

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 442**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/485** (2006.01) **A61P 1/10** (2006.01)

**A61K 31/7036** (2006.01)

**A61P 1/12** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61K 31/7048** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61K 31/166** (2006.01)

**A61P 1/08** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2010 PCT/AU2010/001410**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.05.2011 WO11050397**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2010 E 10825843 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 2493471**

54 Título: **Novedosa terapia de combinación entérica**

30 Prioridad:

**26.10.2009 AU 2009905229**

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

**25.05.2020**

73 Titular/es:

**BORODY, THOMAS JULIUS (100.0%)  
Level 1, 229 Greath North Road  
Five Dock, NSW 2046, AU**

72 Inventor/es:

**BORODY, THOMAS JULIUS**

74 Agente/Representante:

**GARCÍA GONZÁLEZ, Sergio**

ES 2 762 442 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

Novedosa terapia de combinación entérica

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere, en general, al campo de las composiciones farmacéuticas. De manera más específica, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar trastornos gastrointestinales y a los usos de la misma.

10

**Antecedentes de la invención**Flora intestinal

15

La flora intestinal humana es compleja y está compuesta por alrededor de 24.000 subespecies bacterianas. Se considera que es un "órgano virtual" y es poco comprendida porque no se han cultivado más del 15% - 20% de los tipos de bacterias. De hecho, existe una necesidad real entre los médicos de comprender mejor el concepto de que la flora intestinal es un "órgano virtual" anormal o infectado, por ejemplo. La flora intestinal se puede infectar ya sea como una infección aguda en la que el agente infeccioso puede ser bacterias, virus o parásitos. La flora también se puede infectar durante un período prolongado, es decir, una infección crónica, por ejemplo, *C. difficile*, *Giardia lamblia*, *Blastocystis hominis*, *Aeromonas* u otros patógenos. En la presente invención, se ampliará y abordará el concepto de infección crónica de la flora intestinal. También debe tenerse en cuenta que, a pesar de conocer algunos agentes infecciosos agudos y crónicos, la gran mayoría de los agentes que infectan la flora intestinal aún no han sido descritos ni descubiertos.

25

Estreñimiento

30

El estreñimiento de acuerdo con la opinión tomada en la presente Patente es uno de esos trastornos infecciosos del órgano virtual: la flora intestinal. Se considera una infección por una bacteria o especie bacteriana capaz de producir sustancias bioactivas que afectan la pared intestinal y el cuerpo en general. En contraste con la visión actual del presente inventor, se han presentado muchas teorías sobre la causa del estreñimiento. En el pasado, numerosas publicaciones han evitado tratar una causa de estreñimiento y abordaron las asociaciones en lugar de la causalidad. A veces se ha discutido la causalidad, pero se ha atribuido a diferencias en la dieta, causas psicológicas, alteraciones de la motilidad, displasia nerviosa entérica y otras. Aunque existen muchas causas secundarias de estreñimiento, como el hipotiroidismo y varios medicamentos, la causa más común de estreñimiento sigue siendo desconocida. De hecho, los pacientes y los médicos siguen desconcertados por el hecho de que la variedad común de pacientes con estreñimiento generalmente todos los días consume una cantidad promedio o una cantidad excesiva de fibra, bebe suficiente agua y tiene un programa de ejercicio promedio, y aun así permanece estreñido, a veces durante varios días. También es bien conocido que quitarles la fibra a las personas normales no causa estreñimiento. Por lo tanto, existe una discrepancia entre nuestras ideas o creencias y la verdadera causa del estreñimiento.

35

40

45

50

En cuanto a las terapias pasadas, el estreñimiento ha sido tratado mediante procedimientos que a menudo se han encontrado por casualidad, prueba y error, o como un efecto secundario de una terapia novedosa. El estreñimiento leve responderá a los cambios en la dieta, el aumento en la ingesta de fibra y varios laxantes, incluyendo senna, coloxyl, tés y laxantes osmóticos como lactulosa, sorbitol, manitol y PEG 3350. Se han descrito otros laxantes, como colchicina, bisacodilo, aceite de ricino, linactólido y prucaloprida. La metil naltrexona y la naloxona también se han utilizado en el estreñimiento inducido por opiáceos. Los probióticos se han utilizado empíricamente y los agonistas de los receptores de serotonina, incluido el tegaserod. Se ha mostrado que la cisaprida, la metoclopramida, la mosaprida y la domperidona aumentan la motilidad en algunos pacientes.

55

Sin embargo, ninguna literatura actual se refiere al estreñimiento como una posible infección de la flora intestinal con un conjunto particular de agentes bacterianos que estarían mediando el estreñimiento a través de sustancias bioactivas producidas por estas bacterias. Aunque algunos antibióticos se han enumerado en la literatura como que afectan la actividad intestinal cuando se usan en el estreñimiento, incluyendo neomicina, claritromicina, metronidazol y rifaximina, los resultados han sido variables y no reproducibles [Brandt L J et al Amer Journal Gast 2009;104(Suppl): S8-S35].

60

65

En general, entonces, los medicamentos anteriores y actuales que se están desarrollando para el tratamiento del estreñimiento parecen estar tratando con mecanismos que no abordan el mecanismo subyacente del estreñimiento como se describe en la presente patente. Además, algunas afecciones sistémicas y neurológicas están asociadas con el estreñimiento y otros trastornos intestinales que, en parte, pueden estar causalmente relacionados, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, MS, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de la neurona motora [también conocida como esclerosis lateral amiotrófica, ALS], autismo y otros trastornos neurológicos. El

documento de patente WO 01/11077 A2 proporciona procedimientos para diagnosticar y tratar el síndrome del intestino irritable (IBS), MS, el lupus eritematoso sistémico o la enfermedad de Crohn utilizando un agente procinético o antibióticos como metronidazol, rifamicina, rifaximina y vancomicina. Se es consciente de una asociación entre la enfermedad de IBS/Crohn con afecciones neurológicas como depresión o trastorno por déficit de atención/hiperactividad, pero no menciona la asociación de la enfermedad de Parkinson y el autismo con el estreñimiento.

### Objeto de la invención

Es un objeto de la presente invención superar o mejorar sustancialmente al menos una de las desventajas anteriores o proporcionar una alternativa adecuada.

### Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan composiciones de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

### Definiciones

Las siguientes definiciones pretenden ser definiciones generales y de ninguna manera deben limitar el ámbito de la presente invención a esos términos, sino que se exponen para una mejor comprensión de la siguiente descripción.

A menos que el contexto requiera lo contrario o se establezca específicamente lo contrario, los números enteros, las etapas o los elementos de la invención citados en la presente memoria como números enteros, etapas o elementos singulares abarcan claramente las formas singulares y plurales de los números enteros, las etapas o los elementos mencionados.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra "comprender", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implican la inclusión de una etapa o elemento establecido o un número entero o grupo de etapas o elementos o números enteros, pero no la exclusión de cualquier otra etapa o elemento o número entero o grupo de elementos o números enteros. Por lo tanto, en el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "que comprende" significa "que incluye principalmente, pero ni necesaria ni únicamente".

Los expertos en la técnica apreciarán que la invención descrita en la presente memoria descriptiva es susceptible de variaciones y modificaciones distintas de las descritas específicamente. Debe entenderse que la invención incluye todas esas variaciones y modificaciones. La invención también incluye todos las etapas, características, composiciones y compuestos referidos o indicados en la presente memoria descriptiva, individual o colectivamente, y cualquiera y todas las combinaciones o dos o más de dichas etapas o características.

### Descripción detallada de las realizaciones preferentes

En la presente memoria descriptiva se divulga una composición para tratar:

- trastornos gastrointestinales que incluyen estreñimiento, estreñimiento funcional, fatiga crónica asociada con estreñimiento e hinchazón, o
- trastornos neurológicos seleccionados del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson y autismo, la composición comprende:
  - (a) vancomicina, derivado de vancomicina seleccionado del grupo que consiste en vancomicina modificada con carbohidratos, vancomicina lapidada, clorobifenil-desleucil-vancomicina, oritavancina, telavancina o clorobifenil vancomicina, o un polímero multivalente de vancomicina, junto con (b) al menos uno de colchicina, un aminoglucósido, una nifuroxazida, un agente de prucaloprida o un agente procinético seleccionado del grupo que consiste en tegaserod, domperidona, metoclopramida, mosaprida, eritromicina y mezclas de los mismos, o junto con (c) al menos dos de colchicina, una ansamicina, un aminoglucósido, nitroimidazol, nifuroxazida, prucaloprida, un agente procinético seleccionado del grupo que consiste en tegaserod, domperidona, metoclopramida, mosaprida, eritromicina y mezclas de los mismos, un agente de bloqueo de opioides o un ácido 5-aminosalicílico, o la combinación de:

- (i) rifaximina y prucaloprida,
- (ii) rifaximina, metronidazol y colchicina,
- (iii) rifamicina, colchicina y metronidazol, o
- (iv) clorhidrato de naloxona y colchicinas

Según se requiera, la composición puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- En una realización, el aminoglucósido se selecciona del grupo que consiste en estreptomina, neomicina, frameticina, paromomicina, ribostamicina, kanamicina, amikacina, arbekacina, beanamicina, dibekacina, tobramicina, espectinomicina, higromicina B, sulfato de paromomicina, estreptomina, gentamicina, netilmicina, sisomicina, isepamicina, verdamicina, astromicina y mezclas de los mismos.
- 5 En una realización, el nitroimidazol se selecciona del grupo que consiste en metronidazol, tinidazol, nimorazol, secnidazol, ordinazol y mezclas de los mismos.
- 10 En una realización, la ansamicina se selecciona del grupo que consiste en rifaximina, rifampicina, rifabutina, rifapentina y mezclas de los mismos.
- En una realización, los agentes procinéticos se seleccionan del grupo que consiste en tegaserod, domperidona, metoclopramida, mosaprida, eritromicina y mezclas de los mismos.
- 15 En una realización, el ácido 5-aminosalicílico se selecciona de mesalazina, olsalazina, balsalazida y mezclas de los mismos.
- En una realización, el agente antide bloqueo de opioides se selecciona de metil naltrexona o clorhidrato de naloxona.
- 20 En una realización, la composición incluye la combinación de vancomicina y metronidazol.
- En otra realización, la composición incluye la combinación de vancomicina y rifaximina.
- 25 En una realización, la composición incluye la combinación de rifaximina y prucaloprida.
- En una realización, la composición incluye la combinación de rifaximina, metronidazol y colchicina.
- 30 En una realización, la composición incluye la combinación de vancomicina, metronidazol y colchicina.
- En una realización, la composición incluye la combinación de vancomicina, aminoglucósido y colchicina.
- En una realización, la composición incluye la combinación de rifamicina, colchicina y metronidazol.
- 35 En una realización, la composición incluye la combinación de vancomicina junto con un agente procinético.
- En una realización, la composición incluye la combinación de vancomicina, olsalazina y colchicina.
- 40 En una realización, la composición incluye la combinación de vancomicina y metil naltrexona o clorhidrato de naloxona.
- En una realización, la composición incluye la combinación de clorhidrato de naloxona, vancomicina y metronidazol.
- 45 En una realización, la composición incluye la combinación de clorhidrato de naloxona y colchicinas.
- En una realización, la composición incluye la combinación de clorhidrato de naloxona, vancomicina y rifaximina.
- 50 En una realización, la composición incluye el uso de clorhidrato de naloxona y rifaximina.
- También se divulga un procedimiento para tratar diversos trastornos gastrointestinales o neurológicos, estreñimiento, estreñimiento funcional, síndrome del intestino irritable, diverticulitis, diarrea del viajero, náusea idiopática crónica, estreñimiento y diarrea asociados con IBD, pseudo-obstrucción, gastroparesia diabética, vómitos cíclicos, esofagitis por reflujo, enteropatía por autismo, flatulencias, halitosis, fatiga crónica, hinchazón, proctalgia fugaz, enfermedad de Parkinson, MS, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de la neurona motora o autismo, comprendiendo el procedimiento la administración oral, vía enema o por supositorio de:
- 55 (i) una composición de la invención;
- (ii) al menos dos agentes anti-clostridiales seleccionados del grupo que consiste en:
- 60 vancomicina, derivados de vancomicina, un polímero multivalente de vancomicina, aminoglucósidos, nitroimidazoles, ansamisininas, nifuroxazida, colchicina, prucaloprida, agente procinético y ácido 5-aminosalicílico; o
- (iii) al menos un agente anti-clostridial seleccionado de entre los agentes anteriores y un agente de bloqueo de opioides para un paciente que necesite dicho tratamiento.
- 65

El agente puede administrarse en dosis que varían de 50 mg por día a 5000 mg por día.

Cuando está presente, la colchicina se puede administrar en dosis de 0,005 mg a 5 mg por día y el ácido 5-aminosalicílico se administra en dosis de 100 mg a 3 g por día.

5 Los agentes se pueden administrar simultáneamente como en forma de una composición única de la invención o se administran por separado en cualquier orden. Los agentes administrados pueden ser los enumerados anteriormente como combinaciones. Por ejemplo, la combinación de vancomicina y metronidazol; la combinación de vancomicina y rifaximina; la combinación de rifaximina y prucaloprida; la combinación de rifaximina, metronidazol y colchicina; la combinación vancomicina, metronidazol y colchicina; la combinación vancomicina, aminoglucósidos y colchicina; la combinación rifamicina, colchicina y metronidazol; la combinación de vancomicina junto con un agente procinético; la combinación vancomicina, olsalazina y colchicina; la combinación de vancomicina y metil naltrexona o clorhidrato de naloxona; la combinación de clorhidrato de naloxona, vancomicina y metronidazol; la combinación de clorhidrato de naloxona y colchicinas; la combinación de clorhidrato de naloxona, vancomicina y rifaximina; o la combinación de clorhidrato de naloxona y rifaximina.

Además, se divulga el uso de:

20 (i) al menos dos agentes anti-clostridiales seleccionados del grupo que consiste en: vancomicina, derivados de vancomicina, un polímero multivalente de vancomicina, aminoglucósidos, nitroimidazoles, ansamisininas, nifuroxazida, colchicina, prucaloprida, agente procinético y ácido 5-aminosalicílico; o  
 25 (ii) al menos un agente anti-clostridial seleccionado de entre los agentes anteriores combinado con un agente de bloqueo de opioides.

para la fabricación de un medicamento para tratar diversos trastornos gastrointestinales o neurológicos, estreñimiento, estreñimiento funcional, síndrome del intestino irritable, diverticulitis, diarrea del viajero, náusea idiopática crónica, estreñimiento y diarrea asociados con IBD, pseudo-obstrucción, gastroparesia diabética, vómitos cíclicos, esofagitis por reflujo, enteropatía por autismo, flatulencias, halitosis, fatiga crónica, distensión abdominal, proctalgia fugaz, enfermedad de Parkinson, MS, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de la neurona motora o autismo.

La descripción de la invención está vinculada a la descripción de la causalidad. Anteriormente se menciona el concepto de la flora intestinal como un órgano virtual, que consiste principalmente de varias bacterias, la mayoría de las cuales no son conocidas por la humanidad. Una serie de observaciones clínicas han llevado al presente inventor a esta conceptualización de los mecanismos que han llevado a la invención. En primer lugar, cuando los pacientes con estreñimiento toman múltiples antibióticos, por ejemplo, para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, se notó que su estreñimiento se resuelve y permanece mucho mejor durante varios días incluso después de suspender los antibióticos, lo que sugiere que el estreñimiento está mediado por una infección de la flora intestinal que fue suprimida por los antibióticos. Además, previamente se ha descrito el uso de vancomicina sola en el estreñimiento y estos puntos son causados por una infección por *Clostridial* (Andrews et al. Euro J Gast Hep 1992; 4:245-7, y Celik AF et al, Alimentary Pharmacol and Ther, 1995; 9:63-68). Sin embargo, el presente inventor reconoció que el uso de vancomicina sola es ineficiente y requiere una mejora porque no todos los pacientes responden, sino que responden en parte para ser clínicamente efectivos. Sin embargo, dicha observación ha apuntado fuertemente a la anormalidad de la flora intestinal o la infección de la flora intestinal como la causa principal de la mayoría de los casos de estreñimiento idiopático. La creencia del presente inventor de que la etiología del estreñimiento como infección se fortaleció aún más con el uso de "bacterioterapia fecal", es decir, cuando se mostró que el trasplante de flora intestinal revierte el estreñimiento (T J Borody et al J Clin Gastroenterol 2004; 38:475-483). Se ha mostrado definitivamente que la implantación de nuevas bacterias de un donante sano produce una reversión prolongada del estreñimiento en los pacientes ocasionales tratados (Andrews PJ et al. European Gastroenterology and Hepatology 1992; 4:245-247).

Por lo tanto, el mecanismo de la anormalidad parece ser infeccioso y probablemente similar al del *Clostridium Botulinum*, que también causa estreñimiento severo como uno de sus primeros síntomas en bebés infectados con este agente. Es probable que tal *Clostridia* libere sustancias neuroactivas similares a los opioides que luego paralizan la actividad motora del intestino (peristaltismo), que es el mecanismo para el estreñimiento en la mayoría de los pacientes. Dichas sustancias bacterianas entran en la circulación y también pueden paralizar el intestino delgado, causando acumulación de gas en el intestino delgado que clínicamente se presenta como hinchazón. Es probable que tales sustancias circulantes también reduzcan el vaciado gástrico mediante parálisis parcial (vaciado gástrico lento) y al relajar el tono del esfínter esofágico inferior que causa esofagitis por reflujo: el mecanismo de la esofagitis conocido por estar asociado frecuentemente con el estreñimiento. Por lo tanto, se espera que el bloqueo de estas sustancias neuroactivas similares a los opioides por parte de sus antagonistas ayude a resolver la dismotilidad del colon, intestino delgado, estómago y esófago. Estos incluirían metil naltrexona y clorhidrato de naloxona en dosis que varían de 0,01 mg a 1000 mg por día.

65

Por lo tanto, el enfoque apropiado para el tratamiento del estreñimiento sería tratar el agente o agentes infecciosos causales, a pesar de que pueden no ser cultivables y bloquear los neoropéptidos opioides que secretan.

5 Teniendo en cuenta los antecedentes proporcionados anteriormente y los resultados del tratamiento de numerosos pacientes, la invención constituye una terapia de combinación antimicrobiana que pasaría por el intestino y suprimiría o erradicaría el agente o agentes infecciosos culpables y, en algunas circunstancias, los bloqueadores de opioides para hacer que el tratamiento sea más efectivo. Varios agentes son capaces de inhibir *Clostridia* y causar laxación. El principal de ellos es la vancomicina o el derivado de la vancomicina cuando se  
10 usa por vía oral, ya que en su mayoría no es absorbido por el intestino. Los agentes antimicrobianos incluyen vancomicina, un polímero multivalente de vancomicina, aminoglucósidos que incluyen estreptomina, neomicina, frameticina, paromomicina, ribostamicina, kanamicina, amikacina, arbekacina, beanamicina, dibekacina, tobramicina, espectinomicina, higromicina B, sulfato de paromomicina, gentamicina, netilmicina, sisomicina, isepamicina, verdamicina y astromicina. Otros agentes antiinfecciosos que pueden usarse incluyen nitroimidazoles como metronidazol, tinidazol, nimorazol, secnidazol y ordinazol. Otro grupo de agentes activos es la rifaximina, un agente semisintético basado en rifamicina de una familia más grande de Ansamicina que incluye rifampicina y rifabutina, así como rifapentina. La rifaximina es preferible porque no es absorbida por el intestino. Otro agente útil para combinarse con los mencionados incluye la nifuroxazida: otro producto no absorbido. Varios medicamentos que pueden aumentar la secreción de agua en el intestino, como la colchicina y la prucaloprida,  
20 también se pueden combinar de manera eficaz. Los agentes de bloqueo de opioides incluyen metil naltrexona y clorhidrato de naloxona.

Las combinaciones farmacológicas que se han encontrado útiles incluyen una composición de dos o más  
25 agentes anti-clostridiales solos o agentes anti-clostridiales combinados con otros de los medicamentos enumerados. Se describen composiciones y el uso de las mismas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del estreñimiento y afecciones asociadas al estreñimiento. Las composiciones mejor divulgadas incluyen la composición de vancomicina y metronidazol, vancomicina y rifaximina, vancomicina y clorhidrato de naloxona y rifaximina y clorhidrato de naloxona. Estos pueden tomarse por vía oral en dosis de estos medicamentos que van desde 0,01 mg por día hasta 5000 mg por día. La combinación se puede tomar como las  
30 cápsulas y comprimidos disponibles actualmente en regímenes de dosificación únicos o divididos. Otra combinación preferible es la de una cápsula o comprimido con recubrimiento entérico para que se abra en el intestino delgado distal o el intestino grueso, reduciendo así la absorción de fármacos absorbibles, por ejemplo, metronidazol. El medicamento se puede tomar a largo plazo para suprimir la superinfección por *Clostridia* de la flora intestinal, lo que ayuda a aumentar la motilidad intestinal. Otras combinaciones incluyen rifaximina y prucaloprida en los mismos intervalos de dosis cubiertos en dosis únicas o divididas, rifaximina, metronidazol y colchicina, y vancomicina, metronidazol y colchicina: colchicina en dosis de 0,005 mg - 5 mg por día. Esta combinación también puede ser un producto con recubrimiento entérico para limitar la absorción. Una combinación de vancomicina, aminoglucósidos y colchicina es otra composición. La rifamicina, la colchicina y el metronidazol son otra combinación.

40 Un conjunto adicional de agentes que se pueden agregar a antibióticos individuales o antibióticos combinados incluyen agentes procinéticos tales como tegaserod, domperidona, metoclopramida, mosaprida, eritromicina y productos de ácido 5-aminosalicílico que también inhiben *Clostridia* incluyendo mesalazina, olsalazina y balsalazida. Con respecto a estos, un experto en la técnica podría combinar vancomicina con olsalazina, la  
45 última de 100 mg - 3 g por día, o vancomicina con cualquier otro agente procinético utilizado en dosis apropiadas aceptadas. En una combinación adicional, se puede combinar el uso de vancomicina, olsalazina y colchicina. De hecho, cualquiera de los grupos anteriores se puede combinar en dos o más combinaciones para controlar el estreñimiento de la infección bacteriana.

50 Además de describir las diversas composiciones útiles en el tratamiento de diversos trastornos gastrointestinales, debe mencionarse que se ha observado que varios trastornos a menudo dispares responden bien a estas combinaciones, lo que indica una etiología microbiológica de dichos trastornos. Estos incluyen estreñimiento, estreñimiento funcional, síndrome del intestino irritable, diverticulitis, diarrea del viajero, náusea idiopática crónica, estreñimiento y diarrea asociados con IBD, pseudo-obstrucción, gastroparesia diabética, vómitos  
55 cíclicos, esofagitis por reflujo, enteropatía por autismo, flatulencias, halitosis, fatiga crónica, hinchazón y proctalgia fugaz y en los trastornos neurológicos descritos anteriormente.

La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos.

## 60 Ejemplos

### Ejemplo 1

65 Una paciente de 38 años de edad con estreñimiento de por vida, defecando entre 0 y 2 veces por semana, tuvo múltiples investigaciones realizadas y no se encontraron anomalías con respecto al colon o la flora intestinal,

y las terapias estándar conocidas no habían funcionado. Ella no era hipotiroidea y por lo demás tenía análisis de sangre normales. Recibió una prueba de Vancomicina 500 mg bd y Metronidazol 200 mg bd y comenzó a defecar al día 3 del tratamiento. Ella pudo continuar defecando normalmente con su estreñimiento completamente revertido mientras tomaba la terapia durante 4 semanas. Después de suspender la terapia, en 2 semanas el estreñimiento comenzó a reaparecer. El hecho de reiniciar el tratamiento nuevamente le permitió defecar normalmente. Además del estreñimiento, su hinchazón se redujo notablemente durante el tratamiento, su sensación de "plenitud" mejoró y sus síntomas de reflujo también disminuyeron. Su cansancio anterior se redujo notablemente durante el tratamiento.

## 10 Ejemplo 2

Un anciano con estreñimiento severo que requería 6 comprimidos de Coloxyl por día y la enfermedad de Parkinson comenzó con Vancomicina 500 mg bd, Metronidazol 400 mg bd y Colchicina 0.5 mg bd. En 3 días estaba defecando normalmente y pudo dejar de tomar Coloxyl. Inesperadamente, para la semana 4 su enfermedad de Parkinson había mejorado notablemente. A pesar de seguir tomando Sinemet en su dosis original, ya no experimenta ningún temblor y, durante varios meses, su marcha mejoró y la prueba de 'golpe glabellar' se revirtió a la normalidad. Continuando el tratamiento durante más de un año, su estreñimiento permaneció completamente desaparecido, su Parkinson era prácticamente indetectable y pudo reducir su dosis de Sinemet, lo que sugiere que la neurotoxicidad de su enfermedad de Parkinson puede haberse originado en la flora intestinal.

## Ejemplo 3

Una mujer de 41 años con un historial de estreñimiento de 10 años asociado con hinchazón, cansancio y dolores de cabeza comenzó con 500 mg de vancomicina dos veces al día y 200 mg de rifaximina dos veces al día. Después de una semana de tratamiento, su estreñimiento mejoró notablemente, pero la Rifaximina tuvo que aumentarse a 400 mg dos veces al día para que el estreñimiento y otros síntomas fueran prácticamente completamente indetectables. Progresivamente mejoró su hinchazón y su cansancio y dolores de cabeza mejoraron. Ella continuó con el tratamiento ahora por más de 3 meses y continúa con la terapia sin querer suspender el tratamiento porque se siente muy bien.

## Ejemplo 4

Un niño de 8 años con estreñimiento alternando a veces con diarrea con trastorno del espectro autista inició la administración con vancomicina 250 mg dos veces al día junto con clorhidrato de naloxona 10 mg dos veces al día. Después de 3 semanas de tratamiento, el estreñimiento se resolvió por completo, pero además su comportamiento y letargo cambiaron. Se volvió cariñoso y relativamente tranquilo, logrando un reentrenamiento en el baño que nunca antes había logrado. Su vocabulario comenzó a aumentar con bastante rapidez, su desempeño en tareas, el cumplimiento de las peticiones de los padres y la conciencia del entorno mejoraron con bastante rapidez y se dedicaba a actividades positivas. Se redujeron los comportamientos repetitivos y autoestimuladores. La mejora duró por la duración del tratamiento de cuatro meses a medida que varios parámetros siguieron mejorando.

## Ejemplo 5

Un hombre anciano con estreñimiento severo, hinchazón y dolor abdominal y enfermedad de Parkinson temprana caracterizada por rigidez inició la administración con Vancomicina 500 mg dos veces al día junto con Rifaximina 500 mg dos veces al día y clorhidrato de Naloxona 10 mg dos veces al día. En una semana ya estaba defecando normalmente. Pudo suspender los diversos tés y Normacol junto con Movicol que estaba usando para el estreñimiento. En la semana 6, su rigidez había mejorado notablemente, había dejado de "congelarse" mientras intentaba caminar, además de que su temblor fino, previamente presente, ya no era detectable. La rigidez de la rueda dentada también mejoró y pudo reducir su tratamiento antiparkinsoniano en aproximadamente un 30% en esta etapa. Continuó el tratamiento durante 6 meses y sus síntomas parkinsonianos retrocedieron aún más, aunque no eran completamente indetectables en esta etapa.

## Ejemplo 6

Una mujer de 52 años con estreñimiento de por vida asociado con hinchazón marcada comenzó con 500 mg de Vancomicina dos veces al día, 500 mg de Rifaximina dos veces al día y clorhidrato de Naloxona 10 mg dos veces al día. Después de una semana de tratamiento, su estreñimiento mejoró notablemente y continuó mejorando durante las siguientes 2 a 3 semanas. Su hinchazón tardó un tiempo en resolverse y aproximadamente 5 semanas no pudo detectar la hinchazón a pesar de que pudo haber comido una comida grasosa. Continuó con la terapia durante 6 meses sin cambiar y estaba asintomática en ese momento.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacológica para su uso en el tratamiento de:

5 - trastornos gastrointestinales seleccionados del grupo que consiste en estreñimiento, estreñimiento funcional, fatiga crónica asociada con estreñimiento e hinchazón, o  
 - trastornos neurológicos seleccionados del grupo que consiste en la enfermedad de Parkinson y el autismo asociados con el estreñimiento y otros trastornos intestinales,

10 la composición comprende:

(a) vancomicina, un derivado de vancomicina seleccionado del grupo que consiste en vancomicina modificada con carbohidratos, vancomicina lapidada, clorobifenil-desleucil-vancomicina, oritavancina, telavancina o clorobifenil vancomicina, o un polímero multivalente de vancomicina, junto con (b) al menos uno de colchicina, un aminoglucósido, una nifuroxazida, un agente de prucaloprida o un agente procinético seleccionado del grupo que consiste en tegaserod, domperidona, metoclopramida, mosaprida, eritromicina y mezclas de los mismos, o junto con (c) al menos dos de colchicina, una ansamicina, un aminoglucósido, nitroimidazol, nifuroxazida, prucaloprida, un agente procinético seleccionado del grupo que consiste en tegaserod, domperidona, metoclopramida, mosaprida, eritromicina y mezclas de los mismos, un agente de bloqueo de opioides o un ácido 5-aminosalicílico, o la combinación de:

- 20 (i) rifaximina y prucaloprida,  
 (ii) rifaximina, metronidazol y colchicina,  
 (iii) rifamicina, colchicina y metronidazol, o  
 (iv) clorhidrato de naloxona y colchicina.

- 25 2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:

30 el aminoglucósido se selecciona del grupo que consiste en estreptomina, neomicina, frameticina, paromomicina, ribostamicina, kanamicina, amikacina, arbekacina, beanamicina, dibekacina, tobramicina, espectinomicina, higromicina B, sulfato de paromomicina, gentamicina, netilmicina, sisomicina, isepamicina, verdamicina, astromicina y mezclas de los mismos; y/o  
 el nitroimidazol se selecciona del grupo que consiste en metronidazol, tinidazol, nimorazol, secnidazol, ordinazol y mezclas de los mismos; y/o  
 35 la ansamicina se selecciona del grupo que consiste en rifaximina, rifampicina, rifabutina, rifapentina y mezclas de los mismos; y/o  
 el ácido 5-aminosalicílico se selecciona del grupo que consiste en mesalazina, olsalazina, balsalazida y mezclas de los mismos; y/o  
 el agente de bloqueo de opioides se selecciona del grupo que consiste en metil naltrexona y clorhidrato de naloxona.

- 40 3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que incluye una de las siguientes combinaciones:

45 la combinación vancomicina, metronidazol y colchicina;  
 la combinación vancomicina, aminoglucósidos y colchicina;  
 la combinación de vancomicina junto con un agente procinético seleccionado del grupo que consiste en tegaserod, domperidona, metoclopramida, mosaprida, eritromicina y mezclas de los mismos;  
 la combinación vancomicina, olsalazina y colchicina;  
 la combinación de clorhidrato de naloxona, vancomicina y metronidazol;  
 50 la combinación de clorhidrato de naloxona, vancomicina y rifaximina;  
 la combinación vancomicina, rifaximina y metronidazol;  
 la combinación vancomicina, rifaximina y colchicina;  
 la combinación de rifaximina y prucaloprida;  
 la combinación de rifaximina, metronidazol y colchicina;  
 55 la combinación rifamicina, colchicina y metronidazol; o  
 la combinación de clorhidrato de naloxona y colchicina.

- 60 4. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o al menos dos agentes seleccionados del grupo que consiste en: (a) vancomicina, un derivado de vancomicina seleccionado del grupo que consiste en vancomicina modificada con carbohidratos, vancomicina lapidada, clorobifenil-desleucil-vancomicina, oritavancina, telavancina o clorobifenil vancomicina, o un polímero multivalente de vancomicina junto con (b) al menos uno de colchicina, un aminoglucósido, nifuroxazida, prucaloprida, un agente procinético seleccionado del grupo que consiste en tegaserod, domperidona, metoclopramida, mosaprida, eritromicina y mezclas de los mismos, o un agente de bloqueo de opioides, o  
 65 junto con (c) al menos dos de colchicina, una ansamicina, un aminoglucósido, un nitroimidazol,



nifuroxazida, prucaloprida, un agente procinético seleccionado del grupo que consiste en tegaserod, domperidona, metoclopramida, mosaprida, eritromicina y mezclas de los mismos, un agente de bloqueo de opioides o ácido 5-aminosalicílico, o la combinación de:

- 5 (i) rifaximina y prucaloprida,  
 (ii) rifaximina, metronidazol y colchicina,  
 (iii) rifamicina, colchicina y metronidazol, o  
 (iv) clorhidrato de naloxona y colchicina,

10 para su uso en el tratamiento de:

- trastornos gastrointestinales seleccionados del grupo que consiste en estreñimiento, estreñimiento funcional, fatiga crónica asociada con estreñimiento e hinchazón, o  
 15 - trastornos neurológicos seleccionados del grupo que consiste en la enfermedad de Parkinson y el autismo asociados con el estreñimiento y otros trastornos intestinales.

5. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la composición/agentes se pueden administrar en dosis que varían de 0,01 mg por día a 5000 mg por día.

20 6. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en la que, cuando está presente, la colchicina se puede administrar en dosis de 0,005 mg a 5 mg por día y el ácido 5-aminosalicílico se puede administrar en dosis de 100 mg a 3 g por día.

25 7. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o al menos dos agentes seleccionados del grupo que consiste en: (a) vancomicina, un derivado de vancomicina seleccionado del grupo que consiste en vancomicina modificada con carbohidratos, vancomicina lapidada, clorobifenil-desleucil-vancomicina, oritavancina, telavancina o clorobifenil vancomicina, o un polímero multivalente de vancomicina junto con (b) al menos uno de colchicina, un aminoglucósido, un nitroimidazol, una ansamicina, nifuroxazida, prucaloprida, un agente procinético seleccionado del grupo que consiste en tegaserod, domperidona, metoclopramida, mosaprida, eritromicina y mezclas de los mismos, o un agente de bloqueo de opioides, o junto con (c) al menos dos de colchicina, una ansamicina, un aminoglucósido, un nitroimidazol, nifuroxazida, prucaloprida, a agente procinético seleccionado del grupo que consiste en tegaserod, domperidona, metoclopramida, mosaprida, eritromicina y mezclas de los mismos, un agente de bloqueo de opioides o ácido 5-aminosalicílico, o la combinación de:

- 35 (i) rifaximina y prucaloprida,  
 (ii) rifaximina, metronidazol y colchicina,  
 (iii) rifamicina, colchicina y metronidazol, o  
 (iv) clorhidrato de naloxona y colchicina

40 para su uso en el tratamiento de:

- trastornos gastrointestinales seleccionados del grupo que consiste en estreñimiento, estreñimiento funcional, fatiga crónica asociada con estreñimiento e hinchazón, o  
 45 - trastornos neurológicos seleccionados del grupo que consiste en la enfermedad de Parkinson y el autismo asociados con el estreñimiento y otros trastornos intestinales.

8. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que los dos agentes son vancomicina y rifaximina.

50 9. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

- (a) vancomicina, un derivado de vancomicina o un polímero multivalente de vancomicina, y  
 55 (b) una ansamicina.