

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 879**

51 Int. Cl.:

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/702 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2008 E 08873434 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2266582**

54 Título: **Composición farmacéutica para prevenir la disbiosis asociada con la administración enteral de antibióticos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.08.2015

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

ES 2 542 879 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para prevenir la disbiosis asociada con la administración enteral de antibióticos

5 Campo de la industria a la que se refiere la invención

El grupo de invenciones se refiere a la medicina, es decir a productos farmacéuticos y al desarrollo de composiciones de preparaciones farmacéuticas que contienen antibióticos y prebióticos para corregir la composición de la microflora intestinal durante la terapia con antibióticos.

10

Técnica anterior

La acción terapéutica de los antibióticos de amplio espectro se acompaña, como norma, de alteraciones que afectan al tracto gastrointestinal, en relación con una acción negativa del antibiótico sobre la microflora del intestino grueso. Los antibióticos tienen una fuerte influencia negativa sobre la permeabilidad de las membranas biológicas a los iones de amonio en el intestino grueso. Como resultado, los antibióticos no solo suprimen los patógenos sino también la microflora útil del tracto digestivo, producen alteraciones de la homeostasis y estimulan el desarrollo de disbiosis y alergias. El equilibrio alterado en la microbiocenosis del intestino conduce, en muchos casos, a alteraciones del sistema inmunológico y a la multiplicación activa de hongos unicelulares, que colonizan de forma activa el intestino. La microflora intestinal normal es un estado necesario para la digestión de los alimentos y la asimilación de nutrientes, además de servir como barrera frente a la infección exógena; participa en la destoxificación de los metabolitos tóxicos, la restricción de la multiplicación de microorganismos patógenos y oportunistas que están en el intestino.

15

20

25

Las condiciones más favorables para la actividad de la microflora en el tracto gastrointestinal surgen desde la parte distal del intestino delgado, donde las secreciones del estómago y el páncreas no llegan, así como los componentes de la bilis, cuyos efectos bacteriostáticos y bactericidas se hacen más débiles a medida que se llega al intestino grueso. Contra un fondo de disbiosis, los agentes patógenos de las infecciones intestinales o microorganismos oportunistas que entran en el cuerpo pueden colonizar rápidamente la mucosa del intestino delgado y grueso, destruyendo las células epiteliales y mostrando un antagonismo pronunciado con respecto a la microflora indígena. Se desarrolla inflamación, que conduce a una reducción de la producción de ácidos grasos de cadena corta que inhiben el crecimiento de microorganismos patógenos. Esto se produce durante la terapia con antibióticos con preparaciones de amplio espectro. Incluso la pérdida parcial de la microflora intestinal intrínseca da lugar a consecuencias serias para el organismo y requiere tratamiento específico.

30

35

Dicho tratamiento se puede llevar a cabo, en particular, prescribiendo varios probióticos, que no siempre son compatibles con la microflora normal y se pueden eliminar del intestino en un periodo de varios días. En cuanto a la manifestación de efectos indeseables cuando se usan estas preparaciones, incluyen como primera y más importante la capacidad de los probióticos para modular la inflamación inmunitaria. Por ejemplo, se sabe que aproximadamente el 10 % de los trabajadores de fábricas que producen preparaciones bacterianas e inmunobiológicas (probióticos), tras varios años de trabajo contraen enfermedades alérgicas.

40

Un modo más fisiológico de mantener la microflora intestinal normal en estado activo es la ingesta de prebióticos. Los prebióticos son componentes indigeribles de los alimentos que estimulan la mejora de la salud mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o la actividad metabólica de uno o más grupos de bacterias que viven en el intestino grueso. Los prebióticos con hidratos de carbono, al contrario que los probióticos, no se digieren en el estómago y no se absorben, pero llegan al intestino grueso sin modificar, ya que su estructura tiene enlaces beta-glicosídicos inusuales que no son hidrolizados por el organismo humano debido a la ausencia de beta-glicosidasas específicas. No obstante, los prebióticos pueden estimular de forma selectiva el crecimiento y la multiplicación de los lactobacilos y las bifidobacterias, es decir las especies que predominan en la composición de la microflora normal del intestino humano. La prescripción de terapia de combinación que incluya prebióticos significa eliminar los procesos atróficos en la mucosa del intestino grueso y los cambios distróficos del epitelio con restauración de su funcionalidad. No obstante, en no menos que la mitad de los casos, al tomar antibióticos y prebióticos a diferentes tiempos no se puede excluir completamente los daños en la microflora intestinal producidos por los antibióticos. Los prebióticos más frecuentes se prescriben cuando los síntomas de disbiosis ya han aparecido, en particular en forma de diarrea y flatulencia. Como resultado, para cuando se comienza a tomar los prebióticos tras la terapia con antibióticos, la microflora útil ya se ha alterado considerablemente o es prácticamente inviable.

45

50

55

De acuerdo con lo anterior, es deseable proporcionar ventajas selectivas para la microflora útil sobre las especies de bacterias patógenas u oportunistas durante el tratamiento con antibióticos. Por tanto, se han producido intentos para proporcionar protección para la microflora intestinal indígena mediante la ingestión simultánea de un antibiótico y un prebiótico en forma de una única composición farmacéutica.

60

Existe una composición farmacéutica conocida, el método de preparación y el método de uso de la misma, que contiene la lactulosa prebiótica y un antibiótico del grupo que comprende penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, lincosamidas, macrólidos (RU 2284832, N° publicación 10.10.2006, técnica anterior).

65

Un inconveniente de esta composición es que las preparaciones de lactulosa de uso habitual contienen una cantidad considerable de mezclas (lactosa, galactosa, fructosa), que pueden estimular el crecimiento de especies patógenas y oportunistas de microorganismos que viven de forma parasitaria en el intestino.

5 Un factor más negativo en este caso es la acción laxante de la lactulosa, que acorta el tiempo de tránsito del quimo y reduce la absorción y la asimilación de los nutrientes y, adicionalmente, el efecto laxante de la lactulosa en combinación con antibióticos puede evaluarse falsamente clínicamente como signo de disbacteriosis. Además, se sabe que algunas preparaciones de lactulosa seca son extremadamente higroscópicas y esto crea graves dificultades técnicas en la producción de las composiciones y en el embalaje y almacenamiento de preparaciones farmacéuticas acabadas que contienen lactulosa.

10 Existe una forma farmacéutica conocida, composición farmacéutica, método de preparación y método de uso de la misma, que contiene un antibiótico y el prebiótico fructano que, además de acción antibacteriana y, en algunos, un mantenimiento más lento del desarrollo de la microflora intestinal, aumenta la absorción de calcio y la mineralización ósea (documento EP 1166800, 2002, técnica anterior).

15 Los inconvenientes de esta composición son una estrecha gama de aplicación, especificidad baja de la acción estimulante sobre las especies principales de la microflora indígena, una relación en peso no óptima (falta de equilibrio) entre el antibiótico y el fructano, un grado de dispersión no óptimo (tamaño de partícula), un grado de polimerización no óptimo del prebiótico, a cuyo nivel de fermentación de los hidratos de carbono y la acción antibacteriana del producto son reducidos. Existe un efecto terapéutico-profiláctico reducido debido al uso de la composición, así como una reducción de la absorción de calcio y la mineralización ósea. Además, dicha composición se caracteriza por la complejidad del proceso de producción y una eficacia insuficiente de la aplicación.

20 Los inconvenientes de esta composición se deben en gran medida al elevado grado de polimerización y a la baja pureza del fructano, lo que impide el proceso de fermentación del polisacárido por los lactobacilos y las bifidobacterias, así como la necesidad de usar una cantidad mayor de prebiótico en la composición. Como se ha mencionado anteriormente, la característica negativa es la presencia en las preparaciones de lactulosa de la mayoría de los fabricantes domésticos de mezclas (hasta un 40 %) que estimulan el crecimiento de bacterias patógenas u oportunistas del grupo intestinal, la presencia de acción secundaria sobre el sistema de coagulación de la sangre (principalmente, prolongación del tiempo de protrombina parcial y disminución de los niveles de fibrinógeno) y una frecuencia elevada de reacciones alérgicas.

25 Divulgación de la esencia de la invención

30 El objeto técnico del grupo de invenciones, ligado por un concepto común de la invención, es la creación de una composición farmacéutica eficaz y una composición farmacéutica para su uso en la prevención de la disbiosis, al tiempo que se amplía el arsenal de composiciones farmacéuticas de prevención de la disbiosis.

35 El resultado técnico que permite este objeto a alcanzar comprende ampliar la gama de aplicación de una composición de prebióticos y antibióticos mediante la inclusión de preparaciones antibacterianas más eficaces para administración oral (fluoroquinolonas, ansamicinas etc.) en la composición y la eliminación de efectos secundarios. El uso eficaz del componente prebiótico de la composición en el intestino se proporciona administrando oligosacáridos con un grado óptimo de polimerización y proporciones óptimas de los componentes con el grado necesario de dispersión (tamaño de la partícula).

40 La esencia de la invención con respecto a una composición farmacéutica para prevenir la disbiosis intestinal durante la terapia con antibióticos, destinada para uso oral, de acuerdo con una primera realización contiene un antibiótico y un prebiótico, además, el antibiótico y el prebiótico se incorporan en forma de polvo y el prebiótico comprende un oligosacárido seleccionado del grupo que comprende fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, xilooligosacáridos, maltooligosacáridos e isomaltooligosacáridos con un grado de polimerización de 1 a 10, un tamaño de partícula de hasta 0,3 mm y una pureza de al menos un 95 %, y el antibiótico con un tamaño de partícula de 20 a 200 µm, además, el antibiótico y el oligosacárido se incorporan en una composición fija a una relación en peso de 1:1 a 1:100, respectivamente.

45 Preferentemente contiene cantidades farmacéuticamente aceptables de excipientes, para mejorar las propiedades organolépticas y para el consumidor, seleccionadas de los grupos: cargas, correctores del sabor, aromatizantes y sustancias odoríferas. La composición se produce en una forma farmacéutica adecuada para uso oral, seleccionada del grupo que comprende cápsulas, comprimidos, polvos, pastillas, pastillas recubiertas con azúcar, gránulos, sellos, geles, pastas, jarabes, emulsiones, suspensiones, soluciones.

50 La esencia de la invención con respecto a una composición farmacéutica para prevenir la disbiosis intestinal durante la terapia con antibióticos, destinada para uso oral, de acuerdo con una segunda realización contiene un antibiótico y un prebiótico, incluyéndose dicho antibiótico y dicho prebiótico en forma de polvo, además, el antibiótico, seleccionado del grupo que comprende beta-lactámicos, incluyendo composiciones de beta-lactámicos con inhibidores de las beta-lactamasas bacterianas, azalidas, fluoroquinolonas, anfenicoles, glicopéptidos, ansamicinas,

- 5 nitrofuranos, derivados de ácido fosfórico, cicloserina, trimetoprim, está incluido con el tamaño de partícula de 20 a 200 µm, y oligosacárido con un grado de polimerización de 2 a 10 y con una pureza de al menos un 95 % está incluido como prebiótico, además el antibiótico y el oligosacárido están incluidos en la composición a una relación en peso de 1:1 a 1:100. Preferentemente contiene cantidades farmacéuticamente aceptables de excipientes, para mejorar las propiedades organolépticas y del consumidor, seleccionados del grupo que comprende cargas, correctores del sabor, aromatizantes y sustancias odoríferas. La composición se prepara en una forma farmacéutica adecuada para uso oral, seleccionada del grupo que comprende cápsulas, comprimidos, polvos, pastillas, pastillas recubiertas con azúcar, gránulos, sellos, geles, pastas, jarabes, emulsiones, suspensiones, soluciones.
- 10 La esencia de la invención con respecto a la composición farmacéutica para usar en la prevención de la disbiosis intestinal durante la terapia con antibióticos, de acuerdo con la primera variante comprende la administración de una composición farmacéutica fija que contiene un antibiótico y un prebiótico, estando dicho antibiótico y dicho prebiótico incluidos en forma de polvo, además un prebiótico oligosacárido seleccionado del grupo que comprende fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, xilooligosacáridos, maltooligosacáridos e isomaltooligosacáridos con un grado de polimerización de 2 a 10, con un tamaño de partícula de hasta 0,3 mm y una pureza de al menos un 95 %, y el antibiótico tiene un tamaño de partícula de 20 a 200 µm, además, el antibiótico y el oligosacárido están incluidos en una composición fija a una relación en peso de 1:1 a 1:100, respectivamente, que se administra por vía oral.
- 15 La esencia de la invención con respecto a la composición farmacéutica para su uso en la prevención de la disbiosis intestinal durante la terapia con antibióticos de acuerdo con el modo mencionado comprende la administración de una composición farmacéutica que contiene un antibiótico y un prebiótico, incluyéndose dicho antibiótico y dicho prebiótico en forma de polvo, seleccionándose el antibiótico, del grupo que comprende beta-lactámicos, incluyendo composiciones de beta-lactámicos con inhibidores de las beta-lactamasas bacterianas, azalidas, fluoroquinolonas, anfenicoles, glicopéptidos, ansamicinas, nitrofuranos, derivados de ácido fosfórico, cicloserina, trimetoprim y está incluido con el tamaño de partícula de 20 a 200 µm, y un oligosacárido con un grado de polimerización de 2 a 10 y con una pureza de al menos un 95 % está incluido como prebiótico, además el antibiótico y el oligosacárido están incluidos en la composición a una relación en peso de 1:1 a 1:100, que se administra por vía oral.
- 20 El uso de esta combinación aumenta considerablemente la absorción de calcio y aumenta la mineralización ósea en pacientes. Adicionalmente, los oligosacáridos, fructooligosacáridos, galactooligoazúcares, xilooligoazúcares, maltooligoazúcares e isomaltooligoazúcares, no solo crean condiciones para el crecimiento de bacterias útiles sino que también mejoran de forma eficaz la composición de la sangre y el estado de los sistemas cardiovascular e inmunológico.
- 25 Debe tenerse en cuenta que el cuerpo humano es un sistema de múltiples órganos cuyos elementos celulares están especializados para realizar varias funciones. La interacción dentro del cuerpo se basa en complejos mecanismos de regulación y coordinación que implican factores neurohumorales y de otros tipos. Los muchos mecanismos distintos que regulan las interacciones intracelulares e intercelulares realizan funciones opuestas equilibradas entre sí. Esto conduce al establecimiento de un equilibrio fisiológico dinámico en el cuerpo y permite que el sistema como un todo mantenga un equilibrio dinámico relativo, a pesar de los cambios en las zonas circundantes y los desplazamientos que surgen durante la actividad del organismo. Las alteraciones del equilibrio fisiológico, incluidas las relacionadas con las alteraciones del equilibrio en la microbiocenosis, se pueden manifestar como enfermedades de varios órganos. La composición propuesta y la composición para usar están dirigidas a la prevención o la disminución eficaz de desviaciones del equilibrio fisiológico con respecto al estado de la microbiocenosis intestinal bajo la influencia de un factor "molesto" en forma de antibióticos.
- 30 Los oligosacáridos son hidratos de carbono cuyas moléculas están formadas predominantemente por no más de 10 restos de monosacáridos. Se dividen en disacáridos, trisacáridos y así sucesivamente. En los organismos vivos, los oligosacáridos se forman durante la escisión enzimática de los polisacáridos. Los microorganismos en el intestino usan oligosacáridos con la ayuda de sus propias glicosidasas y la administración oral de los oligosacáridos conduce a un incremento de la producción e intensificación de la actividad sacarolítica de estas enzimas.
- 35 Dado que el prebiótico-oligosacárido en la forma especificada de acuerdo con la presente invención se usa en la composición propuesta de forma simultánea con el antibiótico y en las proporciones necesarias en peso, aunque el antibiótico suprime las bacterias patogénicas, la microflora intrínseca del intestino grueso no muere pero, de forma sincrónica con el suministro de los oligosacáridos, hidroliza (fermenta) esto último con la formación de una cantidad eficaz de ácidos grasos de cadena corta (predominantemente láctico, parcialmente fórmico y acético). La presión osmótica en el intestino grueso aumenta a 6,6 - 8,0 atm y el pH disminuye por debajo de 5,0, es decir, en la dirección de acidez creciente, que conduce a un mantenimiento fiable de la permeabilidad selectiva normal de las membranas biológicas del intestino y retención de iones amonio dentro, eliminación de amoníaco de la sangre al intestino y su ionización. Por tanto, en la luz del intestino grueso se desarrollan condiciones que son completamente desfavorables al desarrollo de especies patogénicas de bacterias, por ejemplo salmonella.
- 40 Los productos ácidos acumulados y algunos metabolitos suprimen el desarrollo de una amplia gama de microflora putrefacta. Como resultado, en la luz del intestino se produce una disminución de la cantidad de bacterias patogénicas y metabolitos tóxicos (amoníaco, escatol, indol etc.). Contra un fondo de mantenimiento eficaz de la
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

homeostasis existe una provisión no impedida de multiplicación y estimulación suficientes del crecimiento de la microflora intestinal natural útil que se ha de conservar. A medida que la acidez del medio aumenta, los ácidos reaccionan con los grupos amino de proteínas y, eliminando los iones OH, estimula el desarrollo de proteínas electropositivas, lo que suprime los procesos inflamatorios que podrían producirse en el intestino debido a causas externas y como complicación de la enfermedad principal.

Cualquier materia no viva y viva (organismo, sistema, órgano, tejido, célula, orgánulos celulares y sustratos etc.) tiene su particular espectro de vibraciones electromagnéticas en un amplio intervalo de cientos de armónicos de hertzios a kilo y megahertzios y más complejos. En condiciones normales se acepta llamar a estas vibraciones armónicas (fisiológicos), mientras que en condiciones patológicas aparecen vibraciones disarmónicas (patológicas). Los oligosacáridos, en la forma especificada de acuerdo con la presente invención, siendo componentes vegetales, tienen componentes de energía que inician vibraciones electromagnéticas superdébiles que están superpuestos sobre las vibraciones disarmónicas introducidas por los antibióticos y a proporciones seleccionadas en peso de los ingredientes hay, en su caso, "obliteración" de esta información potencialmente patológica.

Esta acción de los oligosacáridos está, evidentemente, también conectada con un efecto inmunoestimulante que aumenta la resistencia inespecífica del cuerpo a las infecciones y conserva un "equilibrio biológico". Por tanto, existe restauración de los procesos autorreguladores e intensificación de las vibraciones armónicas que estimulan los procesos de regeneración de la mucosa intestinal.

El proceso para la preparación de la composición propuesta comprende preparar cantidades especificadas de antibiótico en polvo y prebiótico en polvo con una pureza garantizada por el proveedor de al menos 95 %, presecar hasta una humedad del 2 - 3 % y mezclar en las proporcionadas por la presente invención. La mezcla también incluye aditivos antiaglomerantes, aromatizantes y correctores del sabor, y las cargas eléctricas estáticas se eliminan.

Después se lleva a cabo el envasado del producto acabado, de acuerdo con la dosis y la forma farmacéutica.

Se prepararon las composiciones con las siguientes combinaciones de ingredientes.

Fructooligoazúcares con uno de los anfenicoles, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 6 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 130 - 200 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:1,5.

Fructooligoazúcares con una de las fluoroquinolonas, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 6 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 30 - 120 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:2.

Fructooligoazúcares con uno de los glicopéptidos, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 6 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20 - 90 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:4.

Fructooligoazúcares con una de las ansamicinas, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 10 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20 - 140 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:15.

Fructooligoazúcares con uno de los anfenicoles, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 6 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20 - 90 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 01:30:00.

Fructooligoazúcares con uno de los nitrofuranos, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 8 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20 - 120 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:70.

Fructooligoazúcares con una de las preparaciones de sulfanilamida (biseptol), con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,2 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 6 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20 - 120 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:100.

Galactooligoazúcares con uno de los anfenicoles, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 5 a 15 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 50 - 150 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:2.

Galactooligoazúcares con una de las fluoroquinolonas, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 12 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20 - 90 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:3.

ES 2 542 879 T3

- Galactooligoazúcares con uno de los glicopéptidos, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 5 a 15 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 30 - 100 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 01:40:00.
- 5 Galactooligoazúcares con una de las ansamicinas, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 3 a 10 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20 - 110 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:60.
- 10 Galactooligoazúcares 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 con un grado de polimerización de 2 a 12 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20 - 90 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:90.
- 15 Galactooligoazúcares con uno de los nitrofuranos, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 3 a 10 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 90 - 200 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 01:55:00.
- 20 Galactooligoazúcares con una de las preparaciones de sulfanilamida (Streptocid), con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,2 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 6 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 40 - 150 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:45.
- 25 Xilooligoazúcares con uno de los anfenicoles, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,2 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 6 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20 - 120 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 01:45:00.
- 30 Xilooligoazúcares con una de las fluoroquinolonas, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 8 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20 - 120 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:80.
- 35 Xilooligoazúcares con uno de los glicopéptidos con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,2 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 4 a 10 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 160 - 200 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:100.
- 40 Xilooligoazúcares con una de las ansamicinas, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 8 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20 - 100 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:65.
- 45 Xilooligoazúcares con uno de los derivados de ácido fosfónico (fosfomicina) con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,2 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 10 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20 - 100 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:5,5.
- 50 Xilooligoazúcares con uno de los nitrofuranos, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 6 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 30 - 120 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:3,5.
- 55 Xilooligoazúcares con una de las preparaciones de sulfanilamida, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 6 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20 - 90 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:2.
- 60 Maltooligoazúcares con uno de los anfenicoles, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 6 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 120 - 180 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:1.
- 65 Maltooligoazúcares con una de las fluoroquinolonas, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,2 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 6 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20 - 120 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:6.
- 60 Maltooligoazúcares con uno de los glicopéptidos con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 6 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20 - 90 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 01:25:00.
- 65 Maltooligoazúcares 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 con un grado de polimerización de 2 a 8 y con el antibiótico en forma

de polvo con un tamaño de partícula de 20 - 120 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:60.

5 Maltooligoazúcares con una de las ansamicinas, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 5 a 15 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20 - 90 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:70.

10 Maltooligoazúcares con uno de los monobactámicos con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 12 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 40 - 140 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:100.

15 Maltooligoazúcares con una de las preparaciones de sulfanilamida, con el oligosacárido en forma de polvo con un tamaño de partícula de 0,1 - 0,3 mm y con un grado de polimerización de 2 a 8 y con el antibiótico en forma de polvo con un tamaño de partícula de 20 - 120 µm, usándose el antibiótico y el oligosacárido en una relación en peso de 1:6.

20 La composición se preparó en una formas farmacéuticas adecuadas para uso oral, en particular en la forma de cápsulas, comprimidos, polvos, pastillas, pastillas recubiertas con azúcar, gránulos, sellos, geles, pastas, jarabes, emulsiones, suspensiones, soluciones. La composición incluyó cantidades farmacéuticamente aceptables de excipientes para mejorar las propiedades organolépticas y para el consumidor, en particular cargas, correctores del gusto, aromatizantes etc.

25 Para investigar la acción de las preparaciones obtenidas y confirmar su idoneidad para servir como agentes farmacéuticos profilácticos y terapéuticos, se investigaron sus efectos sobre el estado físico de los pacientes con varias enfermedades infecciosas. Se evaluó la acción de las preparaciones sobre el estado general, la actividad física, el sueño, el apetito, la progresión de la aterosclerosis, el estado neurológico y la evolución de enfermedades somáticas crónicas (diabetes mellitus).

30 El grupo de ensayo en observación estaba compuesto por 157 pacientes con edades comprendidas entre los 19 y los 70 años: 75 varones y 82 mujeres. El diagnóstico se estableció en condiciones ambulatorias en base a la exploración médica, los resultados de laboratorio y los ensayos bioquímicos, datos de ECG, ecocardiografía etc.

35 Había 48 pacientes con un diagnóstico de úlcera gástrica, 45 pacientes con un diagnóstico de bronquitis crónica y enfermedad bronquiectásica, 40 pacientes con un diagnóstico de neumonía aguda o crónica y 24 mujeres con diagnósticos ginecológicos. Muchos de estos pacientes habían tenido síntomas de alteraciones gastrointestinales durante bastante tiempo (colitis, enterocolitis, SII, etc.), así como síntomas de aterosclerosis de gravedad variable.

40 Antes de comenzar la ingesta de la combinación de antibióticos y prebióticos se investigaron un análisis de sangre general y los índices bioquímicos del suero sanguíneo de todos los pacientes: es decir, la actividad AST y ALT, la concentración sérica de creatinina, glucosa, calcio, bilirrubina total, proteína, hierro sérico, TIBC, sodio, potasio, colesterol, ácido úrico, urea, albúmina, actividad de la fosfatasa alcalina y GGT, el contenido en triglicéridos, las β-lipoproteínas y, además del análisis de orina, se llevaron a cabo análisis microbiológicos de los contenidos intestinales y la investigación de las heces.

45 Los pacientes tomaron las preparaciones 2-3 veces al día durante o después de una comida en cantidades especificadas en las instrucciones para el uso de los antibióticos y los patrones clínicos para el tratamiento de enfermedades infecciosas concretas. De media, los antibióticos con oligosacáridos de acuerdo con cada una de estas realizaciones fueron tomados por los pacientes de los subgrupos de ensayo de 5-6 pacientes. Los ensayos de monitorización se llevaron a cabo durante 2 meses cada 8 - 10 días.

50 Además, el primer grupo control, 64 pacientes de edad y estado físico similares, con las mismas enfermedades, recibió antibióticos más placebo (en lugar de oligosacárido) y el segundo grupo control, 54 pacientes de edad y estado físico similares, con las mismas enfermedades, recibió antibióticos con oligosacáridos secuencialmente con un intervalo de 1 - 1,5 horas.

55 Para los pacientes en ambos grupos, durante los primeros días de la ingesta de las preparaciones, su estado como se evaluó insatisfactorio, se observaron fiebre, depresión, escalofríos, acúfenos, flatulencia, estreñimiento o diarrea (esta última se produjo, como norma, después de ciclos previos de tratamiento con antibióticos). La mejora en el estado general fue marcada para la mayoría de los pacientes en el grupo de ensayo después de tomar las preparaciones durante 6 - 8 días.

60 El 7º - 9º día después del inicio del tratamiento, el estado de los pacientes en el grupo control también había comenzado a mejorar con respecto a la enfermedad principal, pero el 75 % de los pacientes en el primer grupo y el 50 % en el segundo grupo tenía claros síntomas de efectos negativos de los antibióticos sobre la microbiocenosis intestinal (disbiosis), manifestados como molestias, dolores leves en la región del intestino grueso, flatulencia y diarrea. En algunos pacientes, la disbiosis condujo a reducción del apetito y a alteraciones del sueño.

- 5 Al final del ciclo de tratamiento con las preparaciones se observó una mejora global de la afección para todos los pacientes en el grupo de ensayo. Se produjo una mejora espectacular del estado de 46 pacientes y para los otros pacientes de este grupo, los síntomas de la enfermedad principal habían desaparecido prácticamente. En 28 pacientes con varios síntomas de aterosclerosis, los dolores de cabeza disminuyeron en 22 casos, los mareos en 13, los acúfenos en 16, los dolores cardíacos en 18 y la presión arterial se había normalizado en 17 casos.
- 10 Para las pacientes ginecológicas en el grupo de ensayo, la eficacia del tratamiento se evaluó antes de su inicio, durante el tratamiento y una vez finalizado, usando: biopsia de mucosa cervical, exploraciones citológicas y microbiológicas. Tras las primeras cuatro semanas de tomar la preparación se observó aparición de las primeras regiones de epitelización marginal de erosiones y aparecieron lactobacilos y bifidobacterias en la microbiocenosis de la vagina, las descargas disminuyeron considerablemente y las sensaciones dolorosas habían desaparecido completamente. Los datos de la exploración morfológica después de detener la ingesta de la preparación indicaron una sustitución casi completa del epitelio columnar por epitelio escamoso. Los frotis indicaron una disminución de los signos de inflamación.
- 15 En casi todos los pacientes del grupo de ensayo, el estado funcional del tracto gastrointestinal se había normalizado y la cantidad de fibras musculares, grasas, ácidos grasos y celulosa sin digerir en las muestras de heces estaba dentro del intervalo normal.
- 20 El análisis de la dinámica de una serie de índices bioquímicos mostró una disminución significativa de los niveles de bilirrubina, β -lipoproteínas, triglicéridos, ALT, AST. Los cambios estructurales-funcionales en las proteínas plasmáticas indicaron la potenciación de la capacidad de unión de la albúmina y el incremento de la actividad de los anticuerpos y las proteínas del sistema del complemento. Los resultados de la investigación bioquímica y los recuentos celulares de la sangre periférica también indicaron una dinámica positiva del proceso.
- 25 Al mismo tiempo, se produjo un incremento en la cantidad de urea sintetizada, lo que indica una mejora de los procesos de reanimación y transaminación de aminoácidos en el hígado, es decir normalización de los procesos de detoxificación metabólica.
- 30 Casi todos los pacientes en el grupo de ensayo observaron mejora de la calidad de vida a través del incremento de la actividad física, la mejora del estado de ánimo y del sueño, la normalización del apetito y el funcionamiento de los intestinos. No se observaron efectos secundarios adversos de tomar la preparación durante el tratamiento o seguimiento.
- 35 En el primer grupo control, entre los pacientes que recibieron el antibiótico más placebo, a pesar de la disminución de la gravedad de los síntomas de la enfermedad principal (bajo la influencia del antibiótico), el 88 % no tuvo ninguna incidencia clara hacia la mejora de los índices de homeostasis intrainestinal. En el segundo grupo control, los pacientes que recibieron el antibiótico y oligosacáridos secuencialmente, los índices de homeostasis intrainestinal fueron similares a los índices en el grupo de ensayo en el 55 % de los casos.
- 40 La observación del estado de la mayoría de los pacientes en el grupo de ensayo, que recibieron la preparación propuesta, continuó durante los siguientes 4 - 9 meses y se confirmó la disminución global de la incidencia de enfermedades respiratorias, disminución del nivel de ansiedad, incremento de la capacidad física para el trabajo, normalización del sueño, disminución de la frecuencia de recidiva de la enfermedad subyacente y mejora constante de la calidad de vida, especialmente en la función intestinal.
- 45 Los resultados presentados anteriormente confirman la eficacia de la profilaxis y el tratamiento de la disbiosis durante la terapia antibacteriana.
- 50 Como resultado, se han creado variantes de una composición farmacéutica eficaz y las variantes de un método eficaz de prevención de la disbiosis y se ha ampliado el arsenal de composiciones farmacéuticas y métodos de prevenir la disbiosis.
- 55 Además, el intervalo de aplicación de una composición de prebióticos y antibióticos se ha ampliado incluyendo las preparaciones antibacterianas más eficaces para administración oral (fluoroquinolonas y ansamicinas) en la composición y eliminando los efectos secundarios. El uso eficaz del componente prebiótico de la composición en el intestino se proporcionó introduciendo oligosacáridos con un grado óptimo de polimerización y proporciones óptimas de los componentes con el grado necesario de dispersión (tamaño de la partícula).
- 60 Idoneidad para aplicación industrial
- La presente invención se implementa usando un equipo diverso que se usa ampliamente en la industria.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para prevenir la disbiosis intestinal durante la terapia con antibióticos, destinada para uso oral, que contiene un antibiótico y un prebiótico, caracterizada por que el antibiótico y el prebiótico están incluidos en forma de polvo e incluye, como prebiótico, un oligosacárido seleccionado del grupo que comprende fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, xilooligosacáridos, maltooligosacáridos e isomaltooligosacáridos con un grado de polimerización de 2 a 10, con un tamaño de partícula de hasta 0,3 mm y una pureza de al menos un 95 %, y un antibiótico con un tamaño de partícula de 20 a 200 µm, incluyéndose el antibiótico y el oligosacárido en una composición fija a una relación en peso de 1:1 a 1:100, respectivamente.
- 10 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que contiene una cantidad farmacéuticamente aceptable de excipientes para mejorar las propiedades organolépticas y para el consumidor, seleccionada del grupo que comprende cargas, correctores del sabor, aromatizantes y sustancias odoríferas.
- 15 3. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada por que está hecha en una forma farmacéutica adecuada para uso oral, seleccionada del grupo que comprende cápsulas, comprimidos, polvos, pastillas, pastillas recubiertas con azúcar, gránulos, sellos, geles, pastas, jarabes, emulsiones, suspensiones, soluciones.
- 20 4. Una composición farmacéutica para prevenir la disbiosis intestinal durante la terapia con antibióticos, destinada para uso oral, que contiene un antibiótico y un prebiótico, caracterizada por que el antibiótico y el prebiótico están incluidos en forma de polvo, además, el antibiótico, seleccionado del grupo que comprende beta-lactámicos, incluida una combinación de beta-lactámicos con inhibidores de las beta-lactamasas bacterianas, azalidas, fluoroquinolonas, anfenicoles, glicopéptidos, ansamicinas, nitrofuranos, derivados de ácido fosfónico, cicloserina, trimetoprim, está incluido con un tamaño de partícula de 20 a 200 µm e incluye, como prebiótico, un oligosacárido con un grado de polimerización de 2 a 10 y con una pureza de al menos un 95 %, incluyéndose el antibiótico y el oligosacárido en la composición a una relación en peso de 1:1 a 1:100.
- 25 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada por que contiene cantidades farmacéuticamente aceptables de excipientes para mejorar las propiedades organolépticas y para el consumidor, seleccionada del grupo que comprende cargas, correctores del sabor, aromatizantes y sustancias odoríferas.
- 30 6. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 4 y 5, caracterizada por que está hecha en una forma farmacéutica adecuada para uso oral, seleccionada del grupo que comprende cápsulas, comprimidos, polvos, pastillas, pastillas recubiertas con azúcar, gránulos, sellos, geles, pastas, jarabes, emulsiones, suspensiones, soluciones.
- 35 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la prevención de la disbiosis intestinal durante la terapia con antibióticos mediante administración oral.
- 40 8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 para su uso en la prevención de la disbiosis intestinal durante la terapia con antibióticos mediante administración oral.