

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 105**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/66 (2006.01)

A61K 31/685 (2006.01)

A61K 36/28 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A23L 1/308 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2008 E 08873197 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2015 EP 2266619**

54 Título: **Composición farmacéutica a base de un agente protector hepático y de un agente prebiótico, su preparación y uso**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.09.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RUDOY, BORIS ANATOLIEVICH y
DOROZHKO, OLEG VALENTINOVICH**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 545 105 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 a base de un agente protector hepático y de un agente prebiótico, su preparación y uso

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica a base de un fármaco protector hepático y un prebiótico para su uso según el preámbulo de la reivindicación 1, y a su preparación.

10 La invención puede usarse en la medicina y en particular en la hepatología y la farmacología. Ésta puede usarse para la preparación y uso de una composición farmacéutica a base de un fármaco protector hepático (“agente hepatoprotector”) y un prebiótico (agente prebiótico) para el tratamiento y la prevención de enfermedades hepáticas del siguiente grupo de enfermedades: colestiasis, hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis hepática biliar primaria, colesterosis de la vesícula biliar, así como daño hepático tóxico y causado por fármacos.

15 La actualidad del problema está relacionada con el aumento de la frecuencia y del grado de gravedad de las enfermedades hepáticas. El hígado es el órgano principal cuando se trata de la desintoxicación de tóxicos exógenos. Las causas del aumento de las tasas de enfermedad hepática pueden atribuirse a un estado ambiental extraordinariamente desfavorable en la mayor parte de las regiones del mundo.

20 La acción de factores ecológicos está relacionada por su parte y directamente con una debilitación de la inmunidad en la población. Esto origina un crecimiento considerable de enfermedades infecciosas del hígado y sobre todo de la hepatitis vírica.

25 La fuente de contagio en caso de hepatitis vírica es un ser humano afectado ya por la enfermedad. La vía de transmisión de la infección es o bien fecal-oral o parenteral dependiendo del tipo de virus: A, B, C, D, G, E. La sensibilidad de la población con respecto a esta infección es alta.

30 Independientemente de la puerta de entrada de la enfermedad, el virus llega finalmente al hígado. Aquí ejerce éste una acción tóxica directa sobre las células hepáticas. Esta acción tóxica tiene lugar además básicamente al mismo tiempo con un daño mediado por el sistema inmunitario de las membranas celulares. En todas las formas del virus de la hepatitis, una de las complicaciones frecuentes y más difíciles es el trastorno de los procesos normales de la formación y secreción de bilis. Esto es un denominado síndrome colestático que va acompañado de ictericia. Este síndrome se muestra lo más frecuentemente en la hepatitis vírica A (VHA) (la denominada hepatitis vírica “enteral”) y en la hepatitis vírica E, donde la tasa de las formas de ictericia asciende al 100 %.

35 En formas graves de una hepatitis vírica y en recidivas de una hepatitis crónica, la alteración de la estructura y de la actividad funcional de los conductos biliares es una de las causas del desarrollo de complicaciones graves de la cirrosis hepática biliar.

40 Aparte de la hepatitis vírica, una gran proporción de enfermedades hepáticas está relacionada con una acción de tóxicos alimentarios (alcohol, otras sustancias tóxicas, diversos fármacos).

45 Una de las complicaciones patológicas más tempranas en caso de una afección hepática tóxica es una esteatohepatitis. La esteatohepatitis es la consecuencia del trastorno del equilibrio positivo entre la entrada de las grasas en el organismo y su metabolismo.

50 Ha de acentuarse que el trastorno de los procesos normales de la formación de bilis y de sus conductos biliares es sólo una de las muchas consecuencias de acción comunes de una gran dosis de muchos fármacos (antibióticos, p-aminobencenosulfonamidas, clorpromazina, bloqueadores de los receptores de histamina y de las hormonas de estrógenos así como agentes citostáticos).

En los últimos diez años se diagnostica cada vez con más frecuencia la denominada hepatitis autoinmune. Ésta es la consecuencia de un trastorno profundo en el sistema inmunitario asociado a células. Uno de los efectos más complicados de esto es una cirrosis hepática biliar primaria.

55 Una de las formas más marcadas del trastorno de los procesos de la formación de bilis y la secreción de bilis es la afección de cálculos biliares (colelitiasis). A este respecto puede observarse una concentración de bilis superflua (acumulación de bilis) en la vesícula biliar con posterior formación de cálculos (colélitias o cálculos biliares).

60 En todas las enfermedades hepáticas mencionadas anteriormente, uno de los factores etiológicos y patogenéticos importantes es el trastorno de los procesos normales del metabolismo del ácido biliar. El metabolismo del ácido biliar es uno de los factores más importantes de una correcta digestión.

65 El ácido biliar se forma en el hígado a partir de colesterol (véase Hofmann A.F. Bile acid secretion, bile flow and biliary lipid secretion in humans. Hepatologi. 1990; 12; 17S; Meier P.J. The bile salt secretory polarity of hepatocytes. J. Hepatol. 1989; 9: 124).

A los ácidos biliares principales que se distinguen en la bilis humana pertenecen ácidos cólicos (ácido 3a-, 7a-, 12a-trioxi-5b-colánico), ácido quenodesoxicólico, ácidos desoxicólicos (ácido 3a-, 12a-dioxi-5b-colánico). Además pueden detectarse en la bilis cantidades mucho más pequeñas de estereoisómeros de los ácidos cólicos y de los ácidos desoxicólicos en forma de ácido alocólico, ácido ursodesoxicólico y ácido litocólico (ácido 3a-manoxi-5b-colánico).

El ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico pertenecen a los denominados ácidos biliares primarios. Éstos se forman en el hígado durante la oxidación de colesterol. El ácido desoxicólico y el ácido litocólico se forman a partir de los ácidos biliares primarios en el intestino bajo la influencia de los fermentos de microorganismos de la flora intestinal.

La proporción de cantidad del ácido cólico, del ácido quenodesoxicólico y del ácido desoxicólico en la bilis asciende normalmente a 1 : 1 : 0,6.

En la bilis cística se encuentran los ácidos biliares en la mayoría de los casos en forma de apareamientos (los conjugados). Los ácidos biliares se absorben en el intestino y en la mayoría de los casos en el íleon hacia la sangre. Con la sangre regresan los ácidos biliares de nuevo al hígado y se secretan de nuevo en la bilis. Esto es la denominada recirculación portal-biliar de ácidos biliares. Por tato se suprime del 85 % al 90 % de la cantidad de ácido biliar total contenida en la bilis en los ácidos biliares absorbidos en el intestino.

La recirculación portal-biliar de ácidos biliares contribuye a que los conjugados del ácido biliar se absorban fácilmente en el intestino gracias a su solubilidad en agua. A este respecto se divide el 10 - 15 % de la cantidad de ácido biliar total en el intestino bajo la acción de los fermentos de los microorganismos de la flora intestinal. Los productos de su descomposición se evacúan con los excrementos.

Los ácidos biliares emulsionan las grasas y se ocupan por consiguiente de la absorción de los ácidos grasos insolubles y colesterol así como de las vitaminas B, K, E y de las sales calcáreas en el intestino delgado.

Además, los ácidos biliares presentan una acción colagoga muy marcada. Éstos estimulan la motricidad intestinal y tienen para ello aún una acción bacterioestática y antiinflamatoria.

Considerando lo expuesto anteriormente, la parte constituyente eventual del procedimiento para el tratamiento y la prevención de muchos estados hepáticos patológicos es la administración de preparados de ácido biliar y sobre todo del ácido ursodesoxicólico.

El ácido ursodesoxicólico es un ácido biliar terciario. Éste se descubrió por primera vez en la bilis de un oso chino en 1902. El ácido ursodesoxicólico se ha usado en la medicina en el transcurso de varios siglos. En la antigua China se usaba bilis de oso secada en el tratamiento de enfermedades de estomacales, intestinales y hepáticas. El ácido ursodesoxicólico se forma bajo la acción de enzimas bacterianas a partir de un ácido 7-ceto-litocólico, que sale del intestino delgado hacia el hígado.

A este respecto son idénticas las fórmulas químicas del ácido ursodesoxicólico y del ácido quenodesoxicólico hidrófobo ($C_{24}H_{40}O_4$).

El uso del ácido ursodesoxicólico para el tratamiento en particular de las enfermedades hepáticas causa una modificación dependiente de la dosis de la proporción de ácidos biliares mencionada anteriormente: el ácido ursodesoxicólico se convierte en la parte constituyente principal de la bilis, mientras que se reduce el contenido en ácido quenodesoxicólico y en otros ácidos biliares.

La concentración más baja del ácido ursodesoxicólico en la bilis puede observarse en los enfermos afectados con enfermedades hepáticas. Esto puede estar relacionado con una reducción de la absorción como consecuencia de la disminución de la formación de las micelas endógenas de los ácidos biliares en la bilis duodenal o con una reducción de la secreción de los verdaderos ácidos biliares.

El ácido ursodesoxicólico y el ácido litocólico se descubren en la bilis del ser humano tal como ya se ha mencionado en cantidades sólo muy bajas (0,1 % - 5 %).

A pesar de la buena capacidad de absorción del ácido ursodesoxicólico en el intestino permanece su nivel en el plasma sanguíneo proporcionalmente bajo debido al aclaramiento hepático, ya que en el hígado se lleva a cabo una conjugación eficaz del ácido ursodesoxicólico con glicina, taurina, ácido glucurónico y sulfato.

El ácido ursodesoxicólico ejerce en la bilis una amplia acción sobre el colesterol.

La absorción de colesterol en el intestino, su síntesis en el hígado y la secreción en la bilis se reduce. Sin embargo no se reduce esencialmente el nivel de colesterol en sangre bajo la acción del ácido ursodesoxicólico.

El ácido ursodesoxicólico y sus conjugados no absorbidos en el intestino delgado, en las secciones distales del intestino delgado y en el intestino grueso se metabolizan mediante las bacterias indígenas.

5 El ácido ursodesoxicólico se divide en el intestino y se deshidrogena en ácido litocólico. La cantidad del ácido litocólico es muy baja en la bilis humana. Ésta se forma en el intestino delgado bajo la influencia de la microflora en el aprovechamiento de muchas grasas. Del intestino delgado sale el ácido litocólico hacia el intestino grueso y el recto. Aquí se absorbe éste parcialmente y llega al hígado.

10 En el hígado se une el ácido litocólico con aniones sulfato y después con glicina y taurina y se segrega en la bilis de esta manera. Sus derivados se absorben sólo poco en el intestino y se excretan con las heces.

Este proceso es un mecanismo eficaz para la eliminación del ácido litocólico tóxico del organismo.

15 El ácido quenodesoxicólico causa una reducción de la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A-reductasa. Esto es un fermento que participa en la síntesis del colesterol y contribuye a la reducción de la absorción de colesterol en el intestino. Esto causa una modificación de la proporción de los ácidos biliares y el colesterol, de modo que el ácido quenodesoxicólico domina entre todos los ácidos biliares.

20 Los mecanismos mencionados determinan el aprovechamiento del ácido quenodesoxicólico en la disolución de los cálculos biliares que están compuestos predominantemente de colesterol.

25 El ácido desoxicólico es el ácido biliar que se forma en el intestino del ser humano bajo la influencia de los fermentos de la flora intestinal. Éste se absorbe en la sangre y mediante el hígado se secreta como parte constituyente de la bilis.

Se supone que la sal hidrófoba del ácido desoxicólico puede ser un elemento de unión entre la motricidad intestinal alterada y la litogenicidad de la bilis. Los ácidos biliares principales del ser humano son el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico. Estos son ácidos biliares primarios que se sintetizan en el hígado a partir del colesterol.

30 El ácido desoxicólico secundario se produce en las secciones distales del intestino delgado y en el intestino grueso a partir del ácido cólico bajo la influencia de los fermentos de la flora intestinal y concretamente de la 7- α -deshidroxilasa bacteriana. El ácido desoxicólico se absorbe por el intestino parcialmente y en la recirculación de los ácidos biliares tras su conjugación con taurina o glicina se absorbe en el hígado.

35 El tiempo de permanencia prolongado en el intestino refuerza la formación del ácido desoxicólico como consecuencia del metabolismo bacteriano, mientras que la reducción de este tiempo de permanencia causa la acción inversa.

40 Como resultado varía la cantidad del ácido desoxicólico dentro de un intervalo bastante grande del 10 % al 30 % de la combinación total de los ácidos biliares.

45 Últimamente se detectó que la cantidad de las bacterias anaeróbicas Gram-positivas y su actividad condicionada por 7- α -deshidroxilasa en el apéndice está ampliada en los pacientes afectados de colelitiasis en comparación con los pacientes sanos.

50 A este respecto se estableció una relación correlativa entre el tránsito ralentizado a través del intestino, la proporción ampliada de ácido desoxicólico, la sobresaturación de la bilis con colesterol y la formación de cálculos. Se supone que el ácido desoxicólico contribuye a la litogenicidad de la bilis y a la formación de cálculos, ralentizándose el tiempo de permanencia por el intestino. Esto eleva por su parte la absorción de colesterol y de acuerdo con el mecanismo de la reconexión positiva se fomenta la formación del propio ácido desoxicólico.

55 Además, el ácido desoxicólico puede reforzar la secreción de colesterol en la bilis, solicitando éste la membrana de células hepáticas, donde se encuentra colesterol en dominios de esfingomielina. Éste puede reforzar también una cristalización de colesterol en la bilis, desestabilizando éste las vesículas con colesterol.

60 En la vesícula biliar se encuentran los ácidos biliares predominantemente en forma de apareamientos (los conjugados). Como consecuencia de la conjugación de los ácidos biliares con el aminoácido glicina se forma el ácido glicocólico o el ácido glicoquenodesoxicólico. En la conjugación de los ácidos biliares con taurina ($C_2H_7O_3N_5$, producto de degradación del aminoácido cisteína) se forman el ácido taurocólico o ácido taurodesoxicólico.

65 La conjugación de los ácidos biliares comprende las etapas de la formación de CoA de los ésteres de ácidos biliares y del compuesto de la molécula del ácido biliar con glicina o taurina por medio del enlace amida con la participación de la enzima lisosómica de la aciltransferasa. La proporción del conjugado de glicina y taurina de los ácidos biliares en la bilis asciende en promedio a 3:1 y puede variar dependiendo de la composición de la alimentación y el estado hormonal del organismo.

Por consiguiente, el trastorno del metabolismo del ácido biliar es uno de los factores patogenéticos más importantes del desarrollo de una serie completa de enfermedades hepáticas.

5 Por la patente RU 2002123352, 27.03.2004, se conoce un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades hepáticas mencionadas anteriormente, que prevé el uso de los preparados de ácido ursodesoxicólico en forma de monoterapia o terapia compleja.

10 Se conoce también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades hepáticas por medio del uso de una terapia compleja con preparados de ácido quenodesoxicólico (véase Verzeichnis der Arzneimittel von Russland. Arzneimittelhandbuch. Publicado por G.L. Vyshkovsky. M.: «RLS-2006», 2005, páginas 895 - 896).

15 Sin embargo, el efecto terapéutico de acuerdo con el procedimiento mencionado del tratamiento puede notarse sólo tras un tiempo considerablemente largo (de algunos hasta 6 - 12 meses) del uso del remedio. Se requiere con mucha frecuencia en el fondo una ingesta durante toda la vida de este medicamento.

20 Esto está relacionado esencialmente con que el uso de los preparados de ácido biliar como monoterapia no puede suprimir completamente un factor patogenético importante de este tipo, tal como la disbiosis intestinal y las amplias alteraciones sistémicas del metabolismo causadas por esto.

25 Como fármaco protector hepático (agentes hepatoprotectores) se usan desde hace tiempo sustancias con otra estructura y con otros mecanismos de acción. Sin embargo se niega por muchos expertos su pertenencia a los verdaderos fármacos protectores hepáticos.

A esto pertenece con mucha frecuencia por ejemplo la clase de los denominados fosfolípidos esenciales.

30 Los fosfolípidos o fosfoglicéridos representan lípidos altamente específicos y son componentes básicos importantes de la membrana celular y de las membranas de las unidades estructurales de células, por ejemplo tales como las mitocondrias. Éstos pueden designarse como elementos "esenciales" (imprescindibles) para el crecimiento, el desarrollo y el funcionamiento debido de todas las células somáticas. De manera complementaria a su papel en la estructura de la membrana celular puede decirse que los fosfolípidos son partes constituyentes importantes de las lipoproteínas, de los "tensioactivos pulmonares" y de la bilis. Éstos participan en la función del sistema nervioso, en las reacciones enzimáticas de las membranas y desempeñan un papel importante en el metabolismo y en los procesos de oxidación. Los fosfolípidos son parte constituyente de las lipoproteínas e influyen como tales en los valores de colesterol en la sangre.

35 Los fosfolípidos incrustados en trombocitos participan en los procesos de coagulación de la sangre. Esto muestra en el efecto final su influencia sobre las funciones de protección de la sangre y demuestra la hemodinámica en el organismo de los mamíferos y del ser humano. La estructura química de los fosfolípidos, su naturaleza difila, la presencia de grupos cargados determina la unicidad de sus propiedades fisiológicas.

40 La función principal de los fosfolípidos es la formación de la doble capa lipídica en las membranas celulares. La estructura y la función de la membrana celular tiene una importancia muy grande para la salud del ser humano. La sensación del malestar general, el trastorno funcional y diversas enfermedades pueden explicarse en muchos casos mediante un daño de membrana o mediante su inestabilidad. Mediante la introducción de los fosfolípidos pueden verse influidas las funciones de membrana que están relacionadas con las proteínas de membrana. En algunos casos pueden mejorarse estas funciones incluso hasta en una medida determinada. A veces pueden corregirse completamente incluso las funciones alteradas.

45 Los fosfolípidos esenciales penetran en la mayoría de los casos en las células hepáticas. Éstos se incrustan en la membrana de los hepatocitos, normalizan las funciones hepáticas, el metabolismo de lípidos y proteínas, contribuyen a la activación y a la protección de los sistemas enzimáticos dependientes de fosfolípidos y mejoran la función de desintoxicación del hígado. Éstos regeneran la estructura celular del hígado, mejoran los procesos de regeneración y ralentizan la formación del tejido conectivo en el hígado.

50 El fármaco reduce el gasto energético en el hígado, convierte las grasas neutras y el colesterol en formas fácilmente metabolizables y estabiliza las propiedades físicas y las propiedades químicas del hígado.

55 Los fosfolípidos esenciales normalizan indirectamente la digestión tanto de las grasas como de los alimentos sólidos en el intestino, y concretamente gracias al restablecimiento de la estructura de células hepáticas. Esto causa una normalización de la formación de bilis y secreción de bilis (K.G. Gurevich. Essentielle Phospholipide bei der Behandlung der Leber-krankheiten. Klinische Qualitätspraxis. 2002, número 4, páginas 108-111).

60 Otro representante del grupo de los medicamentos con propiedades protectoras hepáticas es un extracto de planta de cardos marianos como principio activo principal y la parte constituyente de silimarino. Este medicamento tiene una acción protectora hepática, regeneradora y de desintoxicación.

65

Este fármaco neutraliza los radicales libres en el hígado, impide la destrucción de las estructuras celulares, estimula de manera específica la RNS-polimerasa y activa la síntesis de las proteínas estructurales y de las proteínas funcionales y fosfolípidos en los hepatocitos dañados. Éste estabiliza la membrana celular, impide la pérdida de los componentes intracelulares (transaminasas) y acelera la regeneración de las células hepáticas. Éste ralentiza la penetración de algunas sustancias tóxicas y que ponen en riesgo al hígado en las células (por ejemplo el veneno de la amanita verde).

Farmacología clínica: mejora del estado general de los pacientes afectados con enfermedades hepáticas, reducción de las molestias subjetivas (debilidad, sensación de pesadez en la zona costal inferior derecha, pérdida del apetito, vómitos, prurito), normalización de los valores de laboratorio: actividad de las transaminasas, de la gamma-glutamyltransferasa, de las fosfatasa alcalinas, de los valores de bilirrubina. Con la ingesta permanente se prolonga la vida de los enfermos con cirrosis hepática.

Algunos aminoácidos o sus derivados se asignan con frecuencia también a los fármacos protectores hepáticos.

El más conocido de éstos es ademetionina (Verzeichnis der Arzneimittel von Russland. Arzneimittelhandbuch. Publicado por G.L. Vyshkovsky. M.: «RLS-2006», 2005, página 51).

Este preparado complementa la carencia de ademetionina y estimula su generación en el organismo y sobre todo en el hígado y en el cerebro. La molécula de S-adenosil-L-metionina (ademetionina) libera el grupo metilo en las reacciones de metilación de los fosfolípidos de las membranas celulares de proteínas, hormonas, neurotransmisores etc. (transmetilación). Ésta es la precursora de uno de los compuestos de tiol fisiológicos: cisteína, taurina, glutatión (para garantizar los mecanismos redox de la desintoxicación celular), CoA etc., en las reacciones de transulfatación. Tras la descarboxilación participa este preparado en los procesos de la aminopropilación como precursor de las poliaminas: putrescina (estimulador de la regeneración de células y de la proliferación de los hepatocitos), espermidina y musculamina, que pertenecen a la estructura de los ribosomas. El preparado tiene una acción anti-colestática. Es útil en la forma intralobular de la colestasa (es decir en el trastorno de la síntesis y del flujo de la bilis). La acción anti-colestática está condicionada por la movilidad y la polarización de la membrana de hepatocitos como consecuencia de la estimulación de la síntesis de fosfatidilcolinas en estas membranas. Éste mejora la función de los sistemas asociados con las membranas de hepatocitos para el transporte de ácido biliar y contribuye al paso de los ácidos biliares en el sistema biliar eferente. El preparado estimula la desintoxicación de los ácidos biliares, eleva el contenido en ácidos biliares conjugados y sulfatados en los hepatocitos. La conjugación con taurina eleva la solubilidad de los ácidos biliares y su eliminación del hepatocito. La sulfatación permite una eliminación por los riñones, facilita el paso por la membrana de células hepáticas y la evacuación con la bilis. Además, los ácidos biliares sulfatados protegen la membrana de células hepáticas contra la acción tóxica de los ácidos biliares no sulfatados (éstos están presentes con altas concentraciones en los hepatocitos en caso de colestasis intrahepática).

En pacientes con enfermedades hepáticas difusas (cirrosis, hepatitis) con el síndrome de colestasis intrahepática reduce este fármaco el prurito y la intensidad de la manifestación de las modificaciones de los valores bioquímicos, entre éstos también de la bilirrubina directa, de la actividad de fosfatasa alcalina (AP), de las aminotransferasas etc.

Durante el tratamiento desapareció el síndrome asténico en un 54 % de los pacientes; en un 46 % de los enfermos disminuyó su intensidad. La acción anti-asténica, anti-colestática y protectora hepática permaneció en el transcurso de 3 meses tras finalizar el tratamiento. Se detecta la actividad en las hepatopatías causadas por la ingesta de fármacos tóxicos para el hígado (paracetamol y otros varios). En el tratamiento de los pacientes tras abuso de opio con daños hepáticos concomitantes se observó una regresión de los fenómenos clínicos de abstinencia, la mejora del estado funcional del hígado y de los procesos de la oxidación microsomal así como una acción timoléptica.

Uso: colestasis intrahepática; afecciones hepáticas, entre éstas tóxicas, causadas por alcohol, causadas por virus, causadas por fármacos (antibióticos, agentes anti-blastomatosis, tuberculostáticos, preparados virucidas, antidepresivos tricíclicos, anticonceptivos orales); estados cirróticos y precirróticos; encefalopatías, entre éstas también encefalopatía con insuficiencia hepática (causada por alcohol u otros varios); síndrome depresivo y fenómenos de desintoxicación.

Aparte de la influencia directa sobre el tejido hepático, la ademetionina presenta algunos efectos farmacológicos adicionales, por ejemplo acción antidepresiva (ésta se desarrolla en la 1ª semana del tratamiento y se estabiliza en la 2ª semana del tratamiento). Además se usa este preparado de acuerdo con la práctica en osteoartritis. Esto va acompañado de una reducción del síndrome de dolor y una estimulación de la síntesis de proteoglicanos y una regeneración parcial del tejido cartilaginoso.

Sin embargo, el uso de los fosfolípidos esenciales en el tratamiento de las enfermedades hepáticas exactamente como el uso de otros fármacos protectores hepáticos no da como resultado normalmente una cura completa. Tras la anulación se observan con frecuencia recidivas o fenómenos agudos de las enfermedades hepáticas, entre éstos debido a que se mantiene el trastorno de la biocenosis intestinal. La biocenosis intestinal es en la mayoría de los casos muy persistente en muchas enfermedades de órganos del tracto gastro-intestinal y del hígado.

En la actualidad gana reconocimiento cada vez más en gastroenterología un concepto de la unidad (de la afinidad) de todos los procesos que se llevan a cabo en las patologías del tracto gastro-intestinal. En el contexto de este concepto, una de las partes constituyentes más importantes de este estado normal es la normalización de la microflora del intestino grueso.

5 La microflora del tracto gastro-intestinal (TGI) y el hígado interactúa sin interrupción en los procesos de la desintoxicación del organismo. La microbiota como parte constituyente de la biopelícula entra en contacto en primer lugar y en las reacciones metabólicas posteriores con todas las sustancias que llegan al organismo con los alimentos, agua o aire fresco. La microbiota convierte las sustancias químicas en productos finales atóxicos o en compuestos intermedios que pueden descomponerse fácilmente en el hígado y pueden eliminarse después del organismo.

15 El organismo tiene dos órganos principales de desintoxicación: el hígado se ocupa de la protección del organismo por medio de reacciones de oxidación. La microflora del tracto digestivo aprovecha para ello los procesos de reducción hidrolíticos. El trastorno de la interacción de estos sistemas origina modificaciones recíprocas funcionales y estructurales tanto en estos órganos como en todo el organismo.

20 Por tanto puede designarse la circulación enterohepática de distintos compuestos orgánicos e inorgánicos sin exageración como uno de los mecanismos homeostáticos básicos. La reducción de la función de desintoxicación de la microflora del TGI en la disbiosis causada por distintos patógenos (medicamentos, alimentos, estrés etc.) eleva la carga de los sistemas enzimáticos del hígado y contribuye en determinadas condiciones a modificaciones metabólicas y estructurales.

25 En caso de desequilibrio de las condiciones microambientales del tracto digestivo, el aumento de la proporción de las bacterias Gram-negativas potencialmente patógenas conduce a una concentración considerable de endotoxinas en la luz intestinal.

30 Estas últimas penetran a través de la mucosa del intestino en el sistema circulatorio local y después en el hígado por la vena porta y originan lesiones de hepatocitos o permiten acciones no favorables de otras sustancias tóxicas. El 90 % de todas las endotoxinas se liberan opcionalmente mediante las bacterias Gram-negativas anaeróbicas. Las endotoxinas dañan las membranas celulares, alteran el transporte de iones, originan la fragmentación de los ácidos nucleicos, inducen la formación de los productos de la oxidación de radicales libres, estimulan la apoptosis etc. (N. M. Gracheva y otros. Hylak forte bei der Komplexbehandlung der Patienten mit akuten Darminfektionen und chronischen Krankheiten des Magen-Darm-Kanals mit Dysbakteriose-Erscheinungen. Consilium medicum. 2004. Número 1. Páginas 31 - 34).

35 Por consiguiente, una de las posibles vías del restablecimiento tras los trastornos en la totalidad de las interacciones de la microbiota y el hígado es la lucha contra la disbiosis intestinal.

40 Por el documento de V.F. Demin y otros ("Erfahrung bei der Anwendung von der bio-phytogenen Korrektur bei Kindern mit Dysbiose. Probleme der modernen Kinderheilkunde, 2003, número 3, volumen 2, página 33 - 36") se conoce un procedimiento para la normalización de la microflora intestinal gracias a la administración (por vía oral) de probióticos. A este respecto se trata de bacterias vivas de aquellos tipos y géneros que normalmente colonizan el intestino grueso del ser humano y de otros mamíferos. Sin embargo, el uso de probióticos en forma de monoterapia no revela resultados estables como consecuencia de la «rareza» de las cepas bacterianas introducidas desde fuera y como consecuencia de su eliminación bastante rápida (3 - 5 días) tras la interrupción de la ingesta del remedio.

45 Esta falta no se encuentra en otros preparados que se usan para la corrección de las alteraciones de la microbiota intestinal, los denominados prebióticos.

50 A los prebióticos pertenecen en particular muchos oligosacáridos. Éstos no se aprovechan por el organismo humano, ya que en el intestino no existen enzimas propias que puedan disociar tales tipos de azúcares. A los oligosacáridos digeribles pertenecen entre otras cosas: fructooligosacáridos, maltooligosacáridos, galactooligosacáridos, inulina, lactulosa y algunos otros oligosacáridos que pueden usarse como prebióticos (S.A. Sheveleva Probiotika, Präbiotika und probiotische Produkte. Stand von Heute. Ernährungsangelegenheiten, 1999, número 2, páginas 33 - 39; Shoaf L. *et al.* Prebiotic galactooligosaccharides reduce adherence of Enteropathogenic Escherichia coli to tissue culture cells. Infect Immun. 18 de septiembre de 2006, Abstr.).

55 Según la estructura química, los fructooligosacáridos son oligofruetosacáridos, en los que los restos de la β -D-fructofuranosa están unidos uno debajo de otro mediante enlaces β -2,1-glicosídicos y en un extremo de la cadena tienen un residuo de α -glucosa que está unida con la fructosa mediante el enlace α -1,2. Éstos pueden considerarse como derivados de sacarosa, a cuya parte de fructosa están enganchados de 1 a 3 restos de fructofuranosa mediante los enlaces β -2, 1. Los componentes principales de los fructooligosacáridos son 1-kestosa (GF2), nistosa (GF3) y 1F-fructofuranosilnistosa (GF4).

65

Los fructooligosacáridos disponen de una acción prebiótica marcada. Éstos no se aprovechan en las secciones superiores del TGI, inhiben el crecimiento de la microflora podrida, fomentan la normalización de la tensión arterial y el nivel lipídico en la sangre, mejoran la absorción de calcio y magnesio, elevan la inmunidad, tienen una buena acción en estreñimientos y procesos de supuración e impiden el cáncer de intestino grueso.

5 Como todos los prebióticos, los fructooligosacáridos no se exponen a ninguna hidrólisis mediante los fermentos del TGI. Éstos no se absorben en el intestino delgado y, después de acceder al intestino grueso de manera no modificada, sirven éstos como una base selectiva para un crecimiento de la microflora normal.

10 La lactulosa es un disacárido que está compuesta de galactosa y fructosa (4-O-D-galactopiranosil-D-fructosa). En condiciones naturales, la lactulosa puede formarse en pequeñas cantidades en un calentamiento de leche hasta por encima de 100 °C. La lactulosa puede disolverse bien en agua y es aproximadamente de 1,5 a 2 veces más dulce que la lactosa.

15 La acción prebiótica de la lactulosa se muestra mediante un aumento del volumen del intestino grueso, una reducción de pH así como mediante una disminución del contenido en amoníaco en el intestino grueso y un aumento del contenido en ácidos grasos de cadena corta, en particular en ácido propiónico (ZDUNCZYK Z *et al.* Physiological effects of lactulose and inulin in the caecum of rats. Arch Anim Nutr. - 2004. - vol. 58(1). - páginas 89 - 98).

20 Se conoce también la influencia de la lactulosa sobre la microflora intestinal mediante un aumento de la cantidad de bacterias bífidus con aumento de la actividad de las β-galactosidasas microbianas (BOUCHNIC Y. *et al.* Prospective, randomized Parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation. Aliment. Pharmacol. Ther. - 2004. - vol. 19(8). - páginas 889-899).

25 En tanto que la lactulosa es un prebiótico, se usa ésta hasta ahora en la terapia en la mayoría de los casos e incluso exclusivamente como un laxante suave y eficaz. Las propiedades laxantes de la lactulosa están relacionadas directamente con el efecto prebiótico y están condicionadas por un aumento del volumen de la capacidad del intestino grueso (aproximadamente en un 30 %), ya que se multiplica la población bacteriana.

30 Así se conoce por ejemplo un procedimiento para la normalización del estado alterado de la microflora intestinal que incluye el uso de prebióticos y en particular de oligosacárido digerible (lactulosa, fructooligosacárido y otros más) (documento JP 2003-155242, 27.05.2003).

35 En la bibliografía técnica existe bastante poca información sobre las prácticas con el uso de prebióticos para el tratamiento de las enfermedades hepáticas.

40 De acuerdo con los datos publicados (I.G. Nikitin y otros más Duphalac (Laktulose) bei der tratamiento der Darmdysbiose bei nicht alkoholischer Steatohepatitis. Klinische Aussichten der Gastroenterologie, Hepatologie, Koloproktologie, 2002, número 1, páginas 24 - 29; V.S. Saveliev. Lipiden-Distress-Syndrom in der Chirurgie. Informationsblatt Der Militärmedizinischen Akademie Russlands. 1999, número 1, páginas 36 - 39) se muestra su uso de por sí como monoprocedimientos en los ensayos del tratamiento de las enfermedades hepáticas sólo poco eficaz, ya que los daños celulares y en consecuencia las funciones del tejido hepático afectado en este caso no se suprimen completamente.

45 El efecto terapéutico del uso de sólo prebióticos no aparece hasta un tiempo bastante alto. En este caso no se ha conseguido obtener un restablecimiento completo del metabolismo de lípidos y en particular del colesterol alterado. Además se usó en las investigaciones descritas la lactulosa en grandes cantidades (de aproximadamente 30 ml del jarabe concentrado por persona). Esto se conoce sin embargo no como acción prebiótica sino como acción laxante.

50 Tales grandes dosis de lactulosa se usan en la hepatología normalmente de manera predominante para la atenuación de los síntomas de una encefalopatía hepática, es decir en un alivio de estado sintomático paliativo en enfermos que son ya prácticamente incurables (cirrosis en el último estadio). En tales casos, la normalización de la microflora intestinal no puede garantizar un efecto más o menos a largo plazo.

55 Por tanto se prefiere en las terapias de distintas enfermedades cada vez más un amplio uso de fármacos de distintos grupos por ejemplo con acción inmunomoduladora y antibióticos, agentes que hacen avanzar la bilis etc.

60 En este contexto se conoce por ejemplo un procedimiento para el tratamiento de la colecistitis crónica sin cálculos con fenómenos de disbiosis gracias al uso de la combinación del fármaco protector hepático (glutargin) y eubiótico (Bifiform) (documento UA 70018, 15.09.2004).

Sin embargo, el efecto terapéutico de esta combinación es por poco tiempo debido a las limitaciones mencionadas anteriormente que están relacionadas con el uso de los probióticos.

Se conoce también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades hepáticas con síndrome colestático, usándose la combinación del fármaco protector hepático de origen vegetal (extracto de *Silibum marianum*) con la cepa probiótica de *Lactobacillus bulgarinii* y algunas otras sustancias (documento BG 108250U, 30.04.2005). Sin embargo, también en este caso el efecto terapéutico positivo conseguido es relativamente por poco tiempo.

El procedimiento conocido para la corrección del síndrome de distrés de lípidos de Saveliev usando una terapia compleja comprende un fármaco protector hepático de origen vegetal, Hepabene, y el metabolito probiótico Hylakforte (V.A. Petukhov. Funktionsstörung der Leber und Dysbiose beim Lipiden-Distress-Syndrom. RMZh, 2002, número 10, volumen 4, páginas 158 - 160).

Sin embargo en esta confrontación no se indican ni el esquema de tratamiento con los medicamentos mencionados ni sus dosis o proporciones. No se ha descrito tampoco ninguna interacción de los remedios usados.

Por el documento EA 5166 (30.12.2004) se conoce también el uso de un preparado combinado para el tratamiento de las enfermedades hepáticas, que presenta como componente de acción principal una esfingomielinasa alcalina y como agentes complementarios distintas sustancias, entre éstas también probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus buchneri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus cateniforme*), prebióticos y ácido ursodesoxicólico.

El papel principal se asigna en el estado de la técnica mencionado anteriormente a la esfingomielinasa (enzima lisosómica). La esfingomielinasa se usa para la prevención o para el tratamiento de distintas enfermedades que pertenecen al siguiente grupo: trastorno de la actividad del intestino delgado, tumores malignos, trastornos del sistema inmunitario, inflamaciones y descamación de la mucosa del intestino delgado, estados que están relacionados con los trastornos de la síntesis del colesterol, trastornos de la capacidad de absorción del intestino delgado y enfermedades alérgicas del intestino delgado.

A este respecto pertenecen a los coadyuvantes en la composición farmacéutica mencionada: probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei* y otros más), derivados de los ácidos biliares, ácido ursodesoxicólico, y el prebiótico lactulosa.

Sin embargo, el documento de patente no contiene indicaciones sobre el papel de estos coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades hepáticas. Éste no da a conocer ningún fundamento científico de su pertenencia a esta composición.

De este uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de las enfermedades mencionadas es característico el mismo defecto principal, un tiempo de acción demasiado corto, que está condicionado por la cepa probiótica exógena. A este respecto se aprovechan los componentes prebióticos existentes en la composición en gran medida mediante la cepa exógena introducida anteriormente.

La gran cantidad de componentes con distintas acciones no permite evaluar correctamente el papel de estos componentes y su efecto terapéutico. Ésta tampoco excluye un antagonismo recíproco de estos efectos. Esto aumenta la probabilidad de las variaciones individuales en la reacción frente a la introducción simultánea de tantos preparados.

El siguiente estado de la técnica con respecto a la invención es un agente que mejora las funciones hepáticas y actúa como donador del grupo metilo. Éste contiene un oligosacárido difícil de digerir que por su parte contiene galactosa y se usa como producto de una alimentación funcional (documento JP 2003-155242, 27.05.2003).

A este respecto se selecciona como donador del grupo metilo un grupo de aminoácidos que comprende S-adenosilmetionina. El oligosacárido que contiene galactosa se selecciona de un grupo que incluye entre otras cosas lactulosa o galactooligosacáridos.

Sin embargo, los inventores no contemplan en el documento de patente mencionado anteriormente en absoluto efectos prebióticos de la composición. El papel de los oligosacáridos en el agente propuesto se atribuye (probablemente) por los inventores únicamente a la eliminación de la intoxicación hepatoencefalopática inducida por el amoníaco.

Por consiguiente, los inventores de acuerdo con el documento de patente mencionado no observan ninguna relación entre la acción de normalización del metabolismo de lípidos de los compuestos que actúan como donador de los grupos metilo y la normalización del estado de la microbiocenosis intestinal. Este estado no se menciona en absoluto en los ejemplos expuestos del documento de patente mencionado.

La falta de entendimiento de una relación no interrumpida entre el estado de la microbiocenosis intestinal y las reacciones del metabolismo de lípidos, de la participación de los representantes de la microflora normal en la ruptura del círculo vicioso de una recirculación de ácido biliar enteropatógena no permite seleccionar la correcta composición de los componentes dependiendo del grado de alteración de estas partes constituyentes más

importantes del proceso metabólico ni controlar la adecuación y la efectividad de la terapia realizada de las enfermedades hepáticas en medida necesaria.

5 Dado que el papel del primer componente de la composición está limitado sólo a la función del donador del grupo metilo, los inventores hacen caso omiso de otros mecanismos del trastorno del metabolismo de lípidos sin fundamento. A este respecto se trata en particular del metabolismo de colesterol. Tales mecanismos desempeñan mientras tanto un papel muy importante en el desarrollo de muchas enfermedades hepáticas.

10 La diferencia de la invención con respecto al siguiente estado de la técnica es tal como sigue:

- las enfermedades hepáticas se han determinado de manera exacta y se diferencian con respecto al siguiente estado de la técnica. La composición farmacéutica se ha desarrollado precisamente para el tratamiento de enfermedades hepáticas determinadas,
- la composición farmacéutica desarrollada comprende un fármaco protector hepático y un prebiótico, que se
- 15 selecciona de un número estrictamente limitado de representantes de estos grupos de remedios,
- se ha comprobado la conveniencia de una introducción simultánea del fármaco protector hepático y de un prebiótico en una composición farmacéutica considerando su influencia sinérgica uno sobre otro,
- se ha determinado la proporción del fármaco protector hepático y del prebiótico en la composición farmacéutica.

20 Es objetivo de la invención conseguir un efecto positivo esencial, tal como una aceleración de la normalización del estado de salud y la reducción de la intensidad de la manifestación de los síntomas de la enfermedad en un tratamiento complejo de enfermedades hepáticas individuales.

25 El objetivo planteado se soluciona mediante las características de la reivindicación 1.

Este objetivo se consigue mediante el uso de un medicamento (complejo) combinado con una mezcla de un fármaco protector hepático y una sustancia prebiótica, concretamente de los oligosacáridos no digeribles en el intestino, en el tratamiento de las enfermedades hepáticas.

30 Este resultado técnico conseguido mediante esta invención es un restablecimiento lo más rápido posible de las funciones hepáticas y la prevención de las recidivas de las enfermedades mediante una reconstrucción del metabolismo del colesterol y de la biocenosis intestinal, que está condicionada por una interacción sinérgica del fármaco protector hepático (hepatoprotector) y el prebiótico. Esto causa también una prevención contra efectos secundarios del fármaco protector hepático.

35 Como fármaco protector hepático se usan ácidos biliares / sales de los ácidos biliares que se seleccionan del siguiente grupo: ácido glicocólico, ácido glicoenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido taurodesoxicólico, ácido ursodesoxicólico, ácido quenodesoxicólico y fosfolípidos esenciales.

40 La presencia del fármaco protector hepático y del prebiótico en la composición farmacéutica garantiza una acción terapéutica marcada y permanente gracias a una acción sinérgica del fármaco protector hepático y del prebiótico.

45 La acción sinérgica del fármaco protector hepático, por ejemplo el ácido ursodesoxicólico, y del prebiótico está causada por que el ácido ursodesoxicólico normaliza la digestión no sólo de las grasas sino también del alimento sólido en el intestino gracias al aumento de la síntesis de los ácidos biliares y del propio ácido ursodesoxicólico en el hígado. Esto contribuye a la normalización de la microflora intestinal. El propio prebiótico favorece la normalización de la microflora mediante la estimulación del crecimiento de las cepas residentes. Esto conlleva la aparición de efectos inmunoestimulantes y otros efectos de la flora normal. Como consecuencia se mejoran los procesos de digestión y la desintoxicación de los tóxicos exógenos de la microflora. Esto reduce también una carga metabólica del hígado y contribuye a la normalización del metabolismo de ácidos grasos y de colesterol. Esto ejerce también una acción estabilizadora sobre todas las células del organismo incluyendo los hepatocitos.

50 Por consiguiente, la unión de los ácidos biliares o sales de ácidos biliares con los oligosacáridos digeribles en el intestino delgado del grupo de lactulosa o fructooligosacáridos, maltooligosacáridos, galactooligosacáridos, inulina en una composición farmacéutica permite restablecer la función de los hepatocitos y de todo el hígado mediante la normalización de la biocenosis intestinal. Esto garantiza por su parte una estabilización del resultado terapéutico conseguido durante un tiempo largo.

60 Como es sabido, en enfermedades hepáticas y coleditiasis con predominantemente cálculos de colesterol puede observarse en la sangre del paciente un contenido elevado en productos tóxicos, que salen del intestino grueso hacia la sangre. A este respecto se trata en particular de amoníaco. Éste es un compuesto de nitrógeno que se forma durante la descomposición bacteriana de proteínas en el intestino grueso mediante la microflora proteolítica. Esto aumenta la carga tóxica del hígado.

65 Por consiguiente, el restablecimiento de la microflora en el intestino contribuye indirectamente a la reducción de la carga tóxica del hígado y al aumento del ácido ursodesoxicólico en el hígado. Esto favorece por su parte la

reconstrucción de la composición de la bilis y concretamente el aumento de los ácidos biliares gracias a la síntesis de colesterol reducida mediante el hígado. Debido a ello se evitan las recidivas de la enfermedad y en particular la colelitiasis con predominantemente cálculos de colesterol.

5 Considerando lo expuesto anteriormente, los componentes activos de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención refuerzan de manera recíproca las propiedades curativas existentes de cada uno de los componentes.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se define mediante la reivindicación 1.

10 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención está preparada en forma de comprimidos (píldoras) (con o sin envoltura), gránulos, glóbulos, polvo, cápsulas, suspensiones, emulsiones o geles.

15 A este respecto, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención contiene adicionalmente los coadyuvantes usados generalmente en la producción farmacéutica tales como celulosa microcristalina, lactosa, almidón de maíz, almidón, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, oxipropilmetilcelulosa, oxipropilcelulosa, sus sales farmacéuticamente compatibles, Ludipress, estearato de calcio, estearato de magnesio, polisorbato, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio o dióxido de silicio.

20 La composición de acuerdo con la invención se prepara por medio de mezclado de los correspondientes ingredientes. A esto pertenecen tanto componentes activos (fármaco protector hepático y prebiótico según la reivindicación 1, como también coadyuvantes que se seleccionan del siguiente grupo: celulosa microcristalina, lactosa, almidón de maíz, almidón, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, oxipropilmetilcelulosa, oxipropilcelulosa, sus sales farmacéuticamente compatibles, Ludipress, estearato de calcio, estearato de magnesio, polisorbato, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio o dióxido de silicio.

25 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se administra por vía oral con mucha agua en el transcurso de 1,5 a 3 meses.

30 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede usarse para el tratamiento de enfermos con enfermedades hepáticas del siguiente grupo: colelitiasis con predominantemente cálculos de colesterol, esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, cirrosis hepática biliar primaria, colesterosis de la vesícula biliar, daño hepático tóxico y causado por fármacos. Esta composición permite conseguir en el intervalo de un tiempo relativamente corto (de 6 a 12 semanas) una remisión permanente de la enfermedad.

35 A este respecto, la efectividad terapéutica asciende a del 89 % al 95 %.

40 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención no tiene contraindicaciones. Ésta puede usarse para el tratamiento de pacientes con las enfermedades hepáticas mencionadas anteriormente, entre éstas de fondo enfermedades graves acompañantes (con excepción de los estadios tardíos de la cirrosis hepática, de las nuevas formaciones malignas del tracto gastro-intestinal o de otros órganos), independientemente de la edad del paciente.

La composición de acuerdo con la invención no presenta efectos secundarios esenciales, dado que sus partes constituyentes activas se usan en pequeñas y medias dosis medicinales individuales y concretamente en el intervalo de un espacio de tiempo corto.

45 Las formas de realización de acuerdo con la invención de la composición se caracterizan por bajos costes propios y son accesibles de manera correspondiente a esto para todos los grupos sociales de pacientes.

50 El tratamiento de los pacientes se realiza de manera ambulatoria. Éste no requiere reposo en cama estricto o semi-estricto. Por lo tanto, los pacientes pueden mantener su habitual modo de vivir.

55 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede usarse con éxito no sólo para el tratamiento sino también para la prevención de las recidivas de enfermedades hepáticas del siguiente grupo: colelitiasis predominantemente con cálculos de colesterol, esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, cirrosis hepática biliar primaria, colesterosis de la vesícula biliar, daño hepático tóxico y causado por fármacos. Esto es posible gracias a la reconstrucción de la estructura y de la función tanto de los hepatocitos como también de todo el hígado, lo que está causado por la normalización de la microflora intestinal.

60 La acción de la composición farmacológica de acuerdo con la invención en determinadas dosis prevé un refuerzo paulatino y creciente de la acción curativa y la adhesión de los nuevos niveles de regulación de la homeostasia: nivel subcelular, intracelular, tisular, orgánico, sistémico y de organismo, y concretamente gracias a la reconstrucción del metabolismo de lípidos, en particular del metabolismo del colesterol, que está causada mediante la normalización de la microbiocenosis intestinal.

65 Durante el tratamiento ambulatorio se recomienda al enfermo cumplir determinados regímenes diarios, al menos alimentación tres veces al día durante toda la duración del tratamiento; se desaconseja el consumo de alcohol,

alimentos de grasa y picantes así como la administración de otros remedios. Durante el tratamiento está prohibida una dieta absoluta y un trabajo corporal pesado.

5 El diagnóstico definitivo se proporciona debido a estudios adicionales (control ecográfico del hígado o la R-grafía de los conductos biliares eferentes) y los estudios de laboratorio de la sangre (bioquímica: colesterol y sus fracciones, bilirrubina y sus fracciones, fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, velocidad de sedimentación globular y otros más).

10 Los inventores han sometido a estudio a 60 pacientes. A este respecto se han reconocido en todos los pacientes los síntomas clínicos de las afecciones hepáticas con uno u otro grado de manifestación: color amarillento de la piel y de la esclerótica, pruritos, sensaciones desagradables o sensación de pesadez en la zona costal inferior derecha, fenómenos de dispepsia: náuseas, pérdida de apetito, vómitos, debilidad, apatía, modificación del color de la orina (color más oscuro) y de las heces (evacuación o diarrea).

15 Todos los pacientes se tratan tanto de manera ambulatoria como de manera estacionaria. A este respecto se han usado distintos medicamentos.

20 La mayor parte de los enfermos (37 de 60) tenían enfermedades acompañantes: gastroduodenitis crónica; enfermedades del sistema cardiovascular tales como hipertensión, cardiopatía isquémica; enfermedades pulmonares: neumoescrosis, asma bronquial y otras más. Además se han reconocido en el 85 % de los pacientes trastornos acompañantes del estado de microbioscrosis del intestino grueso. Todos los enfermos de los grupos de ensayo (50) se tratan con la composición farmacéutica de acuerdo con el régimen elaborado de la introducción: 3 veces al día en la comida en el transcurso de 1,5 - 3,0 meses.

25 Al final de la 2ª semana se han determinado funciones de desintoxicación y de síntesis del hígado en segundo plano a la biocenosis intestinal en todos los 50 enfermos a pesar del carácter de afecciones hepáticas.

30 Todos los enfermos manifestaron una reducción de las sensaciones desagradables en la zona costal inferior derecha y una mejora del estado de salud ya en el 5º día. Al inicio de la 2ª semana puede determinarse en todos los pacientes de manera subjetiva una desaparición de los trastornos de dispepsia, un restablecimiento del apetito, una normalización de orina y heces, una desaparición de pruritos y un color de la piel original en el segundo plano de una mejora considerable del estado de salud y de ánimo. A este respecto se reconoce de manera paralela a esto una reducción o una desaparición de los síntomas de una patología acompañante. El análisis bioquímico de la sangre dio como resultado al final de la 3ª semana la normalización de todos los valores bioquímicos que caracterizan la función hepática y el metabolismo de lípidos.

35 Ejemplos de la realización del procedimiento:

40 1. Enfermo I., 46 años.

En el ingreso en el hospital se queja de dolores opresivos en la zona costal inferior derecha, que se irradian hacia el hombro derecho. Estos dolores se producen 3 - 4 horas tras el consumo de comida grasienta o tras comida abundante, o tras cargas corporales; debilidad general, pérdida del apetito, náuseas, vómitos periódicos, sabor amargo en la boca, heces muy líquidas o a veces diarrea, pruritos, modificación del color de la orina (color más oscuro) y del color de las heces (más claras).

Anamnesis: colelitiasis en el transcurso de 10 años. Ninguna intervención quirúrgica. Tratamiento ambulatorio sin efecto especial. Empeoramiento del estado tras carga corporal.

50 Cuadro objetivo: sobrealimentación, peso 75 kg, estatura 167 cm, cubiertas de piel pálidas, rastro de arañazo en la espalda y en el vientre. Color amarillento de la esclerótica de los ojos.

Vientre blando, doloroso en el sitio de Kerr. Síntomas positivos de Kerr, síntoma de Phrenikus y síntoma de Murphy. Hígado en el borde del arco costal. Respiración vesicular en los pulmones. Frecuencia de los movimientos respiratorios: 18 por minuto. Los contornos del corazón se encuentran dentro de la norma para la edad. Los tonos están moderadamente amortiguados, ritmo regular, frecuencia cardíaca 78 por 1 minuto, tensión arterial 140/85 mm de Hg. Característica de Pasternazki negativa en ambos lados.

60 Diagnóstico provisional: colelitiasis crónica en fase de recidiva.

Estudio:

65 Muestra de sangre general: Hb 123 g/l; eritrocitos (Er) $4,11 \cdot 10^{12}/l$; índice de color (F. I.) 0,89; leucocitos $4,0 \cdot 10^9/l$; leucocitos de núcleo en forma de barra (StK) 2 %; leucocitos de núcleo segmentado (SK) 46 %; leucocitos eosinófilos (EPH) 5 %; linfocitos (Lph) 45 %; monocitos (M) 2 %; velocidad de sedimentación globular 40 mm/hora.

Prueba de orina general: densidad relativa 10^{16} ; no se detecta proteína ni glucosa; leucocitos 0-1-3 en el campo visual; eritrocitos 0 en el campo visual; amilasa en orina 16,2 mgc/l.

5 Coprograma: poca fibra muscular sin estriación; cantidad moderada de ácidos grasos; tejido celular vegetal no digerido (mucho), almidón; células individuales.

Muestra de heces - disbacteriosis: reducción de la cantidad de bacterias bífidus y lactobacterias, respectivamente: 10^5 /g, 10^6 /g, mediante el aumento de los hongos del género *Candida*.

10 Bioquímica de sangre:

- Bilirrubina y sus fracciones: bilirrubina general (AB) - 22,8 $\mu\text{mol/l}$ (N 3,4 - 20,5 $\mu\text{mol/l}$); bilirrubina directa (DB)- 3,8 $\mu\text{mol/l}$ (N - 0,85 - 3,4 $\mu\text{mol/l}$), bilirrubina indirecta (IB) - 11,7 $\mu\text{mol/l}$ (N - 2,56 - 10,3 $\mu\text{mol/l}$);
- 15 - Muestra de timol (TP) - 12,1 unidades (N - 4 unidades), aspartato aminotransferasa - 79 unidades (N - 60 unidades) alanina aminotransferasa - 72 unidades (N - 50 unidades), muestra de timol (TP) 1,7 unidades (N - 4 unidades), fosfatasa alcalina (AP) - 362 unidades (N - hasta 295 unidades), factor colato-colesterol 15,3; azúcar 3,5 mmol/l, (N - 4,4 - 6,6 mmol/l).
- Colesterol y sus fracciones: colesterol general (ACh) - 5,5 mmol/l (N - 3,65
- 20 - 5,2 mmol/l), colesterol de las lipoproteínas de alta densidad
- 0,8 mmol/l (N - 0,9 - 1,9 mmol/l), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad - 3,2 mmol/l (N - 1,91 - 2,6 mmol/l), factor de colesterol de la aterogenicidad CFA 3,5 unidades de referencia (N - hasta 3 unidades de referencia), factor colato-colesterol 15,3 (N - hasta 12).
- Fracciones de proteínas: proteína total 67 g/l (N 65 - 85 g/l); albúmina 34 g/l (N - 36 - 50 g/l).
- Anticuerpos antinucleares: anticuerpos antimicrosomales en el título 1:10;
- 25 - coagulograma: índice de protrombina 24 s - 79 %; tiempo de trombina 35 s; heparina libre 12 s; fibrinógeno 2,2 g/l; actividad fibrinolítica > 240 minutos.

30 Coprograma: disbacteriosis mediante la reducción del número de lactobacterias y bacterias bífidus: lactobacterias (10^5) (N $\geq 10^7$ /g), bacterias bífidus (10^7) (N $\geq 10^9$).

R-grafía del hígado y de los conductos biliares eferentes - características indirectas de la colelitiasis, no pueden contrastarse los cálculos.

35 Recomendación

Estudio ecográfico del hígado y vesícula biliar.

Estudio ecográfico del hígado: colecistitis crónica, cálculos de colesterol: 0,9, 1,2, 1,5, 1,3 mm, bordes lisos.

40 ECG - ritmo sinusoidal, características de la hipertrofia moderada del ventrículo izquierdo. Tensión arterial 150/85 mm de Hg; frecuencia cardíaca 74 por 1 minuto.

45 Diagnóstico definitivo: Trastorno del metabolismo de lípidos, hipercolesterolemia. Colelitiasis crónica (cálculos de colesterol) en fase de recidiva.

50 Tratamiento: uso de la composición de acuerdo con la invención, sus principios activos el fármaco protector hepático ácido ursodesoxicólico y la lactulosa en la proporción 1 : 2 (dosis individual del ácido ursodesoxicólico asciende a 325 mg), intususcepción 3 veces al día en la comida en el transcurso de 1,5 meses y dieta simultánea número 5. Estudio repetido tras 1,5 meses:

estudio ecográfico: cálculos individuales con dimensiones de 1 y 2 mm.

Datos del estudio de laboratorio - no se detecta ninguna patología.

55 Recomendación: continuación del tratamiento en el transcurso de 3 meses.

Tras 3 meses

Estudio ecográfico: características de la colecistitis crónica, no están presentes cálculos.

60 Dictamen: colecistitis crónica en fase de remisión.

2. Enfermo B. 45 años.

65 En el ingreso en el hospital: se queja de pérdida del apetito, debilidad, náuseas, vómitos periódicos, dolores opresivos en la zona costal inferior derecha después de comer mucho o tras comidas grasientas.

Anamnesis: alcoholismo crónico. Cirrosis hepática biliar primaria. Tratamiento irregular.

5 Cuadro objetivo: desnutrición. Piel caliente seca. Cubiertas de piel ligeramente amarillentas, color amarillento de la esclerótica de los ojos.

Sonido pulmonar a través de los pulmones. Respiración débil, estertores secos dispersos a través de toda la superficie pulmonar. Frecuencia de los movimientos respiratorios 20 por 1 minuto.

10 Los contornos del corazón están ensanchados hacia la izquierda en 1,0 cm. Tonos amortiguados. Ritmo regular, acento del 2º tono a través de la aorta.

15 Vientre blando, borde del hígado derecho se sale por encima del borde del arco costal en 2,0 cm, borde denso. El bazo no está aumentado.

Característica de Pasternazki dudosa.

Diagnóstico provisional: ¿cirrosis hepática biliar primaria?

20 Estudio:

25 Muestra de sangre general: Hb 117 g/l; eritrocitos (Er) $3,5 \cdot 10^{12}/l$; índice de color (F. I.) 0,9; leucocitos $4,0 \cdot 10^9/l$; leucocitos de núcleo en forma de barra (StK) - 17 %, leucocitos 6 %; leucocitos de núcleo segmentado (SK) 36 %; leucocitos eosinófilos (EPh) 5 %; linfocitos 35 %; monocitos (M) 1 %; velocidad de sedimentación globular 40 mm/hora.

Muestra de orina general: densidad relativa 10^{12} ; no se detecta proteína ni glucosa; leucocitos 0-2-3 en el campo visual; eritrocitos 0-2 n el campo visual; amilasa en orina 14,7 mgc/l.

30 Coprograma: fibra muscular sin estriación - no mucha; ácidos grasos - cantidad moderada; tejido celular vegetal.

Bioquímica de sangre:

- 35 - bilirrubina y sus fracciones: bilirrubina general (AB) - 28,4 $\mu\text{mol/l}$ (N 3,4 - 20,5 $\mu\text{mol/l}$); bilirrubina directa (DB) — 4,8 $\mu\text{mol/l}$ (N — 0,85 — 3,4 $\mu\text{mol/l}$), bilirrubina indirecta (IB) — 15,0 $\mu\text{mol/l}$ (N — 2,56 — 10,3 $\mu\text{mol/l}$); muestra de timol (TP) - 16,1 unidades (N - 4 unidades), aspartato aminotransferasa - 90 unidades (N - 60 unidades) alanina aminotransferasa - 74 unidades (N - 50 unidades), fosfatasa alcalina (AP) - 700 unidades (N - hasta 295 unidades), azúcar 6,6 mmol/l, (N - 4,4 - 6,6 mmol/l).
- 40 - Colesterol y sus fracciones: colesterol general (ACh) - 5,9 mmol/l (N - 3,65 - 5,2 mmol/l), colesterol de las lipoproteínas de alta densidad - 10,8 mmol/l (N - 0,9 - 1,9 mmol/l), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad - 3,6 mmol/l (N - 1,91 - 2,6 mmol/l), factor de colesterol de la aterogenicidad CFA 3,9 unidades de referencia (N - hasta 3 unidades de referencia), factor colato-colesterol 16,3 (N - hasta 12); (norma: hasta 50);
- fracciones de proteínas: proteína total 63 g/l (N 65-85 g/l); albúmina 34 g/l (N - 36-50 g/l).
- Anticuerpos: anticuerpos antimicrosomales en el título 1 : 45.
- 45 - Coagulograma: índice de protrombina 24 s - 79 %; tiempo de trombina 31 s; heparina libre 11 s; fibrinógeno 2,0 g/l; actividad fibrinolítica > 221 minutos.

Muestra de heces - disbacteriosis: reducción de la cantidad de las lactobacterias y bacterias bífidas: lactobacterias (10^4), bacterias bífidas (10^6).

50 R-grafía del hígado y de los conductos biliares eferentes: aumento del hígado en el lóbulo derecho del hígado en 2,5 cm, bordes claros, características indirectas de la cirrosis hepática biliar.

Recomendación: estudio ecográfico del hígado y vesícula biliar.

55 Estudio ecográfico del hígado: características de la baja infiltración de grasas del hígado y de la colesterosis de la vesícula biliar. El páncreas no está aumentado. Los conductos biliares intrahepáticos y los conductos biliares extrahepáticos no están ensanchados. No se detectaron características de la hipertensión portal.

No se detecta hipertensión portal.

60 Biopsia de hígado: los conductos portales ensanchados están infiltrados por linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y leucocitos eosinófilos. Entre las células del infiltrado de los conductos portales existen folículos linfoides formados. Los infiltrados se distinguen en las paredes de algunos folículos linfoides de conductos biliares intralobulares. La totalidad de la membrana basal de los conductos biliares está parcialmente dañada. Además de 65 los respectivos conductos biliares existen granulomas que están constituidos por las células epiteloides y las células gigantes polinucleares.

Dictamen: cirrosis hepática biliar

5 ECG: ritmo sinusoidal, características de la hipertrofia moderada del ventrículo izquierdo. Tensión arterial 150/85 mm de Hg; frecuencia cardíaca 76 por 1 minuto.

Diagnóstico definitivo: trastorno del metabolismo de lípidos, hipercolesterolemia. Cirrosis hepática biliar primaria.

10 Tratamiento: uso de la composición de acuerdo con la invención, cuyos principios activos el fármaco protector hepático ácido quenodesoxicólico y el fructooligosacárido están en la proporción 1 : 250 (dosis individual del ácido quenodesoxicólico asciende a 250 mg), intususcepción 3 veces al día en la comida en el transcurso de 1,5 meses en el fondo de la dieta número 5.

15 Estudio repetido tras 1,5 meses:

Estudio ecográfico: dinámica positiva: reducción de la infiltración de grasas del hígado.

20 Muestra de sangre: disminución de la hipercolesterolemia - 4,6 mmol/l, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad - 1,2 mmol/l, factor colato-colesterol 13,2; bilirrubina general - 21,5 μ mol/l, anticuerpos antimicrosomales 1:30; proteína total - 72 g/l, albúmina - 34 %, azúcar en sangre 5,3 mmol/l, fosfatasa alcalina - 301 unidades, aspartato aminotransferasa - 70 unidades, alanina aminotransferasa - 62 unidades, TP - 8,1 unidades.

Muestra de heces para disbacteriosis: lactobacterias 10^6 , bacterias bífidas - 10^7 .

25 Recomendación: continuación del tratamiento en el transcurso de 3 meses.

Tras 3 meses - anticuerpos antimicrosomales 1:15, bacterias bífidas 10^9 /g, lactobacterias 10^7 /g.

30 Dictamen: cirrosis hepática biliar primaria de 1^{er} grado (dinámica positiva considerable)

3. Enfermo F., 50 años

35 En el ingreso en el hospital: se queja de la debilidad general pronunciada, sensación de pesadez y dolores opresivos en la parte superior derecha del vientre, los dolores vienen sin motivo visible, pérdida de apetito, náuseas, vómitos periódicos, sabor amargo en la boca, heces muy líquidas, a veces diarrea, pruritos, modificación del color de la orina (color más oscuro) y color de las heces (más claro).

40 Anamnesis: diabetes de tipo II en el transcurso de 15 años. La paciente toma preparado hipoglucémico Bucarban. La paciente se encuentra bajo control de dispensario del endocrinólogo y del internista. La paciente se trata regularmente de manera estacionaria en la división endocrinológica, sin embargo sin resultados especiales. El último empeoramiento se atribuye a la infección por virus (desarrollo retardado; complicaciones: bronquitis aguda, administración de los preparados antibacterianos de cefalosporina).

45 Cuadro objetivo: sobrealimentación: sobrepeso de 3^{er} grado, índice de masa corporal (IMCI) 34, cubiertas de piel pálidas, rastros de arañazo en el vientre y en la superficie interna de las caderas. Color amarillento de la esclerótica de los ojos.

50 Las dimensiones del vientre están aumentadas esencialmente. El vientre está blando, doloroso en el sitio de Kerr. El hígado sale del borde del arco costal en 2,5 cm. Borde denso. El bazo no está aumentado.

Respiración vesicular atenuada (debido a la pulpa de grasa) en los pulmones. Frecuencia de los movimientos respiratorios 22 por 1 minuto.

55 Los límites del corazón están ensanchados: hacia la derecha en 1,0 cm, hacia la izquierda en 1,5 cm. Tonos amortiguados, ritmo regular, soplo cardíaco sistólico suave sobre la punta del corazón. Frecuencia cardíaca 76 por minuto, tensión arterial 160/85 mm de Hg. Característica de Pasternazki dudosa en ambos lados.

Diagnóstico provisional: hígado graso (?) diabetes de tipo II, sobrepeso de 3^{er} grado.

60 Estudio:

65 Muestra de sangre general: Hb 121 g/l; eritrocitos (Er) - $4,15 \cdot 10^{12}$ /l; índice de color (F. I.) - 0,89; leucocitos - $3,8 \cdot 10^9$; leucocitos de núcleo en forma de barra (StK) - 7 %; leucocitos de núcleo segmentado (SK) - 40 %; leucocitos eosinófilos (EPh) - 5 %; linfocitos 45 %; monocitos (M) 3 %; velocidad de sedimentación globular 39 mm/hora. Glucosa en sangre 6,8 mmol/l.

Prueba de orina general: densidad relativa 10^{16} ; trazas de proteína; leucocitos 3-5 en el campo visual; eritrocitos 0 en el campo visual; amilasa en orina 16,2 mg/l.

5 Coprograma: fibra muscular sin estriación - no mucha; ácidos grasos - cantidad moderada; tejido celular vegetal no digerido - mucho; almidón; células individuales.

Muestra de heces para disbacteriosis: reducción de la cantidad de bacterias bífidus y lactobacterias, 10^5 /g, 10^6 /g (respectivamente) mediante el aumento de los hongos del género *Candida*.

10 Bioquímica de sangre:

- bilirrubina y sus fracciones: bilirrubina general (AB) - 27,0 $\mu\text{mol/l}$ (N 3,4 - 20,5 $\mu\text{mol/l}$); bilirrubina directa (DB) - 3,6 $\mu\text{mol/l}$ (N - 0,85 - 3,4 $\mu\text{mol/l}$), bilirrubina indirecta (IB) - 11,2 $\mu\text{mol/l}$ (N - 2,56 - 10,3 $\mu\text{mol/l}$);
- 15 - muestra de timol (TP) - 8,0 unidades (N - 4 unidades), aspartato aminotransferasa - 69 unidades (N - 60 unidades) alanina aminotransferasa
- 76 unidades (N - 50 unidades), muestra de timol (TP) 1,7 unidades (N - 4 unidades), fosfatasa alcalina (AP) - 346 unidades (N - hasta 295 unidades), factor colato-colesterol 15,3; azúcar 6,9 mmol/l, (N - 4,4 - 6,6 mmol/l).
- Colesterol y sus fracciones: colesterol general (ACh) - 5,9 mmol/l (N - 3,65 - 5,2 mmol/l), colesterol de las lipoproteínas de alta densidad - 0,8 mmol/l (N- 0,9 - 1,9 mmol/l), colesterol de las lipoproteínas con baja densidad
- 20 - 3,6 mmol/l (N - 1,91 - 2,6 mmol/l), factor de colesterol de la aterogenicidad CFA 3,8 unidades de referencia (N - hasta 3 unidades de referencia), factor colato-colesterol 16,3 (N - hasta 12);
- triglicéridos: 1,94 mmol/l (N - 0,45 - 1,82 mmol/l)

25 Fracciones de proteínas: proteína total 67 g/l (N 65-85 g/l); albúmina 38 g/l (N - 36-50 g/l). - Coagulograma: índice de protrombina 24 s - 79 %; tiempo de trombina 35 s; heparina libre 12 s; fibrinógeno 2,2 g/l; actividad fibrinolítica > 240 minutos.

Coprograma: disbacteriosis como consecuencia de la reducción del número de las lactobacterias y de las bacterias bífidus: lactobacterias (10^4) (N>= 10^7 /g), bacterias bífidus (10^6) (N>= 10^9 /g).

30 R-grafía del hígado y de los conductos biliares eferentes: aumento uniforme del hígado. Ningún cálculo presente.

Recomendación: estudio ecográfico del hígado y de los conductos biliares.

35 Estudio ecográfico del hígado: hepatomegalia de 2º grado. El páncreas no está aumentado.

Los conductos biliares intrahepáticos y los conductos biliares extrahepáticos no están ensanchados. Características de la hipertensión portal.

40 Esofagogastroduodenoscopia: ensanchamiento de las venas en esófago b/3.

ECG - ritmo sinusoidal, características de la hipertrofia moderada del ventrículo izquierdo, bloqueo auriculoventricular derecho incompleto. Tensión arterial 160/85 mm de Hg; frecuencia cardíaca 74 por 1 minuto.

45 Diagnóstico definitivo: trastorno del metabolismo de lípidos, trigliceridemia. Hígado graso. Diabetes de tipo II. Sobrepeso de 3º grado.

Tratamiento: uso de la composición de acuerdo con la invención, cuyos principios activos el fármaco protector hepático - fosfolípidos esenciales - y fructooligosacáridos están en la proporción 1 : 50 (la dosis individual de los fosfolípidos esenciales asciende a 50 mg). Intususcepción 3 veces al día en la comida en el transcurso de 1,5 meses en el fondo de la dieta número 5.

Estudio repetido tras 1,5 meses:

55 La paciente detectó la reducción del prurito (prácticamente ningún picor). Actividad elevada. Reducción de peso en 5 kg.

Estudio ecográfico: dimensiones más pequeñas del hígado.

60 Dictamen: hígado graso, hepatomegalia de 1º grado.

Datos del estudio de laboratorio: reducción del contenido en triglicéridos - 1,82 mmol/l y del contenido en colesterol general - 5,0 mmol/l. Azúcar en sangre normalizada - 4,9 mmol/l.

65 Muestra de heces: aumento considerable de las lactobacterias y bacterias bífidus - 10^7 /g y 10^9 /g (respectivamente). No se distinguieron hongos del tipo *Candida*.

Recomendación: continuación del tratamiento en el transcurso de 3 meses.

Tras 3 meses:

- 5 Estudio ecográfico: características de hepatomegalia moderada. La muestra de sangre no contiene ninguna particularidad. La microflora intestinal se reconstruyó: lactobacterias 10^7 /g, bacterias *bifidus* 10^9 /g.

Dictamen: hígado graso, características de hepatomegalia moderada. Diabetes de tipo II, compensación. Sobrepeso de 3^{er} grado.

10

Ejemplo 4.

Prueba de la toxicidad aguda de la composición

- 15 La composición del ácido ursodesoxicólico y de la lactulosa en la proporción 1 : 2 (grupo 1), ácido ursodesoxicólico y fructooligosacáridos en la proporción 1 : 50 (grupo 2), fosfolípidos esenciales (lecitina) y galactooligosacáridos en la proporción 1 : 30 (grupo 3), ademetionina y lactulosa en la proporción 1 : 50 (grupo 4) se administró por vía oral a los ratones blancos (sin especie) con peso corporal de 15 - 20 g.

- 20 El grupo control (grupo 6) recibió la misma cantidad de suspensión de almidón. Los animales se observaron durante 96 horas. Su estado general (aspecto, actividad, regularidad de la toma de alimentos y agua, tipo y naturaleza de los excrementos) se registró regularmente.

Mezcla (grupo)	Cantidad máxima del preparado administrado, g	Capacidad de supervivencia (vivo / muerto)	Aspecto	Alimentación	Movilidad	Tipo y naturaleza de los excrementos
1	2	6/0	N	N	N	N
2	2	6/0	N	N	N	N
3	2	6/0	N	N	N	N
4	2	6/0	N	N	N	N
5	2	6/0	N	N	N	N
6	2	6/0	N	N	N	N

- 25 Los resultados del estudio expresan que la toxicidad aguda de cada composición en condiciones de ensayo no puede distinguirse. Todas las mezclas pertenecen a la clase de las sustancias con bajo contenido en sustancias nocivas (los valores DL-50 sobrepasan 100 g/kg de peso corporal).

- 30 Por consiguiente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención que contiene como principios activos el fármaco protector hepático y prebiótico de los oligosacáridos no digeribles en el intestino, puede recomendarse para su uso en condiciones clínicas para el tratamiento y la prevención de enfermedades hepáticas del grupo: colestiasis, hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis hepática biliar primaria, colesterosis de la vesícula biliar, daño hepático tóxico y causado por fármacos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y la prevención de las recidivas de enfermedades hepáticas, que están causadas por un trastorno del metabolismo lipídico del colesterol, seleccionándose éstas del siguiente grupo: coleditirosis predominantemente con cálculos de colesterol, esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, cirrosis hepática biliar primaria, colesterosis de la vesícula biliar, daño hepático tóxico y causado por fármacos, usándose la composición farmacéutica de manera interna y presentando como principios activos un fármaco protector hepático que se selecciona del siguiente grupo: ácidos cólicos, ácidos quenodesoxicólicos, ácidos desoxicólicos, ácidos ursodesoxicólicos, ácidos litocólicos, ácidos tauroursodesoxicólicos, ácidos glicodesoxicólicos, ácidos taurocólicos, ácidos glicocólicos, y lactulosa como prebiótico, que se seleccionan en dosis eficaces.
- 10 2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, caracterizada por que se usa internamente como suplemento dietético.
- 15 3. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que presenta como fármaco protector hepático ácido biliar o sal de ácido biliar y prebiótico en la proporción de 1 : 2 a 1 : 250 según la masa de sustancia pura.
- 20 4. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, caracterizada por que presenta como fármaco protector hepático fosfolípidos esenciales que se seleccionan del siguiente grupo: fosfatidilcolina, cefalina, fosfatidil inositol.
- 25 5. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 o 4, caracterizada por que presenta como fármaco protector hepático fosfolípidos esenciales y prebiótico en la proporción de 1 : 0,1 a 1 : 100 según la masa de sustancia pura.
- 30 6. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, caracterizada por que presenta adicionalmente celulosa microcristalina, lactosa, almidón de maíz, almidón, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, oxipropilmetilcelulosa, oxipropilcelulosa, sus sales farmacéuticamente autorizadas, Ludipress, estearato de calcio, estearato de magnesio, polisorbato, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio o dióxido de silicio.
- 35 7. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, caracterizada por que está realizada en forma de comprimidos, gránulos, glóbulos, polvo, cápsulas, suspensiones, pastas, jarabes, emulsiones o geles, que están previstos para un uso interno en aquellas dosis que corresponden a las dosis conocidas de los fármacos protectores hepáticos y prebióticos, 2 - 3 veces al día.
- 40 8. Preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 1 para el tratamiento de enfermedades hepáticas que se seleccionan del siguiente grupo: coleditirosis predominantemente con cálculos de colesterol, esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, cirrosis hepática biliar primaria, colesterosis de la vesícula biliar, daño hepático tóxico y causado por fármacos, en la que los componentes activos administrados en dosis eficaces, fármaco protector hepático y prebiótico, están mezclados con celulosa microcristalina, lactosa, almidón de maíz, almidón de patata, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, oxipropilmetilcelulosa, oxipropilcelulosa, con sus sales farmacéuticamente autorizadas, Ludipress, estearato de calcio, estearato de magnesio, polisorbato, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio o dióxido de silicio.