

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 278**

51 Int. Cl.:

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 31/7016 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2008 E 08873478 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2015 EP 2266581**

54 Título: **Composición farmacéutica de antibióticos y prebióticos para prevenir y tratar disbiosis durante la terapia antibacteriana**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.01.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

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

ES 2 557 278 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 de antibióticos y prebióticos para prevenir y tratar disbiosis durante la terapia antibacteriana

5 Campo de la industria al que se refiere la invención

10 El grupo de invenciones se refiere a la medicina, concretamente a productos farmacéuticos y el desarrollo de composiciones de preparaciones farmacéuticas que contienen antibióticos y prebióticos, para la corrección de la composición de la microflora intestinal durante la terapia con antibióticos.

Estado de la técnica

15 El uso de antibióticos de amplio espectro para el tratamiento de infecciones y otras enfermedades va acompañado normalmente por efectos secundarios gastrointestinales, que están principalmente conectados con el impacto negativo de las preparaciones antimicrobianas sobre la microflora del intestino y otras cavidades. Cuando se toman por vía oral, los antibióticos eliminan no solo patógenos, sino también microflora nativa del tubo digestivo, conduciendo a alteraciones de la homeostasis y promueven el desarrollo de disbiosis y reacciones alérgicas. El desequilibrio en la microbiocenosis del intestino conduce en muchos casos a alteraciones en el estado del sistema inmunitario, además de a multiplicación activa de los hongos unicelulares que colonizan la mucosa del intestino grueso.

25 Se sabe que el mantenimiento de la microflora normal del intestino en un estado activo es una condición necesaria no solo para la digestión y la asimilación de nutrientes, sino también para la preservación de una barrera que previene la colonización del intestino por microorganismos patógenos. La microbiota intestinal también participa en la desintoxicación metabólica de varios productos tóxicos, también participa en la asimilación de minerales y en la biosíntesis de algunas vitaminas, y restringe la multiplicación de especies patógenas y oportunistas de microorganismos que viven parasíticamente en el intestino.

30 Las condiciones más favorables para la actividad de la microflora se producen en el intestino empezando a partir de las porciones distales del intestino delgado, en las que las secreciones del estómago y proteasas del páncreas no llegan, además de los componentes de la bilis, cuyos efectos bacteriostáticos y bactericidas se debilitan a medida que se aproximan al intestino grueso. En vista de la disbiosis, los patógenos de infecciones intestinales o microorganismos oportunistas que han entrado en el cuerpo colonizan rápidamente la mucosa del intestino delgado y grueso, destruyendo las células epiteliales y mostrando un antagonismo pronunciado con respecto a la microflora nativa. Se desarrolla inflamación, conduciendo a la producción reducida de ácidos grasos de cadena corta, que se sabe que inhiben el crecimiento de microorganismos patógenos. Este proceso se produce durante la terapia con antibióticos con preparaciones de amplio espectro que son tomados por vía oral.

40 Numerosas investigaciones han establecido que incluso la pérdida parcial de la microflora intestinal normal conduce a graves consecuencias para el organismo y requiere tratamiento especial.

45 La restauración de la microflora se obtiene frecuentemente recetando diversos microorganismos probióticos, que no siempre son compatibles con los representantes de la microflora normal individual y durante un periodo de varios días pueden eliminarlos del intestino. En cuanto al desarrollo de efectos no deseables, si se usan estas preparaciones, se producen por la capacidad de probióticos para modular la inflamación inmunitaria. Por ejemplo, se sabe que en el 10 % de los trabajadores en fábricas que producen preparaciones bacterianas (probióticos) y preparaciones inmunobiológicas, después de varios años de contacto con las bacterias, hay un desarrollo de dermatitis alérgica.

50 Un medio más fisiológico de mantener un estado activo de la microflora intestinal normal es la ingestión de prebióticos. Los prebióticos son componentes indigeribles de la comida, que promueven la mejora de la salud estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad metabólica de una o más especies dominantes de bacterias que viven en el intestino grueso.

55 Los prebióticos no se absorben en el estómago, y pasan a través del intestino grueso, y en el cuerpo humano, debido a la ausencia de beta-glicosidasas, no se asimilan, pero se usan por la microflora del intestino grueso como sustratos nutrientes. Los prebióticos son capaces de estimular selectivamente el crecimiento y la multiplicación de lactobacilos y bifidobacterias, es decir, especies que predominan en la composición de la microflora intestinal humana normal.

60 Actualmente, un número cada vez mayor de complementos alimentarios y alimentos funcionales, que contienen sacáridos y oligosacáridos, en particular lactulosa, como prebióticos eficaces, está apareciendo en el mercado farmacéutico, que refleja las buenas perspectivas de esta indicación para corregir alteraciones de la microbiocenosis del intestino humano.

La lactulosa realiza funciones prebióticas debido a que apenas se escinde por las enzimas en las regiones superiores del tubo GI y alcanza el intestino grueso inalterado. Allí se somete a un proceso de fermentación por bifidobacterias y sirve de factor de crecimiento para ellas. La fermentación tiene lugar por procesos anaerobios. La lactulosa se somete a hidrólisis por enzimas bacterianas con formación de ácidos orgánicos, principalmente láctico, acético, butírico y propiónico. Como resultado, los contenidos intestinales se acidifican y aumenta la presión osmótica en el intestino grueso.

Prescribir terapia de combinación con inclusión de lactulosa se refiere a eliminar la disbiosis, procesos atróficos en la mucosa del intestino grueso, y cambios distróficos en el epitelio con restauración de su funcionalidad. Sin embargo, el tomar antibióticos y lactulosa en momentos diferentes en al menos la mayoría de los casos no puede excluir el daño a la microflora intestinal por los antibióticos. Casi siempre se recurre a los prebióticos solo después de que los síntomas de la disbiosis se hayan desarrollado en forma de diarrea y flatulencia. Como resultado, por el momento, cuando la lactulosa empieza a tomarse, después de llevarse a cabo la terapia con antibióticos, la microflora útil se rompe sustancialmente o es prácticamente inviable.

Por consiguiente, es en realidad urgente proporcionar ventajas selectivas para la microflora útil con respecto a especies patógenas o bacterianas oportunistas durante la terapia con antibióticos. Por tanto, hay intentos de proporcionar protección de la microflora intestinal nativa por la administración simultánea de un antibiótico y lactulosa en forma de una composición farmacéutica única.

Hay una composición farmacéutica, método de preparación y método de uso, que comprende una especialidad farmacéutica y sacáridos (lactulosa). El principio activo y los sacáridos se preparan en una forma farmacéutica especial recubierta con un material polimérico que es soluble en ácidos orgánicos. En esta composición, los sacáridos se fermentan por enterobacterias con formación de ácidos orgánicos, que activan la preparación farmacéutica. La composición se caracteriza por la administración altamente específica del agente farmacéutico en la porción distal del intestino grueso (RU n.º 2155605, 2000).

Inconvenientes de dicha composición incluyen el estrecho intervalo de uso, limitado espectro de agentes farmacéuticos que son solo eficaces en el intestino grueso, ausencia de actividad antibiótica y, por tanto, imposibilidad de aplicación en el tratamiento de enfermedades producidas o complicadas por agentes infecciosos, baja especificidad de la acción estimulante sobre las principales especies de microflora nativa, proporciones en peso no óptimas (carecen de equilibrio) de la especialidad farmacéutica y lactulosa, grado no óptimo de dispersión de los sacáridos, produciendo un reducido nivel de fermentación y del efecto terapéutico-profiláctico de tomar la composición, además de absorción insuficiente de calcio y mineralización de huesos, presencia de efectos secundarios sobre el sistema de coagulación de la sangre (principalmente prolongación del tiempo parcial de protrombina y disminución en el nivel de fibrinógeno), alta incidencia de reacciones alérgicas y complejidad del proceso de preparación y aplicación.

Hay una composición farmacéutica conocida, método de preparación y método de uso de la misma, que contiene el prebiótico lactulosa y un antibiótico del grupo: penicilina, cefalosporinas, tetraciclinas, lincosamidas, macrólidos (RU n.º 2284832, publ. 10.10.2006, estado de la técnica).

Inconvenientes de esta composición son el estrecho intervalo de uso, producción de composiciones con composición no óptima con respecto al antibiótico y relación no óptima (en el intervalo indefinidamente amplio establecido en dicha publicación) de peso de antibiótico y lactulosa (es decir, su ausencia de equilibrio), de manera que la acción antibacteriana del producto se reduce y la frecuencia de reacciones alérgicas aumenta, y la complejidad del proceso de preparación y aplicación. Un aspecto negativo es el grado indeterminado de pureza, es decir, la presencia, en lactulosa de la mayoría de los fabricantes domésticos, de mezclas (hasta el 40 %) de lactosa, fructosa y galactosa, que estimulan el crecimiento de bacterias patógenas y condicionalmente patógenas del grupo intestinal. Además, la excesiva acción laxante de la composición debido al contenido desequilibrado de lactulosa con dichos antibióticos reduce el tiempo de tránsito de los contenidos intestinales y, por consiguiente, disminuye la absorción y asimilación de nutrientes y, por tanto, pueden desarrollarse algunos síntomas externos de disbacteriosis, por ejemplo, diarrea.

Las limitaciones en la eficacia de la composición también son debidas a la composición de los antibióticos recomendada para la composición, ya que (penicilina y cefalosporinas) se usan más frecuentemente en forma inyectada, cuando actúan sistémicamente y no producen daño apreciable a la microflora intestinal. Sin embargo, estos antibióticos (tetraciclinas y penicilina) se conocen desde hace más de cincuenta años y ya han perdido su importancia clínica en gran parte a propósito de la amplia resistencia bacteriana a penicilina (producción de la enzima beta-lactamasa) y a tetraciclinas (plásmidos R con el gen Tc), pero están causando reacciones alérgicas que aumentan cada vez más frecuentemente.

Divulgación de la esencia de la invención

El objetivo técnico del grupo de invenciones, unido por un concepto inventivo común, es la creación de una composición farmacéutica eficaz y un método de producción de la misma para prevenir la disbiosis enteral mientras que se extiende el arsenal de composiciones farmacéuticas.

5 El resultado técnico que permite lograr este objetivo comprende expansión sustancial del intervalo de aplicación de composiciones de lactulosa y antibióticos, por la inclusión en la composición de preparaciones antibacterianas más eficaces para administración por vía oral (fluoroquinolonas, ansamicinas, etc.) y la eliminación de efectos secundarios. Además, la utilización eficaz del componente prebiótico de la composición en el intestino se proporciona por un alto grado de homogeneidad (purificación) de la lactulosa, que descarta el crecimiento de bacterias patógenas y oportunistas, además del uso de proporciones óptimas de antibiótico y lactulosa, y un grado óptimo de dispersión de las partículas de la composición.

15 El uso de esta composición no solo crea condiciones para la preservación y el crecimiento de la microflora nativa durante la terapia con antibióticos, sino que también mejora eficazmente la composición de la sangre, el estado del sistema cardiovascular, crea ventajas selectivas para el crecimiento de especies útiles de microorganismos y la inhibición del crecimiento de especies de bacterias oportunistas y patógenas en el intestino.

20 La esencia de la invención con respecto a la composición farmacéutica para administración oral es que, según una primera realización, comprende un antibiótico según la reivindicación 1 y lactulosa, teniendo el antibiótico un tamaño de partícula de 20 a 160 μm , y teniendo la lactulosa un tamaño de partícula de hasta 0,3 mm y pureza de al menos el 97 %, además de la relación de peso de antibiótico con respecto a lactulosa es de 1:0,1 a 1:100.

25 La composición farmacéutica de la primera realización incluye un antibiótico seleccionado del grupo que comprende beta-lactamas con inhibidores de beta-lactamasas bacterianas, fluoroquinolonas, azalidas, anfenicoles, glucopéptidos, ansamicinas, nitrofuranos, derivados de ácido fosfónico. Preferentemente, la composición de la primera realización incluye adicionalmente excipientes seleccionados del grupo que comprende cargas, correctores del sabor, aromatizantes y sustancias aromáticas, usados en cantidades farmacéuticamente aceptables; la composición se produce en una forma farmacéutica adecuada para administración por vía oral, seleccionada del grupo que comprende cápsulas, comprimidos, polvos, píldoras, píldoras recubiertas de azúcar, gránulos, sobres, geles, pastas, jarabes, emulsiones, suspensiones y disoluciones; la composición farmacéutica se toma por vía oral 2-3 veces al día.

35 La esencia de la invención con respecto a la composición farmacéutica para administración oral es que, según una segunda realización, comprende una preparación de sulfanilamida y lactulosa, teniendo la preparación de sulfanilamida el tamaño de partícula de 40 a 150 μm , y teniendo la lactulosa el tamaño de partícula de hasta 0,3 mm y pureza de al menos el 97 %, siendo la relación de peso de la preparación de sulfanilamida con respecto a lactulosa 1:12.

40 Preferentemente, incluye sulfadimezina/sulfazina como preparación de sulfanilamida y adicionalmente incluye excipientes seleccionados del grupo que comprende cargas, correctores del sabor, aromatizantes y sustancias aromáticas, usados en cantidades farmacéuticamente aceptables, y preparados en una forma farmacéutica adecuada para administración por vía oral, seleccionada del grupo que comprende cápsulas, comprimidos, polvos, píldoras, píldoras recubiertas de azúcar, gránulos, sobres, geles, pastas, jarabes, emulsiones, suspensiones y disoluciones; la composición farmacéutica se administra por vía oral 2-3 veces al día.

45 Según la primera realización, el método de producción de una composición farmacéutica, que comprende un antibiótico según la reivindicación 8 y lactulosa, teniendo el antibiótico un tamaño de partícula de 20 a 160 μm , y teniendo la lactulosa un tamaño de partícula de hasta 0,3 mm y pureza de al menos el 97 %, siendo la relación de antibiótico con respecto a lactulosa de 1:0,1 a 1:100, se lleva a cabo mezclando el antibiótico y la lactulosa, usada en forma de polvo; además el antibiótico en polvo tiene un tamaño de partícula de 20 a 160 μm , y la lactulosa en polvo tiene un tamaño de partícula de hasta 0,3 mm y pureza de al menos 97%, a una relación de peso de antibiótico con respecto a lactulosa de 1:0,1 a 1:100. Preferentemente, el método incluye adicionalmente mezclar con excipientes seleccionados del grupo que comprende cargas, correctores del sabor, aromatizantes y sustancias aromáticas.

55 Según la segunda realización, el método de producción de una composición farmacéutica, que comprende una preparación de sulfanilamida y lactulosa, estando la preparación de sulfanilamida incluida con un tamaño de partícula de 40 a 150 μm , y la lactulosa con un tamaño de partícula de hasta 0,3 mm y pureza de al menos el 97 %, siendo la relación de la preparación de sulfanilamida con respecto a lactulosa 1:12, se lleva a cabo mezclando la preparación de sulfanilamida y la lactulosa, usada en forma de polvo; además la preparación de sulfanilamida en polvo tiene un tamaño de partícula de 40 a 150 μm , y la lactulosa en polvo tiene un tamaño de partícula de hasta 0,3 mm y pureza de al menos el 97 %, con relación de peso de la preparación de sulfanilamida con respecto a lactulosa de 1:12. Preferentemente, el método incluye adicionalmente mezclar con excipientes seleccionados del grupo que comprende cargas, correctores del sabor, aromatizantes y sustancias aromáticas.

65

Se tiene presente que el cuerpo humano es un sistema multiorgánico, cuyos elementos están especializados para realizar diversas funciones. La interacción dentro del organismo se logra por la compleja regulación neurohumoral y correlacionando mecanismos que implican factores metabólicos y otros. Los muchos mecanismos separados que regulan las interacciones intracelulares e intercelulares ejercen efectos opuestos, equilibrándose entre sí. Esto mantiene la constancia del entorno integral en el organismo y permite que el sistema en conjunto mantenga equilibrio dinámico relativo, reaccionando a cambios en los alrededores y desplazamientos que surgen en el transcurso de la actividad. La alteración del equilibrio fisiológico, que incluye aquel conectado con la alteración del equilibrio en la microecología, puede manifestarse en forma de enfermedades de diversos órganos. La composición propuesta tiene como objetivo excluir o reducir eficazmente cualquier desviación del equilibrio fisiológico en el estado de la microflora intestinal bajo la influencia de factores destructivos en forma de antibióticos.

La microflora intestinal sacarolítica (lactobacilos y bifidobacterias) fermenta la lactulosa por medio de glucosidasas, conduciendo a un aumento en la producción de enzimas y un aumento en el nivel de actividad sacarolítica, ejerciendo la lactulosa un efecto bifidogénico dependiente de la dosis.

Como el prebiótico - lactulosa en la forma especificada según la presente invención - está presente en la composición propuesta junto con el antibiótico en la relación de peso necesaria, aunque el antibiótico erradica los microorganismos patógenos, la microflora intrínseca del intestino grueso no se destruye, pero simultáneamente con la llegada del disacárido hidroliza (fermenta) éste último con formación de una cantidad eficaz de ácidos orgánicos (láctico, butírico, acético y propiónico), que acidifican el contenido del intestino grueso. La presión osmótica en el intestino grueso aumenta a 6,6-8,0 atm y el pH disminuye a por debajo de 5,0, manteniendo de forma fiable la permeabilidad selectiva normal de las membranas biológicas de la mucosa intestinal, retención de iones amonio y eliminación de amoniaco de la sangre en el intestino, creando así, en la luz del intestino grueso, condiciones completamente desfavorables para el desarrollo de bacterias patógenas, por ejemplo, salmonella.

Los productos ácidos y otros metabolitos que se han formado suprimen el desarrollo de la microflora proteolítica. Como resultado, hay una disminución en las cantidades de bacterias patógenas y metabolitos tóxicos (amoniaco, escatol, indol, etc.) en la luz del intestino.

En vista del mantenimiento eficaz de la homeostasis, no hay nada que impida la adecuada multiplicación y estimulación del crecimiento de la microflora intestinal útil natural que va a preservarse. Al aumentar la acidez del entorno, el ácido reacciona con los grupos amino de la proteína y, capturando iones OH, promueve el desarrollo de proteína electropositiva, que suprime procesos inflamatorios que podrían desarrollarse en el intestino debido a causas externas o como una complicación de la enfermedad subyacente.

El proceso para la preparación de la composición propuesta prevé preparar cantidades especificadas del antibiótico en polvo y lactulosa en polvo con pureza de al menos el 97 % garantizada por el proveedor, secando previamente al 2-3 % de humedad y mezclando en las proporciones especificadas por la presente invención. Luego se incorporan aditivos anti-apelmazamiento, aromatizantes y correctores del sabor en la mezcla, y se eliminan las cargas eléctricas estáticas.

A continuación, el envasado se lleva a cabo según la dosificación y forma farmacéutica.

Las composiciones se prepararon con las siguientes combinaciones de componentes.

Lactulosa con uno de los anfenicoles, con el oligosacárido (en lo sucesivo: lactulosa) en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1-0,3 mm, y el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 50-150 µm, usándose el antibiótico y la lactulosa en la relación de peso de 1:0,2.

Lactulosa con una de las fluoroquinolonas, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1-0,3 mm, y el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20-90 µm, usándose el antibiótico y la lactulosa en la relación de peso de 1:3.

Lactulosa con uno de los glucopéptidos, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1-0,3 mm, y el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 30-100 µm, usándose el antibiótico y la lactulosa en la relación de peso de 1:40.

Lactulosa con una de las ansamicinas, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1-0,3 mm, y el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20-110 µm, usándose el antibiótico y la lactulosa en la relación de peso de 1:60.

Lactulosa con uno de los derivados de ácido fosfónico (fosfomicina), con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1-0,3 mm, y el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20-90 µm, usándose el antibiótico y la lactulosa en la relación de peso de 1:95.

Lactulosa con uno de los nitrofuranos, con la lactulosa en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1-0,3 mm, y el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 60-160 µm, usándose el antibiótico y la lactulosa en la relación de peso de 1:5,5.

5 Lactulosa con una de las preparaciones de sulfanilamida (sulfadimezina), con la lactulosa en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,2-0,3 mm, y la preparación de sulfanilamida en forma de polvo con un tamaño de partícula de 40-150 µm, usándose la sulfanilamida y la lactulosa en la relación de peso de 1:12.

10 La composición se preparó en formas farmacéuticas adecuadas para uso oral, en particular en forma de cápsulas, comprimidos, polvos, píldoras, píldoras recubiertas de azúcar, gránulos, sobres, gel, pasta, jarabe, emulsión, suspensión, disolución. Las composiciones incluyeron cantidades farmacéuticamente aceptables de excipientes para mejorar las propiedades organolépticas, en particular: cargas, correctores del sabor, aromatizantes y sustancias aromáticas.

15 Para la investigación de la acción terapéutica de las composiciones obtenidas y la confirmación de su idoneidad como agentes terapéuticos y terapéuticos-profilácticos, se investigaron sus efectos sobre la afección de pacientes con diversas enfermedades infecciosas. Esto incluyó la evaluación de los efectos de las preparaciones sobre la condición general de los pacientes, actividad física, estado del sistema cardiovascular, estado neurológico, etc.

20 En el grupo de prueba se monitorizaron 84 pacientes en el intervalo de edad de 18 a 65 años: 32 hombres y 52 mujeres. El diagnóstico se hizo durante la evaluación de pacientes ambulatorios basándose en el examen médico, resultados de laboratorio y pruebas bioquímicas, datos de ECG, ecocardiografía, etc.

25 28 pacientes tuvieron diagnóstico de gastritis, duodenitis o úlcera gástrica; 34 pacientes tuvieron diagnóstico de angina y ARD; y 25 mujeres tuvieron diagnósticos ginecológicos. Muchos de estos pacientes habían tenido síntomas de alteraciones gastrointestinales durante un largo tiempo (colitis, enterocolitis, IBS etc.). En el tratamiento previo, el uso de antibióticos del grupo que comprende penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, lincosamidas y macrólidos había demostrado ser ineficaz, y normalmente causó reacciones alérgicas.

30 Antes de empezar a tomar los antibióticos en combinación con lactulosa según la composición propuesta, todos los pacientes tuvieron un examen de sangre general y se investigaron análisis bioquímicos en muestras del suero sanguíneo: actividad de AST y ALT, concentración de creatinina, glucosa, calcio, bilirrubina total, proteína, hierro en suero, TIBC, sodio, potasio, colesterol, ácido úrico, urea, albúmina; actividad de fosfatasa alcalina, GGT, triglicéridos, β-lipoproteínas, y además, se llevaron a cabo análisis de orina, análisis microbiológicos de los contenidos intestinales e investigación microbiológica de las heces.

35 Los pacientes tomaron la preparación 2-3 veces al día, durante o después de una comida en las cantidades especificadas en la etiqueta para la preparación y las pautas de tratamiento estándar para enfermedades infecciosas especificadas. En promedio, los antibióticos con lactulosa según cada una de estas realizaciones se tomaron por

40 pacientes en subgrupos de prueba de 5-8 pacientes. Se llevaron a cabo pruebas de monitorización durante 2 meses, cada 8-10 días.

Además, el primer grupo de control - 48 pacientes de edad y condición física similar, con las mismas enfermedades - recibió antibióticos más placebo (en lugar de lactulosa), y el segundo grupo de control - 44 pacientes de edad y

45 condición física similar, con las mismas enfermedades - recibió antibióticos con lactulosa por separado, dentro de un intervalo de 2-2,5 horas.

Para los pacientes en ambos grupos, durante los primeros días de administración de las composiciones su estado se evaluó como insatisfactorio, observándose un aumento en la temperatura corporal, debilidad, depresión, flatulencia, estreñimiento o diarrea (la última surgió normalmente después de ciclos previos de tratamiento con antibióticos). La mejora en el estado general fue señalada en la mayoría de los pacientes en el grupo de prueba

50 después de la administración de las composiciones durante 5-8 días. 6-9 días después del inicio del tratamiento, el estado de los pacientes en el grupo de control también había mejorado con respecto a la enfermedad base, pero el 76 % de los pacientes en el primer grupo y el 52 % de los pacientes en el segundo grupo tenían claros síntomas de efectos negativos de los antibióticos sobre la microecología intestinal (disbiosis), manifestados como molestia, dolores leves a lo largo del intestino grueso, flatulencia y diarrea. En algunos pacientes, la disbiosis condujo a apetito reducido y alteración del sueño.

Al final del ciclo de tratamiento con las preparaciones, hubo una mejora general del estado de todos los pacientes en

60 el grupo de prueba. Hubo una espectacular mejora en el estado de 43 pacientes, y para los otros pacientes en este grupo los síntomas de la enfermedad principal habían prácticamente desaparecido. En los 22 pacientes con diversos síntomas de aterosclerosis, las cefaleas disminuyeron en 12 casos, mareos en 9, acúfenos en 8, dolores cardíacos en 14, y la presión arterial se había normalizado en 16 casos.

65 Para los pacientes ginecológicos en el grupo de prueba, la eficacia del tratamiento se evaluó antes del inicio y después de completarse el tratamiento, usando: biopsia de mucosa cervical, investigación citológica y

5 microbiológica. Después de las cuatro primeras semanas de tomar la preparación, se observó el aspecto de los primeros sitios de epitelización marginal de erosiones, y aparecieron lactobacilos y bifidobacterias en las microbiocenosis de la vagina, las secreciones disminuyeron considerablemente y las sensaciones dolorosas habían desaparecido completamente. Los datos de investigación morfológica después de detener la administración de la preparación indicaron sustitución casi completa del epitelio columnar con epitelio escamoso. Los frotis indicaron una disminución en los signos de inflamación.

10 En casi todos los pacientes en el grupo de prueba, el estado funcional del tubo gastrointestinal se había normalizado, y la cantidad de fibras musculares, grasa, ácidos grasos y celulosa sin digerir en las heces estuvo en el intervalo normal. El análisis de la dinámica de varios índices bioquímicos mostró que había una disminución significativa en bilirrubina, β -lipoproteínas, triglicéridos, ALT, AST. Los cambios estructurales-funcionales en las proteínas plasmáticas condujeron al potenciamiento de la capacidad de unión a albúmina, y aumento en la actividad de anticuerpos y proteínas del sistema del complemento. Los resultados de la investigación bioquímica y cifras de células de la sangre periférica también indican dinámicas positivas del proceso.

15 Al mismo tiempo, hay un aumento en la cantidad de urea sintetizada, que indica mejora de los procesos de reaminación y transaminación de aminoácidos en el hígado, es decir, normalización de los procesos de desintoxicación metabólica.

20 Casi todos los pacientes en el grupo de prueba observaron mejora en la calidad de vida, aumento en la actividad física, mejora del estado de ánimo y sueño, normalización del apetito y de la función de los intestinos. No aparecieron efectos secundarios adversos de tomar las composiciones con antibióticos durante el tratamiento o seguimiento.

25 En el primer grupo de control, para pacientes que recibieron el antibiótico más placebo, a pesar de la disminución en la gravedad de los síntomas de la principal enfermedad debido a la influencia del antibiótico, en el 87 % de los casos los índices de la homeostasis intrainestinal no mostraron una clara tendencia hacia la mejora. En el segundo grupo de control, para pacientes que recibieron el antibiótico y lactulosa por separado, los índices de homeostasis intrainestinal fueron solo similares a los índices del grupo de prueba en el 53 % de los casos.

30 La observación del estado de la mayoría de pacientes en el grupo de prueba, que recibieron la preparación propuesta, continuó durante los 18 meses siguientes, y se confirmó la disminución en la incidencia de enfermedades virales respiratorias agudas, aumento en la capacidad de rendimiento, normalización del sueño, disminución en la frecuencia de recaídas de la enfermedad base y mejora estacionaria en la calidad de vida, especialmente en la actividad de evacuación del intestino.

35 Cuando se compara con los índices de edad promedio de morbilidad, para pacientes en el grupo de prueba se encontró que se redujo la incidencia de enfermedades oncológicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del sistema musculoesquelético, además de tiempos de recuperación más cortos de lesiones pequeñas de los ligamentos, huesos y articulaciones.

40 Puede concluirse justificablemente de lo anterior que la composición propuesta es un producto eficaz y seguro para el tratamiento de enfermedades producidas por agentes infecciosos, además la composición no tiene un efecto perjudicial sobre la microecología del intestino, teniendo un efecto estimulante sobre lactobacilos y bifidobacterias y inhibiendo el crecimiento y la multiplicación de microflora exógena y así ejerciendo una acción profiláctica.

45 Así, se han creado una composición farmacéutica eficaz y método de prevención de la disbiosis enteral, y se ha ampliado el arsenal de composiciones farmacéuticas y métodos de prevención de la disbiosis enteral.

50 Además, se ha extendido el intervalo de aplicación de las composiciones de lactulosa y antibióticos, incluyendo preparaciones antibacterianas más eficaces para la administración por vía oral (fluoroquinolonas, ansamicinas, etc.) en las composiciones, y eliminando los efectos secundarios. Además, se ha proporcionado la eficaz utilización del componente prebiótico de la composición en el intestino usando proporciones óptimas de antibiótico y lactulosa y un grado óptimo de dispersión de las partículas de la composición. Además, la composición farmacéutica tiene una acción estimulante sobre el sistema inmunitario, promueve la reducción de inflamación, activa el metabolismo mineral y la síntesis de vitaminas, y normaliza la actividad del intestino, es decir, proporciona una acción profiláctica.

55 Idoneidad para aplicación industrial

60 La presente invención se implementa usando equipo universal, que se usa ampliamente en la industria.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para prevenir disbiosis enteral durante la terapia con antibióticos, caracterizada por que comprende un antibiótico seleccionado del grupo que comprende beta-lactamas con inhibidores de beta-lactamasas bacterianas, fluoro-quinolonas, azalidas, anfenicoles, glucopéptidos, ansamicinas, nitrofuranos y derivados de ácido fosfónico y lactulosa, teniendo el antibiótico un tamaño de partícula de 20 a 160 µm, y teniendo la lactulosa un tamaño de partícula de hasta 0,3 mm y pureza de al menos el 97 %, siendo la relación de peso de antibiótico con respecto a lactulosa de 1:0,1 a 1:100.
- 10 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que adicionalmente comprende excipientes seleccionados del grupo que comprende cargas, correctores del sabor, aromatizantes y sustancias aromáticas, usados en cantidades farmacéuticamente aceptables.
- 15 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que se produce en una forma farmacéutica adecuada para administración por vía oral, seleccionada del grupo que comprende cápsulas, comprimidos, polvos, píldoras, píldoras recubiertas de azúcar, gránulos, sobres, geles, pastas, jarabes, emulsiones, suspensiones y disoluciones, administrándose la composición farmacéutica por vía oral 2-3 veces al día.
- 20 4. Una composición farmacéutica para prevenir disbiosis enteral durante la terapia con antibióticos, caracterizada por que comprende una preparación de sulfanilamida y lactulosa, teniendo la preparación de sulfanilamida un tamaño de partícula de 40 a 150 µm, y teniendo la lactulosa un tamaño de partícula de hasta 0,3 mm y pureza de al menos 97 %, siendo la relación de peso de la preparación de sulfanilamida 1:12.
- 25 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada por que comprende sulfadimezina como preparación de sulfanilamida.
- 30 6. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, caracterizada por que adicionalmente comprende excipientes seleccionados del grupo que comprende cargas, correctores del sabor, aromatizantes y sustancias aromáticas, usados en cantidades farmacéuticamente aceptables.
- 35 7. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, caracterizada por que se produce en una forma farmacéutica adecuada para administración por vía oral, seleccionada del grupo que comprende cápsulas, comprimidos, polvos, píldoras, píldoras recubiertas de azúcar, gránulos, sobres, geles, pastas, jarabes, emulsiones, suspensiones y disoluciones, administrándose la composición farmacéutica por vía oral 2-3 veces al día.
- 40 8. Un método de producción de la composición farmacéutica caracterizada en la reivindicación 1, mezclando un antibiótico seleccionado del grupo que comprende beta-lactamas con inhibidores de beta-lactamasas bacterianas, fluoroquinolonas, azalidas, anfenicoles, glucopéptidos, ansamicinas, nitrofuranos y derivados de ácido fosfónico y lactulosa, ambos usados en forma de polvo; además, el antibiótico en polvo tiene un tamaño de partícula de 20 a 160 µm, y la lactulosa tiene un tamaño de partícula de hasta 0,3 mm y pureza de al menos el 97 %, a una relación de peso de antibiótico con respecto a lactulosa de 1:0,1 a 1:100.
- 45 9. El método de producción de una composición farmacéutica según la reivindicación 8, que comprende adicionalmente mezclar con excipientes seleccionados del grupo que comprende cargas, correctores del sabor, aromatizantes y sustancias aromáticas.
- 50 10. Un método de producción de la composición farmacéutica caracterizada en la reivindicación 4, mezclando una preparación de sulfanilamida y lactulosa, ambos en forma de polvo; además, la preparación de sulfanilamida en polvo tiene un tamaño de partícula de 40 a 150 µm, y la lactulosa tiene un tamaño de partícula de hasta 0,3 mm y pureza de al menos el 97 %, con relación de peso de la preparación de sulfanilamida con respecto a lactulosa de 1:12.
- 55 11. El método de producción de una composición farmacéutica según la reivindicación 10, que comprende adicionalmente mezclar con excipientes seleccionados del grupo que comprende cargas, correctores del sabor, aromatizantes y sustancias aromáticas.