o cápsula flotante (es decir, un comprimido o cápsula que, tras la administración oral flota sobre el contenido gástrico durante un periodo determinado de tiempo). Una formulación del compuesto (o compuestos) en comprimido flotante se puede preparar granulando una mezcla del antibiótico con excipientes y el 20-75 % p/p de hidrocoloides, tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa. Después, los gránulos obtenidos pueden compactarse en comprimidos. Al contacto con el jugo gástrico, el comprimido forma alrededor de su superficie una barrera de gel sustancialmente impermeable al agua. Esta barrera en gel toma parte en el mantenimiento de una densidad de menos de uno, permitiendo de este modo que el comprimido permanezca flotante en el jugo gástrico. Se conocen en la técnica otras composiciones útiles de liberación controlada (véanse por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 4.946.685 y 6.261.601).

Una composición de liberación modificada puede estar compuesta por un núcleo recubierto por compresión cuya configuración geométrica controla el perfil de liberación del antibiótico encapsulado. Variando la geometría del núcleo, el perfil de la liberación del antibiótico se puede ajustar para seguir el orden cero, el primer orden o una combinación de estos órdenes. El sistema también puede diseñarse para entregar al mismo tiempo más agentes beneficiosos, teniendo cada uno un perfil de liberación distinto (véase por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 4.111.202 y 3.279.995).

También se pueden preparar formulaciones que dirijan la liberación del Compuesto I a regiones particulares del tracto intestinal. El Compuesto I puede encapsularse en un recubrimiento entérico que impide que se produzcan en el estómago la degradación de la liberación y la liberación, pero que se disuelve fácilmente en el entorno de pH ligeramente ácido o neutro del intestino delgado. También puede utilizarse una formulación direccionada para la liberación de un antibiótico en el colon, que utilice las tecnologías tales como la erosión dependiente del tiempo, dependiente del pH o enzimática de la matriz polimérica o el recubrimiento.

Como alternativa, puede prepararse una formulación en multicapa que tenga distintas características de liberación entre las capas. Estas formulaciones pueden dar como resultado que el antibiótico se libere en distintas regiones del tracto intestinal.

Una formulación en multicapa de este tipo puede ser particularmente útil para mantener más constante una concentración del antibiótico a lo largo de toda la longitud del tracto intestinal.

En un aspecto de esta realización, la capa protectora está compuesta por uno o más componentes, que incluye una capa de liberación inmediata y una capa modificadora. La capa modificadora preferentemente está compuesta por un polímero semipermeable al agua. Los aplicantes de la patente han encontrado de forma sorprendente que cuando se extendía sobre el recubrimiento entérico un recubrimiento polimérico semipermeable utilizado en combinación con un recubrimiento de una capa de liberación inmediata, proporcionaba un perfil de entrega de antibiótico de liberación en pulsos retrasada.

Por lo tanto, en esta realización, la capa protectora comprende un polímero semipermeable y una capa de recubrimiento de liberación inmediata. En una realización preferente, la capa modificadora comprende una primera capa de un polímero semipermeable que está adyacente a la capa de recubrimiento entérico, y una segunda capa de recubrimiento sobre la capa de recubrimiento polimérica semipermeable que comprende una capa de recubrimiento polimérica de liberación inmediata.

En un aspecto de esta realización, un polímero semipermeable, que puede comprender un polímero insensible al pH poco permeable al agua, se extiende sobre la superficie externa de la capa entérica, para obtener un tiempo de liberación retrasada prolongado. Este recubrimiento de polímero semipermeable controla la erosión del polímero entérico sensible al pH en un entorno de pH alcalino en que un polímero sensible al pH se disolverá de forma rápida. Para retrasar adicionalmente el tiempo de liberación puede aplicarse otra capa sensible al pH sobre la superficie de una capa de baja permeabilidad al agua

En aún un aspecto adicional de la invención, además de una capa protectora, la composición comprende un ácido que se incorpora en la capa farmacéutica activa o se recubre sobre la superficie de la capa activa para reducir el valor del pH del entorno alrededor de la capa polimérica entérica. La capa ácida también puede aplicarse en la capa externa de la capa polimérica entérica sensible al pH, seguida de una capa de polímero de baja permeabilidad al agua. La liberación de la capa activa puede así retrasarse y puede aumentarse la tasa de disolución, en un entorno alcalino.

En una realización adicional, el recubrimiento protector puede utilizarse tanto sobre el antibiótico como sobre el recubrimiento entérico.

5 Las propiedades de entrega direccionada de la formulación que contiene el Compuesto I pueden modificarse por otros medios. Por ejemplo, el antibiótico puede estar formando complejo mediante inclusión, asociación iónica, enlace de hidrógeno, enlace hidrófobo o enlace covalente. Además, también pueden utilizarse polímeros o complejos susceptibles a la lisis enzimática o microbiana como un medio para entregar el fármaco.

10 La encapsulación en microesferas del Compuesto I es otra formulación farmacéutica útil para la liberación direccionada del antibiótico. Las microesferas que contienen antibiótico pueden utilizarse para la entrega de antibiótico solas o como un componente de una formulación de liberación en dos fases. Las formulaciones de liberación en fases adecuadas pueden consistir en microesferas estables en ácido, que encapsulan al Compuesto I a liberar más tarde en el tracto intestinal inferior, combinado con una formulación de liberación inmediata para entregar el antibiótico al estómago y el duodeno superior.

15 Las microesferas se pueden preparar mediante cualquier método apropiado, o a partir de un material farmacéuticamente aceptable. Son particularmente útiles las microesferas proteínoides (véanse por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 5.601.846 o 5.792.451) y las microesferas que contienen PLGA (véanse por ejemplo las patentes de Estados Unidos n.º 6.235.224 o 5.672.659). Otros polímeros utilizados comúnmente en la formación de microesferas incluyen, por ejemplo poli-ε-caprolactona, poli(ε-caprolactona-ácido Co-DL-láctico), poli(ácido DL-láctico), poli(ácido DL-láctico-ácido Co-glicólico) y poli(s-caprolactona-ácido Co-glicólico) (véase por ejemplo, Pitt *et al.*, J. Pharm. Sci., 68: 1534,1979). Las microesferas se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica incluyendo secado por pulverización, coacervación y emulsificación (véase por ejemplo Davis *et al.* Microsphere and Drug Therapy, 1984, Elsevier; Benoit *et al.* Biodegradable Microspheres: Advances in Production Technologies, capítulo 3, ed. Benita, S, 1996, Dekker, Nueva York; Microencapsulation and Related Drug Processes, Ed. Deasy, 1984, Dekker, Nueva York; patente de Estados Unidos n.º 6.365.187).

20 Son formas farmacéuticas convenientes para la administración oral los polvos, los polvos dispersables o los gránulos adecuados para la preparación de soluciones acuosas o de suspensiones del Compuesto I, mediante la adición de agua. La formulación como una suspensión proporciona el principio activo en una mezcla con un agente dispersante o de humectación, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes adecuados son, por ejemplo, las fosfatidas de origen natural (por ejemplo, lecitina o productos de condensación de óxido del etileno con un ácido graso, un alcohol alifático de cadena larga o un éster parcial obtenido de ácidos grasos) y un hexitol o un anhídrido de hexitol (por ejemplo, estearato de polioxietileno, monooleato de polioxietileno sorbitol, monooleato de polioxietileno sorbitán y similares). Los agentes de suspensión adecuados son, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, alginato de sodio y similares.

Breve descripción de las Tablas

40 Tabla 1. Tiacumicina A-F
 Tabla 2. Es un sumario de la actividad del Compuesto I frente a cepas de laboratorio procedentes de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC)
 Tabla 3. Es un sumario de la actividad del Compuesto I frente a aislados de bacterias clínicas
 45 Tabla 4. Es un sumario de la actividad del Compuesto I y de la vancomicina frente a 207 aislados clínicos de *C. difficile*
 Tabla 5. Es un sumario de la actividad del Compuesto I y de la vancomicina frente a 102 aislados clínicos de especies de *Clostridium*
 Tabla 6. Es un sumario de la actividad del Compuesto I y de la vancomicina frente a 322 aislados clínicos del tracto gastrointestinal
 50 Tabla 7. Valores de la media geométrica, intervalos de la CIM, la CIM₅₀, y la CIM₉₀ para el Compuesto I frente a 110 aislados clínicos de *C. difficile*, la vancomicina y el metronidazol, en µg/ml.
 Tabla 8. Datos de las CIM sin procesar para el Compuesto I, la vancomicina (VAN) y el metronidazol (MTZ) frente a 110 aislados clínicos de *C. difficile*, en µg/ml.

Ejemplos

La invención se ilustrará adicionalmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitativos. Los ejemplos que no se relacionan con el ámbito de las reivindicaciones se proporcionan como referencia.

EJEMPLO 1

Actividad *in vitro* del Compuesto I frente a cepas de bacterias de laboratorio y clínicas.

65 La actividad del Compuesto I se probó frente a cepas de laboratorio de distintas especies de bacterias utilizando las directrices para el análisis de la susceptibilidad antimicrobiana del NCCLS. El Compuesto I demostró excelente actividad frente a *Clostridium* sp, *Micrococcus* sp. y actividad moderada frente a *Staphylococcus* sp. incluyendo

SARM y *Enterococcus* sp. incluyendo ERV (Tabla. 2).

Tabla 2. Actividad del Compuesto I frente a cepas de laboratorio procedentes de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC)

Bacterias gramnegativas	n	Intervalo	Bacterias grampositivas	n	Intervalo
<i>Acinetobacter</i> sp.	2	1 - >32	<i>Bacillus</i> sp.	2	1
<i>Bacteroides</i> sp.	5	>32	<i>Clostridium</i> sp.	4	≤ 0,015 - 0,0625
<i>Campylobacter</i> sp.	3	64 - >64	<i>Enterococcus</i> sp. (incl. ERV)	4	4
<i>Citrobacter</i> sp.	2	>64	<i>Lactobacillus</i> sp.	3	1 - >32
<i>Enterobacteriaceae</i> .	10	>32	<i>Micrococcus</i> sp.	4	≤ 0,125
<i>Fusobacterium</i> sp.	1	>32	Cocos grampositivos anaerobios	4	≤ 0,06 - 1
<i>Helicobacter</i> sp.	1	>32	<i>Staphylococcus</i> sp. (incl. SARM)	6	1 - 16
<i>Moraxella</i> sp.	2	1-2	<i>Streptococcus</i> sp.	5	16-32
<i>Neisseria</i> sp.	3	8-64			

5 El Compuesto I se probó adicionalmente frente a aislados clínicos anaerobios y frente a bacterias aerobias. Un panel de 207 aislados clínicos de *C. difficile* mostró ser muy sensible al Compuesto I. El compuesto también fue activo frente a cepas clínicas de *Staphylococcus* sp. y *Enterococcus* sp. Estos resultados demuestran el estrecho espectro antimicrobiano de este compuesto frente a determinados organismos grampositivos patógenos (Tabla 3 y 4).

10

Tabla 3. Actividad del Compuesto I frente a aislados clínicos

Bacterias	n	Intervalo	CIM ₅₀ (µg/ml)
<i>Clostridium difficile</i>	207	≤ 0,0009 - 0,0625	0,0019
<i>Bacteroides fragilis</i>	69	≥ 128	≥ 128
<i>Prevotella</i> sp.	35	16 - ≥128	≥ 128
<i>Eubacterium</i> sp.	26	8 - ≥128	32
<i>Lactobacillus</i> sp.	8	8 - 32	No realizado
<i>Propionibacterium</i> sp.	16	≤ 0,031 - ≥ 128	4
<i>Enterococcus</i> sp.	8	1 - 8	4
<i>Staphylococcus</i> sp.	10	1 - 8	2
<i>Streptococcus</i> sp.	10	8 - >64	16
<i>Enterobacteriaceae</i>	28	>64	>64
<i>Pseudomonas</i> sp.	15	>64	>64

Tabla 4. Actividad del Compuesto I y de la vancomicina y frente a 207 aislados clínicos de *C. difficile*

Fármaco	Intervalo	CIM ₅₀ (µg/ml)	CIM ₉₀ (µg/ml)
Compuesto I	≤ 0,0009 - 0,0625	0,002	0,008
Vancomicina	0,0156 - 0,5	0,5	0,5

15 En otro estudio, se probaron diversos aislados clínicos de especies de *Clostridium* y más de 300 aislados GI clínicos frente al Compuesto I. El Compuesto I fue muy activo frente a *C. difficile*, *C. perfringens* y *C. sordellii*, con la CIM₉₀ entre 0,062 y 0,25 µg/ml (Tabla 5 y 6). El Compuesto I también fue activo frente a *Staphylococcus* y *Enterococcus*, con la CIM₉₀ a 1 y 8 µg/ml, respectivamente.

20 **Tabla 5. Actividad del Compuesto I y de la vancomicina frente a aislados clínicos de especies de *Clostridium***

Bacterias	n	Compuesto I			Vancomicina		
		Intervalo (µg/ml)	CIM ₅₀ (µg/ml)	CIM ₉₀ (µg/ml)	Intervalo (µg/ml)	CIM ₅₀ (µg/ml)	CIM ₉₀ (µg/ml)
<i>C. bolteae</i>	6	1 - >1024	>1024	>1024	1 - 16	16	16
<i>C. clostridioforme</i>	5	2 - >1024	4	>1024	1 - 8	1	8

<i>C. difficile</i>	23	0,062 - 2	0,12	0,25	0,5 - 4	1	2
<i>C. glycolicum</i>	9	0,062 - 1	0,062	1	0,5 - 1	1	1
<i>C. innocuum</i>	9	32 - >1024	>1024	>1024	8 - 16	16	16
<i>C. paraputrificum</i>	10	0,062 - 64	8	32	1 - 2	2	2
<i>C. perfringens</i>	14	0,062	0,062	0,062	0,5 - 1	1	1
<i>C. ramosum</i>	10	16 - >1024	>1024	>1024	4-8	4	8
<i>C. sordellii</i>	5	0,062	0,062	0,062	1	1	1
Otras <i>Clostridium</i> sp.	11	0,06->1024	32	1024	1 - 64	1	16

Tabla 6. Actividad del Compuesto I y de la vancomicina frente a aislados gastrointestinales clínicos

Bacterias	n	OPT-80			Vancomicina		
		Intervalo (µg/ml)	CIM ₅₀ (µg/ml)	CIM ₉₀ (µg/ml)	Intervalo (µg/ml)	CIM ₅₀ (µg/ml)	CIM ₉₀ (µg/ml)
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i>	54	>128 – >1024	512	>1024	16-256	64	128
<i>Veillonella</i> sp.	10	16 - 128	32	128	128- >1024	512	512
Otros bacilos gramnegativos anaerobios	51	0,06->1024	1024	>1024	0,5 - >1024	512	>1024
Bacilos grampositivos que no forman esporas	64	0,06->1024	1	32	0,5 - >1024	128	>1024
Cocos grampositivos anaerobios	49	0,06 - 1024	0,5	2	0,5 - >1024	1	8
Grupo <i>Streptococcus milleri</i>	14	16-64	32	32	1	1	1
<i>Streptococcus</i> sp.	9	16 - 128	32	128	0,5-1	0,5	1
<i>Eschericia coli</i>	10	>256	>256	>256	256- >1024	512	>1024
<i>Enterobacter</i> sp.	20	>256	>256	>256	256- >1024	>1024	>1024
<i>Klebsiella</i> sp.	10	>256	>256	>256	>1024	>1024	>1024
<i>Proteus mirabilis</i>	10	>256	>256	>256	>1024	>1024	>1024
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	64 - >256	>256	>256	1024->1024	>1024	>1024
<i>Enterococcus</i> sp.	22	0,5 - 16	8	8	0,5 - 4	1	4
<i>Staphylococcus</i> sp.	19	0,25 - 2	0,5	1	1 - 4	2	4

5 EJEMPLO 2

Eficacia comparativa del Compuesto I, el metronidazol y la vancomicina en el modelo de hámster de *Clostridium difficile* asociada a diarrea.

- 10 Para evaluar la eficacia *in vivo* del Compuesto I en el tratamiento de la colitis asociada a *Clostridium difficile*, se probó el Compuesto I en un modelo de hámster de colitis inducida por clindamicina en comparación con vancomicina y con metronidazol. Los animales se trataron con dos dosis orales de clindamicina a 100 mg/kg. Tres días después de la segunda dosis de clindamicina se los inoculó con esporas de *C. difficile* toxigénica. Ocho horas después de la
- 15 infección los animales recibieron el Compuesto I, la vancomicina o el metronidazol oral durante 7 días. Se observó de forma diaria la presencia o ausencia de diarrea en los animales. Se realizaron necropsias en algunos animales que murieron durante el experimento, y se ensayaron los contenidos del ciego para la toxina A de *C. difficile*. Los hámsteres se controlaron durante 20 días y se registró la mortalidad acumulada durante este periodo (Fig. 1). Los tres antibióticos probados protegieron a los animales de la infección, la cual, en ausencia del tratamiento, fue de otro modo uniformemente fatal entre los días dos y seis posinfección. La DE₅₀ para el Compuesto I estuvo por debajo de
- 20 0,3 mg/kg. El tratamiento con el Compuesto I a concentraciones de 0,8 y 2,5 mg/kg fue tan eficaz como el tratamiento con la vancomicina (5 mg/kg) o el metronidazol (100 mg/kg).

EJEMPLO 3**Administración oral del Compuesto I a seres humanos.**

5 Se investigó en 16 sujetos voluntarios sanos la tolerabilidad y la farmacocinética del Compuesto I después de la administración de una única dosis. El experimento clínico fue un estudio de dosis única, doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo y de aumento escalonado de la dosis.

10 El Compuesto I se administró a los sujetos voluntarios por vía oral tras un desayuno matinal. Para la evaluación farmacocinética se determinaron las concentraciones del Compuesto I en plasma, orina y fecales.

15 Tras la administración oral, se detectó en sangre poco Compuesto I; las concentraciones estaban cerca del límite inferior de cuantificación (LIDC = 5 ng/ml). Solo un sujeto en el grupo de dosis de 450 mg tuvo concentraciones en plasma que eran detectables tan tarde como a las 8 horas. El nivel en plasma más elevado observado fue de 37,8 ng/ml (en la dosis más elevada, grupo de 450 mg).

20 La recuperación fecal del Compuesto I no modificó como una dosis porcentual del administrado fue aproximadamente del 20 % en los grupos de dosificación de 200 y 300 mg, con los valores medios para la correspondiente concentración fecal pico siendo de 157 y 248 µg/g, respectivamente.

EJEMPLO 4**Actividad *in vitro* del Compuesto I**

25 La eficacia *in vitro* del Compuesto I, el metronidazol y la vancomicina se evaluaron frente a 110 aislados clínicos de *C. difficile* genéticamente distintos, a través de dilución en agar. Los datos de las CIM se presentan en las Tablas 7 y 8.

30 Tabla 7. Valores de la medida geométrica, los intervalos de la CIM, la CIM₅₀ y la CIM₉₀ para el Compuesto I frente a 110 aislados clínicos de *C. difficile*, la vancomicina y el metronidazol, en µg/ml.

	Intervalo	Media Geométrica	CIM ₅₀	CIM ₉₀
Compuesto I	0,015-0,25	0,08	0,125	0,125
Metronidazol	0,025 - 0,5	0,15	0,125	0,25
Vancomicina	0,06 - 4	0,8	1	1

Tabla 8. Datos de las CIM sin procesar para el Compuesto I, la vancomicina (VAN) y el metronidazol (MTZ) frente a 110 aislados clínicos de *C. difficile*, en µg/ml.

ID del ORG	Compuesto I	MTZ	VAN	ID del ORG	Compuesto I	MTZ	VAN
A1 1535	0,125	0,25	1	CO1 4652	0,25	0,125	1
B1 832	0,06	0,125	1	CP1 5491	0,125	0,25	1
D1 1360	0,03	0,25	1	61 5930	0,03	0,25	1
E1 816	0,06	0,125	1	63 6029	0,25	0,25	0,06
F1 1015	0,125	0,125	1	64 5940	0,125	0,25	1
G1 1077	0,125	0,125	1	65 5967	0,06	0,25	0,5
I1 1389	0,125	0,125	1	66 6366	0,015	0,125	0,5
J1 5971	0,06	0,25	1	67 6367	0,125	0,25	1
J7 4224	0,03	0,125	1	68 6368	0,03	0,125	0,06
J9 4478	0,06	0,125	1	69 6370	0,25	0,25	0,5
K1 4305	0,125	0,25	0,5	70 6376	0,125	0,25	2
K14 5780	0,125	0,125	1	71 6379	0,125	0,25	1
L1 1423	0,125	0,125	0,5	72 6380	0,125	0,25	2
N1 471	0,125	0,125	0,5	73 6382	0,25	0,25	1
O1 1861	0,06	0,125	1	75 6388	0,125	0,125	0,5
R1 397	0,125	0,125	1	76 6389	0,125	0,25	0,5
R6 6015	0,015	0,25	2	77 6390	0,06	0,125	1

ES 2 608 046 T3

V1 1521	0,125	0,125	0,5	78 6392	0,015	0,03	0,5
W1 3931	0,125	0,5	1	80 6327	0,125	0,125	0,5
X1 1890	0,125	0,125	1	81 6328	0,125	0,125	0,5
Y1 5639	0,06	0,125	0,5	82 6329	0,06	0,03	0,5
Y2 1459	0,06	0,125	1	83 6330	0,06	0,125	0,5
Z1 3036	0,03	0,125	1	84 6331	0,125	0,25	0,5
AA2 4380	0,015	0,125	1	85 6332	0,06	0,125	1
AB2 1725	0,06	0,125	1	86 6333	0,03	0,125	0,5
AC1 1546	0,06	0,125	1	87 6334	0,125	0,125	0,5
AF1 1808	0,125	0,125	0,5	88 6335	0,125	0,25	0,5
AG1 3044	0,125	0,125	1	89 6336	0,25	0,5	1
AH1 3430	0,125	0,25	0,5	90 6338	0,125	0,125	1
AJ1 1557	0,06	0,125	1	91 6339	0,125	0,125	1
AL1 1753	0,06	0,125	0,5	93 6341	0,125	0,125	1
AN1 464	0,125	0,125	0,5	94 6343	0,015	0,06	0,5
AO1 287	0,125	0,125	1	95 6347	0,125	0,125	1
AS1 4099	0,125	0,125	1	96 6348	0,06	0,125	0,5
AT1 1216	0,125	0,125	1	97 6349	0,25	0,125	1
AV1 941	0,25	0,125	0,5	98 6350	0,125	0,5	1
CJ1 893	0,125	0,025	1	101 6354	0,015	0,06	1
AW1 4501	0,125	0,125	1	102 6355	0,016	0,125	1
BE1 4307	0,125	0,25	1	103 6068	0,06	0,125	1
BH1 4506	0,06	0,06	0,5	104 6060	0,03	0,25	1
BI1 1675	0,125	0,125	1	105 6071	0,03	0,125	0,5
BK1 4291	0,125	0,125	0,5	106 6078	0,03	0,25	0,5
BL1 716	0,125	0,125	1	107 6079	0,06	0,125	0,5
BM1 1453	0,06	0,125	1	109 6274	0,015	0,125	1
BN1 1322	0,125	0,25	1	111 6279	0,03	0,125	1
BR1 1321	0,06	0,125	1	112 6280	0,06	0,125	0,5
BT1 706	0,06	0,125	1	113 6304	0,06	0,125	1
BV1 1183	0,125	0,25	1	114 386	0,06	0,125	4
BW1 3130	0,125	0,125	1	115 5985	0,015	0,25	2
BX1 4271	0,125	0,25	1	116 5702	0,06	0,125	1
CN1 667	0,25	0,25	1	117 6026	0,06	0,125	2
CB1 1584	0,25	0,125	1	120 6057	0,03	0,25	1
CF1 5922	0,125	0,125	1	121 6072	0,06	0,25	0,5
CG1 1566	0,125	0,125	1	122 6111	0,25	0,25	0,5
CL1 3851	0,25	0,125	1	100 6353	0,125	0,25	1

Lo siguiente también está divulgado en el presente documento:

- 5 1. Un método para el tratamiento una enfermedad asociada al uso de antibióticos o de quimioterapias para el cáncer o de terapias antiviricas, en un paciente que lo necesite, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente el Compuesto I en una cantidad y durante un tiempo eficaz para tratar dicha enfermedad.
- 10 2. El método del párrafo 1, en el que dicha enfermedad está provocada por la presencia de una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *C. difficile*, *C. perfringens*, especies *Staphylococcus* incluyendo SARM y *Enterococcus* incluyendo ERV.

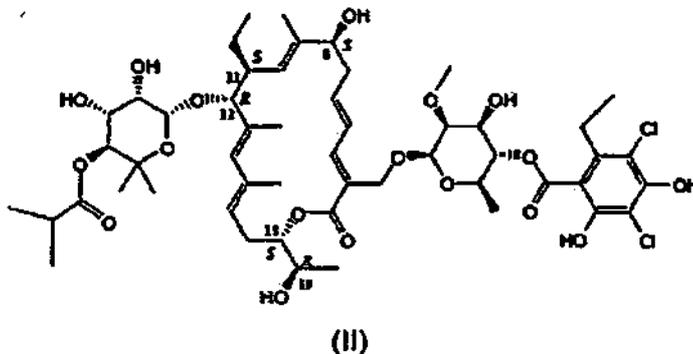
3. El método del párrafo 1, en el que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en diarrea asociada a antibióticos, colitis, colitis pseudomembranosa, infecciones de la circulación sanguínea y autismo.
- 5 4. El método del párrafo 1, en el que dicho Compuesto I se administra en una cantidad entre 25 mg y 1 g.
5. El método del párrafo 4, en el que dicho Compuesto I se administra en una cantidad entre 100 mg y 400 mg una vez o dos veces al día.
- 10 6. El método del párrafo 1, en el que dicho Compuesto I se administra de una a cuatro veces al día durante tres a quince días.
7. El método del párrafo 1, en el que dicho Compuesto I se administra por vía oral.
- 15 8. Un método para el tratamiento o prevención del inicio de una afección asociada a antibióticos en un paciente que lo necesite, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente el Compuesto I en una cantidad y durante un tiempo suficiente para inhibir el inicio de dicha afección asociada a antibióticos.
- 20 9. El método del párrafo 8, en el que dicha afección asociada a antibióticos está provocada por la presencia de una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *C. difficile*, *C. perfringens*, especies de *Staphylococcus* incluyendo SARM y *Enterococcus* incluyendo ERV.
10. El método del párrafo 8, en el que dicha afección asociada a antibióticos se selecciona del grupo que consiste en diarrea asociada a antibióticos, colitis y colitis pseudomembranosa.
- 25 11. El método del párrafo 8, en el que dicho Compuesto I se administra en una cantidad entre 25 mg y 1 g.
12. El método del párrafo 11, en el que dicho Compuesto I se administra en una cantidad entre 100 mg y 400 mg una o dos veces al día.
- 30 13. El método del párrafo 8, en el que dicho Compuesto I se administra de una a cuatro veces al día durante tres a quince días.
14. El método del párrafo 8, en el que dicho Compuesto I se administra por vía oral.
- 35 15. Un método para el tratamiento o prevención de la reaparición de una afección asociada a antibióticos seleccionada del grupo que consiste en diarrea asociada a antibióticos, colitis, colitis pseudomembranosa, infecciones de la circulación sanguínea y autismo, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente el Compuesto I en una cantidad y durante una duración eficaces para inhibir la reaparición de dicha afección asociada a antibióticos.
- 40 16. El método del párrafo 15, en el que dicha afección es diarrea asociada a antibióticos, colitis o colitis pseudomembranosa.
- 45 17. El método del párrafo 16, en el que dicho paciente se ha tratado con vancomicina o metronidazol dentro de los sesenta días de dicha reaparición.
18. El método del párrafo 16, en el que dicho Compuesto I se administra en una cantidad entre 25 mg y 1 g.
- 50 19. El método del párrafo 18, en el que dicho Compuesto I se administra en una cantidad entre 100 mg y 400 mg una o dos veces al día.
20. El método del párrafo 16, en el que dicho Compuesto I se administra de una a cuatro veces al día durante tres a quince días.
- 55 21. El método del párrafo 16, en el que dicho Compuesto I se administra por vía oral.
22. El método del párrafo 15, en el que dicha afección asociada a antibióticos es una infección de la circulación sanguínea.
- 60 23. El método del párrafo 22, en el que dicho Compuesto I se administra en una cantidad entre 25 mg y 1 g.
24. El método del párrafo 23, en el que dicho Compuesto I se administra en una cantidad entre 200 mg y 800 mg una o dos veces al día.
- 65 25. El método del párrafo 22, en el que dicho Compuesto I se administra de una a cuatro veces al día durante tres a quince días.

26. El método del párrafo 15, en el que dicha afección es el autismo.
27. El método del párrafo 26, en el que dicho Compuesto I se administra en una cantidad entre 25 mg y 1 g.
- 5 28. El método del párrafo 27, en el que dicho Compuesto I se administra en una cantidad entre 50 mg y 400 mg una o dos veces al día.
29. El método del párrafo 26, en el que dicho Compuesto I se administra de una a cuatro veces al día durante tres a quince días.
- 10 30. El método del párrafo 26, en el que dicho Compuesto I se administra por vía oral.
31. Una terapia de combinación que comprende (i) el Compuesto I, (ii) un segundo compuesto que es útil para el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas al uso de antibióticos o de quimioterapias para el cáncer o de terapias antiviricas, y (iii) instrucciones para la administración de dicho Compuesto I y de dicho segundo compuesto a un paciente diagnosticado como que tiene una enfermedad asociada al uso de antibióticos o de quimioterapias para el cáncer o terapias antiviricas.
- 15 32. El método del párrafo 31, en el que la enfermedad es diarrea asociada a antibióticos o colitis pseudomembranosa o infecciones de la circulación sanguínea o autismo.
- 20 33. El método del párrafo 31, en el que la infección bacteriana es una infección por *C. difficile*, *C. perfringens*, especies de *Staphylococcus* incluyendo SARM o de *Enterococcus* incluyendo ERV.
- 25 34. El método del párrafo 31, en el que el paciente puede también recibir una bioterapia (por ejemplo, (*Saccharomyces boulardii*) o yogur oral (por ejemplo, preparaciones de *Lactobacillus*) o *Lactobacillus* GG, o una inmunoterapia (por ejemplo, inmunoglobulina humana, vacuna del toxoide de *C. difficile*) o un segundo antibiótico (por ejemplo, vancomicina, bacitracina o metronidazol).
- 30 35. El método del párrafo 31, en el que el Compuesto I puede coformularse con cualquiera de los anteriores, o puede administrarse de forma separada.
36. El método del párrafo 31, en el que dicho Compuesto I se administra en una cantidad de entre 25 mg y 1 g.
- 35 37. El método del párrafo 36, en el que dicho Compuesto I se administra en una cantidad entre 200 mg y 800 mg una o dos veces al día.
38. El método del párrafo 31, en el que dicho Compuesto I se administra de una a cuatro veces al día durante tres a quince días.
- 40 39. El método del párrafo 31, en el que dicho Compuesto I se administra por vía oral.
40. Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad provocada por una infección bacteriana del colon, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz del Compuesto I en una formulación farmacéutica que mantiene la integridad de la formulación durante el pasaje a través del tracto gastrointestinal y permite la liberación de dicho Compuesto I en el colon u otra porción del tracto gastrointestinal.
- 45 41. El método del párrafo 40, en el que la infección bacteriana es una *C. difficile*, *C. perfringens*, de especies de *Staphylococcus* incluyendo SARM o *Enterococcus* incluyendo ERV.
42. El método del párrafo 40, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en diarrea asociada a antibióticos, colitis pseudomembranosa, infecciones de la circulación sanguínea y autismo.
- 55 43. El método del párrafo 40, en el que dicho Compuesto I está encapsulado en un recubrimiento entérico.
44. El método del párrafo 40, en el que dicho Compuesto I se administra en una cantidad de entre 25 mg y 1 g.
45. El método del párrafo 44, en el que dicho Compuesto I se administra en una cantidad de entre 50 mg y 800 mg una o dos veces al día.
- 60 46. El método del párrafo 40, en el que dicho Compuesto I se administra de una a cuatro veces al día durante tres a quince días.
- 65 47. El método del párrafo 40, en el que dicho Compuesto I se administra por vía oral.

48. Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad provocada por una infección bacteriana de la piel, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz del Compuesto I en una formulación farmacéutica que mantenga la integridad de la formulación para la aplicación tópica.
- 5 49. El método del párrafo 48, en el que la infección bacteriana es una especie de *Staphylococcus* incluyendo SARM o *Enterococcus* incluyendo ERV.
50. El método del párrafo 48, en el que la enfermedad es infección de la piel o de tejidos blandos.
- 10 51. El método del párrafo 48, en el que dicho Compuesto I se formula como una solución o una crema para la aplicación tópica.
52. El método del párrafo 48, en el que dicho Compuesto I se administra entre una a cuatro veces al día.
- 15 53. El método del párrafo 48, en el que dicho Compuesto I se administra por vía tópica.
54. Un método para el tratamiento o la prevención de la infección de seres no humanos por *Clostridium* spp., incluyendo, pero sin limitación, *C. difficile*, *C. perfringens*, *C. botulinum*, *C. septicum*, *C. sordelli*, *C. cadaveris*, *C. paraputrificum*, *C. spiroforme* y *C. butyricum*, o por especies de *Enterococcus*, cuando los seres no humanos son animales domésticos que incluyen, pero sin limitación, caballos y otros equinos, perros y gatos.
- 20 55. El método del párrafo 56, en el que dicha enfermedad está provocada por la presencia de una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *C. difficile*, *C. perfringens*, especies de *Staphylococcus* o *Enterococcus* incluyendo enterococos resistentes a la vancomicina (ERV).
- 25 56. El método del párrafo 54, en el que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en diarrea asociada a antibióticos y colitis.
- 30 57. El método del párrafo 54, en el que dicho Compuesto I puede contener menos del 80 % de Tiacumicina B.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (II):



5

para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad en un paciente, provocada por la presencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en donde (a) la enfermedad está asociada al uso de antibióticos o (b) la enfermedad está asociada al uso de quimioterapia o (c) la enfermedad está asociada al uso de terapia antivírica.

10

2. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente es un mamífero.

3. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente es un ser humano.

15

4. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 (a), en donde la enfermedad es diarrea asociada a antibióticos.

5. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la enfermedad es colitis.

20

6. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la enfermedad es colitis pseudomembranosa.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto es para la administración en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1 g.

25

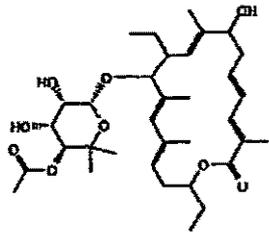
8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto es para la administración en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg una o dos veces al día.

30

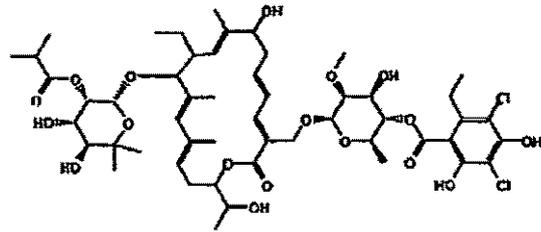
9. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto es para la administración de una a cuatro veces al día.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el uso comprende el 80-100 %, con respecto a la sustancia antibiótica completa, del compuesto y las porciones restantes consisten en tiacumicinas A y C-F que tienen las siguientes fórmulas:

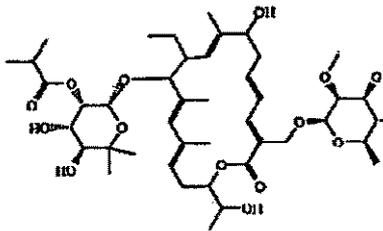
35



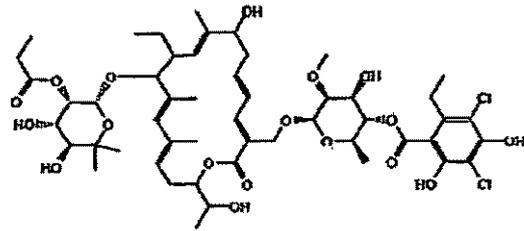
Tiacumicina A



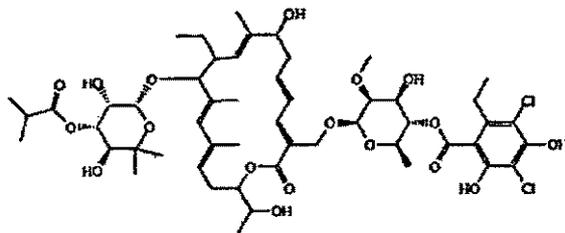
Tiacumicina C



Tiacumicina D



Tiacumicina E



Tiacumicina F

11. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el compuesto es para la administración al paciente por vía oral.
- 5 12. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el compuesto es para la administración de una a cuatro veces al día durante tres a quince días.
- 10 13. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el compuesto es una preparación que comprende el 90 % o el 100 %, con respecto a la sustancia antibiótica completa, del compuesto.

