

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 476**

51 Int. Cl.:

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 36/064 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2010 E 10822303 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2486943**

54 Título: **Composición farmacéutica para la profilaxis y el tratamiento de diarrea infecciosa y no infecciosa**

30 Prioridad:

09.10.2009 RU 2009137408

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

26.01.2015

73 Titular/es:

**DIKOVSKIY, ALEKSANDER VLADIMIROVICH
(100.0%)
Ul. Aviatsionnaya 79/3-356
Moscow 123182, RU**

72 Inventor/es:

RUDOI, BORIS ANATOLIEVICH

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones :

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

ES 2 527 476 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para la profilaxis y el tratamiento de diarrea infecciosa y no infecciosa

5 Con respecto a la estructura y la incidencia de la enfermedad, las infecciones agudas del tracto intestinal (IATI) se clasifican en segundo lugar sólo por detrás de las infecciones virales respiratorias. La morbilidad provocada por las IATI se caracteriza por la ausencia de cambios estacionales y específicos de la edad en la selectividad y el desarrollo de inmunidad inestable y específica del tipo a corto plazo, lo que supone una infección repetida provocada por otro agente infeccioso durante el periodo de tiempo limitado. El desarrollo de los nuevos métodos de tratamiento de IATI y la mejora de los existentes tiene lugar simultáneamente con la acumulación de información actualizada derivada de la investigación científica de la patogenia de las enfermedades infecciosas. Esto crea las oportunidades para desarrollar nuevas formas de dosificación y realizar ensayos clínicos de los nuevos fármacos. Esta reivindicación pretende crear un producto que permite abandonar en algunos casos los agentes antibacterianos tradicionales usados para el tratamiento de enfermedades infecciosas, reforzando la terapia patogénica de tal manera que los pacientes sólo experimentarán efectos adversos mínimos.

20 Los problemas de la terapia etiopatogénica de IATI siguen siendo tópicos debido a la prevalencia de IATI, el desenlace clínico cada vez más grave de algunas formas nosológicas y la aparición de resistencia a fármacos etiotrópicos usados de manera tradicional. El uso extenso y no poco frecuentemente incontrolado de agentes antibacterianos no sólo a menudo es insuficientemente eficaz sino que también está acompañado por efectos secundarios y consecuencias desfavorables para el paciente.

25 Entre las infecciones agudas del tracto intestinal, la denominada “diarrea del viajero” ha sido objeto de una atención especial últimamente. Esto se debe al número creciente de viajeros y migración humana. La diarrea del viajero es un síndrome clínico polietiológico que se caracteriza por un aumento de la frecuencia de deposiciones (más de tres veces al día) en los individuos que salen de su país o cambian su zona climática y región geográfica. La amplia mayoría de casos de diarrea aguda están relacionados con infecciones agudas del tracto intestinal. Sin embargo, los factores no infecciosos también pueden ser la causa de diarrea aguda, concretamente, mala nutrición, dieta sobrecargada, incompatibilidades alimenticias, exceso de fibra cruda en la dieta, reacciones alérgicas a determinados alimentos (setas, marisco, fresas) o efectos farmacológicos adversos.

35 La incidencia de diarrea, así como otras enfermedades de los viajeros, depende de la región, duración de la estancia, entorno donde se vive (calidad del agua y particularidades nutricionales), así como el tipo de actividad. En los países en vías de desarrollo, la diarrea del viajero desempeña claramente un papel predominante ya que afecta al 60% o más de los viajeros que llegan. La diarrea del viajero se produce con la mayor frecuencia en los países asiáticos, africanos, latinoamericanos y de Oriente Medio, y con menos frecuencia en los países del Sur de Europa y el Caribe (hasta el 20%). Los países del Norte de Europa, EE.UU., Canadá y Australia tienen la menor tasa de morbilidad de diarrea (menos del 8%). Según se notifica, la diarrea se encuentra a menudo suficientemente en ciudadanos de los países en vías de desarrollo con escaso saneamiento e higiene tras haber llegado a los países desarrollados.

45 Diferentes microorganismos tales como bacterias, virus o protozoos son los agentes causantes de diarrea. Otros factores tales como cambios de la dieta y nutrición, condiciones de vida, contenido en sal del agua, alcoholismo, alimentos no habituales y cambios de la flora bacteriana intestinal pueden ser la causa de disfunción intestinal tras la llegada a otros países u otras zonas climáticas y regiones geográficas.

Se presenta en la tabla 1 el resumen de agentes infecciosos que provocan diarrea en diferentes regiones (% de casos).

50 Tabla 1

<i>Escherichia coli</i>		Hasta 80
de las que:	enterotoxigénicas	40 - 60
	enteropatógenas	15
	enteroinvasivas	< 5
Organismos de <i>Shigella</i>		10
Organismos de <i>Salmonella</i>		< 5
Organismos de <i>Campylobacter</i>		< 5
Bacterias <i>Vibrio</i>		< 5
Especies de <i>Aeromonas</i>		< 5
Rotavirus		< 5

Protozoos:

Parásitos de <i>Lambli</i> a	< 5
<i>Entamoeba histolytica</i>	< 5
<i>Cryptosporidia</i>	< 5

Hasta el 40% de los casos de diarrea permanecen sin identificar.

5 En diferentes regiones y durante diferentes estaciones, la razón de patógenos causantes puede variar con una tolerancia del 5-10% o más. Por tanto, tal como se notifica para algunos países, la tasa de incidencia de campilobacteriosis durante la estación fría del año alcanza hasta la mitad de los casos de enfermedad hallados, y el porcentaje de infecciones mixtas (es decir, presencia simultánea de dos o más agentes causantes) es del 15 - 30%.

10 Los principales factores para la transmisión de infecciones son los alimentos, el agua y su hielo derivado, así como las bebidas.

15 El riesgo de transmisión aumenta para los viajeros procedentes de los países altamente desarrollados. Se encuentran en condiciones no habituales especialmente cuando no han visitado países tropicales durante los últimos 6 meses, o no han cumplido con las precauciones de la dieta e higiénicas, o si tienen enfermedades gastrointestinales (por ejemplo, gastritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o toman antiácidos) o inmunodeficiencias.

20 A pesar de la variedad de patógenos que provocan la diarrea del viajero, existen varios síntomas clínicos más típicos de la enfermedad. La dolencia comienza normalmente en 2-4 días, algunas veces en 8-10, pero no más tarde de en dos semanas tras la llegada a un nuevo país. La frecuencia de deposiciones varía entre 3 - 5 y 6 - 15 veces al día. Existen dolores intestinales de tipo cólico moderadamente pronunciados acompañados por un aumento de la temperatura corporal, escalofríos, vómitos y artralgia y mialgia como las manifestaciones de un síndrome de toxicidad general. Esto va acompañado por una pérdida o ausencia de apetito por la comida.

25 Aproximadamente el 10% de pacientes eliminan sangre y/o mucosidad durante la defecación y manifiestan fiebre durante más de tres días y dolores de tipo cólico en la parte inferior del abdomen. Tales síntomas dan fe de que la enfermedad está empeorando, y esto está asociado generalmente con causas de infección tales como patógenos de *Shigella*, *Yersinia* o *Escherichia coli* enteroinvasivos. Con un determinado nivel de gravedad de la enfermedad, debe prestarse atención a los siguientes síntomas: aumento de la temperatura corporal hasta 38,5°C o superior que dura tres días o más, sangre en las deposiciones, múltiples episodios de vómitos y deshidratación progresiva.

35 El tratamiento tradicional (básico) de la diarrea del viajero incluye principalmente iniciar la rehidratación lo antes posible. La rehidratación oral no está indicada durante el choque tóxico-infeccioso derivado del intestino, deshidratación de grado III-IV, hemodinámica inestable, vómitos perniciosos, pérdida de líquidos de más de un litro/h debido a vómitos y diarrea, diabetes mellitus o absorción anómala de glucosa.

40 En la mayoría de los casos, no se prescribe el tratamiento antibacteriano. Los fármacos antibacterianos están indicados cuando son evidentes los siguientes síntomas: la temperatura corporal aumenta hasta 38,5°C o superior y dura más de tres días, presencia de síndrome de colitis, sangre en las deposiciones o intoxicación progresiva. En tales casos, están indicadas las siguientes fluoroquinolonas: norfloxacino en 400 mg 2 veces al día o ciprofloxacino en 500 mg 2 veces al día. La duración típica del tratamiento es de 3-5 días hasta el momento de la detención de los síntomas clínicos. La administración de los trimetoprim/sulfametoxazol y doxiciclina recomendados con frecuencia debe tratarse con precaución, ya que muchos microorganismos han desarrollado una resistencia significativa a estos fármacos, y graves reacciones adversas a estos medicamentos son un problema creciente. Un medicamento antidiarreico ampliamente prescrito, la loperamida, puede administrarse para el tratamiento de diarreas provocadas por los patógenos no invasivos. Sin embargo, apenas es posible realizar un diagnóstico diferencial satisfactorio en las fases tempranas de la enfermedad. Las recomendaciones recientes sobre una administración más amplia de loperamida en combinación con antibióticos no pueden aceptarse tampoco de manera inequívoca. Se indicó anteriormente que los antibióticos están indicados para el tratamiento de la diarrea del viajero en aproximadamente el 10% de los pacientes. Según se notifica, el subsalicilato de bismuto se recomienda para su uso en el tratamiento de la diarrea del viajero.

55 En caso de diarrea provocada por la invasión de *Lambli*a, es preferible el ornidazol para el tratamiento ya que *Lambli*a ha desarrollado una resistencia significativa a metronidazol.

60 Pueden tratarse diarreas de diferentes etiologías usando los enterosorbentes, por ejemplo, los enterosorbentes de lignina, tales como los comprimidos "Filtrum-STI", o los sorbentes de tipo mineral, por ejemplo, los sorbentes "Polysorb" o "Enterogel". Por tanto, el uso de enterosorbentes es una de los modos efectivos de tratamiento no sólo de diarreas infecciosas sino también de diarreas asociadas con un patrón anómalo de la dieta (desadaptación alimentaria) que se notifica que se encuentra en casi la mitad de los casos de diarrea del viajero. Pueden usarse

enterosorbentes como terapia complementaria dentro del complejo tratamiento de desintoxicación o como monoterapia para tratar las diarreas leves o moderadamente graves.

5 Independientemente de la etiología (viral o bacteriana) o del tipo de diarrea (por ejemplo, "invasiva", "osmótica", etc.) los enterosorbentes pueden usarse como la única terapia etiotrópica de infecciones intestinales. Al comienzo de la enfermedad, pueden usarse los enterosorbentes que presentan los efectos patogénicos (disintoxicantes, antidiarreicos) y "etiotrópicos" ya que absorben y eliminan los patógenos [Novokshonov A.A., Mazankova L.N., Sokolova N.V. Pathogen justification of the optimal acute infections of the intestine treatment in children. // *Pediatric infections*, 2002, n.º 1, págs. 32-37; Novokshonov A.A., Uchaikin V.F., Sokolova N.V. *et al.* Biocenosis-preservation treatment of pediatric intestinal infections. // *Pharmateca*, 2004, 13 (90), págs. 85-88]. Tales enterosorbentes incluyen principalmente los compuestos a base de lignina hidrolizados (por ejemplo, los comprimidos de lignina Filtrum-STI), así como los sorbentes minerales basados en diosmectita (tales como Neosmectin o Smecta) o los compuestos de gel de aluminosilicato (por ejemplo, Enterogel). Filtrum es un nombre comercial del compuesto a base de lignina hidrolizado. El producto está a la venta principalmente como comprimidos ("Filtrum-STI"). Estos enterosorbentes pueden usarse como la única terapia etiotrópica de diarreas leves y moderadamente graves independientemente del tipo de diarrea. Con formas graves de diarrea, pueden usarse para el tratamiento de tipos osmóticos y secretores de diarrea empezando sólo desde los primeros días de la enfermedad.

20 Además de los enterosorbentes indicados anteriormente, para el tratamiento complejo de diarreas se recomiendan varios sorbentes con menor potencial de sorción, tales como sorbentes minerales (attapulgita, Polysorb MP), sorbente basado en celulosa microcristalina (Microsorb-P), así como algunos otros tipos (Neointestopan, Reaban, Enterodes).

25 Los sorbentes mencionados anteriormente se administran en combinación con otros medicamentos etiotrópicos. También pueden usarse como terapia etiotrópica no específica alternativa de formas leves de diarrea. Los enterosorbentes ejercen una destoxificación rápida y pronunciada y efectos antidiarreicos cuando se usan como la monoterapia o terapia de combinación, y reducen significativamente la duración del periodo agudo de la enfermedad.

30 Cabe señalar que las dosis eficaces de diferentes sorbentes usados para el tratamiento de diarrea difieren significativamente entre sí. Por tanto, la dosis única recomendada para adultos de Enterogel es de al menos 15 g (la dosis diaria es de hasta 45-50 g o 60-80 ml), la dosis de esmectitas es de hasta 9 g al día, y la dosis de Polysorb es de 9-12 g al día. Los compuestos basados en lignina tienen las menores dosis únicas y diarias, por ejemplo, la dosis para adultos de Filtrum-STI es de 6 comprimidos (aproximadamente 2,4 g de lignina) al día para tratar diarreas leves, y de hasta 8 comprimidos (aproximadamente 3 g) al día administrados en 3-4 dosis divididas de 2 comprimidos cada una, o aproximadamente 0,8 g de sorbente tomado como una dosis única. Al mismo tiempo, los datos de laboratorio sobre la actividad de sorción de los sorbentes más eficaces, tales como esmectitas, ligninas o pectinas, demuestran que en las condiciones *in vitro*, su capacidad para absorber diversas sustancias tóxicas o bacterias patógenas es bastante comparable.

40 Los mecanismos patogénicos de los efectos positivos de los enterosorbentes durante el tratamiento de diarrea son más complejos de lo que puede describirse en términos meramente físicos para la sorción de toxinas y virus en la superficie de partículas de sorbente. Aparte de la unión directa de toxinas y microorganismos patogénicos, los enterosorbentes ejercen sus efectos empleando algunos mecanismos adicionales, concretamente:

- 45
- adsorción mediada por efectos de sorción secundaria (adsorción por moléculas poliméricas unidas a partículas de sorbente);
 - 50 • unión directa e indirecta de fluido (debido a la captura de absorción, y a través de la unión de ácidos grasos libres osmóticamente activos, que es de particular importancia en diarreas osmóticas);
 - efecto citoprotector (de protección) sobre las células endoteliales de la membrana mucosa intestinal (efecto de recubrimiento);
 - 55 • además, debido a que los sorbentes representan componentes crudos, no digeribles del bolo alimenticio, inducen complejas reacciones específicas que conducen a la inhibición de la actividad peristáltica.

60 Debe observarse que, a diferencia del grupo de sorbentes minerales, los sorbentes basados en celulosa purificada o moléculas poliméricas sintéticas de tipo Enterodes, los enterosorbentes basados en lignina medicinales se derivan de la materia prima vegetal natural (pasta de madera) que contiene la enorme cantidad de diversos compuestos biológicamente activos de diferentes grupos (antioxidantes, taninos, sustancias similares a hormonas vegetales, poli- y oligosacáridos vegetales que presentan los efectos inmoestimulantes, compuestos vegetales con notable actividad antibacteriana y antiviral y sustancias que tienen la actividad citoprotectora). La producción de ligninas medicinales hace uso de la tecnología de procesamiento de materia prima vegetal que permite obtener productos con alta capacidad de sorción y conservar al mismo tiempo la amplia cantidad de estos componentes naturales

útiles. Estos últimos proporcionan efectos terapéuticos significativamente mayores de las ligninas mientras mantienen sus dosis bajas. Los sorbentes minerales, sorbentes poliméricos sintéticos e incluso los sorbentes basados en celulosa natural altamente purificada, así como los carbones activados producidos quemando el carbón básico, carecen de tales componentes útiles.

5 Sin embargo, incluso tales enterosorbentes altamente eficaces como las ligninas medicinales no pueden ser protectores de manera razonablemente rápida y eficaz al mismo tiempo, cuando las infecciones intestinales están provocadas por agentes microbianos de diferentes tipos. La escasez de enterosorbentes en el tratamiento de diarreas es porque su uso se limita sólo a casos de dolencia leve o moderadamente grave, también a periodos de tiempo bastante prolongados antes de que los resultados del tratamiento resulten obvios. Para el tratamiento de diarreas más graves, particularmente las provocadas por bacterias altamente patógenas, se usan antibióticos u otros antimicrobianos para suprimir el crecimiento intestinal de microorganismos patógenos.

15 Sin embargo, el potencial terapéutico de los antibióticos también es limitado. La administración de agentes antibacterianos y antimicrobianos sintéticos para el tratamiento de diarrea del viajero a menudo conlleva un efecto no tan positivo sino bastante negativo, ya que hasta el 40-50% de los casos de diarrea del viajero están provocados por patógenos o bien no bacterianos (por ejemplo, por amebas u otros protozoos) o bien factores no infecciosos (patrón anómalo de la dieta o desadaptación alimentaria, incluyendo desadaptación al agua). Por este motivo, la administración de antibacterianos u otros agentes antimicrobianos sólo está justificada cuando se confirma la etiología infecciosa de la diarrea, y la enfermedad tiene un transcurso grave.

25 También existe un método de tratamiento de diferentes tipos de diarreas mediante la administración oral de bacterias probióticas vivas (por ejemplo, ProbiFor, Biform, Sporobacterin, Polybacterin, etc.), incluyendo la preparación que contiene un cultivo vivo de levaduras *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* (nombre comercial "Enterol") (véase, por ejemplo, Use of *saccharomyces* yeasts for the manufacture of a medicament for preventing or treating pseudomembranous colitis, documento EP 149579 (A2) 24-07-1985 HUBLOT BERNARD; LEVY RENE HANANIA, BIOCODEX LAB [FR], A61K36/064, A61K36/06, (IPC1-7): A61K35/72, también: Treating weight loss in patients suffering from inflammatory bowel diseases using *S. boulardii*, documento EP1693064 (A1) 23-08-2006 HUBLOT BERNARD [FR]; GROUX HERVE [FR]; BERNASCONI PAUL [FR]; LEVY RENE [US]; LE GUERN MARIE-EMMANUELLE [FR] BIOCODEX [FR] A61K36/064; A61P1/00; A61K36/06; A61P1/00.

35 En primer lugar, *Saccharomyces boulardii* ejerce cierto efecto antimicrobiano frente a las levaduras y los microorganismos condicionalmente patógenos y patógenos intestinales (*Clostridium difficile*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Shigella* spp., *Entamoeba histolytica*, *Gardia lamblia*, *Vibrio cholerae*, etc.). Debe subrayarse que la acción antagonista de este tipo de levaduras está asociada con la liberación de varios factores antimicrobianos específicamente en el proceso de ciclo de actividad vital de la levadura. La acción antagonista de la preparación se suprime cuando se destruyen mediante calentamiento las células de *Saccharomyces boulardii*. Este es el único ejemplo del antagonismo antimicrobiano *in vivo* ejercido por el microorganismo usado para fines terapéuticos, y que no es parte de la flora intestinal normal, pero que puede atravesar el tracto gastrointestinal en cantidades significativas y sin perder su viabilidad.

45 El otro mecanismo de acción de *Saccharomyces boulardii* es el efecto antisecretor demostrado *in vitro* debido a la producción reducida de adenilato ciclasa y la disminución subsiguiente de la secreción de sal y agua inducida por enterotoxina. Se establece que una proteína de 120 kDa es responsable de este mecanismo de acción cuando la diarrea está provocada por *Vibrio cholerae* o una *Escherichia coli* enterotoxigénica. *Saccharomyces boulardii* también ejerce un efecto antitóxico directo gracias a la proteasa similar a tripsina de 54 kDa producida por levadura que puede reconocer específicamente y escindir toxinas (la toxina A de *Clostridium difficile*, en particular) y receptores en la superficie de microvellosidades de enterocitos que constituyen el sitio de unión para la toxina.

50 *Saccharomyces boulardii* son resistentes de manera natural a todos los antibióticos antibacterianos, lo que no es característico para los microorganismos bacterianos. A diferencia de fluconazol, nistatina no se absorbe desde el tracto gastrointestinal, y su administración en el hombre conlleva una eliminación completa de levaduras de la materia fecal. La administración oral de Enterol® en 4-6 h tras la administración de fluconazol no afecta a la viabilidad de *Saccharomyces boulardii* en el intestino. El ácido clorhídrico en el jugo gástrico no tiene ningún efecto sobre *Saccharomyces boulardii*, no se digieren y pueden encontrarse como células vivas en todas las partes del sistema gastrointestinal. Como *Saccharomyces boulardii* puede sobrevivir aunque no colonice el colon humano, se requiere la administración diaria de la preparación de levadura para mantener una concentración estacionaria de > 10⁶ colonias/g en el contenido cecal.

60 El inconveniente de las preparaciones de la levadura viva *Saccharomyces boulardii* es una variación significativa de su eficacia frente a diferentes levaduras y microorganismos patógenos y condicionalmente patógenos presentes en el intestino, así como algunos otros patógenos, también, la eficacia insuficientemente rápida del tratamiento, antimicrobianos no suficientemente eficaces y el efecto antitóxico y su incapacidad para unirse y excretar de manera activa los productos tóxicos ya acumulados en el intestino. Como resultado, esto puede permitir la absorción continua de tales productos tóxicos, lo que conduce a intoxicación crónica incluso en el escenario de administración

de preparaciones de *Saccharomyces boulardii*.

Para la profilaxis y el tratamiento de formas graves de diarrea, se introdujeron algunas preparaciones de combinación en la práctica clínica. Tales preparaciones combinan organismos probióticos incluyendo cultivos de levaduras, y las sustancias con capacidades de sorción conocidas. El ejemplo de tal preparación es Bifidumbacterin-forte que contiene la cepa bacteriana viva liofilizada de *Bifidobacterium bifidum* n.º 1 y que presentan la actividad antagonista frente a patógenos. Se absorben al menos 5×10^7 UFC de bifidobacteria sobre las partículas de carbón activado. *Acción farmacológica*: normalización de la microflora intestinal, mejora de la salud del sistema digestivo e inmunomodulación. Bifidumbacterin-forte es un antagonista de amplio espectro de microorganismos patógenos y condicionalmente patógenos, impide su adhesión a la membrana mucosa intestinal, ayuda a restaurar la microbiocenosis del tracto gastrointestinal (TGI), activa la digestión parietal y la síntesis de vitaminas y aminoácidos y aumenta la resistencia no específica a patógenos. *Indicaciones*: disbacteriosis incluyendo las de las enfermedades del TGI (enfermedad por úlcera péptica [úlceras gástricas o duodenales], pancreatitis, colecistitis, hepatitis, etc.), enfermedades respiratorias (infecciones virales respiratorias agudas, bronquitis, neumonías) y enfermedades del sistema genitourinario, enfermedades alérgicas, administración de fármacos antibacterianos (incluyendo antibióticos), hormonas y AINE, infecciones intestinales agudas de etiología establecida (shigelosis, salmonelosis, enterocolitis estafilocócica, infección por rotavirus) y no establecida, toxiinfección alimentaria, diarrea en el escenario de terapia antibacteriana a largo plazo, síndrome de malabsorción, estreñimiento crónico, corrección de microbiocenosis y profilaxis de enfermedades sépticas purulentas antes y después de cirugía en el intestino, hígado o páncreas).

Los inconvenientes de Bifidumbacterin-forte son su actividad antagonista insuficiente frente a cepas altamente patógenas de *Escherichia coli* y estafilococos, ausencia de efecto citoprotector sobre los enterocitos de la membrana mucosa intestinal, baja actividad antiviral, irritación de la mucosa intestinal por partículas de carbón, insuficiente actividad de sorción de enterosorbente de carbón con respecto a toxinas de alto peso molecular y bacterias y virus patógenos, haciendo por tanto que Bifidumbacterin-forte no sea una medicación suficiente para el tratamiento de IATI, y diarrea del viajero en particular.

Existe un medicamento de combinación (nombre comercial Carbolevure) destinado para la profilaxis y el tratamiento de diarreas, que contiene un sorbente (carbón activado) y células vivas de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* (Frexinos J., Bloom M., Milinkevitch D. Effect of Carbolevure on intestinal fermentation induced by the ingestion of lactulose. / Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 1988, 8 (6): 449-55). Los inconvenientes de este medicamento son su débil eficacia terapéutica, que se debe a la baja capacidad del carbón activado para absorber células microbianas, irritación de la mucosa gastrointestinal por las partículas de carbón y el uso de la cepa de levadura que tiene baja actividad antagonista frente a microorganismos patógenos.

Además, existen preparaciones que incluyen las cepas de levadura útiles y fibras alimentarias crudas de bajo procesamiento que presentan capacidades de sorción, tales como residuos de trigo o centeno. Por ejemplo, el método de producción de complemento alimenticio (documento RU n.º 2233320) estipula la propagación e inmovilización de biomasa de *Saccharomycetaceae* sobre un soporte. La preparación representa un complemento alimenticio compuesto por componentes celulares de *Saccharomyces cerevisiae* inmovilizados sobre un soporte poroso de origen vegetal. El soporte es una mezcla de residuos nativos y extruidos de cultivos de cereales, y tiene un área superficial porosa de al menos $2,0 \text{ m}^2/\text{g}$. La concentración de las células de *Saccharomyces* es de al menos 10^9 - 10^{12} células/g. La preparación contiene (% en peso) lípidos (2-5), hidratos de carbono (25-50), proteínas, vitaminas, macroelementos y fibras alimentarias. Las proteínas incluyen 10 aminoácidos esenciales en una cantidad del 30,0 - 75,0% en peso de la proteína total. Las vitaminas son B, B₁, B₂, B₃, B₆, PP y C. Los macroelementos incluyen fósforo, potasio, sodio, magnesio y calcio. Las fibras alimentarias solubles constituyen al menos el 45% en peso, y las fibras alimentarias insolubles, al menos el 35% en peso. Esto permite obtener el complemento alimenticio y la especialidad farmacéutica que tienen el notable efecto probiótico, altos efectos bifido- y lactogénicos, así como buena capacidad de sorción.

Existe una preparación que contiene residuos estériles, sus células microbianas hechas crecer de la cepa de *Saccharomyces cerevisiae* (vini) VKMP Y-511, sustancias biológicamente activas y microelementos. La preparación contiene células microbianas inactivada de la cepa de *Saccharomyces cerevisiae* (vini) VKMP Y-511 en una cantidad de $2,55 \times 10^{10}$ - $2,65 \times 10^{10}$ células microbianas por 1 g de residuos. Los residuos son residuos de trigo de grado alimentario, estériles, de color amarillo rojizo, sin olor y con un contenido en microelementos del 4,8 - 5,5%. La preparación contiene los siguientes microelementos: calcio (0,10 - 0,15% en peso), fósforo (1,00 - 1,40% en peso), sodio (0,08 - 0,10% en peso), zinc (106 - 109×10^{-6} % en peso) y hierro (114 - 118×10^{-6} % en peso). El método de reducción incluye cultivar la cepa de *Saccharomyces cerevisiae* (vini) VKMP Y-511 en residuos con su prehumectación con agua y posterior tratamiento térmico seguido por esterilización del producto terminado. Los residuos se humectan antes de cultivar el organismo usando agua inodora cuya turbidez es inferior a 0,1, el pH es de 8,7, que no contiene cloro, con oxidabilidad al permanganato (en mg de O/dm³) de no más de 1,6 mg/dm³ y dureza del agua de 1,5 mg/dm³ y mineralización total de no más de 384 mg/dm³. El tratamiento térmico durante el cultivo del organismo se lleva a cabo calentando uniformemente el volumen total del medio de cultivo (documento RU n.º 2206330).

El inconveniente de las composiciones anteriores de sorbentes y levaduras es la introducción en el procedimiento de producción de una fase de inactivación de células de levadura vivas que pierden una fracción significativa de su actividad antagonista frente a microorganismos patógenos en la misma.

5 Además, los residuos de trigo o centeno tienen una actividad de sorción insignificante frente a microorganismos patógenos durante su paso a través del intestino humano.

10 Existe un método conocido de profilaxis y tratamiento de intoxicaciones debidas a disbacteriosis intestinales, que es una administración oral de células de levadura de panadería vivas y componentes de excipiente (de transporte, sorción, nutricionales, etc.) representados por *Laminaria*, ajo (polvo seco), polivitaminas y microelementos (conjunto convencional), xiloma ascórbico y residuos de trigo. Los componentes se presentan en las siguientes razones másicas (partes):

15 *Saccharomyces cerevisiae*, levaduras - 10 - 12,

Laminaria - 3 - 5,

Ajo (polvo seco) - 3 - 5,

20 Polivitaminas y microelementos (conjunto convencional) - 0,1 - 0,2,

Ácido ascórbico - 1 - 2,

25 Residuos de trigo - hasta 100.

Para fines profilácticos, se administran 10-15 g de la mezcla diariamente durante 7-14 días, y para fines de tratamiento, se administran 15-20 g de la mezcla diariamente durante 3-7 días hasta que hayan desaparecido los síntomas de intoxicación (documento RU n.º 97113383/14).

30 Los inconvenientes de esta composición de sorbentes y levaduras son la baja actividad antagonista de las levaduras de panadería frente a muchos microorganismos patógenos que provocan diarrea, y la capacidad no suficientemente alta para absorber microorganismos patógenos de los residuos.

35 El objetivo técnico de esta invención es crear una composición farmacéutica universal y eficaz para la profilaxis y el tratamiento de diarreas infecciosas y no infecciosas y ampliar el arsenal de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y el tratamiento de diarreas infecciosas y no infecciosas.

40 Para lograr este objetivo técnico, es necesario resolver varias tareas incluyendo la ampliación de la gama de patógenos de la diarrea susceptibles de tratamiento (tratamiento unificado para diversos tipos de patógenos, véase la tabla 1), el acortamiento del tiempo de tratamiento y la reducción de la varianza en el tiempo de tratamiento con respecto a muchos otros patógenos que provocan toxiinfecciones transmitidas por alimentos y diarrea del viajero, la reducción de la gravedad de los síntomas diarreicos a expensas del efecto etiopatógeno de la cepa de levadura indicada, lo que conduce a un aumento de la actividad antagonista y la producción de factores inmunoestimulantes, la activación de la absorción de sustancias tóxicas por lignina y la normalización de la función motora intestinal.

45 La presente invención está definida por las reivindicaciones.

50 La esencia de invención con respecto a la composición farmacéutica para su uso en la profilaxis y el tratamiento de diarreas infecciosas y no infecciosas, es que incluye la lignina medicinal hidrolizada y células vivas de la cepa de la levadura *Saccharomyces boulardii* tomadas a 10^9 - 5×10^{10} células de levadura vivas por 1 gramo de lignina hidrolizada. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente mediante el mezclado uniforme de polvo liofilizado de células de la cepa de levadura *Saccharomyces boulardii* con el polvo de lignina medicinal.

55 La invención reivindicada está destinada para la profilaxis y el tratamiento de diarreas e infecciones intestinales agudas, y se basa en usar para este fin la combinación del más eficaz de todos los enterosorbentes conocidos (lignina hidrolizada) y células de levadura vivas con la mayor actividad antagonista, la cepa de la levadura *Saccharomyces boulardii*, ambos tomados en cantidades terapéuticas eficaces. Su combinación conduce a la potenciación mutua de los efectos útiles de ambos componentes (actividad sinérgica), es decir, la actividad antagonista de células de levadura vivas en combinación con la capacidad de sorción de la lignina, así como su capacidad para normalizar la actividad motora intestinal y producir efectos fisiológicos adicionales para garantizar el logro de un efecto no obvio. Por ejemplo, dada la eficacia aproximadamente igual de cada uno de los dos componentes con respecto a la reducción de la duración de los síntomas de la intoxicación general (apatía, vómitos, náuseas, diarrea, etc.), su composición proporciona una reducción adicional estadísticamente significativa de la duración y gravedad de los síntomas (de 1-3 días para diferentes síntomas) dependiendo del tipo de patógeno que provoca la intoxicación alimentaria, diarrea y síntomas concomitantes. El papel importante pertenece al efecto trófico de la composición farmacéutica debido a la liberación de poliaminas (espermina y espermidina) por *Saccharomyces*

- boulardii*. Las poliaminas potencian la absorción de glucosa por los enterocitos mediante la estimulación de sistemas de transporte de membrana. Las actividades disacaridasas de *Saccharomyces boulardii* están directamente relacionadas con el efecto trófico. El aumento de la actividad enzimática de las disacaridasas (sacarosa-alfa-glucosidasa, lactasa y maltasa en células intestinales epiteliales) promueve una mejora significativa de la absorción de hidratos de carbono en la diarrea y previene de la manera más eficaz la fermentación intestinal en el transcurso del tratamiento con la composición farmacéutica reivindicada. Por tanto, esta composición farmacéutica puede restaurar la actividad metabólica de la mucosa intestinal en el tiempo más corto posible.
- Al mismo tiempo proporciona un refuerzo poderoso a la defensa inmunitaria local al activar el sistema del complemento y aumentar la secreción de IgA y otras inmunoglobulinas en las criptas de los enterocitos y las vellosidades de la mucosa intestinal. El efecto inmunoestimulante se promueve por el componente de glucano de la pared celular de *Saccharomyces*.
- La eficacia de esta combinación farmacéutica supera significativamente la de todas las preparaciones similares conocidas a la vez que muestra la mayor rapidez y universalidad de acción.
- El gráfico (Figura 1) representa la duración de los síntomas durante diferentes tipos de tratamiento usados en ensayos clínicos. La información sobre las preparaciones comparadas se facilita en el lado izquierdo, y el número de días de duración de los síntomas se facilita bajo el gráfico. Para cada una de las preparaciones comparadas, se facilita un grupo de histogramas temporales de síntomas controlados. Los histogramas temporales que muestran la duración de cada síntoma se disponen uno tras otro dentro de cada grupo y se enumeran en el mismo orden que sus síntomas correspondientes en la columna derecha.
- Se han llevado a cabo los siguientes estudios sobre la eficacia clínica de la composición farmacéutica reivindicada usada como componente de terapia compleja de infecciones intestinales agudas en adultos, así como para la confirmación del logro del resultado técnico del uso de la composición farmacéutica que incluye la preparación "Filtrum" (lignina medicinal hidrolizada) y células vivas de la cepa de levadura *Saccharomyces boulardii* tomadas a 10^9 - 5×10^{10} células de levadura vivas por 1 gramo de lignina hidrolizada.
- Específicamente, se supone que la composición farmacéutica reivindicada contiene el polvo o gránulos de lignina medicinal hidrolizada y sus células vivas unidas, por ejemplo, liofilizadas, es decir, que permanecen en un estado anabiótico, de la cepa de levadura *Saccharomyces boulardii*. Es una buena práctica preparar la composición mezclando los componentes, concretamente, añadiendo a polvo de lignina medicinal el polvo liofilizado (secado a partir de un estado congelado a alto vacío) de células vivas (o para ser más precisos, viables o que permanecen en un estado anabiótico) de la cepa de levadura *Saccharomyces*. Tras la hidratación de la mezcla, las células de levadura secadas recuperan su viabilidad y empiezan a producir sustancias activas.
- Sin embargo, una vez en el intestino (tras su administración oral) las levaduras *Saccharomyces boulardii* (a diferencia de las levaduras de cerveza o de panadería) no pueden propagarse de manera activa debido a su alta concentración en el sorbente y las condiciones del medio intestinal (reacción al pH, potencial de oxidación-reducción, etc.) no óptimas para su crecimiento. Por estos motivos, las levaduras no pueden producir complicaciones de la diarrea adicionales debido a la producción activa de gases o ácidos orgánicos de bajo peso molecular.
- Se llevó a cabo el estudio de la eficacia clínica de la composición farmacéutica reivindicada en el Hospital Clínico Infeccioso n.º 3 del Departamento de Salud de Moscú (jefe médico - L. I. Lazutkina).
- Estuvieron bajo observación clínica sesenta y ocho pacientes con edades comprendidas entre 17 y 72 años, con toxiinfecciones alimentarias de gravedad moderada. Se estableció el diagnóstico basándose en datos clínico-epidemiológicos típicos, y se verificó mediante métodos bacteriológicos y serológicos que permitieron descartar la presencia de patógenos de disentería y salmonelosis.
- Se aleatorizaron los pacientes en 4 grupos usando el método de simple ciego.
- Grupo 1 - además de terapia básica, los pacientes recibieron la composición farmacéutica reivindicada que contiene "Filtrum" (2 comprimidos 3 veces al día) + Enterol (*Saccharomyces boulardii*) (células vivas de la cepa de levadura *Saccharomyces boulardii* tomadas a 10^9 - 5×10^{10} células de levadura vivas por 1 gramo de lignina hidrolizada) 3 veces al día (20 sujetos);
- Grupo 2 - además de terapia básica, los pacientes recibieron "Filtrum" (2 comprimidos 3 veces al día) (16 sujetos);
- Grupo 3 - además de terapia básica, los pacientes recibieron Enterol (*Saccharomyces boulardii*) mediante 1 cápsula 3 veces al día (16 sujetos);
- Grupo 4 (grupo de referencia) - los pacientes recibieron terapia básica únicamente (16 sujetos).

El tratamiento básico incluyó terapia de rehidratación usando disoluciones parenterales poliiónicas de cristaloides (“Acesol”, “Chlosol”) y orales (“Rehidron”), enzimas (Mezym-Forte, Panzim-Forte, Festal), antiespasmódicos (No-Spa, platifilina), gluconato de calcio y polivitaminas.

5 Para evaluar la eficacia clínica de diferentes tipos de tratamiento, se tuvo en cuenta la duración de los siguientes síntomas de toxiinfecciones alimentarias:

- temperatura corporal superior a 37°C;
- 10 • vómitos;
- atonía;
- 15 • poco apetito;
- náuseas;
- dolores abdominales;
- 20 • dolor con la palpación abdominal;
- meteorismo, aumento de borborigmos;
- diarrea.

25 Se llevó a cabo la evaluación comparativa de la duración de los principales síntomas clínicos de toxiinfecciones alimentarias en pacientes de diferentes grupos usando métodos estadísticos tradicionales. Se usó la prueba de la t de Student para la evaluación del grado de significación estadística (valor de p) de las diferencias entre los parámetros.

30 RESULTADOS

La tabla 2 presenta la duración de los principales síntomas clínicos en pacientes con toxiinfecciones alimentarias (días, M ± m).

35 Tabla 2

Síntomas clínicos	Grupos de pacientes			
	“Filtrum” + <i>Saccharomyces boulardii</i>	“Filtrum”	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Tratamiento básico
Temperatura corporal superior a 37°C	1,47 ± 0,17**	1,5 ± 0,25**	2,1 ± 0,29*	3,11 ± 0,33
Vómitos	1,0	1,14 ± 0,15	1,14 ± 0,15	1,62 ± 0,28
atonía	1,8 ± 0,12**	2,33 ± 0,25*	2,3 ± 0,16*	3,75 ± 0,44
poco apetito	1,7 ± 0,13**	2,33 ± 0,18*	2,3 ± 0,16*	3,75 ± 0,44
Náuseas	1,29 ± 0,15*	2,0 ± 0,16	1,8 ± 0,21	2,56 ± 0,4
dolores abdominales	1,39 ± 0,15**	2,43 ± 0,32	2,3 ± 0,16	3,67 ± 0,59
dolor con la palpación abdominal	1,56 ± 0,15**	2,62 ± 0,26	2,4 ± 0,17*	4,0 ± 0,58
meteorismo, aumento de borborigmos	1,26 ± 0,15**	2,12 ± 0,29*	2,3 ± 0,16*	4,1 ± 0,65
Diarrea	1,45 ± 0,12***	2,78 ± 0,34*	2,7 ± 0,31*	4,11 ± 0,33

Nota: significación de diferencias entre parámetros en comparación con el grupo de pacientes que recibió

tratamiento básico: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

En los grupos de pacientes (tabla 2) que recibieron, además de tratamiento básico, o bien la composición farmacéutica "Filtrum" + células vivas de la cepa de levadura *Saccharomyces boulardii* tomadas a 10⁹ células de levadura vivas por 1 gramo de lignina hidrolizada, o bien "Filtrum", o bien Enterol, la duración de síntomas de intoxicación tales como aumento de la temperatura corporal, atonía, poco apetito fue significativamente menor (p < 0,05; p < 0,01) en comparación con el grupo de pacientes que recibió tratamiento básico únicamente. Sólo en el grupo de pacientes que recibió adicionalmente "Filtrum" + *Saccharomyces boulardii* la duración del periodo de náuseas fue significativamente más corto frente al del grupo de pacientes que recibió únicamente tratamiento básico (p < 0,05). La administración de "Filtrum" + *Saccharomyces boulardii* redujo significativamente la duración de los dolores abdominales y el dolor con la palpación abdominal (p < 0,01) en comparación con el grupo de terapia básica. No se encontraron diferencias significativas en la duración del síndrome de dolor entre el grupo de "Filtrum" y el grupo de terapia básica. La administración de *Saccharomyces boulardii* por sí misma acortó significativamente el periodo de dolor con la palpación abdominal (p < 0,05) en comparación con el grupo de tratamiento básico, pero sin ningún efecto significativo sobre la duración del dolor abdominal. La duración de los periodos de meteorismo y aumento de borborigmos o diarrea en pacientes tratados con "Filtrum" o *Saccharomyces boulardii* fue significativamente más corta frente a la del grupo de pacientes que recibió únicamente tratamiento básico (* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001) pero no más larga que en pacientes tratados con composición de "Filtrum" + *Saccharomyces boulardii*.

Por tanto, en contraposición a la administración independiente de "Filtrum" o *Saccharomyces boulardii*, la administración de la composición de "Filtrum" + *Saccharomyces boulardii* estuvo acompañada por una reducción estadísticamente significativa de la duración de todos los síntomas clínicos de intoxicaciones alimentarias en comparación con la de los pacientes que recibieron únicamente tratamiento básico.

También se llevaron a cabo estudios comparativos sobre la duración de síntomas clínicos en pacientes tratados mediante una combinación de lignina medicinal ("Filtrum" + *Saccharomyces boulardii*) o cada uno de los componentes por sí mismos ("Filtrum" o *Saccharomyces boulardii*) (tablas 3 y 4).

La tabla 3 presenta la evaluación comparativa de la duración de los principales síntomas clínicos en pacientes con toxiinfecciones alimentarias tratados mediante una combinación de "Filtrum" + *Saccharomyces boulardii* o únicamente "Filtrum" (días, M ± m).

Tabla 3

Síntomas clínicos	Grupos de pacientes		p
	"Filtrum" + <i>Saccharomyces boulardii</i>	"Filtrum"	
temperatura corporal superior a 37°C	1,47 ± 0,17	1,5 ± 0,25	p > 0,05
vómitos	1,0	1,14 ± 0,15	
atonía	1,8 ± 0,12	2,33 ± 0,25	p > 0,05
poco apetito	1,7 ± 0,13	2,33 ± 0,18	p < 0,05
náuseas	1,29 ± 0,15	2,0 ± 0,16	p < 0,05
dolores abdominales	1,39 ± 0,15	2,43 ± 0,32	p < 0,05
dolor con la palpación abdominal	1,56 ± 0,15	2,62 ± 0,26	p < 0,01
meteorismo, aumento de borborigmos	1,26 ± 0,15	2,12 ± 0,29	p < 0,05
diarrea	1,45 ± 0,12	2,78 ± 0,34	p < 0,01

La administración de la combinación de "Filtrum" + *Saccharomyces boulardii* (células vivas de la cepa de levadura *Saccharomyces boulardii* tomadas a 2 x 10¹⁰ células de levadura vivas por 1 gramo de lignina hidrolizada) estuvo acompañada por una resolución significativamente más rápida de los síntomas del síndrome gastrointestinal (dolores abdominales, dolor con la palpación abdominal, meteorismo, aumento de borborigmos o diarrea) (p < 0,05; p < 0,01) en comparación con la administración de "Filtrum" únicamente. La duración de síntomas de intoxicación tales como aumento de la temperatura corporal o atonía no fue significativamente diferente entre los dos grupos. Sin embargo, las náuseas se resolvieron significativamente más rápido tras la administración de "Filtrum" + *Saccharomyces boulardii* en comparación con administración de "Filtrum" únicamente (p < 0,05), y se restauró el

apetito significativamente más rápido ($p < 0,05$).

La tabla 4 presenta la evaluación comparativa de la duración de los principales síntomas clínicos en pacientes con toxiinfecciones alimentarias tratados mediante una combinación de "Filtrum" + *Saccharomyces boulardii* o *Saccharomyces boulardii* únicamente (días, $M \pm m$).

Tabla 4

Síntomas clínicos	Grupos de pacientes		p
	"Filtrum" + <i>Saccharomyces boulardii</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>	
temperatura corporal superior a 37°C	1,47 ± 0,17	2,1 ± 0,29	p > 0,05
vómitos	1,0	1,14 ± 0,15	
atonía	1,8 ± 0,12	2,3 ± 0,16	p < 0,05
poco apetito	1,7 ± 0,13	2,3 ± 0,16	p < 0,05
náuseas	1,29 ± 0,15	1,8 ± 0,21	p > 0,05
dolores abdominales	1,39 ± 0,15	2,3 ± 0,16	p < 0,01
dolor con la palpación abdominal	1,56 ± 0,15	2,4 ± 0,17	p < 0,01
meteorismo, aumento de borborigmos	1,26 ± 0,15	2,3 ± 0,16	p < 0,01
diarrea	1,45 ± 0,12	2,7 ± 0,31	p < 0,01

Se encontró una tendencia similar tras el análisis comparativo de la duración de los síntomas clínicos de intoxicaciones alimentarias en pacientes tratados con la combinación de "Filtrum" + *Saccharomyces boulardii* y *Saccharomyces boulardii* únicamente. La administración de combinación de "Filtrum" + *Saccharomyces boulardii* estuvo acompañada por una resolución significativamente más rápida de los síntomas del síndrome gastrointestinal (dolores abdominales, dolor con la palpación abdominal, meteorismo, aumento de borborigmos o diarrea) ($p < 0,01$) en comparación con la administración de *Saccharomyces boulardii* únicamente. No hubo diferencias significativas en cuanto a la duración del aumento de la temperatura corporal o las náuseas entre los dos grupos. Sin embargo, la atonía y la pérdida de apetito se han resuelto significativamente más rápido en pacientes tratados con la combinación de "Filtrum" + *Saccharomyces boulardii* en comparación con pacientes tratados con *Saccharomyces boulardii* únicamente ($p < 0,05$).

Se estudió la composición farmacéutica reivindicada "Filtrum" + *Saccharomyces boulardii* en 119 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 2 meses y los 13 años que padecían IATI, formas principalmente leves o moderadamente graves, incluyendo 38 pacientes con IATI virales (rotavirus, virus de Norwalk, torovirus). Sesenta y un pacientes recibieron la composición farmacéutica "Filtrum" + *Saccharomyces boulardii*, y 58 pacientes (grupo control) recibieron únicamente terapia básica.

La administración de la composición farmacéutica "Filtrum" + *Saccharomyces boulardii* condujo a una detención más rápida (en 1-3 días) de la fiebre, el dolor con la palpación abdominal, la diarrea (con una frecuencia de deposiciones de hasta 5 veces al día) y mucosidad en las deposiciones (el dolor con la palpación abdominal, en particular, desapareció casi 2 días antes). Se normalizó la consistencia de las deposiciones, y desaparecieron los residuos de alimentos no digeridos de las deposiciones en 2 - 2,5 días antes en los sujetos tratados con composición. En el 70% de los niños, desapareció la fiebre durante los 2 primeros días de tratamiento. Los síntomas de flatulencia desaparecieron hacia el día 3 de tratamiento de combinación en casi el 87% de los pacientes. La comparación de los resultados del tratamiento en diferentes subgrupos de tratamiento ha mostrado que la composición farmacéutica "Filtrum" + *Saccharomyces boulardii* fue la más eficaz en el tratamiento de diarreas virales ya que los síntomas diarreicos y el dolor con la palpación abdominal han desaparecido significativamente más rápido en este grupo de tratamiento.

La tabla 5 presenta la evaluación de la duración de los principales síntomas clínicos en pacientes pediátricos con IATI tratados mediante la composición farmacéutica "Filtrum" + *Saccharomyces boulardii* (células vivas de la cepa de levadura *Saccharomyces boulardii* tomadas a 5×10^{10} células de levadura vivas por 1 gramo de lignina hidrolizada) (días, $M \pm m$).

Tabla 5

Síntomas	Duración media de los síntomas		
	Salmonelosis (n = 9)	Diarreas virales (n = 9)	Gastroenteritis de etiología desconocida (n = 23)
Fiebre	1,4 ± 0,25	1,33 ± 0,33	2,33 ± 0,33
Dolor con la palpación	3,3 ± 0,44	2,0 ± 0,21	2,33 ± 0,38
Diarrea (deposiciones hasta 5 veces al día)	4,47 ± 0,38	3,44 ± 0,29	3,29 ± 0,33
Mucosidad en las deposiciones	2,6 ± 0,41	2,80 ± 0,39	2,20 ± 0,33

Este estudio de la eficacia clínica de la composición farmacéutica del enterosorbente, lignina medicinal ("Filtrum") + *Saccharomyces boulardii* en comparación con el tratamiento mediante "Filtrum" o *Saccharomyces boulardii* por sí mismos, permite extraer las siguientes conclusiones.

5

La administración de la preparación combinada "Filtrum" + *Saccharomyces boulardii* como complemento de la terapia básica da como resultado la reducción estadísticamente significativa de la duración de todos los síntomas clínicos de toxiinfecciones alimentarias en comparación con la de pacientes que reciben terapia básica únicamente. No se observó tal efecto tratamiento en pacientes tratados mediante "Filtrum" o *Saccharomyces boulardii* por sí mismos. La administración de la composición farmacéutica de "Filtrum" + *Saccharomyces boulardii* da como resultado una reducción de la duración de los síntomas del síndrome gastrointestinal (dolores abdominales, dolor con la palpación abdominal, meteorismo, aumento de borborigmos o diarrea) en pacientes con toxiinfecciones alimentarias, y la recuperación es significativamente más rápida que durante el tratamiento mediante cada uno de los dos componentes por sí mismos (véase el gráfico). Uno de los puntos importantes que determinan los resultados de esta reivindicación es una sinergia entre la lignina medicinal y las células de levadura vivas, no sólo en cuanto a la combinación de absorción y unión de toxinas y bacterias nocivas sino también debido a la presencia en levaduras y lignina medicinal de sustancias químicas particulares que actúan conjuntamente en la inhibición de manera eficaz del crecimiento de microorganismos patógenos (incluyendo virus), así como la protección adicional de las células intestinales debido a un efecto antioxidante potenciado y a la estimulación del crecimiento y la regeneración del epitelio mediante la formación reforzada de complejas estructuras de tipo gel a lo largo de la pared intestinal y la aceleración de la respuesta inmunitaria humoral acompañada por la producción de sustancias similares a hormonas (por ejemplo, reguladores de la digestión) y moléculas señal por células linfoides y macrófagos del sistema reticuloendotelial. Estuvo prácticamente ausente la varianza de la eficacia del tratamiento para diversos patógenos que provocan toxiinfecciones alimentarias, diarrea del viajero y síntomas concomitantes.

15

No se han encontrado efectos adversos en forma de estados alérgicos, enfermedad inducida por fármacos, deterioro del bienestar o agravamiento de signos clínicos de la enfermedad principal en pacientes durante la administración de la composición farmacéutica de lignina medicinal y *Saccharomyces boulardii*.

20

La preparación (composición farmacéutica) reivindicada es para su uso en el tratamiento de la diarrea del viajero que puede usarse sobre la marcha cuando realizar un diagnóstico o hallar la causa de la diarrea es difícil de hacer, así como cuando se tiene la necesidad urgente de tomar algún fármaco eficaz (y no está disponible un médico) para reducir la frecuencia de veces que se va al baño. La composición farmacéutica mencionada anteriormente puede tener un notable efecto antimicrobiano y antiviral, o al menos puede normalizar la función motora de los intestinos (en caso de diarrea no infecciosa).

25

Por tanto, se ha creado una composición farmacéutica universal y eficaz para la profilaxis y el tratamiento de diarreas infecciosas y no infecciosas. Esto amplía el arsenal de composiciones farmacéuticas usadas para la profilaxis y el tratamiento de diarreas infecciosas y no infecciosas.

30

Se ha desarrollado una formulación que permite la supresión de un amplio espectro de agentes causantes de diarreas y toxiinfecciones alimentarias, la reducción de variaciones en el efecto del tratamiento y el acortamiento del tiempo de tratamiento.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica para su uso en la profilaxis y el tratamiento de diarreas infecciosas y no infecciosas, que comprende lignina medicinal hidrolizada y células vivas de la cepa de levadura *Saccharomyces boulardii* tomadas a $10^9 - 5 \times 10^{10}$ células de levadura vivas por 1 gramo de lignina hidrolizada.
- 10 2. Composición para su uso según la reivindicación 1, caracterizada porque se prepara mediante el mezclado uniforme de polvo liofilizado de células de levadura *Saccharomyces boulardii* con el polvo de lignina medicinal.
- 15 3. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque la lignina medicinal está presente en forma de polvo o de gránulos.
- 20 4. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque dicha composición se hidrata y porque las células de levadura secadas recuperan su viabilidad y empiezan a producir sustancias activas.
- 25 5. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque se usa para el tratamiento de diarrea del viajero.
6. Uso de una composición que comprende lignina medicinal hidrolizada y células vivas de la cepa de levadura *Saccharomyces boulardii* tomadas a $10^9 - 5 \times 10^{10}$ células de levadura vivas por 1 gramo de lignina hidrolizada para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y el tratamiento de diarreas infecciosas y no infecciosas.

