

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 008**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 35/66 (2015.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2010 PCT/IB2010/002377**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2011 WO11036539**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2010 E 10818479 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2480255**

54 Título: **Terapia para infecciones entéricas crónicas**

30 Prioridad:

23.09.2009 US 245277 P

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

20.03.2018

73 Titular/es:

**BORODY, THOMAS JULIUS (100.0%)
144 Great North Road
Five Dock, NSW 2046, AU**

72 Inventor/es:

BORODY, THOMAS JULIUS

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 660 008 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

Terapia para infecciones entéricas crónicas

5 CAMPO DE LA INVENCION

Terapia no antibiótica para infecciones entéricas.

10 Antecedentes de la invención

10 El tracto gastrointestinal ("GI") resulta infectado con frecuencia por diversos patógenos. Algunos infectan
transitoriamente la flora y mucosa intestinales y son eliminados por bacterias endógenas u otros mecanismos
inmunológicos (por ejemplo la resistencia a la colonización). Entre dichas infecciones se incluyen diversas cepas de
15 *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* y otros enterovirus diversos. Sin embargo, existen otras infecciones entéricas
que son capaces de infectar el tracto gastrointestinal crónicamente y que resultan en síntomas y pronósticos de
leves a devastadores. Algunos ejemplos de estos patógenos son *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*,
Bacillus cereus, *Clostridium botulinum*, *Clostridium tetani*, *Clostridium welchii*, *Clostridium sordelli* y diversas cepas de
E. coli. Todavía otros patógenos entéricos conducen a infecciones agudas, que pueden resultar devastadoras. Entre
estos patógenos se encuentran *Vibrio cholera*, *Campylobacter jejuni* y *Salmonella typhi*.

20 Las infecciones clostridiales del tracto gastrointestinal, por ejemplo, pueden resultar en un grupo de presentaciones
fenotípicas clínicas. Por ejemplo, *Clostridium botulinum* puede resultar en varias presentaciones clínicas, incluyendo
el botulismo fatal debido a la ingestión de alimentos contaminados, mediante la infección de heridas y clásicamente
25 en el botulismo infantil, mediante la colonización de la flora infantil inmadura, entre las 3 semanas y 11 meses
después del nacimiento, por *C. botulinum*, con la posterior producción de toxinas y su entrada en la sangre, con
consecuencias devastadoras [S. Arnon, J. Infectious Diseases 154:201, 1986]. De manera similar, el síndrome de
muerte súbita del lactante (MSL) podría estar mediado por *C. botulinum* o un patógeno estrechamente relacionado,
con su entrada en el tracto gastrointestinal del bebé, precipitando la parada cardiorrespiratoria durante el sueño [S.
Arnon *et al.*, Lancet, 17 de junio de 1978, 1273-76; Peterson *et al.*, Rev. Infect. Dis. 1:630, 1979].

30 Otro ejemplo de estos patógenos entéricos y sus infecciones es *Clostridium tetani*, que está asociado generalmente
al tétano neuronal clásico. Sin embargo, se acumula la evidencia de que determinadas cepas de *Clostridium tetani*
que entran en el tracto gastrointestinal del niño pequeño, por ejemplo tras la utilización de un antibiótico, pueden
35 producir de manera crónica neurotoxinas que son capaces de alcanzar el sistema nervioso central retrógradamente
por el nervio vago o a través de la circulación y que resultan en una condición clínica denominada 'espectro autista'
[E. Bolte, Medical Hypotheses S1, 133-144, 1998]. Esta condición incluye el autismo, el síndrome de Asperger y el
síndrome de Rhett, además del TDA y TDAH.

40 *Clostridium perfringens* es todavía otro ejemplo de estos patógenos entéricos. Puede ser responsable de
condiciones agudas y en ocasiones devastadoras de tipo infección gastrointestinal con predominancia de diarrea. En
efecto, muchos pacientes con "síndrome del intestino irritable con predominancia de diarrea" [SII-D] de hecho
pueden encontrarse infectados crónicamente por cepas de *Clostridium perfringens*.

45 Tal vez la infección gastrointestinal más importante actualmente a nivel clínico es la infección por *Clostridium difficile*
(ICD). La ICD está causada por un bacilo anaeróbico esporulante gram-positivo que presenta una espora terminal.

50 La ICD ha producido una epidemia en Norteamérica con incidencia, gravedad de la enfermedad y dificultad de
tratamiento en rápido crecimiento. Es la infección intrahospitalaria más común y podría afectar hasta a 3.000.000
pacientes en los Estados Unidos [McFarland *et al.*, New Eng. J. Med. 320:204-10, 1989; Johnson *et al.*, Lancet
336:97-100, 1990].

55 La utilización a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones y el tratamiento de diversas condiciones con
antibióticos, y en particular con clindamicina y fluoroquinolonas, aparentemente predispone a los pacientes al
desarrollo de infecciones por *Clostridium difficile*.

60 La ICD puede resultar en la colonización asintomática o cólicos leves, o puede progresar a diarrea aguda grave,
colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, perforación, septicemia y muerte. La epidemia reciente de la cepa
NAP 1/027 de *Clostridium difficile* ha resultado en un marcado incremento de la morbilidad y mortalidad en
Norteamérica y Europa. Dicha cepa ha provoca una enfermedad clínicamente severa con una producción
notablemente incrementada de toxina A y toxina B, así como la producción de una tercera toxina, la toxina binaria, y
65 ha resultado ser más resistente a los antibióticos. Entre otras cepas importantes de ICD se incluyen las cepas
epidémicas 017 y 014. La epidemia de ICD ha alcanzado nuevos niveles: aproximadamente 300 de un total
estimado de 7.178 pacientes presentes un día cualquiera en los hospitales estadounidenses, es esperable que
mueran como resultado de una infección. [W. Jarvis *et al.* Am. J. Infection Control 37:263-270, 2008]. Por lo tanto,
existe una urgente necesidad de desarrollo de terapias capaces de salvar vidas y preventivas, preferentemente no

basadas en antibióticos, que son la causa subyacente más común de ICD y muchas otras infecciones entéricas, para la ICD y otras enfermedades relacionadas con patógenos entéricos en animales, incluyendo seres humanos.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un anticuerpo o mezcla de anticuerpos dirigidos contra un patógeno entérico o grupo de dichos patógenos y a un probiótico o mezcla de probióticos dirigido contra por lo menos algunos de dichos patógenos o grupos de los mismos para la utilización en el tratamiento de infecciones crónicas por patógenos entéricos en animales que sufren de dichas infecciones o que manifiestan enfermedades o condiciones consistentes con dichas infecciones, donde el componente anticuerpo y el componente probiótico no están en contacto funcional hasta que el componente anticuerpo se ha unido sustancialmente al patógeno o patógenos en el animal.

10 La presente exposición se refiere a composiciones y métodos para el tratamiento de infecciones por patógenos entéricos en animales, incluyendo seres humanos, que sufren de dichas infecciones o condiciones consistentes con dichas infecciones.

15 En otra realización, la presente exposición se refiere a composiciones y métodos para prevenir, o por lo menos reducir, la probabilidad de infecciones por patógenos entéricos en animales, incluyendo seres humanos, que presentan un riesgo de dichas infecciones.

20 La presente exposición en otra realización se refiere a métodos que comprenden la administración en serie o por separado de anticuerpos dirigidos contra patógenos entéricos, en animales, incluyendo seres humanos, que sufren de infecciones relacionadas con dichos patógenos o que muestran enfermedades o condiciones consistentes con dichas infecciones, o en riesgo de desarrollar dichas infecciones, seguido de la administración en dichos sujetos de probióticos dirigidos contra por lo menos algunos de dichos patógenos. Dichos métodos tratan, previenen o reducen las infecciones agudas y crónicas y las infestaciones del tracto gastrointestinal en seres humanos y otros animales por patógenos entéricos.

25 En otra realización, la presente exposición se refiere a composiciones que permiten la administración en serie o por separado en animales, incluyendo seres humanos, que sufren de infecciones causadas por patógenos entéricos o que muestran enfermedades o condiciones consistentes con dichas infecciones, o en riesgo de desarrollar dichas infecciones, de anticuerpos dirigidos contra patógenos entéricos y seguidamente la administración de probióticos dirigidos contra los mismos patógenos.

30 En otra realización, la presente exposición se refiere a métodos de preparación de las composiciones y a la utilización de los métodos de la presente exposición.

35 En otra realización, la presente exposición se refiere a métodos y composiciones para tratar, prevenir o reducir condiciones clínicas o enfermedades que podrían estar relacionadas con infecciones por patógenos entéricos pero de las que se desconocen los patógenos causativos, por ejemplo, el síndrome del intestino irritable (SII) o la diarrea del viajero. A pesar de la ausencia de patógenos identificables en dichas infecciones, los métodos y composiciones de la presente exposición todavía presentan un efecto positivo sobre las diversas infecciones por patógenos entéricos que producen estas enfermedades.

40 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

45 La presente invención se refiere a un anticuerpo o mezcla de anticuerpos dirigidos contra un patógeno entérico o grupo de dichos patógenos y a un probiótico o mezcla de probióticos dirigido contra por lo menos algunos de dichos patógenos o grupos de los mismos para la utilización en el tratamiento de infecciones crónicas por patógenos entéricos en animales que sufren de dichas infecciones o que manifiestan enfermedades o condiciones consistentes con dichas infecciones, donde el componente anticuerpo y el componente probiótico no están en contacto funcional hasta que el componente anticuerpo se ha unido sustancialmente al patógeno o patógenos en el animal.

50 En la presente memoria se dan a conocer métodos y composiciones para el tratamiento y profilaxis de infecciones, enfermedades y condiciones por patógenos entéricos en animales, incluyendo seres humanos.

55 Los métodos de la presente exposición comprenden la etapa de administrar, en serie o por separado, (1) anticuerpos dirigidos contra un patógeno o grupo de patógenos que están relacionados con infecciones entéricas y (2) probióticos dirigidos contra por lo menos algunos de dichos patógenos o grupo de patógenos en seres humanos u otros animales que sufren de infecciones por los patógenos o que manifiestan enfermedades o condiciones consistentes con dichas infecciones o en riesgo de desarrollar dichas infecciones.

60 Las composiciones de la presente exposición comprenden anticuerpos dirigidos contra un patógeno o grupo de patógenos que están relacionados con infecciones entéricas y probióticos dirigidos contra por lo menos algunos de dichos patógenos. Las composiciones de la presente exposición se formulan o administran de manera que eviten

que los anticuerpos y los probióticos entren en contacto funcional mutuo antes de que los anticuerpos se hayan unido sustancialmente al patógeno o patógenos en el ser humano u otro animal.

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "patógenos entéricos" o patógenos que "están relacionados o que son consistentes con infecciones entéricas" se refiere a organismos capaces de causar una infección en el tracto gastrointestinal de un animal, incluyendo un ser humano.

10 Entre los ejemplos de organismos patogénicos entéricos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, *Aeromonas hydrophilia*, *Bacillus cereus*, *Vibrio parahemolyticus*, *Vibrio cholerae* 01, *Vibrio cholera* non-01, *Vibrio vulnificus*, *Salmonella enterica*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella choleraesuis*, *Salmonella typhimurium*, *Clostridium difficile*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* (- diversas subclases), *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter lari*, *Campylobacter fetus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Plesiomonas shigelloides*, *Listeria monocytogenes*, virus entéricos, por ejemplo rotavirus, virus tipo Norwalk, adenovirus entéricos, coronavirus y todos los demás enterovirus no cubiertos y parásitos y hongos entéricos, por ejemplo *Cryptosporidium* y *Cyclospora*, micobacterias luminales y de los tejidos, tales como *Mycobacterium avium avium*, *Mycobacterium avium paratuberculosis*, *Mycobacterium avium silvaticum* y otros componentes del complejo *Mycobacterium avium* complex, *Helicobacter pylori*, *Giardia lamblia* y otros parásitos, incluyendo *Dientamoeba fragilis*, *Blastocystis hominis* y *Entamoeba histolytica*.

20 Entre las enfermedades e infecciones, aunque sin limitación, que están relacionados o consistentes con los patógenos entéricos se encuentran el síndrome del intestino irritable en sus diversas formas (diarrea, dolor, estreñimiento, predominante o mezclas de los mismos), distensión, proliferación bacteriana en el intestino delgado, enfermedad diverticular, incluyendo diverticulitis, colitis (ulcerosa, de Crohn, linfocítica, microscópica, pseudomembranosa indeterminada, proctitis o colitis post-infecciosa) entre otras, así como enfermedad de Crohn, ileítis idiopática, estreñimiento, flatulencia y halitosis, condiciones de dismotilidad, incluyendo la gastroparesis, enfermedad por reflujo, pseudo-obstrucción, distensión y diarrea del viajero, así como estreñimiento en la enfermedad de Parkinson.

30 Tal como se indica en la presente memoria, la presente exposición en una realización comprende una composición farmacéutica que comprende anticuerpos dirigidos contra un patógeno entérico o grupo de patógenos entéricos y un probiótico o grupo de probióticos que, de manera similar, están dirigidos contra por lo menos algunos de dichos patógenos. Tal como se utiliza en la presente memoria, la composición puede presentar los dos componentes: el componente anticuerpo y el componente probiótico, juntos en una unidad de administración. En la presente realización, los dos componentes están funcionalmente separados en la unidad de administración (por ejemplo mediante el recubrimiento de cápsulas o la microencapsulación). Por ejemplo, el componente probiótico puede encapsularse de manera que se administre en el ser humano u otro animal más lentamente o después del componente anticuerpo de la composición. Alternativamente, el componente anticuerpo comprende el exterior o capa externa de una cápsula u otra unidad de administración o se utiliza para recubrir una cápsula y el componente probiótico comprende la parte interna de la cápsula. En cualquier alternativa, el componente probiótico se administra en el ser humano u otro animal después de que el componente anticuerpo se haya unido sustancialmente al patógeno o patógenos.

45 Una composición tal como se utiliza en la presente memoria también puede presentar el componente anticuerpo y el componente probiótico en sistemas o unidades de administración separadas. Por ejemplo, dos cápsulas, sobres, tabletas, gránulos o píldoras separados. Nuevamente, el propósito es administrar el componente probiótico después de que el componente anticuerpo se haya unido sustancialmente al patógeno o patógenos.

50 Las composiciones de la presente exposición pueden comprender además supositorios o enemas, o pueden prepararse en forma de suspensiones para la infusión transendoscópica o transcolonoscópica en el duodeno, íleon terminal o mediante un tubo entérico en el yeyuno. Por ejemplo, en pacientes en los que se requiera el acceso al tracto GI en situaciones de cuidados intensivos. La composición puede administrarse además en combinación con bebidas o alimentos para la ingestión en serie, por ejemplo la ingestión matutina del componente anticuerpo seguido, preferentemente 4 a 12 h después, por el componente probiótico de la composición.

55 El componente probiótico de la composición de la presente exposición es un microorganismo seleccionado de entre, por ejemplo, el grupo que consiste en lactobacilos, bifidobacterias, *E. coli*, eubacterias, especies de *Saccharomyces*, enterococos, *Bacteroides* o clostridios no patogénicos, por ejemplo *Clostridium butyricum* y *C. difficile* no patológico.

60 Tal como apreciará el experto en la materia, en las composiciones de la presente exposición también pueden utilizarse otros probióticos adecuados que son conocidos de la técnica.

65 Tal como se utiliza en la presente exposición, el componente probiótico es un organismo probiótico o grupo de organismos probióticos que están dirigidos al patógeno o grupo de patógenos que es la diana o el riesgo de infección del cual se pretende reducir o prevenir. Tal como se utiliza en la presente memoria, uno o más probióticos dirigidos a un patógeno entérico o grupo de dichos patógenos son aquellos probióticos que son capaces en cultivo

de erradicar o suprimir el crecimiento del patógeno o patógenos diana. De esta manera, los probióticos de las composiciones de la presente exposición preferentemente se seleccionan mediante el cocultivo de los patógenos entéricos con un probiótico o grupo de ellos y la selección de los probióticos o grupo que inhiben o suprimen el crecimiento de por lo menos algunos de los patógenos.

5 El componente anticuerpo de la composición de la presente exposición puede ser anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, dAb y fragmentos de región determinante de complementariedad (RDC), anticuerpos de cadena sencilla (scFv), anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados o humanos, diacuerpos y polipéptidos que contienen por lo menos una porción de una inmunoglobulina que resulta suficiente para conferir unión específica a antígenos. Preferentemente, son anticuerpos policlonales derivados de huevos, incluyendo yema y albúmina de huevo, de aves de corral inmunizadas con por lo menos un antígeno derivado de por lo menos un patógeno entérico. En el caso de que los anticuerpos sean anticuerpos monoclonales, preferentemente son además mezclas de anticuerpos monoclonales o mezclas de anticuerpos monoclonales y anticuerpos policlonales.

15 Los anticuerpos de las composiciones de la presente exposición se dirigen contra antígenos de los patógenos entéricos que son diana. Los antígenos pueden comprender organismos completos, esporas, fimbrias, cápsulas de pili, glicocálix, enzimas secretados, por ejemplo colagenasa, hialuronidasa, coagulasa, proteasa, inmunoglobulina, proteínas aisladas a partir de membranas celulares, fracción de lipopolisacáridos, así como partículas víricas atenuadas, toxinas, proteínas víricas y proteínas de superficie celular, así como fragmentos y mezclas de los mismos. Preferentemente se utilizan mezclas.

20 Por ejemplo, resulta particularmente preferente utilizar como antígeno, múltiples cepas del patógeno o patógenos a modo de diana, o fragmentos o productos de dichas cepas. En una realización, por ejemplo, se utilizan las cepas 027, 017 y 014 de ICD y fragmentos y toxinas producidas por dichas cepas.

30 Los componentes anticuerpo de las composiciones de la presente exposición se producen preferentemente mediante la inmunización de un huésped, preferentemente ave de corral y más preferentemente pollos, con una diversa colección de antígenos o inmunógenos o un grupo de antígenos o inmunógenos derivados de un grupo de patógenos. Sin embargo, pueden utilizarse otros huéspedes conocidos de la técnica para la producción de anticuerpos, incluyendo ovejas, caballos y vacas. Preferentemente se utilizan anticuerpos policlonales IgY en los métodos de las composiciones de la presente exposición.

35 Un enfoque alternativo de generación de anticuerpos es la producción de anticuerpos monoclonales. Sin embargo, nuevamente resulta preferente utilizar mezclas diversas de anticuerpos monoclonales en los métodos y composiciones de la presente exposición. Por ejemplo, durante el tratamiento de la ICD, se utiliza una mezcla de anticuerpos monoclonales dirigidos contra la toxina A, la toxina B o la toxina binaria, o preferentemente la totalidad de ellos. En las realizaciones más preferentes de una composición para el tratamiento de la ICD, el componente anticuerpo contendría una multiplicidad de anticuerpos monoclonales, seleccionados de entre grupos de anticuerpos dirigidos contra la toxina A, la toxina B, la toxina binaria y toxinas del sobrenadante todavía no identificadas pero que pueden utilizarse para la inmunización a partir del sobrenadante, formas vegetativas de la bacteria, fimbrias, glicocálix, pili, esporas, cápsulas, enzimas secretados, por ejemplo colagenasa, hialuronidasa, coagulasa e inmunoglobulina A proteasa, proteínas y lípidos aislados a partir de las membranas celulares y la fracción lipopolisacárida, esporas y fracciones de esporas.

45 Pueden utilizarse anticuerpos monoclonales solos (individualmente) o preferentemente en combinaciones (mezclas) y solos o con anticuerpos policlonales.

50 En una realización preferente, al utilizar anticuerpos generados en pollos, el producto huevo, yema de huevo sola o el contenido completo del huevo, puede utilizarse para producir un polvo de anticuerpos para la administración después de, por ejemplo, la liofilización o el secado mediante pulverización. Resulta preferente el huevo completo frente a la yema sola debido a la mayor cantidad de IgY disponible y la presencia de albúmina como vehículo "de soporte" para estimular la unión de anticuerpo-antígeno dentro del tracto GI durante la administración.

55 La cantidad de componente anticuerpo y de componente probiótico y los demás parámetros de tratamiento de las composiciones de la presente exposición y en los métodos de la presente exposición son fácilmente determinados por el experto en la materia tras la consideración del paciente, su historia, la infección o la condición bajo tratamiento y el efecto de los diversos tratamientos.

60 Los métodos y composiciones de la presente exposición pueden incluir además etapas o componentes adicionales.

65 Por ejemplo, en una realización, el ser humano u otro animal es pretratado con antibióticos dirigidos contra los patógenos entéricos a fin de reducir la carga infecciosa o el número de patógenos en el tracto entérico. Por ejemplo, en la situación en que el paciente es infectado por *Clostridium difficile*, el pretratamiento con agentes anticlostridiales, incluyendo metronidazol, vancomicina, rifampicina, rifaximina, nitazoxánido o rifabutina, utilizado

individualmente o en combinaciones, durante como mínimo un día y hasta 3 meses, reduce la carga de bacterias y esporas.

5 En una realización adicional de la presente exposición, la eficacia de los métodos y composiciones puede potenciarse mediante la reducción del ácido en el estómago durante la ingestión de anticuerpos a fin de evitar el daño por ácido de la proteína del anticuerpo [desnaturalización]. Lo anterior puede conseguirse utilizando antagonistas de receptor H2, aunque más preferentemente se utilizan inhibidores de la bomba de protones - IBP (por ejemplo, omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol y otros IBP) administrados antes de la ingestión de las medicaciones. Idealmente, los IBP deben administrarse por lo menos 2-4 horas antes, y en algunas 10 situaciones, podría combinarse un IBP con un ARH2 para maximizar la supresión del ácido. Lo anterior permitirá el paso tanto del componente probiótico y especialmente el componente anticuerpo de las composiciones de la presente exposición por el espacio gástrico sin provocar la precipitación de las grandes proteínas que constituyen los anticuerpos.

15 En algunas realizaciones de la presente exposición, algunas especies aparte de la especie humana, se benefician de los métodos y composiciones de la presente exposición. En particular, por ejemplo, los perros que desarrollan diarrea crónica por *Clostridium perfringens* y otras condiciones de diarrea similar causadas por patógenos específicos y no específicos pueden tratarse de acuerdo con la presente exposición.

20 En la realización profiláctica de la presente exposición, las composiciones de la presente exposición se administran con frecuencia a dosis más bajas que en la situación de infección activa, en seres humanos y otros animales en riesgo de infecciones por patógenos entéricos.

Ejemplos

25 Ejemplo 1

Una mujer de 48 años con infecciones de orina antiguas y recurrentes tratadas con antibióticos desarrolla diarrea crónica. Tras varios análisis de heces, se detecta *Clostridium difficile* toxigénica en las heces. Es una cepa no epidémica aunque, sin embargo, causa diarrea crónica que se produce entre 10 y 15 veces al día, provocando 30 ocasionalmente incontinencia.

El paciente había sido tratado inicialmente con 20 mg/d de preparación inmune a *C. difficile* de huevo en polvo durante 10 días pero sus heces continuaron siendo positivas para *C. difficile* y la diarrea seguía recurriendo. A 35 continuación, recibió una combinación de 10 g del mismo huevo en polvo, aunque en esta ocasión junto con *Lactobacillus rhamnosus* cepa CDD1. Se seleccionó esta cepa porque podía inhibir *C. difficile in vitro* y se añadió a una dosis que era equivalente a 10^{10} bacterias durante diez días. Los anticuerpos se administraron por la mañana y las bacterias probióticas, ocho horas después durante 10 días.

40 Tras completar el estudio (a las 4 y a las 8 semanas), el paciente se encontraba libre de infección por *C. difficile* según los análisis de las heces. Se había recuperado de su diarrea el día 3 de la terapia combinada.

Ejemplo 2

45 A un niño de 9 años alérgico a la penicilina se le administró 'clindamicina' profiláctica tras cortarse un dedo que seguidamente había sido suturado en la sala de urgencias de un hospital de San Francisco. Tres a cuatro semanas después de acabar el curso de clindamicina, desarrolló diarrea. Dicha diarrea cursaba asociada a sensación de calambres, sensación de urgencia, malestar y pérdida progresiva de peso, de aproximadamente 2 a 3 kg. Se le diagnosticó que presentaba la cepa epidémica de *C. difficile* y se le administró metronidazol. Desarrolló náuseas y 50 seguidamente se le administraron cápsulas de vancomicina 250 mg tds. Se inhibió su diarrea bastante eficazmente tanto con metronidazol como con vancomicina. Tras 2 a 4 semanas de detener las medicaciones, la diarrea recurría, con hasta 8 o 12 heces diarreicas al día. Durante los siguientes 18 meses se produjeron numerosas recurrencias de la diarrea, suprimidas cada vez con vancomicina. Se probaron numerosos protocolos de reducción de dosis de la vancomicina pero continuó presentando diarrea.

55 A continuación, se trató el paciente con 10 mg diarios de los anticuerpos anti-*C. difficile* durante 10 días. Se recuperó inicialmente de la diarrea pero posteriormente recurrió, 3 a 4 semanas después de cesar el tratamiento de 10 días. Seguidamente se le administraron 10 mg de dosis matutina del anticuerpo seguida de una dosis vespertina de *Bifidobacterium* cepa CDD2 que podía inhibir *C. difficile* a modo de terapia de combinación durante 10 días. 60 Nuevamente la diarrea cesó desde el día 3 y no ha recurrido desde entonces durante prácticamente 8 meses. Las heces se mantienen negativas para *C. difficile*. El paciente ha ganado peso, ha producido deposiciones bien formadas, no presenta dolor ni sensación de urgencia y no presenta incontinencia.

65

REIVINDICACIONES

- 5
1. Anticuerpo o mezcla de anticuerpos dirigidos contra un patógeno entérico o grupo de dichos patógenos y un probiótico o mezcla de probióticos dirigidos contra por lo menos algunos de dichos patógenos o grupos de los mismos para la utilización en el tratamiento de infecciones crónicas por patógenos entéricos en animales que sufren de dichas infecciones o que manifiestan enfermedades o condiciones consistentes con dichas infecciones, donde el componente anticuerpo y el componente probiótico no están en contacto funcional hasta que el componente anticuerpo se ha unido sustancialmente al patógeno o patógenos en el animal.
- 10
2. Composición que comprende un anticuerpo o mezcla de anticuerpos dirigidos contra un patógeno entérico o grupo de dichos patógenos y un probiótico o mezcla de probióticos dirigidos contra por lo menos algunos de dichos patógenos o grupos de los mismos, para la utilización en el tratamiento de infecciones crónicas por patógenos entéricos en animales que sufren de dichas infecciones o que manifiestan enfermedades o condiciones consistentes con dichas infecciones, donde el componente anticuerpo no se encuentra en contacto funcional con el componente probiótico de manera que al administrar la composición, el componente anticuerpo se une sustancialmente al patógeno antes de la administración del probiótico.
- 15
3. Composición para la utilización según la reivindicación 2 que comprende los dos componentes separados funcionalmente en una unidad de administración.
- 20
4. Combinación para la utilización según la reivindicación 1, en la que el animal es un ser humano.
- 25
5. Combinación o composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el patógeno o grupo de patógenos se seleccionan de entre el grupo que consiste en *Aeromonas hydrophilia*, *Bacillus cereus*, *Vibrio parahemolyticus*, *Vibrio cholerae* 01, *Vibrio cholera* non-01, *Vibrio vulnificus*, *Salmonella enteric*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella choleraesuis*, *Salmonella typhimurium*, *Clostridium difficile*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter lari*, *Campylobacter fetus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Plesiomonas shigelloides*, *Listeria monocytogenes*, virus entéricos, parásitos y hongos, micobacterias luminales y de los tejidos, *Helicobacter pylori*, *Giardia lamblia*, *Dientamoeba fragilis*, *Blastocystis hominis* y *Entamoeba histolytica*, o en la que el patógeno o grupo de patógenos se selecciona de entre patógenos relacionados con la ICD y fragmentos, componentes y productos de dichos patógenos.
- 30
6. Combinación o composición para la utilización según la reivindicación 5, en la que los virus entéricos se seleccionan de entre rotavirus, virus de tipo Norwalk, adenovirus entéricos, coronavirus y otros enterovirus no cubiertos, en la que los hongos se seleccionan de entre *Cryptosporidium* y *Cyclospora*, y en la que las micobacterias se seleccionan de entre *Mycobacterium avium avium*, *Mycobacterium avium paratuberculosis*, *Mycobacterium avium silvaticum* y otros componentes del complejo *Mycobacterium avium*.
- 35
7. Combinación o composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el anticuerpo o grupo de anticuerpos se selecciona de entre anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, mezclas de anticuerpos policlonales y anticuerpos monoclonales, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, dAb y fragmentos de región determinante de complementariedad (RDC), anticuerpos de cadena sencilla (scFv), anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados o humanos, diacuerpos y polipéptidos que contienen por lo menos una parte de una inmunoglobulina que resulta suficiente para proporcionar unión a antígeno específica o en la que los anticuerpos se seleccionan de entre los grupos de anticuerpos dirigidos contra toxina A, toxina B, toxina binaria y otras toxinas en el sobrenadante que pueden utilizarse para inmunizar a partir del sobrenadante, formas vegetativas de la bacteria, fimbrias, glicocálix, pili, esporas, cápsulas, enzimas secretados, proteínas y lípidos aislados a partir de las membranas celulares y la fracción lipopolisacárida, esporas y fracciones de esporas, o en la que el anticuerpo o grupo de anticuerpos son anticuerpos IgY generados en pollos.
- 40
8. Combinación o composición para la utilización según la reivindicación 7, en la que los enzimas secretados se seleccionan de entre colagenasa, hialuronidasa, coagulasa e inmunoglobulina A proteasa.
- 45
9. Combinación o composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el probiótico o mezcla de probióticos se selecciona de entre el grupo que consiste en lactobacilos, bifidobacterias, *E. coli*, eubacterias, *Saccharomyces*, enterococos, *Bacteroides* y clostridios no patogénicos.
- 50
- 55
- 60
- 65

10. Combinación o composición para la utilización según la reivindicación 9, en la que los clostridios no patogénicos se seleccionan de entre *Clostridium butyricum* y *C. difficile* no patogénico.
- 5 11. Combinación o composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el probiótico o mezcla de probióticos es capaz de erradicar o suprimir el crecimiento de dicho patógeno o patógenos *in vitro* o *in vivo*.
- 10 12. Combinación o composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que las infecciones se seleccionan de entre el grupo que consiste en síndrome del intestino irritable, distensión, crecimiento bacteriano excesivo en el intestino delgado, enfermedad diverticular, colitis, enfermedad de Crohn, ileítis idiopática, estreñimiento, flatulencia y halitosis, condiciones de dismotilidad, enfermedad del reflujo, pseudoobstrucción, distensión y enfermedad del viajero y estreñimiento en la enfermedad de Parkinson.
- 15 13. Combinación o composición para la utilización según la reivindicación 12, en la que el síndrome del intestino irritable se selecciona de entre diarrea, dolor, estreñimiento, predominante y mezclas de las mismas, en la que la enfermedad diverticular es diverticulitis, en la que la colitis se selecciona de entre ulcerosa, de Crohn, linfocítica, microscópica, indeterminada, pseudomembranosa, proctitis y colitis post-infecciosa, y en la que la condición de dismotilidad es la gastroparesis.
- 20 14. Combinación o composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el componente anticuerpo y el componente probiótico se encuentran contenidos en sistemas o unidades de administración separadas.
- 25 15. Combinación o composición para la utilización según la reivindicación 14, en la que los sistemas o unidades de administración se encuentran en forma de cápsulas, sobres, tabletas, gránulos, píldoras, supositorios, enemas o suspensiones que pueden infundirse transendoscópicamente o transcolonoscópicamente en el duodeno, íleon terminal o mediante un tubo entérico en el yeyuno.