



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Título del trabajo:

**PRESENCIA DE PATENTES CONTRA LA DIARREA
EN LAS BASES DE DATOS BIBLIOGRÁFICAS**

*PRESENCE OF PATENTS AGAINST DIARRHEA IN BIBLIOGRAPHIC
DATABASES*

Autor/es

Guillermo Santiago Ulibarri Toledo

Director/es

Manuel Guerra Sánchez

Facultad de Medicina

2018

ÍNDICE

0. SIGLAS EMPLEADAS	B
1. RESUMEN	C
1'. <i>ABSTRACT</i>	D
2. INTRODUCCIÓN	1
2.1 Definición.....	1
2.2 Epidemiología	1
2.3 Clasificación.....	1
2.3.1 Diarrea aguda.....	3
2.3.2 Diarrea persistente	4
2.3.3 Diarrea crónica	4
2.4 Consideraciones clínico-diagnósticas	5
2.5 Tratamiento	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
4. RESULTADOS.....	10
4.1 Biofármacos	10
4.2 Tratamientos de infecciones bacterianas.....	14
4.3 Tratamientos frente a infecciones víricas.....	19
4.4 Tratamientos enfocados al tratamiento del síndrome del intestino irritable (SII).....	21
4.5 Tratamientos enfocados al tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).....	23
4.6 Miscelánea de tratamientos para profilaxis y tratamiento de diferentes diarreas	24
5. DISCUSIÓN	30
6. CONCLUSIONES	32
7. BIBLIOGRAFÍA	33
8. ANEXOS	I
8.1. Resultados de búsqueda de Scopus	I
8.2 Resultados de búsqueda de ScienceDirect	III
8.3 Resultados de búsqueda de ProQuest.....	IV

0. SIGLAS EMPLEADAS

- 5-FU: 5-fluorouracilo
- ADN: ácido desoxirribonucleico
- ATB: antibiótico
- BHE: barrera hematoencefálica
- C.: *Clostridium*
- cAMP: adenosín monofosfato cíclico
- CamSA: análogo de ácido taurcólico sintético con una cadena lateral de ácido m-animobencenosulfónico
- CASAD: aluminosilicato de calcio antidiarreico
- CCR3: receptor de quimioquinas tipo 3
- CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística
- CGRP: anticuerpos (o fragmentos de anticuerpos) con especificidad de unión al péptido relacionado con el gen de la calcitonina
- CMV: citomegalovirus
- Cr: creatinina
- E.: *Escherichia*
- ECEI: *E. coli* enteroinvasiva
- ECET: *E. coli* enterotóxica
- EII: enfermedad inflamatoria intestinal
- G.: *Giardia*
- GCC: guanilil ciclase C
- GI: gastrointestinal
- H.: *Helicobacter*
- HC: hepatitis crónica
- ICC: insuficiencia cardíaca crónica
- IgC: inmunoglobulina contra *C. difficile*
- IgG: inmunoglobulina G
- IH: insuficiencia hepática
- IR: insuficiencia renal
- ITU: infección del tracto urinario
- IV: intravenoso
- LDL: “low density lipoproteins”, lipoproteínas de baja densidad
- MEFA: antígenos de fusión multiepítipo
- MMP12: “matrix” metaloproteínasa 12
- NK: linfocitos “natural killer”
- NHE3: intercambiador sodio-hidrógeno tipo 3
- OEP: Oficina Europea de Patentes
- OLH: oligosacáridos de la leche humana
- OMS: organización mundial de la salud
- RCI: retraso del crecimiento intrauterino
- RN: recién nacido
- RNA: ácido ribonucleico
- S.: *Staphylococcus*
- SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina
- SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- SII: síndrome del intestino irritable
- SII-D: síndrome del intestino irritable tipo diarrea
- SNC: sistema nervioso central
- SNP: sistema nervioso periférico
- SSI: síndrome de intestino irritable
- Th1: linfocitos T “helper” tipo 1
- Th2: linfocitos T “helper” tipo 2
- VHS: virus herpes simple
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

1. RESUMEN

Objetivo: el objetivo de este estudio es doble. Primero, analizar en bases de datos bibliográficas las citas dedicadas a las patentes publicadas desde el año 2000 que buscan prevenir o tratar la diarrea para, en segundo lugar, saber hacia dónde se dirigen las nuevas investigaciones en este campo, conocer su mecanismo de acción y señalar los posibles nuevos caminos terapéuticos.

Metodología: se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Scopus, ScienceDirect y ProQuest además de en el buscador de la oficina europea de patentes. Cumplieron criterios de inclusión y exclusión un total de 82 publicaciones.

Resultados y conclusiones:

- El 50% de las patentes se reparten en aquellas frente a infecciones bacterianas (29%) y biofármacos (21%).
- Un 20% de las patentes destinadas al tratamiento del síndrome de intestino irritable (11%), enfermedad inflamatoria intestinal (4%) e infecciones víricas (5%).
- Finalmente, el 30% de las patentes no se identifican dentro de ninguno de estos grupos y tienen su forma particular de actuar contra la diarrea.
- Las patentes sacadas de la medicina tradicional y del campo veterinario podrían tener aplicaciones de cara a desarrollar nuevos tratamientos.
- Las patentes de la medicina tradicional china, para ser entendidas, precisan de que se realicen investigaciones para crear una terminología donde los significados sean equivalentes o traducibles a la medicina occidental.
- ProQuest es la mejor base de datos en cuanto a la investigación de patentes se refiere.

Palabras clave: “diarrea”, “patente”, “bases bibliográficas de datos”, “Scopus”, “ScienceDirect”, “ProQuest”.

1'. ABSTRACT

Objective: *the objective of this study is twofold. First, to analyse in bibliographic databases the citations dedicated to patents published since 2000 that seek to prevent or treat diarrhoea in order to, in second place, know where new research in this field is heading, to know its mechanism of action and to identify possible new therapeutic pathways.*

Methodology: *a literature search of the Scopus, ScienceDirect and ProQuest databases was conducted in addition to the search engine of the European Patent Office. A total of 82 publications met the inclusion and exclusion criteria.*

Results and conclusions:

- *50% of patents are distributed between patents against bacterial infections (29%) and biopharmaceuticals (21%).*
- *20% of patents for the treatment of irritable bowel syndrome (11%), inflammatory bowel disease (4%) and viral infections (5%).*
- *Finally, 30% of the patents are not identified within any of these groups and have their particular way of acting against diarrhoea.*
- *Patents taken out of traditional medicine and the veterinary field could have applications for the development of new treatments.*
- *In order to be understood, patents taken from traditional Chinese medicine require research to create a terminology where the meanings are equivalent or translatable to occidental medicine.*
- *ProQuest is the best database for patent research.*

Keywords: *“diarrhoea”, “diarrhea”, “patent”, “bibliographic databases”, “Scopus”, “ScienceDirect”, “ProQuest”.*

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Definición

La OMS (1) actualmente define la diarrea como *la deposición, tres o más veces al día (o con una frecuencia mayor que la normal para la persona) de heces sueltas o líquidas. La deposición frecuente de heces formes (de consistencia sólida) no es diarrea, ni tampoco la deposición de heces de consistencia suelta y “pastosa” por bebés amamantados*. Por lo tanto, son necesarios dos criterios para clasificar la clínica deposicional como diarrea:

- a. Aumento del **contenido** líquido de la deposición
- b. Aumento de la **frecuencia** (más de tres veces al día)

La diarrea es un síntoma, no una enfermedad (2). Para el diagnóstico de diarrea es importante diferenciarla de situaciones en las que aumenta la frecuencia defecatoria con heces de consistencia normal. También es importante distinguirla de entidades que pueden simularla como la incontinencia fecal o la pseudodiarrea tan frecuente en pacientes mayores, encamados o con enfermedades neurodegenerativas.

2.2 Epidemiología

Las enfermedades diarreicas son una causa principal de mortalidad y morbilidad en la niñez en el mundo y por lo general son consecuencia de la exposición a alimentos o agua contaminados. En todo el mundo, 780 millones de personas carecen de acceso al agua potable y 2500 millones a sistemas de saneamiento apropiados. La diarrea causada por infecciones es frecuente en países en desarrollo, de ahí las medidas de prevención fundamentales que propone la OMS (1): crear y mejorar el acceso a fuentes de agua apta para consumo; mejorar las instalaciones, hábitos higiénicos y dietéticos de la población; promover la lactancia exclusivamente materna durante los seis primeros meses y extender la campaña de vacunación contra el rotavirus.

Según datos de la OMS (1), las enfermedades diarreicas son la segunda mayor causa de muerte en niños menores de cinco años con 525.000 niños menores de cinco años muertos cada año. En países con rentas bajas estos niños sufren, de promedio, tres episodios de diarrea al año, pasando a nueve en algunas áreas. Los menores de dos años de edad son los que presentan mayor morbilidad y mortalidad, representando entre un 80 a 90 % de las muertes. Cada episodio diarreico priva al niño de nutrientes necesarios para su crecimiento creando un círculo vicioso de diarrea y malnutrición (3). La diarrea es la principal causa de malnutrición de estos niños y los niños malnutridos o inmunodeprimidos son los que presentan mayor riesgo de enfermedades diarreicas potencialmente mortales (y cualquier otro tipo de enfermedad).

En 2016 la principal causa de diarrea a nivel mundial fue la deshidratación grave y la pérdida de líquidos. A día de hoy, aunque sigue siendo el motivo más importante, es probable que otras causas como las infecciones bacterianas septicémicas, sean responsables de una proporción cada vez mayor de muertes relacionadas con la diarrea.

2.3 Clasificación

Se observa que la misma causa puede producir diarrea usando diferentes mecanismos y puede agruparse utilizando diferentes clasificaciones (2)

Según mecanismos fisiopatológicos:

- Osmótica: se produce por ingesta de sustancias no absorbibles y osmóticamente activas que retienen fluido dentro de la luz intestinal reduciendo la absorción de agua. Siguen este modelo de acción la lactulosa o el sorbitol. Sus dos características principales son que desaparece con el ayuno y/o al evitar la sustancia que la provoca (4).
- Secretora: es debida a la alteración del transporte epitelial de agua y electrolitos. Es característico que continúe después del ayuno (4). Es secundaria a infecciones o intoxicaciones.
- Inflamatoria: hay daño en la mucosa por inflamación o isquemia como ocurre en la infección por *Shigella*, en enfermedades inflamatorias intestinales (Crohn y colitis ulcerosa) o colitis isquémica.
- Alteración de la motilidad con aumento del peristaltismo: siguen este modelo el síndrome de intestino irritable (SII) o hipertiroidismo.

Desde un punto de vista etiológico las causas pueden ser agrupadas en:

- Infecciosas: bacterianas, virales y parasitarias. A continuación se exponen los patógenos más frecuentes y su clínica específica junto a las características de la diarrea (5):
 - *Shigella*: el contagio se produce por agua, verduras o lácteos. Incubación de 48-72h. Su clínica es de dolor abdominal y en ocasiones manifestaciones extraintestinales: exantema, coriza, artritis, trombocitopenia, reacciones leucemoides y síndrome hemolítico-urémico.
 - *E. coli* enterotóxico (ECET): contaminación por agua. Incubación de 24-48h. Su clínica es de dolor abdominal. Es una causa muy importante de diarrea del viajero.
 - *Clostridium difficile*: se produce en situaciones de ingreso hospitalario con uso de antibióticos. Incubación de 72h. Su clínica es variada: puede desde ser desde autolimitada hasta dar lugar a un cuadro de colitis pseudomembranosa, un cuadro inflamatorio grave y potencialmente mortal.
 - *Salmonella*: el contagio es por huevos, leche y pollo. Incubación de 6-48h. El dolor abdominal es la clínica más importante, puede acompañarse de vómitos y diarrea con heces color verdoso.
 - *Campylobacter jejuni*: el contagio es por carne, leche o contacto con animales contaminados. Incubación de 24-48h. Tiene clínica es de dolor abdominal, tenesmo y en ocasiones presenta manifestaciones extraintestinales como: colecistitis, pancreatitis, cistitis, síndrome de Guillain-Barré, glomerulonefritis y artritis.
 - *Vibrio cholerae*: infección por agua contaminada. Incubación de 2-7 días. En su clínica destaca la gran deshidratación, produce hasta 20 litros de heces blancuzas, color agua de hervir arroz.
 - Rotavirus: contagio por contacto personal, agua y marisco. Incubación de 48-72h. Clínica de vómitos, cefalea y mialgias. Causa de especial importancia en niños.
 - *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*: infección por agua y contacto personal. Incubación de 1-3 semanas. Clínica de dolor abdominal, vómitos y absceso hepático. Son áreas de especial prevalencia el este de Europa y Nepal y en India, África, México y Sudamérica.
- No infecciosas (2): existen muchas etiologías posibles, siendo las más importantes:
 - Las intoxicaciones alimentarias por ingestión de toxinas preformadas como las de *C. difficile* o *S. Aureus*.
 - El uso de fármacos, que tienen sustancias como sorbitol o lactulosa.

- En niños destacan dos motivos:
 - La intolerancia a la lactosa, un déficit transitorio de lactasa debido al daño de las enzimas del borde del cepillo (6).
 - La sensibilización a las proteínas de la leche de vaca, una respuesta inmune local o sistémica cuando después de una gastroenteritis hay un aumento en la absorción de antígenos de la leche de vaca (7).

Teniendo en cuenta la duración, la diarrea se clasifica en (2):

- **Aguda**: cuando se extiende hasta las dos semanas. Se subclasifica en típica si dura menos de una semana o en atípica si se alarga entre una y dos semanas.
- **Persistente**: cuando se prolonga entre dos y cuatro semanas.
- **Crónica**: cuando excede las cuatro semanas de duración o, siendo intermitente, excede las ocho semanas.

2.3.1 Diarrea aguda

A. Diarrea aguda líquida o acuosa

Es la más frecuente (80%) y de mayor mortalidad, representa el 50 % de las muertes de todos los casos no tratados de diarrea. Predomina el líquido en la deposición y en función de su gravedad genera más casos de deshidratación y, finalmente, muerte. Puede acompañarse de vómitos, fiebre, anorexia y astenia. Prácticamente casi todos los gérmenes que producen diarrea pueden originar este cuadro, los más frecuentes son ECET, rotavirus, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio cholerae* y *Salmonella* (3). En su fisiopatología es importante conocer dos estructuras (2):

- **Bomba de Na⁺ (ATP dependiente)**: condiciona un transporte bilateral de electrolitos. Se localiza tanto en la membrana basolateral de las criptas como en el vértice de las vellosidades.
- **Canales de Cl⁻**: ubicados en la superficie luminal de las células de las criptas.

La bomba de sodio regula la secreción de cloro (junto a sodio y agua) desde las criptas y se produce una absorción neutra de NaCl en el vértice de las vellosidades. Esto mantiene un flujo bidireccional de agua e iones, su alteración puede limitar la capacidad absorptiva del colon y así generar diarrea acuosa (3):

- La toxina del cólera y la toxina termolábil de *E. coli* abren los canales de cloro. La toxina termoestable de *E. coli* inhibe la absorción de NaCl por activación de la guanilciclasa.
- En el caso de infecciones virales, por protozoos y otros procesos que dañan el vértice de las vellosidades se genera un desbalance de las criptas secretoras.

B. Diarrea aguda con sangre o disintérica

Es aquella diarrea que presenta sangre macroscópicamente visible en la deposición. Representa un 10% de los casos de diarrea y 15 % de las muertes en los casos no tratados. Los gérmenes más frecuentes son invasores, con predominio de la *Shigella*, que produce cuadros graves y grandes epidemias complicadas debido a su sintomatología extraintestinal. Otros patógenos destacados son *Campylobacter jejuni*, *E. coli enteroinvasiva*, *Salmonella*, *Entamoeba histolytica* y excepcionalmente virus (3). Invaden el epitelio del intestino distal y colon, generando una reacción inflamatoria con daño tisular por citotoxicidad. También lo hacen los adenovirus y CMV en inmunocomprometidos (2).

C. Sobrecrecimiento bacteriano

Su etiología es muy variada: alteraciones de la motilidad en intestino delgado, obstrucción intestinal, divertículos, síndrome de intestino corto, diabetes, inmunodeficiencia, desnutrición, etc. Debido a la contaminación bacteriana se produce daño del borde en cepillo acompañado de malabsorción de la vitamina B12 y de la grasa (esteatorrea). También hay sobreproducción de ácido láctico que puede generar acidosis metabólica. En esta situación una diarrea aguda típica se puede convertir en atípica (3).

D. Diarrea del viajero

Típica de visitantes de zonas del primer mundo a zonas en vías de desarrollo. Puede manifestarse como diarrea acuosa o disentérica. Los patógenos más frecuentemente encontrados son los citados en la clasificación etiológica. Son de especial importancia las medidas higiénico-dietéticas para su prevención (5). Habitualmente cura sin secuelas pero se ha descrito que entre el 3-10% de los casos debutan posteriormente con síndrome de intestino irritable (8). El factor de riesgo más importante es el destino:

- Riesgo bajo: Oceanía, Canadá, Estados Unidos, países del norte y oeste de Europa.
- Riesgo intermedio: Argentina, Chile, Sudáfrica, países del este de Europa, Rusia y Japón.
- Riesgo alto: América central y del sur, África y países de oriente medio y el sureste asiático.

2.3.2 **Diarrea persistente**

Ocurre aproximadamente en el 10 % de los casos y presenta una mortalidad del 35 % en los casos no tratados. No existe un germen causal único, aunque de manera más específica se ha señalado la frecuencia de *E. coli* enteroagregativa y *Giardia lamblia*. Se asocia de manera más fuerte que la diarrea aguda a desnutrición, retraso del crecimiento físico, neurológico y mental e incremento de la morbilidad y mortalidad de otras enfermedades que aparecen en la niñez (3).

2.3.3 **Diarrea crónica**

En los países en desarrollo suele deberse a una infección intestinal que dura más de lo esperado. Suele definirse como diarrea persistente sin distinguir claramente entre esta y la diarrea crónica (3). En los países de nivel socioeconómico elevado el pronóstico y la morbilidad varía en función del proceso de base que la genera (4):

- Osmótica: causada por laxantes, malabsorción de carbohidratos, y por la ingesta de carbohidratos poco absorbibles.
- Secretora: causada por enterotoxinas bacterianas, EII, enfermedades endocrinas (hipertiroidismo, Addison, tumores neuroendocrinos), alteraciones de la motilidad (neuropatía diabética, SII, postvagotomía), amiloidosis, cáncer de colon, linfoma, vasculitis, fármacos, alergias.
- Inflamatoria: causada por infecciones (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Clostridium*, VHS, CMV, parásitos), EII, diverticulitis, cáncer de colon y linfoma.
- Diarrea crónica con esteatorrea: causada por síndromes de malabsorción y/o de maldigestión (insuficiencia pancreática exocrina), celiacía y enfermedad Whipple.

2.4 Consideraciones clínico-diagnósticas

En la diarrea aguda lo primero es clasificar la gravedad de la misma entre leve y moderada-grave, estableciéndose esta última con uno o más de los siguientes criterios: más de 80 años, más de 5 días, temperatura de 38,5° o mayor, sangre en heces, dolor abdominal intenso (descartar perforación o megacolon) (9), inmunodepresión, enfermedad crónica grave y, lo más importante, deshidratación. La deshidratación define la gravedad de la diarrea, deja de ser leve cuando hay una pérdida superior al 5% del peso en adultos y al 3% del peso estimado en niños. Los signos y síntomas que nos orientan son la sequedad de piel y mucosas, intranquilidad e irritabilidad, diuresis escasa y orina concentrada (7).

En situaciones moderadas-graves/hospitalizados se solicitará analítica con iones, creatinina, hemograma, coprocultivo (poco eficaz en fases tempranas (10)) y detección de la toxina de *Clostridium difficile* en heces en pacientes ingresados o tratados previamente con antibióticos (8). Si a pesar de este manejo la diarrea persiste se deberá incluir en la analítica hormonas tiroideas, proteína C y perfil hepático; estudio de parásitos en heces y colonoscopia (9).

Para el diagnóstico de diarrea del viajero es fundamental y, para algunos autores suficiente, realizar una correcta historia clínica (8).

En la diarrea crónica lo primero es distinguir signos de alarma que indiquen organicidad: presencia de sangre en heces, fiebre, pérdida reciente de peso, ser mayor de 40 años, historia familiar de cáncer o pólipos colorrectales, diarrea nocturna y/o que persiste tras el ayuno, volumen de heces de 24h superior a 400ml/día, anomalías en la exploración física (hepatoesplenomegalia, masas, adenopatías), elevación de reactantes de fase aguda y situaciones de anemia, macrocitosis, hipoprotrombinemia o hipoalbuminemia (11) (12).

La historia clínica y la exploración orientan a diferentes patologías para las que solicitaremos pruebas complementarias. Por ejemplo: en celiacía la biopsia duodenal endoscópica (13), en EII técnicas de imagen (enterorresonancia y/o cápsula endoscópica) (14) (15) y para descartar en mayores de 40 años neoplasia de colon la colonoscopia (16) (17).

Si descartamos organicidad y orientamos la diarrea crónica como funcional, el estudio es similar al de la diarrea aguda completándolo si fuera necesario en función de la sospecha con: anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomisio en celiacía (13), prueba de hidrógeno en intolerancia a la lactosa (12), retención abdominal de ⁷⁵Se-homotaurocolato en malabsorción de ácidos biliares (12) y técnicas de imagen (11).

Las complicaciones más importantes en común a todas las diarreas son la deshidratación, el desequilibrio hidroelectrolítico y la acidosis metabólica que se relacionan con el germen infectante y la dosis de inoculación (3). La destrucción del enterocito también un problema severo que condiciona problemas como la intolerancia a la lactosa y las proteínas de leche de vaca, especialmente en pacientes pediátricos (7). Además, algunos gérmenes como *Shigella* y *Campylobacter jejuni* se asocian a manifestaciones extraintestinales. Otras complicaciones son el déficit de micronutrientes, la prolongación de la diarrea, las infecciones bacterianas secundarias, la malnutrición y el retraso diagnóstico y terapéutico (3).

2.5 Tratamiento

En la diarrea aguda el principal objetivo es corregir la deshidratación para después buscar la recuperación nutricional del paciente. La rehidratación se realizará siempre que sea posible por vía oral (o a través de sonda nasogástrica) ya que presenta una tasa de fracasos muy baja y evita los problemas asociados a una administración intravenosa. Las bebidas isotónicas, gaseosas y zumos de frutas pueden emplearse en situaciones leves, pero no se recomiendan ya que no son ricos en iones y tienen osmolaridades muy elevadas (8). La fórmula de rehidratación oral recomendada es la actualizada de la OMS de 2002, que evita el riesgo de hipernatremia respecto a la de 1977 (7) y está indicada en cualquier tipo de diarrea independientemente de su etiología y la edad del paciente. En pacientes pediátricos se ha demostrado que se reduce la duración de la diarrea si se sustituye la glucosa por hidratos de carbono complejos del arroz (18) o del trigo (19), por aminoácidos (especialmente útiles en intolerancia a carbohidratos) (20) (21) y si se suministran conjuntamente probióticos (22), zinc (especialmente en países en vías de desarrollo) (23) (24), probióticos + zinc (25) y proteínas de leche humana (lactoferrina y lisozima) (26)

Respecto al segundo objetivo, la recuperación nutricional, en adultos se recomienda dieta líquida las 24-48h iniciales y luego reintroducir los sólidos en este orden: yogures; arroz, pollo, patata cocida y queso fresco; alimentos a la plancha y finalmente el resto (8). En niños se recomienda reinstaurar la dieta habitual tras cuatro horas de rehidratación oral ya que produce una mayor ganancia de peso (7). Respecto al tipo de alimentación, no hay ninguna restricción en cuanto a la leche materna ya que asocia una recuperación más rápida. Leches de fórmula y especiales están indicadas en situaciones muy concretas pero deben evitarse en menores de seis meses por la poca evidencia disponible (27).

En la diarrea aguda también puede emplearse tratamiento farmacológico, distinguiendo dos grupos. El primero acorta la diarrea y tiene que ver con los opioides. Incluye la loperamida, que actúa sobre los receptores μ -opiáceos del plexo mientérico, y el racecadotril, inhibidor selectivo de las encefalinasas que impide la degradación de los opioides endógenos. En casos leves y moderados no hay evidencia de que ningún tratamiento antibiótico sea más efectivo para el tratamiento sintomático, con la ventaja de que no predispone a adquirir bacterias resistentes a antibióticos (28). Mientras que la loperamida no está indicada en la población infantil (29), el racecadotril es la primera opción terapéutica en los niños menores de cinco años (30).

El segundo grupo de fármacos que podemos emplear en la diarrea aguda son los antibióticos, solo justificados en situaciones de inmunosupresión y de manera empírica en situaciones graves. Un caso especial es la gastroenteritis por *Salmonella*, que solo se trata en inmunodeprimidos, pacientes de edad avanzada, lactantes de menos de 3 meses de edad, lactantes con bacteriemia, diarreas muy graves o patología grave asociada para evitar la recurrencia y aumentar los portadores crónicos. El tratamiento empírico de elección es ciprofloxacino y como alternativa cotrimoxazol, siendo las quinolonas efectivas contra gran variedad de patógenos como *Shigella*, ECEI, ECET, *Salmonella* y *Yersinia*. En las infecciones por *Campylobacter jejuni* se emplea eritromicina o azitromicina, contra el *Vibrio cholerae* se emplea doxiciclina o tetraciclinas y en diarreas por parásitos como *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia* el metronidazol (8).

La diarrea aguda también se puede prevenir: no solo son importantes las medidas higiénicas sino que además existen dos vacunas seguras y eficaces frente a los tipos de rotavirus más frecuentes. En

España ambas están incluidas en el calendario como vacunas sistemáticas no financiadas, recomendándose su inicio entre las 6 y las 12 semanas de vida para minimizar riesgos y completándose antes de las 24 semanas en la monovalente y las 32 en la polivalente, siendo el intervalo mínimo entre dosis 4 semanas (31)

El tratamiento de la diarrea del viajero es el de la diarrea aguda con dos peculiaridades. La primera es la importancia de la prevención: las medidas individuales son fundamentales y deben realizarse en el lugar de destino para intentar reducir el riesgo generado por la falta de higiene. Respecto a la vacunación la OMS no lo considera y solo recomienda para viajeros las vacunas contra: cólera, hepatitis A y E, encefalitis japonesa, meningococo, rabia, encefalitis transmitida por garrapatas, fiebre tifoidea y fiebre amarilla. Además recomienda completar el calendario de vacunación (32). En el caso de antimaláricos hay que respetar los límites de edad para la prescripción (33).

El segundo elemento distintivo de la diarrea de viajero es el manejo antibiótico. Si el paciente no ha viajado a Tailandia el antibiótico empleado de entrada es el ciprofloxacino, si proveniente de Tailandia o no mejora en 2-3 días con ciprofloxacino o el paciente es un niño o una mujer embarazada debe tratarse con azitromicina. La profilaxis antibiótica está indicada en grupos de riesgo elevado (inmunodeprimidos, enfermedad crónica, EII) y en personas que por su ocupación no pueden tolerar una breve enfermedad (deportistas, políticos, etc.) (34),

En cuanto al tratamiento de la diarrea crónica, siempre debe estar orientado a corregir la etiología que la genera. En situaciones de diarrea crónica inespecífica el pronóstico es muy bueno por lo que no necesita tratamiento específico (35). El tratamiento empírico se emplea en tres situaciones: primero cuando es necesario proporcionar un tratamiento inicial y de carácter temporal hasta obtener un diagnóstico, segundo cuando las pruebas diagnósticas no permitan establecer un diagnóstico definitivo y finalmente cuando es una etiología sin tratamiento concreto (11). En líneas generales este consiste en soluciones de rehidratación oral, fibra dietética y tratamiento sintomático con derivados opioides. En niños debe empezarse dieta sin lactosa y pueden beneficiarse de triglicéridos de cadena media en caso de esteatorrea (7).

Al tratamiento empírico también podría sumársele ocreótido en tumores neuroendocrinos o síndromes carcinoides.

El tratamiento antibiótico está recomendado si la prevalencia de infecciones bacterianas o por protozoos es elevada en una determinada comunidad o área, como en el caso del personal de guarderías ante sospecha de *G. lambia* (36) (tratamiento con metronidazol 20mg/kg/día durante 10 días o tinidazol a 50mg/kg/dosis única (máximo 500 mg/día) (37)). Si a pesar de las medidas anteriores el paciente no mejora, se recomienda iniciar nutrición parenteral. Cuando todo fracasa puede valorarse el trasplante intestinal (3).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la literatura existente entre los meses de marzo y abril de 2018 en las bases de datos Scopus, ScienceDirect y ProQuest. En Scopus y ProQuest se emplearon los términos en inglés de “diarrea” y “patente” como búsqueda por palabras clave mientras que en ScienceDirect se empleó la búsqueda avanzada para buscar patentes que contuvieran “diarrea” como palabra clave. Se buscaron patentes publicadas desde el año 2000.

Además, se compararon estos resultados con los proporcionados por el buscador de la Oficina Europea de Patentes (OEP), el cual proporcionó 3355 resultados:

- Scopus: 32 resultados ([ANEXO 1](#)). Comparado con la OEP, refleja aproximadamente el 0,95% de las patentes.
- ScienceDirect: 2 resultados ([ANEXO 2](#)). Comparado con la OEP, refleja aproximadamente el 0,06% de las patentes.
- ProQuest: 335 resultados ([ANEXO 3](#)). Comparado con la OEP, refleja aproximadamente el 10% de las patentes.

Antes de sumar el total de resultados, 4 de ellos se eliminaron por estar repetidos tanto en Scopus como en ProQuest.

Además, dentro de la búsqueda realizada en ProQuest, 54 citas se eliminaron al ser publicaciones duplicadas en diferentes medios de impacto que hablaban de la misma patente. Así, el total de registros quedó en 311.

A continuación fueron eliminados los resultados que no cumplían los criterios de inclusión o no tenían relación con la profilaxis y/o el tratamiento de cualquier tipo de diarrea (un total de 46), o bien eran patentes que hablaban de la diarrea como un efecto secundario de la patente en cuestión (un total de 34). Así se redujo el número de registros para revisar a 231.

Finalmente, de las 231 patentes evaluadas para incluir en la investigación se excluyeron 56 patentes veterinarias, cuyo interés comentaremos más adelante pero no es el objetivo de esta revisión, y 93 patentes que presentan formulaciones de la medicina tradicional china. Un total de 149.

En la medicina tradicional china se emplean conceptos difíciles de traducir al modelo occidental de comprender el cuerpo humano y los mecanismos fisiológicos que lo regulan. En general estas patentes son destilaciones fraccionadas o extracciones realizadas sobre las hierbas de fórmulas que se utilizan en tratamiento de las diarreas de la medicina tradicional china.

Finalmente el número de patentes que son incluidas en la investigación y serán presentadas a continuación en el apartado de resultados es de 82.

Todo el proceso de selección se puede observar en el diagrama de flujo de la Figura 1

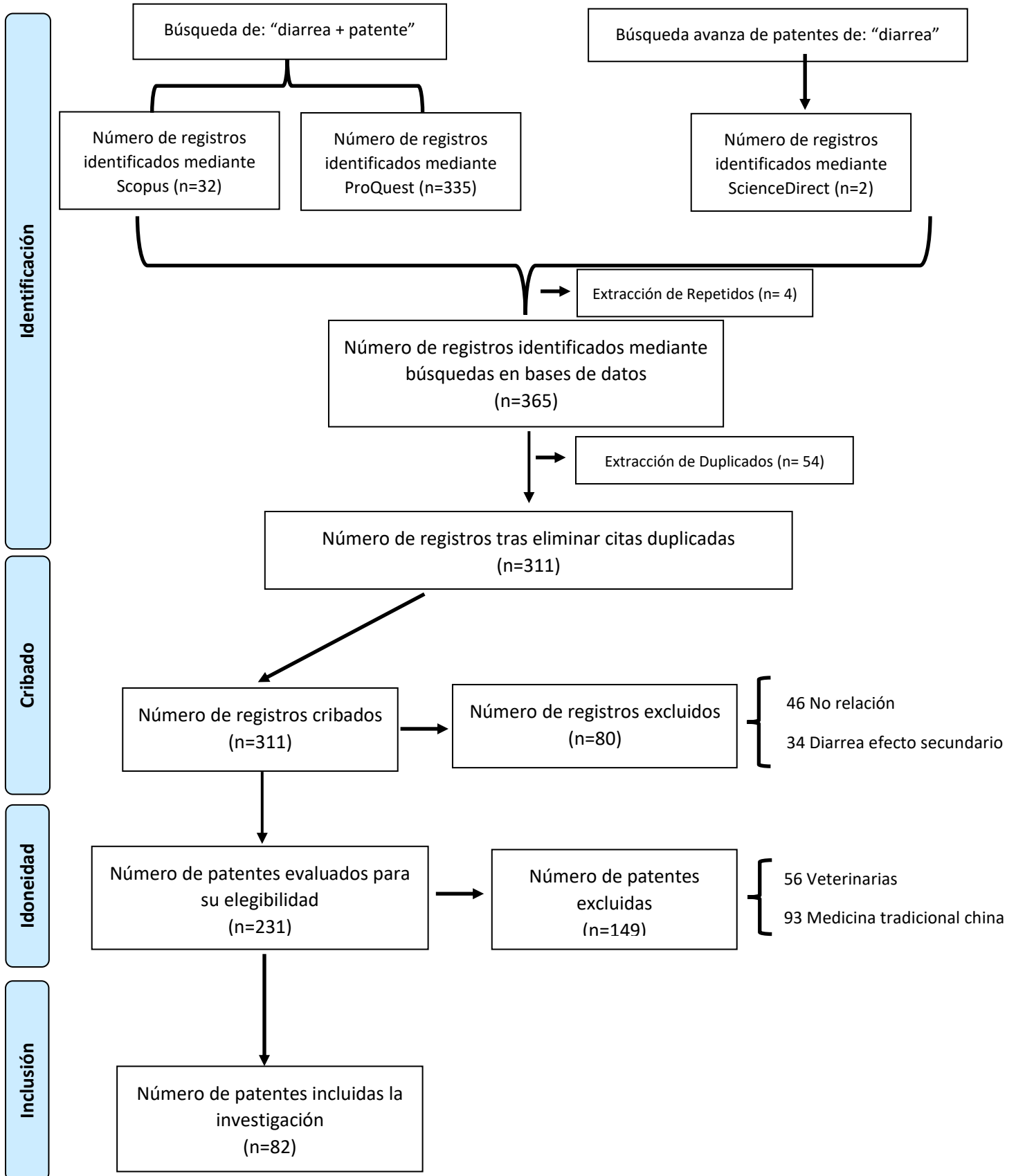


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de las patentes

4. RESULTADOS

Lo más importante que podemos extrapolar de nuestra investigación es conocer hacia dónde se ha dirigido desde el año 2000 la búsqueda de nuevas patentes para el tratamiento de la diarrea. Representándolo en un gráfico podemos ver de manera visual que la mitad de las patentes se reparten entre dos grandes grupos, haciéndolos los más importantes: los diferentes tratamientos frente a infecciones bacterianas (29%) y los biofármacos (21%). En un segundo orden de importancia nos encontramos tratamientos enfocados al tratamiento de la diarrea en diferentes situaciones: síndrome del intestino irritable (SII) (11%),

tratamiento de infecciones víricas (5%) y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (4%). También es de especial importancia señalar que un 30% de las patentes no se identifican en ninguno de estos grupos y tienen una manera particular de actuar contra la diarrea.

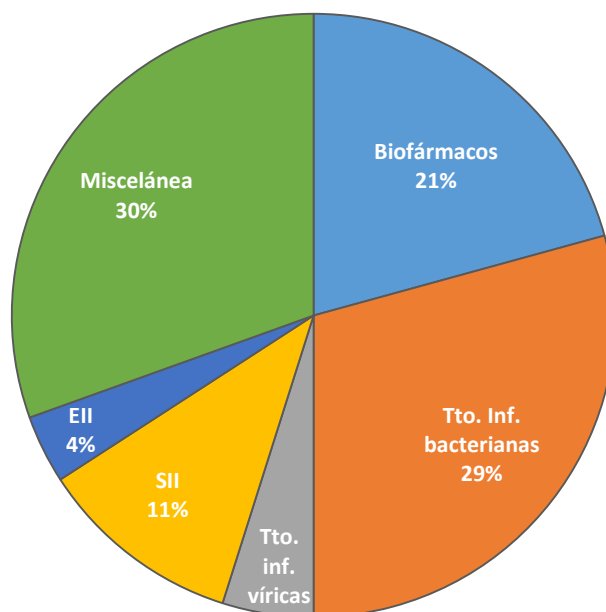


Figura 2. Porcentaje de los tipos de patentes encontradas

4.1 Biofármacos

Dado que el mecanismo de acción, efectos adversos y contraindicaciones son muy similares entre los probióticos y entre los prebióticos, es preferible detenerse brevemente para definir ambos antes de presentar los resultados de los mismos.

- **Prebióticos:** carbohidratos no digeribles (“alimentos funcionales”) que avanzan por el intestino y estimulan el crecimiento y la actividad de la microbiota intestinal al ser fermentados por esta, siendo el resultado final beneficioso para la salud del huésped.
- **Probióticos:** microorganismos vivos que, cuando son suministrados en cantidades adecuadas, promueven beneficios en la salud del organismo anfitrión (38). Se adhieren a la mucosa intestinal, colonizándola, evitando así que posteriores bacterias patógenas puedan asentarse en la misma.

Dentro de los prebióticos, a día de hoy no se han descrito contraindicaciones ni efectos adversos relacionados a su uso. En cambio, sí que existen efectos adversos relativos al uso de probióticos que determinan que estén contraindicados en algunas situaciones. El más frecuente pero muy poco grave son molestias gastrointestinales por las interacciones entre las bacterias y el paciente por la manipulación de la microbiota intestinal. Sin embargo, existe un efecto adverso muy poco frecuente pero potencialmente grave que es que se produzca una translocación bacteriana que conduzca a una situación de bacteriemia y sepsis. Esta situación es más probable en pacientes con inmunodeficiencias, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto, enfermedad valvular cardíaca y portadores de catéteres venosos centrales. También lo es en bebés prematuros. Todas estas situaciones constituyen un criterio de contraindicación parcial para el uso de probióticos (39)

4.1 BIOFÁRMACOS	Efectos terapéuticos	Mecanismos de acción	Contraindicaciones	Efectos adversos	Observaciones especiales
(2) OLH: grupo fucosa en un enlace $\alpha 2$, $\alpha 3$ ó $\alpha 4$ + grupo galactosa	Prevención y tratamiento de las infecciones entéricas	Prebiótico			Prevención y tratamiento de enfermedades respiratorias. En cantidades medias/altas disminuye la incidencia de <i>Campylobacter</i>
(2) OLH: grupo fucosa en un enlace $\alpha 1$	Tratamiento y prevención de infecciones gastrointestinales	Prebiótico			
(2) Sustancia con OLH receptor	Tratamiento y profilaxis de diarrea, colitis hemorrágica o síndrome hemolítico urémico	Prebiótico. <u>Mecanismo de acción secundario</u> : se une a especies de <i>E. coli</i> y/o <i>H. zoonótica</i>			
(2) Composición nutricional con OLH	Reducción de diarrea y heces blandas, gases y cólicos	Prebiótico			Mejor tolerancia a la alimentación
(18) Cepa de <i>Propionibacterium jensenii</i>	Tratamiento de infecciones gastrointestinales	Probiótico	Las de probióticos	Las de probióticos	Situaciones del paciente que constituyen criterio de contraindicación parcial
(18) OLH: 2'fucosilactosa + lacto-N-neotetraosa	Tratamiento de diarrea vírica	Prebiótico			Ayuda también a la maduración del sistema inmune y es de utilidad en pacientes con alergia
(18) <i>Bifidobacterium</i> + oligosacáridos fucosilados	Prevención de infecciones oportunistas en individuos inmunocomprometidos	Probiótico + Prebiótico	Las de probióticos	Las de probióticos	Situaciones del paciente que constituyen criterio de contraindicación parcial
(18) <i>Lactobacillus sp.</i> + N-acetil-lactosamina	Profilaxis y tratamiento de infecciones gastrointestinales	Probiótico + Prebiótico	Las de probióticos	Las de probióticos	Situaciones del paciente que constituyen criterio de contraindicación parcial
(22) <i>Lactobacillus</i> + <i>Bifidobacterium</i> + inulina (prebiótico) + extractos de plantas de la medicina tradicional china	Profilaxis y tratamiento de diarrea	Probiótico + Prebiótico	Las de probióticos	Las de probióticos	Situaciones del paciente que constituyen criterio de contraindicación parcial
(23) Oligosacárido fucosilado + oligosacárido N-acetilado	Profilaxis y tratamiento de las diarreas no generadas por rotavirus	Prebiótico			

4.1 BIOFÁRMACOS	Efectos terapéuticos	Mecanismos de acción	Contraindicaciones	Efectos adversos	Observaciones especiales
(24) <i>Bifidobacterium animales spp. Lactis</i> + oligosacárido N-acetilado + galacto-oligosacárido + oligosacárido sializado	Profilaxis y tratamiento de las diarreas no generadas por rotavirus	Probiótico + Prebiótico	Las de probióticos	Las de probióticos	Situaciones del paciente que constituyen criterio de contraindicación parcial
(77) OLH: composiciones sintéticas con uno o más mono/oligosacáridos de la leche humana	Tratamiento de diarrea no infecciosa	Prebiótico			
(82) <i>Lactobacillus/Bifidobacterium</i> + oligosacárido N-acetilado + oligosacárido sialiciado + oligosacárido neutral (preferiblemente galacto-oligosacárido) + ácido graso poliinsaturado	Ayuda a la absorción de micronutrientes, especialmente Mg. Indicado en RN de bajo peso o con RCI, malabsorción, síndrome del intestino corto y diarrea crónica	Probiótico + Prebiótico	Las de probióticos	Las de probióticos	Situaciones del paciente que constituyen criterio de contraindicación parcial
(95) <i>Lactobacillus acidophilus/Lactobacillus acidophilus I-1492/Lactobacillus casei</i>/mezcla de los anteriores + solución láctea	Prevención y tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos y la diarrea del viajero	Probiótico + Prebiótico	Las de probióticos	Las de probióticos	Situaciones del paciente que constituyen criterio de contraindicación parcial
(198) Cepa de <i>Lactobacillus sp</i> aislado de alimentos tradicionales coreanos en fermentación	Tratamiento de la diarrea bacteriana	Probiótico <u>Mecanismo de acción secundario</u> : efecto modulador sobre el desequilibrio de Th1/Th2. Limita el crecimiento de la bacteria que origina la diarrea como <i>E. coli</i> o <i>C. difficile</i> y restaura el equilibrio intestinal	Las de probióticos	Las de probióticos	Situaciones del paciente que constituyen criterio de contraindicación parcial
(199) “Lacto-Freedom”	Ayuda a la absorción de la lactosa, evitando las diarreas en aquellos pacientes con intolerancia a la misma	Probiótico	Las de probióticos	Las de probióticos	Situaciones del paciente que constituyen criterio de contraindicación parcial
(217) Composición que incluye una bacteria (sin especificar) productora de ácido láctico	Profilaxis y tratamiento de la diarrea infantil	Probiótico	Las de probióticos	Las de probióticos	Situaciones del paciente que constituyen criterio de contraindicación parcial

4.1 BIOFÁRMACOS	Efectos terapéuticos	Mecanismos de acción	Contraindicaciones	Efectos adversos	Observaciones especiales
(248) Exopolisacárido bacteriano obtenido de <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacterioides fragilis</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> o una combinación de los anteriores	Prevención y tratamiento de EII	Prebiótico			
(249) Forma no replicante de <i>Bifidobacterium breve</i>	Prevención y tratamiento de la diarrea alérgica	Probiótico	Las de probióticos	Las de probióticos	Situaciones del paciente que constituyen criterio de contraindicación parcial
(288) <i>Bacillus subtilis</i>	Profilaxis y tratamiento de diarrea	Probiótico. <u>Mecanismo de acción secundario</u> : inhiben la expresión de los transportadores involucrados en la secreción de agua en el colon y estimulan la expresión de los transportadores involucrados en la absorción de agua en el colon	Las de probióticos	Las de probióticos	Situaciones del paciente que constituyen criterio de contraindicación parcial
(305) Composición enriquecida con ticaloides	Prevención y tratamiento de situaciones de desequilibrio de la flora intestinal y, por tanto, de la diarrea	Prebiótico			Este prebiótico favorece específicamente el crecimiento de bacterias del ácido láctico como <i>Lactobacilli</i> y <i>Bifidobacterium</i>
(320) Bacteria activadora de la guanilil ciclasa C	Profilaxis de la diarrea por <i>E. coli</i> enterotóxica	Codifica un agonista que ocupa el receptor guanilil ciclasa C, receptor al que también se une la enterotoxina resistente al calor			Las células malignas colorrectales sobreexpresan GCC, por lo que está indicado para prevención y tratamiento de esta patología. Útil en situaciones de riesgo
(324) Composiciones nutricionales con bacterias de la familia <i>Bifidobacterium</i>	Prevención de la diarrea	Probiótico	Las de probióticos	Las de probióticos	Situaciones del paciente que constituyen criterio de contraindicación parcial

4.2 Tratamientos de infecciones bacterianas

4.2 TTO. INF. BACTERIAS	Efectos terapéuticos	Mecanismo de acción	Contraindicaciones	Efectos adversos	Observaciones especiales
(8 Scopus) Anticuerpos monoclonales + porciones de unión al antígeno	Tratamiento de infección por <i>C. difficile</i> . Administración IV	Neutralizan la Toxina A actuando sobre el dominio de unión al enterocito			Puede ser útil en sujetos infectados por cepas muy virulentas o en recidiva. También en combinaciones con otros fármacos contra <i>C. difficile</i>
(10) [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	Profilaxis y tratamiento de la infección por <i>Cryptosporidium</i>	Moduladores de la proteína tirosín-cinasa, particularmente inhibidores de C-MET			Agonista no benzodiazepínico que actúa a nivel del receptor benzodiazepínico
(48) Clofazimina	Tratamiento de infección por <i>C. difficile</i>	Bacteriostático: se une al ADN micobacterial, inhibiendo su crecimiento y replicación	<u>Absoluta:</u> hipersensibilidad conocida <u>Parcial:</u> IR, IH. <u>Embarazo y lactancia:</u> categoría B. Causa coloración de piel en RN. Debería evitarse durante el 1º trimestre pero no hay que interrumpir el tratamiento.	<u>Más frecuentes:</u> disminución de la visión, cansancio, cefalea, cambios en la coloración del cabello, ictiosis, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea. <u>Menos frecuentes:</u> fotosensibilidad, anorexia, enteropatía eosinofílica, obstrucción intestinal, pigmentación de la mácula, depresión, pérdida de peso, infarto de bazo, linfadenopatía	Se le puede añadir para el tratamiento de <i>C. difficile</i> vancomicina, metronidazol y fidaxomicina
(68/70) Molécula AZX1101 (β-lactamasa recombinante)	Prevención de infecciones nosocomiales por parte de cepas bacterianas resistentes a la administración parenteral de β-lactámicos, especialmente prevención de infección por <i>C. difficile</i> . Prevención y tratamiento de la diarrea causada por antibióticos	Funciona como un enzima: se une y reduce la actividad antibiótica de otros β-lactámicos, preservando la flora intestinal			Es un medicamento no sistémico, solo actúa a nivel GI

Presencia de patentes contra la diarrea en las bases de datos bibliográficas

4.2 TTO. INF. BACTERIAS	Efectos terapéuticos	Mecanismo de acción	Contraindicaciones	Efectos adversos	Observaciones especiales
(81) Concentrado de inmunoglobulina contra <i>C. difficile</i> (IgC)	Tratamiento de la diarrea por infección de <i>C. difficile</i> , mejora de la sintomatología y la supervivencia. Administración intravenosa	Las IgC inician el ataque del sistema inmune			Junto al concentrado de IgC se asocia restringir la ingesta de proteínas en un 20-50%
(92) Antígenos de fusión multiepítipo (multiepítipo fusion antigen, MEFA)	Previene que la <i>E. coli</i> enterotoxígena (ECET) se adhiera al intestino. Administración intravenosa	Los MEFA de esta patente presentan un extremo adhesina y una subunidad principal llamada CFA MEFA-II que previene que la ECET se adhiera al intestino			
(150) Ebselen	Tratamiento de la infección por <i>C. difficile</i>	Bloquea la función de la toxina B del <i>C. difficile</i> mediante el bloqueo del dominio proteasa y, por tanto, puede modular la histopatología de la enfermedad y disminuir la virulencia de la infección por <i>C. difficile</i>			Imitador de la glutatión peroxidasa fisiológica, protege al organismo del efecto degradante de los hidroperóxidos endógenos
(164) Rifaximina en diarrea del viajero + encefalopatía hepática	Tratamiento de la diarrea en situaciones de encefalopatía hepática con dosis única de rifaximina >200mg	<u>Rifaximina</u> : la rifaximina se une a la RNA-polimerasa bacteriana impidiendo la síntesis del DNA	<u>Absoluta</u> : hipersensibilidad. <u>Embarazo y lactancia</u> : no hay datos, se recomienda evitar su uso	Mareo, cefalea, estreñimiento, dolor y distensión abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, tenesmo rectal, urgencia de evacuación, vómitos, pirexia	La gravedad de la IH empleada era de grado C (Child-Pugh) ó >25 (MELD)
(165) Rifaximina combinada con dietilen-glicol-monoetil-éter llamada “rifaximina tau”	Prevención y tratamiento ATB para diarrea del viajero, diarrea infecciosa, SII, sobrecrecimiento bacteriano, Crohn, etc.	Rifaximina	Rifaximina	Rifaximina	

4.2 TTO. INF. BACTERIAS	Efectos terapéuticos	Mecanismo de acción	Contraindicaciones	Efectos adversos	Observaciones especiales
(168) Solución de vancomicina hidrocloreuro	Tratamiento contra diferentes agentes infecciosos incluyendo <i>C. difficile</i> , colitis pseudomembranosa y enterocolitis estafilocócica	Bactericida que inhibe la biosíntesis de la pared celular bacteriana, interfiere en la síntesis de ARN y daña la membrana celular bacteriana	<u>Absoluta</u> : hipersensibilidad. <u>Embarazo y lactancia</u> : no hay datos. Se secreta con la leche, valorar interrupción	<u>Más frecuentes</u> : descenso de la presión sanguínea, disnea, estridor, exantema, inflamación de mucosas, prurito. <u>Menos frecuentes</u> : IR (aumento Cr sérica)	
(180) Teicoplanina	Tratamiento de colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a <i>C. difficile</i>	Bactericida que inhibe la biosíntesis de la pared celular bacteriana	<u>Absoluta</u> : hipersensibilidad a vancomicina (reacción cruzada). <u>Embarazo y lactancia</u> : no hay datos, se recomienda evitar su uso	<u>Más frecuentes</u> : cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, elevación de transaminasas, fosfatasa alcalina y creatinina. <u>Menos frecuentes</u> : pérdida auditiva, tinnitus, trastorno vestibular, sobreinfección	Esta formulación es oral y además de ser más sencilla para el paciente evita los efectos secundarios que ocurrían en la administración IV, como tromboflebitis, angioedema o necrólisis epidérmica tóxica. Requiere realizar control hematológico, auditivo, renal y hepático si se alarga el tratamiento, en IR y en concomitancia con fármacos oto y nefrotóxicos.
(250) Formas polimorfas y amorfas de rifaximina	Profilaxis y tratamiento de trastornos intestinales como SII, diarrea del viajero, sobrecrecimiento bacteriano, Crohn, colitis y pancreatitis crónica	Rifaximina	Rifaximina	Rifaximina	
(258) Inyección de IgG policlonal contra las toxinas A y B de <i>C. difficile</i>	Prevención de recidiva y tratamiento de la infección por <i>C. difficile</i> . Administración intravenosa	Las IgG inician el ataque del sistema inmune			Ventaja frente al tratamiento ATB de no alterar el resto de la flora intestinal y de ser más rápido. Posibilidad de inyectar por vía percutánea toxina de <i>C. difficile</i> para estimular en el huésped una respuesta inmune anti- <i>C. difficile</i>

4.2 TTO. INF. BACTERIAS	Efectos terapéuticos	Mecanismo de acción	Contraindicaciones	Efectos adversos	Observaciones especiales
(262) Composición farmacéutica que incluye al menos un polipéptido de <i>C. difficile</i>	Profilaxis y tratamiento de <i>C. difficile</i> . Administración parenteral	Vacuna que induce inmunidad frente a <i>C. difficile</i>			El polipéptido puede seleccionarse del grupo formado por <i>C. difficile</i> CD 1067, BclA1, SleC, CotA, Spl7 y sus combinaciones
(263/293) Mutaciones de la toxina resistente al calor de la <i>E. coli</i> heat-stable	Profilaxis de la <i>E. coli</i> enterotóxica. Administración parenteral	Vacuna que induce inmunidad frente <i>E. coli</i> enterotóxica.			Se eliminaron las secuencias de codificación de la toxina <i>Shiga</i> y se mutaron las secuencias de nucleótidos encargadas de la adhesión bacteriana, el locus del regulador para la adhesión enterocitaria y el receptor de intimina
(268) Ribaxamasa	Prevención de infección de <i>C. difficile</i> , la diarrea asociada a ATB y la aparición de organismos resistentes a ATB	La ribaxamasa degrada ciertos ATB β -lactámicos IV que actúan en el tracto intestinal para así mantener el equilibrio de la flora intestinal			
(284) CamSA: análogo de ácido taucólico sintético con una cadena lateral de ácido m-animobencenosulfónico	Profilaxis y tratamiento de la enfermedad asociada al <i>C. difficile</i>	El CamSA actúa como un inhibidor eficiente de la germinación de esporas de <i>C. difficile</i>			CamSA se une a las esporas aproximadamente 1000 veces mejor que el ácido taucólico natural sin mostrar toxicidad aguda a dosis en las que el ácido natural sí (300 mg/Kg)
(292) Bacteriófago aislado capaz de infectar a <i>E. coli</i> tipo K99	Prevención y tratamiento de la <i>E. coli</i> tipo K99	Virus específico contra <i>E. coli</i> K99. Infectan a las bacterias, proliferan en su interior y salen destruyendo al huésped			
(295) Análogo de inositol hexakifosfato	Tratamiento de la enfermedad asociada al <i>C. difficile</i>	Activador alostérico que causa la división y ruptura de la exotoxina de <i>C. difficile</i>			

4.2 TTO. INF. BACTERIAS	Efectos terapéuticos	Mecanismo de acción	Contraindicaciones	Efectos adversos	Observaciones especiales
(296) Vacuna de 2ª generación frente a <i>E. coli</i> enterotóxica	Prevención de ECET en niños que viven en áreas endémicas o viajeros que viajan a dichas zonas. Administración parenteral	Vacuna que induce inmunidad frente ECET. Es segura, inmunogénica y, a diferencia de la vacuna de 1ª generación, bien tolerada en todos los sujetos (incluidos niños y lactantes)			Contiene cuatro cepas inactivadas de <i>E. coli</i> sobreexpresadas: CFA/I, CS3, CS5, CS6 y una nueva proteína híbrida (CATBA) toxoide con mayor inmunogenicidad que el toxoide rCTB utilizada en la vacuna de primera generación.
(318) Tiacumicina	Tratamiento de la enfermedad asociada a <i>C. difficile</i> y también en diarrea asociada a ATB, <i>C. perfringens</i> , estafilococos incluyendo el SARM, enterococos resistentes a la vancomicina y diferentes situaciones de colitis	Actividad bactericida, se unen y bloquean la actividad del RNA polimerasa bacteriano			
(331) OPT-80 o fidaxomicina, forma cristalina polimórfica de tiacumicina B	Tratamiento selectivo contra <i>C. difficile</i>	Bacteriostático: se une al ADN micobacterial, inhibiendo su crecimiento y replicación	<u>Absoluta:</u> Hipersensibilidad <u>Parcial:</u> IR, IH moderada a grave, colitis pseudomembranosa, EII, alergia a macrólidos. <u>Embarazo y lactancia:</u> no hay datos, se recomienda evitar su uso	Vómitos, náuseas y estreñimiento	Al ser selectivo contra <i>C. difficile</i> es respetuoso con el resto de la flora intestinal

4.3 Tratamientos frente a infecciones víricas

4.3 TTO. INF. VÍRICAS	Efectos terapéuticos	Mecanismo de acción	Contraindicaciones	Efectos adversos
(14) Interferón	Tratamiento de la diarrea vírica	Modula la acción del sistema inmune contra el virus activando macrófagos y linfocitos NK	<p><u>Absolutas:</u> hipersensibilidad, enfermedad cardíaca grave preexistente, IR, IH, epilepsia o afectación de la función del SNC, HC con cirrosis descompensada, HC tratada con inmunosupresores (excepto corticoides), hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune, inmunosupresión, enfermedad tiroidea no controlada</p> <p><u>Niños y adolescentes:</u> contraindicado si se asocia a alteraciones psiquiátricas graves</p> <p><u>Embarazo y lactancia:</u> contraindicado</p>	<p>Faringitis, infección vírica, anorexia, depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional, mareo, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, alopecia, rash, mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético, inflamación y reacción en punto de inyección., fatiga, rigidez, pirexia, síntomas pseudogripales, malestar general, irritabilidad.</p> <p><u>Además en adultos:</u> leucopenia, agitación, nerviosismo, disminución de la concentración, sequedad de boca, visión borrosa, disnea, tos, estomatitis, dispepsia, prurito, sequedad cutánea, aumento de sudoración, astenia, irritabilidad, dolor de pecho, pérdida de peso</p> <p><u>Además en niños y adolescentes:</u> anemia, neutropenia, hipotiroidismo, disminución de la tasa de crecimiento; pigmentación lingual</p>
(196) Crofelemer	Tratamiento de la diarrea asociada a VIH mediante un doble mecanismo de acción que actúa a modo de bloqueo selectivo de canales de cloro independientes de voltaje del intestino	<p><u>Mecanismo 1:</u> bloqueo de CFTR (inhibición máxima in vitro del 60%)</p> <p><u>Mecanismo 2:</u> bloqueo de anoctamina 1 activado por cloro (inhibición máxima in vitro del 90%)</p> <p>Como resultado de ambos se excretan menos iones cloro a la luz intestinal, disminuye la excreción de iones de sodio y agua y mejora la consistencia de las heces y reduce la duración de la diarrea.</p>		

4.3 TTO. INF. VÍRICAS	Efectos terapéuticos	Mecanismo de acción	Contraindicaciones	Efectos adversos
(259) Análogos de nucleósidos	Tratamiento frente a la familia de virus <i>Flaviviridae</i> : dengue, fiebre amarilla, virus del Oeste del Nilo, virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, zika, hepatitis C, etc. Administración parenteral	Los análogos de nucleósidos interfieren con la síntesis de ácidos nucleicos causando amplias mutaciones que hacen inviable al virus	<u>Absolutas</u> : hipersensibilidad. <u>Embarazo y lactancia</u> : contraindicado	Neutropenia, anemia, disnea, diarrea, sepsis, celulitis, ITU, candidiasis oral, trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, anorexia, depresión, ansiedad, confusión, convulsiones, neuropatía periférica, cefalea, disgeusia, hipoestesia, parestesia, mareos, edema macular, desprendimiento de retina, dolor ocular y de oídos, tos, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, disfagia, función hepática anormal, dermatitis, sudores nocturnos, dolor de espalda, mialgia, artralgia, disfunción renal, fatiga, febrícula, reacción en lugar de inyección
(321) Vacunas de rotavirus vivo y atenuado	Prevención de infección de rotavirus y/o gastroenteritis por rotavirus en niños. Administración parenteral	Modula la acción del sistema inmune contra el virus activando macrófagos y linfocitos NK		

4.4 Tratamientos enfocados al tratamiento del síndrome del intestino irritable (SII)

4.4 TTO. SII	Efectos terapéuticos	Mecanismo de acción	Contraindicaciones	Efectos adversos	Observaciones especiales
(11) Tanino: polifenol + especies reactivas de oxígeno	Tratamiento de los espasmos gastrointestinales en el SII	Propiedades antioxidantes y antiradicales: carácter antiviral, antibacteriano, antiinflamatorio y anticarcinogénico			Las especies antioxidantes de oxígeno aumentan el valor como antioxidante del tanino
(78) Ácido 5-([2-Amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-feni- 1-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico	Prevención y tratamiento del dolor y los trastornos GI, especialmente diarrea y SII. También en EII, alteraciones de la motilidad como estreñimiento e íleo postoperatorio y dolor visceral como el dolor postoperatorio. Doble mecanismo de acción como modulador de los receptores opiáceos	<u>Mecanismo 1:</u> efecto agonista en el receptor opioide μ <u>Mecanismo 2:</u> efecto antagonista en el receptor opioide δ Enlentece el movimiento de los músculos intestinales y del colon y disminuye la cantidad de agua y electrolitos en heces	<u>Absoluta:</u> hipersensibilidad a opiodes <u>Embarazo y lactancia:</u> contraindicado	<u>Los asociados a opiodes:</u> depresión generalizada, depresión respiratoria, convulsiones, abuso y dependencia. En retirada rápida e inmediata, síndrome de abstinencia	Se puede administrar junto a naloxona como antagonista opioide para evitar efectos secundarios
(112) Tapentadol	Tratamiento en SII, especialmente en su variante diarreica	Agonista del receptor opioide μ <u>Mecanismo complementario:</u> inhibidor del transportador de noradrenalina	<u>Absoluta:</u> hipersensibilidad a opiodes <u>Embarazo y lactancia:</u> contraindicado	Los asociados a opiodes	El mecanismo agonista opioide es teóricamente 18 veces menor que el de la morfina, pero en la práctica la acción analgésica es solo dos o tres veces menor gracias a la acción inhibitoria del transportador de noradrenalina
(115) Combinación de al menos un fármaco contra <i>C. difficile</i> (vancomicina y derivados, aminoglucósido, nitrimidazol, ansamisina, nifuroxazida, colchicina, prucaloprida, procinético y ácido 5-aminosalicílico) combinado con un antagonista opioide	Tratamiento de la diarrea del viajero y la asociada a ATB y a otros trastornos gastrointestinales y neurológicos: estreñimiento, SII, diverticulitis, náuseas, flatulencias, halitosis, Parkinson, Alzheimer, etc.	<u>Mecanismo 1:</u> efecto agonista en el receptor opioide μ <u>Mecanismo 2:</u> tratamiento ATB para evitar infección por <i>C. difficile</i>			

4.4 TTO. SII	Efectos terapéuticos	Mecanismo de acción	Contraindicaciones	Efectos adversos	Observaciones especiales
(120) Moléculas y composiciones reguladoras de los receptores GABA-A	Tratamiento de trastornos mediados a través de actividad neuronal GABA-A: dolor abdominal, excesiva motilidad intestinal, SII, diarrea funcional idiopática, dolor y diarrea inducida por fármacos, EII y malabsorción de sales biliares, lactasa y otras intolerancias a carbohidratos	Reguladores alostéricos positivos y selectivos de los receptores GABA-A situados a nivel de órganos y del SNP. No atraviesa la BHE			
(132/232) Viberzi, nombre comercial de eluxadolina	Tratamiento de los síntomas de dolor abdominal y diarrea en SII-D	Opiáceo agonista del receptor opioide μ	<u>Absoluta:</u> hipersensibilidad a opioides <u>Embarazo y lactancia:</u> contraindicado	Los asociados a opioides	Se puede emplear de manera independiente a loperamida. Es eficaz y seguro en pacientes con loperamida como medicación de rescate
(138) Bacillus Coagulans + opioides	Tratamiento del SII-D. Proporciona una mejora respecto al tratamiento con opioides en monoterapia	Probiótico	Las de probióticos	Las de probióticos	Situaciones del paciente que constituyen criterio de contraindicación parcial
(287) Patente sobre un método de tratamiento con rifaximina: 550mg cada 12/8h durante dos semanas	Tratamiento de la diarrea del SII-D cuando esta no es controlable	Rifaximina	Rifaximina	Rifaximina	

4.5 Tratamientos enfocados al tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

4.5 TTO. EII	Efectos terapéuticos	Mecanismo de acción	Contraindicaciones	Efectos adversos
(15) Extracto de plantas	Prevención y tratamiento de EII Administración oral y parenteral	Inhibe la expresión de MMP12, el cual destruye citoquinas inflamatorias, elastina y colágeno		
(178) Rifaximin-β-polimorfo	Tratamiento de EII Administración oral y parenteral	Rifaximina	Rifaximina	Rifaximina
(308) Anticuerpo con dominio VH	Tratamiento de EII Administración oral y parenteral	El anticuerpo con dominio VH se une a la eotaxina-1 del paciente, una citocina quimiotáctica. La eotaxina-1 se une al receptor específico CCR3 que se expresa predominantemente en eosinófilos. Dentro de los eosinófilos genera la movilización del calcio intracelular e induce a la producción de radicales de oxígeno, destruyendo internamente los eosinófilos que de otra manera secretarían mediadores inflamatorios tóxicos causando daño en los tejidos, esto es, propiciando en papel muy importante para que se produzca EII		

4.6 Miscelánea de tratamientos para profilaxis y tratamiento de diferentes diarreas

4.6 MISCELÁNEA	Efectos terapéuticos	Mecanismo de acción	Contraindicaciones	Efectos adversos +frec	Observaciones especiales
(20) Ondasetrón	Tratamiento de síntomas gastrointestinales: diarrea, náuseas y vómitos	Inhibidor selectivo y competitivo del receptor de serotonina 5-HT ₃ , bloqueando la acción de la serotonina	Hipersensibilidad. Uso concomitante con apomorfinas	Cefalea, estreñimiento, calor/rubor, sofocos, estreñimiento	Alargamiento de patente
(25) Trasplante fecal	Tratamiento de la diarrea, especialmente la causada por <i>C. difficile</i> y en la colitis pseudomembranosa asociada a esta entidad. También en otras diarreas causadas por toxinas. Administración a través de maniobras quirúrgicas	Restauración de la microbiota y por tanto del equilibrio ecológico intestinal, favoreciendo la eliminación de una infección surgida debido a ese desequilibrio		Transmisión potencial de agentes infecciosos (ver en observaciones especiales). Para evitarlos deberían ser empleados solo los productos que actúan como factores beneficiosos y no las heces completas	Es necesario investigar adecuadamente al donante, ya que estamos traspasando miles de cepas diferentes de bacterias, virus, hongos, etc. Toda esa microbiota está en equilibrio en el donante con un efecto beneficioso, pero el mismo equilibrio en el receptor podría resultar perjudicial, especialmente a largo plazo.
(33/113) Antagonista del receptor H1 + antagonista del receptor H2	Tratamiento de la diarrea actuando sobre los receptores de histamina H1 y H2	<u>Mecanismo 1:</u> antagonista H1, efecto sedante. Se recomienda emplear cetirizina <u>Mecanismo 2:</u> antagonista H2 por su capacidad antiácida. Se recomienda emplear famotidina y evitar ranitidina	<u>Embarazo y lactancia:</u> Categoría B. Atraviesa la barrera placentaria y se trasmite en la leche materna, aunque no ha causado efectos adversos en fetos. Se prefiere evitar o emplear bajo supervisión	<u>Más frecuentes:</u> diarrea, dolor de cabeza, fatiga, mialgias y estreñimiento <u>Menos frecuentes:</u> -H1: discrasias sanguíneas, efectos sobre el SNC (confusión, excitación, delirio, alucinaciones y verborragia) -H2: hipotensión arterial	

4.6 MISCELÁNEA	Efectos terapéuticos	Mecanismo de acción	Contraindicaciones	Efectos adversos +frec	Observaciones especiales
(49) Péptido Competidor del Intercambiador de Sodio/Hidrógeno tipo 3 (NHE3) en asociación con probiótico	Tratamiento de la diarrea	<u>Mecanismo 1:</u> el péptido competidor estimula la actividad basal de NHE3 y previene la elevación de Ca y la inhibición de NHE3 (mediada por cAMP) <u>Mecanismo 2:</u> probiótico	Las de probióticos	Las de probióticos	<u>Mecanismo 1:</u> El intercambiador NHE3 se encarga de absorber la mayoría del porcentaje de Na que el intestino asimila. En la práctica totalidad de diarreas, incluidas inflamatorias y enterotoxígenas, queda inhibido <u>Mecanismo 2:</u> situaciones del paciente que constituyen criterio de contraindicación parcial
(51) Almidón de la patata resistente a la digestión	Tratamiento de la diarrea y el estrés gastrointestinal postdestete (asociado típicamente a diarrea infecciosa)	La flora intestinal transforma el almidón resistente en ácidos grasos de cadena corta como el butirato, que reduce la inflamación mediante la inducción de la apoptosis de las células T			Mejora la absorción de oligonutrientes
(58) Anticuerpos o fragmentos de anticuerpos con especificidad de unión al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP en inglés)	Profilaxis y tratamiento de diarrea, especialmente cuando se acompañan de elevación de los niveles de CGRP. Administración intravenosa o intratecal	El CGRP es liberado en las terminaciones nerviosas y cuando se une a su receptor específico provoca transmisión de dolor. Los anticuerpos buscan bloquear al CGRP y cortar este proceso			
(69) Fórmula de rehidratación oral	Las fórmulas de rehidratación oral ya han sido ampliamente desarrolladas en la introducción. Esta patente solo se distingue en ya que viene preparada para ser usada en un tipo de envase especial.				
(74) Blister	La patente no presenta un tratamiento como tal, sino una forma de transporte y administración pensada para viajes en la que se pueden añadir hasta dos medicamentos en forma de pastilla por compartimento. Pensada para el tratamiento precoz de la diarrea del viajero				

4.6 MISCELÁNEA	Efectos terapéuticos	Mecanismo de acción	Contraindicaciones	Efectos adversos +frec	Observaciones especiales
(79) Microemulsión: racecadotril + surfactante + lípido	Tratamiento de la diarrea	Reduce la hipersecreción de agua y electrolitos a la luz intestinal mediante la inhibición de la encefalinasa. No solo reduce la sintomatología asociada a la diarrea sino que también la duración	<u>Absoluta:</u> hipersensibilidad <u>Parcial:</u> IR, IH <u>Embarazo y lactancia:</u> no hay datos, se recomienda evitar su uso	Cefalea	La función del surfactante y del lípido asociados al racecadotril es solucionar el problema de poca solubilidad y biodisponibilidad oral del mismo
(84) Tacrolimus en liberación prolongada	Suprimir el rechazo agudo de órganos	<u>Mecanismo 1:</u> inhibidor de la calcineurina <u>Mecanismo 2:</u> inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo del implante. <u>Mecanismo 3:</u> inhibe la activación de las células T y la proliferación de los linfocitos B dependiente de las células T auxiliares, así como la formación de linfocinas.	<u>Absoluta:</u> hipersensibilidad <u>Parcial:</u> IR, IH <u>Embarazo y lactancia:</u> no hay datos, se recomienda evitar su uso	<u>Numerosos:</u> alteraciones vasculares, de valores del hemograma y bioquímicos, del SNC central y periférico, respiratorias, digestivas, renales, urológicas, cutáneas, inmunológicas y psiquiátricas	Esta patente de tacrolimus minimiza los riesgos de efectos secundarios, entre otros y por lo que nos interesa, la diarrea
(93) Silicristina	Optimización de la biodisponibilidad oral del irinotecan y su metabolito hidrolizado CPT-11, quimioterápicos en el cáncer de colon. Reduce la citotoxicidad en las células epiteliales del tubo digestivo y la diarrea en estos tratamientos	Supresión del transportador de flujo epitelial que permite una mayor absorción de CPT-11			

Presencia de patentes contra la diarrea en las bases de datos bibliográficas

4.6 MISCELÁNEA	Efectos terapéuticos	Mecanismo de acción	Contraindicaciones	Efectos adversos +frec	Observaciones especiales
(96) Xermelo	Tratamiento de la diarrea en el síndrome carcinoide	Inhibidor de la enzima triptofán hidroxilasa, se limita la síntesis de serotonina			Indicado en los casos de síndrome carcinoide en los que los análogos de la somatostanina en monoterapia son incapaces de controlar la diarrea
(97) Bromelina	Profilaxis y tratamiento de la diarrea infecciosa	Enzima proteolítica que asegura una mejor absorción de aminoácidos			No es microbiana. Al no alterar la flora no facilita la proliferación de organismos resistentes a antibióticos
(152) Composición de ácido fólico (vitamina B9)	Tratamiento de la diarrea	Combinado junto a un probiótico, ayuda a corregir desequilibrio de la flora intestinal			No ha demostrado utilidad en solitario
(157) EnteraGam: inmunoglobulina/proteína aislada de suero bovino	Tratamiento de la diarrea crónica y las heces blandas	Agrupar componentes microbianos como sustancias tóxicas liberadas por bacterias y evita que pasen a la lámina propia	<u>Absoluta:</u> alergia a proteínas de origen bovino	Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, diarrea, flatulencias, cefalea, sabor metálico en la boca	Esta patente no es de un fármaco como tal sino de lo que en EEUU consideran "medical food": sigue estando supeditado a prescripción pero ha sido sometido a menos controles y regulaciones.
(166) Elsiglutide, análogo de GLP-2	Profilaxis y tratamiento de la diarrea inducida por el tratamiento quimioterápico con 5-FU en el tratamiento del cáncer colorrectal	Induce un crecimiento significativo del epitelio de la mucosa del intestino delgado. <u>Mecanismo secundario:</u> inhibe el vaciamiento gástrico, la secreción de ácido gástrico, mejora la función de la barrera intestinal, estimula el transporte de hexosa y aumenta el flujo sanguíneo intestinal	<u>Absoluta:</u> hipersensibilidad, neoplasia maligna, antecedentes de neoplasia maligna en el tracto gastrointestinal durante los últimos 5 años <u>Embarazo y lactancia:</u> no hay datos, se recomienda evitar su uso	<u>Más frecuentes:</u> infección de las vías respiratorias, ansiedad, cefalea, ICC, tos, disnea, distensión y dolor abdominal, náuseas y vómitos, flatulencia. <u>Menos frecuentes:</u> estenosis colónica, estenosis del conducto pancreático, pancreatitis, estenosis del intestino delgado, colecistitis	GLP-2 estimula la proliferación de células madre en las criptas e inhibe de la apoptosis de las células de las vellosidades

Presencia de patentes contra la diarrea en las bases de datos bibliográficas

4.6 MISCELÁNEA	Efectos terapéuticos	Mecanismo de acción	Contraindicaciones	Efectos adversos +frec	Observaciones especiales
(167) Bekinda: formulación patentada de pastillas orales bimodales de liberación prolongada de ondansetrón	Aliviar los síntomas de náuseas y vómitos de los pacientes durante un periodo completo de 24 horas. Actúa sobre los receptores de histamina H1 y H2	<u>Mecanismo 1:</u> antagonista H1, efecto sedante <u>Mecanismo 2:</u> antagonista H2 por su capacidad antiácida	<u>Embarazo y lactancia:</u> Categoría B. Atraviesa la barrea placentaria y se trasmite en la leche materna, aunque no ha causado efectos adversos en fetos. Se prefiere evitar o emplear bajo supervisión	<u>Más frecuentes:</u> diarrea, dolor de cabeza, fatiga, mialgias y estreñimiento <u>Menos frecuentes:</u> -H1: discrasias sanguíneas, efectos sobre el SNC (confusión, excitación, delirio, alucinaciones y verborragia) -H2: hipotensión arterial	
(299) Composición de nutrientes: calcio, magnesio, cinc, poliaminas, ácidos grasos de cadena corta (C2, C6), butirato, propionato y oligopéptidos	Prevención y tratamiento de la inflamación gastrointestinal y situaciones diarreicas	Estos nutrientes activan el receptor-sensor de calcio, un receptor acoplado a proteína G, que detecta los niveles extracelulares de calcio. Esta composición actúa con función inmunomoduladora y antidiarreica			
(302) Composición de racecadotril + ciclodextrina	Tratamiento de la diarrea	Reduce la hipersecreción de agua y electrolitos a la luz intestinal mediante la inhibición de la encefalinasa. No solo reduce la sintomatología asociada a la diarrea sino que también la duración	<u>Absoluta:</u> hipersensibilidad <u>Parcial:</u> IR, IH <u>Embarazo y lactancia:</u> no hay datos, se recomienda evitar su uso	Cefalea	La ciclodextrina es una molécula monosacárida cíclica producida a partir del almidón y sirve para aumentar la solubilidad del racecadotril en el agua y hacer que su liberación sea uniforme durante un tiempo prolongado

4.6 MISCELÁNEA	Efectos terapéuticos	Mecanismo de acción	Contraindicaciones	Efectos adversos +frec	Observaciones especiales
(306) Composición que contiene lactoferrina	Profilaxis y tratamiento de la diarrea	Glicoproteína, mecanismo de defensa innata contra los patógenos que intentan penetrar la mucosa. Limita el proceso inflamatorio y el daño tisular, previene infecciones a nivel sistémico			Especialmente útil en diarreas de larga duración en lactantes y niños
(316) Hongo de la trufa	Reduce la sintomatología de la diarrea producida en la intolerancia a la lactosa	No encontrado			Efecto protector cardiovascular, reduce LDL, estimula al sistema inmune y aumenta la absorción de calcio
(323) Polímero de proantocianidina aislada de <i>Croton spp</i> y <i>Clophyllum spp</i>	Prevención y tratamiento de la diarrea secretora	Tanino (11) en forma condensada			
(325) Compuestos macrocíclicos	Prevención y tratamiento de situaciones de hipermotilidad como diarrea	Estos compuestos macrocíclicos actúan como moduladores del receptor de la motilidad intestinal			También es útil en la diarrea relacionada con el cáncer, los tratamientos de cáncer, radiación, estrés y SIDA
(327) Aluminosilicato de calcio antidiarreico (CASAD: calcium aluminosilicate anti-diarrheal)	Tratamiento sintomatológico de la diarrea asociada a enfermedades crónicas o infecciosas, proteínas inflamatorias y tratamiento farmacológico y tratamiento quimioterápico cuando dichos tratamientos deben mantenerse	CASAD es capaz de unir a él y arrastrar consigo proteínas inflamatorias, metabolitos de medicamentos y agentes quimioterapéuticos			El CASAD aislado está libre de contaminación de T4-digoxina y de metales pesados tóxicos

5. DISCUSIÓN

En el grupo de tratamiento de infecciones bacterianas, que contiene la mayor cantidad de patentes, destacan la importancia de los tratamientos contra:

- Infección por *C. difficile* y la enfermedad asociada a la misma debido a que la incidencia de esta patología ha ido en aumento desde el año 2000 y, aunque en parte se justifica por la virulencia bacteriana y la resistencia antibiótica, también se debe a factores inherentes del huésped como la inmunosenescencia debida a la edad y las comorbilidades asociadas (40). Se han desarrollado diferentes tratamientos frente a esta patología: vacunas, inhibidores de las esporas, bactericidas e inmunoglobulinas específicas.
- Infección por ECET para la que se han patentado diferentes tratamientos, especialmente en forma de vacunas contra múltiples determinantes antigénicos.
- La diarrea del viajero, pese a no ser la patología en mente de cara al desarrollo de estos nuevos productos, también puede beneficiarse de la mayoría de los nuevos tratamientos antibióticos.

En el otro gran grupo, el de biofármacos, cabe destacar que los probióticos forman la mayoría de patentes encontradas frente a los prebióticos. Esto se debe a que todas las patentes de prebióticos son recientes y empezaron a publicarse en 2010. El interés por los mismos no ha sido relevante hasta el pasado año 2017 cuando han empezado a surgir en mayor cantidad, lo cual podría influir en la ausencia de efectos secundarios y contraindicaciones en la descripción de las patentes prebióticas. Hay que recordar que los probióticos son nutraceuticos, no medicamentos, por lo que su capacidad de producir alteraciones es en general es mucho menor. Aunque en nuevos estudios que se realicen a partir de ahora podrían empezar a aparecer contraindicaciones.

Sin embargo los probióticos sí que se han ido investigando a lo largo de estos años, describiendo no solo indicaciones y contraindicaciones generales sino también particularidades en cada uno de ellos como recomendar uno u otro en función del estado inmune del individuo, del tipo de diarrea que presente, etc. En casos leves y moderados y, especialmente en lactantes y niños pequeños, proporcionan una alternativa terapéutica segura y eficaz para el tratamiento de la diarrea evitando el uso de antibióticos y, por ende, problemas derivados de su uso además de frenar la aparición de resistencias. Mención especial merecen los trasplantes de heces, los cuales necesitan un estudio detallado e individualizado en cada paciente. Al igual que en el grupo discutido anteriormente, también son útiles para el tratamiento de la diarrea del viajero.

Dentro de las patentes enfocadas al tratamiento de la diarrea vírica encontramos que el número de patentes es pequeño y que, a excepción de una vacuna contra la familia de virus *Flaviviridae*, están pensadas para el manejo de la diarrea en infecciones víricas complicadas como el VIH o clínica muy grave. Algo prácticamente idéntico ocurre con las patentes desarrolladas para la diarrea en EII, donde encontramos pocas patentes.

En cambio, en cuanto al tratamiento de la diarrea del SII encontramos que se encuentra en un punto intermedio, publicándose una patente nueva cada año/dos años. Es llamativo cómo, debido a que no se conoce bien la fisiopatología del SII, se han investigado diversos mecanismos de acción para actuar sobre la enfermedad siendo el más empleado el opioide, buscando enlentecer el movimiento intestinal y aliviar no solo la diarrea sino la sintomatología dolorosa acompañante.

Por último está el grupo más grande de todas las patentes revisadas, el que hemos llamado miscelánea, en el que se engloban gran variedad de patentes. Se encuentran aquí por diferentes

motivos: un mecanismo de acción único frente a varios tipos de diarreas, está dirigidos contra la diarrea causada por situaciones clínicas concretas, engloban varios fármacos diferentes buscando actuar sobre diferentes etiologías de la diarrea o incluso hay alargamientos y modificaciones de patentes.

Un caso especial e importante es el trasplante fecal, indicado como último recurso en situaciones extremas que no encuentran solución mediante tratamientos menos agresivos, aunque no está exento de riesgos. Lo más reseñable de este grupo es que es que ejemplifica al total de patentes investigadas.

La diarrea es un síntoma, no una enfermedad, y por ello se puede buscar su tratamiento mediante diferentes mecanismos de acción en distintas situaciones clínicas. Por ende, el grupo de patentes que hemos investigado es muy heterogéneo y su aplicación variada, no solo por la situación individual del paciente sino también por las situaciones económicas, sociales y vivenciales de su entorno.

Hay dos grandes grupos de patentes que excluimos de nuestra investigación, las patentes veterinarias y las patentes de medicina tradicional china, que merecen ser comentados debido al interés que podrían tener en las nuevas patentes.

La medicina tradicional, según la definición de la OMS, es “todo el conjunto de conocimientos, aptitudes y prácticas basados en teorías, creencias y experiencias indígenas de las diferentes culturas, sean o no explicables, usados para el mantenimiento de la salud, así como para la prevención, el diagnóstico, la mejora o el tratamiento de enfermedades físicas o mentales” (41).

La medicina tradicional china, una de las más antiguas formas de medicina oriental, se basa en conceptos filosóficos y místicos como el “chi” o energía vital, que en equilibrio regula el cuerpo, y se puede ver afectada por fuerzas de reposo o sombra “yin” o activos “yang”. Cuando se rompe ese equilibrio se genera enfermedad. El tratamiento emplea además de la acupuntura diferentes recursos, uno de los más importantes y que se encuentra presente en todas las patentes de medicina tradicional china revisadas en esta investigación son los medicamentos herbarios.

La OMS define los medicamentos herbarios como “productos que contienen como principios activos partes de plantas u otros materiales vegetales y su empleo ha sido prolongado a lo largo de la historia”. Los medicamentos herbarios pueden ser establecidos como inocuos y eficaces por las autoridades locales (41).

Sin embargo, pese a que la OMS reconozca la actividad terapéutica de la medicina tradicional china y en su nueva estrategia busque favorecer la investigación sobre los diferentes principios activos y favorecer su uso (42), este tipo de medicina todavía no la podemos comprender bajo el prisma del método científico que en occidente aplicamos a la medicina.

Las patentes encontradas en nuestra investigación hacen referencia conceptos como el “chi”, mencionado previamente, los cuales no tienen una traducción exacta y han evitado que pudiésemos definir cuál era su mecanismo de acción. Aunque una medicina que se ha mostrado eficaz durante 4000 años podría producir tratamientos de la diarrea prometedores a medio y largo plazo una vez sea comprendida por nuestro prisma científico.

En cuanto a las patentes encontradas para su uso veterinario no existe un interés tan importante como con las relacionadas con la medicina tradicional, pero sí que podrían ser útiles en ciertas situaciones. A diferencia de en humanos, en animales la mayoría de resultados están enfocados a vacunas frente a determinados virus que, entre otra sintomatología, son causantes de diarrea. En el caso de que estos

virus mutasen y afectasen a seres humanos, como ha sido el caso de la gripe aviar, estas vacunas podrían ser modificadas para su aplicación en la población general.

También es llamativo como algunas patentes empleaban en animales tratamientos propios de la medicina tradicional pudiendo ser el caso que, además de eficaces, podrían ser útiles a la hora de reducir el número de resistencias antibióticas o, al menos, frenar su aparición, aunque necesita ser investigado en mayor profundidad.

Por último e independientemente de los resultados, es clave señalar que ProQuest ha sido la mejor base de datos porque refleja aproximadamente el 10% de las patentes registradas en la OEP. Esto se debe ya que, a diferencia de otras bases de datos, ProQuest almacena las publicaciones de diferentes revistas de impacto que hacen referencia a desarrollo, actualización y lanzamiento de nuevas patentes.

6. CONCLUSIONES

- Desde el año 2000, la investigación en tratamientos para la diarrea se ha centrado especialmente en el tratamiento de infecciones causantes de la misma y en el desarrollo de biofármacos y nutraceuticos.
- Los bióticos, especialmente los probióticos, son un tratamiento cuya importancia y relevancia ha aumentado a lo largo de los últimos 10 años.
- Debido al aumento en la incidencia de la infección por *C. difficile*, un gran número de patentes se han dirigido a enfrentar esta etiología.
- Las patentes sacadas de la medicina tradicional y del campo veterinario podrían tener aplicaciones de cara a desarrollar nuevos tratamientos.
- Las patentes de la medicina tradicional china, para ser entendidas, precisan de que se realicen investigaciones para crear una terminología donde los significados sean equivalentes o traducibles a la medicina occidental.
- La diarrea es un síntoma, no una enfermedad, por lo que las nuevas patentes emplean diferentes mecanismos de acción en diferentes situaciones clínicas como SII, EII, infecciones víricas (desde autolimitadas hasta VIH), cáncer, trasplantes, etc.
- ProQuest es la mejor base de datos en cuanto a la investigación de patentes se refiere.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedades diarreicas. Nota descriptiva. Mayo 2017. 2017; Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/es/>. Accessed 02/08, 2018.
- (2) Acuña R. Diarrea Aguda. Acute Diarrhea. REV MED CLIN CONDES 2015;26(5):676.
- (3) González Corona EA. Diarrea aguda, prolongada y persistente en niños y su diferencia de la diarrea crónica. Acute, prolonged and persistent diarrhea in children and its difference with chronic diarrhea. MEDISAN 2017 Sept. 2017;21(9).
- (4) Fernández Bañares F, Esteve Comas M. Diarrea crónica. Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2nd ed.: Jarpyo Editores; 2012. p. 125.
- (5) Santolaria S, Guirao R, Belloc B. Diarrea aguda de naturaleza infecciosa. Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2nd ed.: Jarpyo Editores; 2012. p. 593.
- (6) Infante Pina D, Peña Quintana L, Sierra Salinas C. Intolerancia a la lactosa. Acta Pediatr Esp 2015;73(10):249.
- (7) Román Riechmann E, Barrio Torres J, López Rodríguez MJ. Diarrea aguda. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHP-AEP. 2nd ed.: Ergón S.A.; 2010. p. 11.
- (8) Bujanda Fernández de Piérola, L., Barrio Andrés J. Diarrea aguda. In: Ponce García J, editor. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Asociación Española de Gastroenterología. 3rd ed. Travesera de Gracia, 17-21. 08021 Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2011. p. 201.
- (9) Pawlowski SW, Warren CA, Guerrant R. Diagnosis and Treatment of Acute or Persistent Diarrhea. Gastroenterology 2009 May 2009;136(6):1874.
- (10) Iijima Y, Tanaka S, Miki K, Kanamori S, Toyokawa M, Asari S. Evaluation of colony-based examinations of diarrheagenic Escherichia coli in stool specimens: low probability of detection because of low concentrations, particularly during the early stage of gastroenteritis. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2007 July 2007;58(3):303.
- (11) Esteve Comas M, Monfort Miquel D. Diarrea crónica y malabsorción intestinal. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3rd ed. Travesera de Gracia, 17-21. 08021 Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2011. p. 223.
- (12) Fernández-Bañares F, Accarino A, Balboa A, Domènech E, Esteve M, García-Planella E, et al. Chronic diarrhoea: Definition, classification and diagnosis. Gastroenterologia y Hepatologia 2016 1 October 2016;39(8):535.
- (13) Vivas Alegre S, Santolaria Piedrafita S. Enfermedad celíaca. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES GASTROENTEROLÓGICAS. 3rd ed. Travesera de Gracia, 17-21. 08021 Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2011. p. 265.
- (14) Domènech Morral E, Casellas Jordá F. Colitis ulcerosa. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES GASTROENTEROLÓGICAS. 3rd ed. Travesera de Gracia, 17-21. 08021 Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2011. p. 279.
- (15) Nos Mateu P, Clofent Vilaplana J. Enfermedad de Crohn. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3rd ed. Travesera de Gracia, 17-21. 08021 Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2011. p. 293.

- (16) Andreu García M, Ferrández Arenas A. Pólipos colorrectales y poliposis intestinal. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES GASTROENTEROLÓGICAS. 3rd ed. Travesera de Gracia, 17-21. 08021 Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2011. p. 345.
- (17) Bessa Caserras X, Jover Martínez R. Cáncer colorrectal. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES GASTROENTEROLÓGICAS. 3rd ed. Travesera de Gracia, 17-21. 08021 Barcelona: Elsevier España S.L.; 2011. p. 359.
- (18) Intarakha S, Sritipsukh P. Effectiveness of packed rice-oral rehydration solution among children with acute watery diarrhea. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2010;93(SUPPL 7):21.
- (19) Gregorio GV, Gonzales MLM, Dans LF, Martínez EG. Polymer-based oral rehydration solution for treating acute watery diarrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 13 December 2016;2016(12).
- (20) Ramakrishna BS, Subramanian V, Mohan V, Sabastian BK, Young GP, Farthing MJ, et al. A randomized controlled trial of glucose versus amylase resistant starch hypo-osmolar oral rehydration solution for adult acute dehydrating diarrhea. *PLoS ONE* 2008 13 February 2008;3(2).
- (21) Gutiérrez C, Villa S, Mota FR, Calva JJ. Does an L-glutamine-containing, glucose-free, oral rehydration solution reduce stool output and time to rehydrate in children with acute diarrhoea? A double-blind randomized clinical trial. *Journal of Health, Population and Nutrition* 2007 September 2007;25(3):278.
- (22) Czerwionka-Szaflarska M, Murawska S, Swincow G. Evaluation of influence of oral treatment with probiotic and/or oral rehydration solution on course of acute diarrhoea in children. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2009;4(3):166.
- (23) Bhandari N, Mazumder S, Taneja S, Dube B, Argarwal RC, Mahalanabis D, et al. Effectiveness of zinc supplementation plus oral rehydration salts compared with oral rehydration salts alone as a treatment for acute diarrhea in a primary care setting: A cluster randomized trial. *Pediatrics* 2008;121(5):1279.
- (24) Gebremedhin S, Mamo G, Gezahign H, Kung'U J, Adish A. The effectiveness bundling of zinc with Oral Rehydration Salts (ORS) for improving adherence to acute watery diarrhea treatment in Ethiopia: Cluster randomised controlled trial. *BMC Public Health* 2016 31 May 2016;16(1).
- (25) Passariello A, Terrin G, De Marco G, Cecere G, Ruotolo S, Marino A, et al. Efficacy of a new hypotonic oral rehydration solution containing zinc and prebiotics in the treatment of childhood acute diarrhea: A randomized controlled trial. *Journal of Pediatrics* 2011 February 2011;158(2):288.
- (26) Zavaleta N, Figueroa D, Rivera J, Sánchez J, Alfaro S, Lönnnerdal B. Efficacy of rice-based oral rehydration solution containing recombinant human lactoferrin and lysozyme in Peruvian children with acute diarrhea. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2007 February 2007;44(2):258.
- (27) Chouraqui J-, Michard-Lenoir A-. Feeding infants and young children with acute diarrhea. *Archives de Pédiatrie* 2007 October 2007;14:176.
- (28) Lääveri T, Sterne J, Rombo L, Kantele A. Systematic review of loperamide: No proof of antibiotics being superior to loperamide in treatment of mild/moderate travellers' diarrhoea. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2016 July 2016;14(4):299.
- (29) Li S-T, Grossman DC, Cummings P. Loperamide therapy for acute diarrhea in children: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine* 2007 March 2007;4(3):495.

- (30) Gutiérrez-Castrellón P, Ortiz-Hernández AA, Llamosas-Gallardo B, Acosta-Bastidas MA, Jiménez-Gutiérrez C, Díaz-García L, et al. Efficacy of racecadotril vs. smectite probiotics or zinc as an integral part of treatment of acute diarrhea in children under five years: A meta-analysis of multiple treatments. *Gaceta Medica de Mexico* 2015 1 May 2015;151(3):329.
- (31) Asociación Española de Pediatría . Calendario de vacunaciones AEP 2018. 2018; Available at: <http://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-aep-2018>. Accessed 03/05, 2018.
- (32) Organización Mundial de la Salud (OMS). International travel and health: vaccines. 2018; Available at: <http://www.who.int/ith/vaccines/en/#>. Accessed 03/13, 2018.
- (33) Trojánek M, Marešová V, Stejskal F. Travel-associated health risks in children: Vaccination, antimalarial prophylaxis, traveller's diarrhoea, other infectious risks. *Pediatric pro Praxi* 2015;16(5):320.
- (34) Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, DuPont HL, Hamer DH, Kozarsky P, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *Journal of Travel Medicine* 2017 1 April 2017;24(Suppl 1):S63.
- (35) Frago Arbelo T. Diarrea funcional como causa de diarrea crónica. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2010 oct.-dic. 2010;26(4).
- (36) Pijnacker R, Mughini-Gras L, Heusinkveld M, Roelfsema J, van Pelt W, Kortbeek T. Different risk factors for infection with *Giardia lamblia* assemblages A and B in children attending day-care centres. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2016 1 December 2016;35(12):2005.
- (37) Ramos Boluda E, Sarriá Osés J, Acuña Quirós MD, Álvarez Coca J. Diarrea crónica. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHPN-AEP*. 2nd ed.: Ergón S.A.; 2010. p. 21.
- (38) Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food; April 30 and May 1; London Ontario, Canada; 2002.
- (39) Doron S, Snyderman DR. Risk and Safety of Probiotics. *Clin Infect Dis* 2015 2015 May 15;60(Suppl 2):S129-S134.
- (40) Asensio A, Monge D. Epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* en España. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2012 June–July 2012;30(6):333-337.
- (41) Zhang X. **Medicina tradicional: definiciones**. 2018; Available at: http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es/. Accessed 04/23, 2018.
- (42) OMS. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. 2013; Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js21201es/>. Accessed 04/23, 2018.

8. ANEXOS

8.1. Resultados de búsqueda de Scopus

- (1) Hu Y, Bai Y, Hua Z, Yang J, Yang H, Chen W, et al. Effect of Chinese patent medicine Si-Mo-Tang oral liquid for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2017;12(2).
- (2) Mahapatra DK, Asati V, Bharti SK. MEK inhibitors in oncology: a patent review (2015-Present). *Expert Opin Ther Pat* 2017;27(8):887-906.
- (3) Hwang H-, Yoon KL, Sohn IS. Transient severe left ventricular dysfunction following percutaneous patent ductus arteriosus closure in an adult with bicuspid aortic valve: A case report. *Exp Ther Med* 2016;11(3):969-972.
- (4) Biswal S. Crofelemer: In hiv associated diarrhea and secretory diarrhea – a patent perspective. *Recent Pat Anti-Infect Drug Discov* 2015;9(2):136-143.
- (5) Sharma PC, Piplani M, Rajak H. An insight into patents of fluoroquinolone derivatives. *Lett Drug Des Discov* 2015;12(10):844-855.
- (6) Xiong X-, Wang Z, Wang J. Innovative strategy in treating angina pectoris with Chinese patent medicines by promoting blood circulation and removing blood stasis: Experience from combination therapy in chinese medicine. *Curr Vasc Pharmacol* 2015;13(4):540-553.
- (7) Gupta H, Babu RJ. Transdermal delivery: Product and patent update. *Recent Pat Drug Deliv Formulation* 2013;7(3):184-205.
- (8) Lo Vecchio A, Della Ventura B, Nicastro E. Clostridium difficile antibodies: A patent evaluation (WO2013028810). *Expert Opin Ther Pat* 2013;23(12):1635-1640.
- (9) Pandey R, Kumar N, Yadav M, Nagpal R, Jain S, Yadav H. Anti-diabetic compounds and their patent information: An update. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2013;7(1):35-48.
- (10) Petrelli R, Vita P, Torquati I, Felczak K, Wilson DJ, Franchetti P, et al. Novel inhibitors of inosine monophosphate dehydrogenase in patent literature of the last decade. *Recent Pat Anti-Cancer Drug Discov* 2013;8(2):103-125.
- (11) Soliman GS, Saleib B, Scholand SJ. A surview of recent patents on anti-infective therapy for Clostridium difficile. *Recent Pat Anti-Infect Drug Discov* 2013;8(2):139-149.
- (12) Wang Y, Wang P, Ma H, Zhu W. Developments around the bioactive diketopiperazines: A patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2013;23(11):1415-1433.
- (13) Zhao J, Zha Q, Jiang M, Cao H, Lu A. Expert consensus on the treatment of rheumatoid arthritis with chinese patent medicines. *J Altern Complement Med* 2013;19(2):111-118.
- (14) Cantisani C, Lazic T, Richetta AG, Clerico R, Mattozzi C, Calvieri S. Imiquimod 5% cream use in dermatology, side effects and recent patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2012;6(1):65-69.
- (15) Cheepsattayakorn A, Cheepsattayakorn R. Novel compounds and drugs and recent patents in treating multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Recent Pat Anti-Infect Drug Discov* 2012;7(2):141- 156.
- (16) González M, Cerecetto H. Quinoxaline derivatives: A patent review (2006 present). *Expert Opin Ther Pat* 2012;22(11):1289-1302.
- (17) Hinske LCG, Weis F, Heyn J, Hinske P, Beiras-Fernandez A. The role of micafungin and anidulafungin in the treatment of systemic fungal infections: Applications and patents for two novel echinocandins. *Recent Pat Anti- Infect Drug Discov* 2012;7(1):1-7.
- (18) Marzaro G, Guiotto A, Chilin A. Quinazoline derivatives as potential anticancer agents: A patent review (2007 -2010).

Expert Opin Ther Pat 2012;22(3):223-252.

- (19) Pohanka M. Acetylcholinesterase inhibitors: A patent review (2008 present). *Expert Opin Ther Pat* 2012;22(8):871-886.
- (20) Cheung CHA, Coumar MS, Chang J-, Hsieh H-. Aurora kinase inhibitor patents and agents in clinical testing: An update (2009 - 10). *Expert Opin Ther Pat* 2011;21(6):857-884.
- (21) Dionisio D. A balanced trade context for HIV patent pool. *Transl Biomed* 2011;2(3).
- (22) Zhan T, Wei X, Chen Z-, Wang D-, Dai X-. A systematic review of RCTs and quasi-RCTs on traditional Chinese patent medicines for treatment of chronic hepatitis B. *J Trad Chin Med* 2011;31(4):288-296.
- (23) Lakota K, Mrak-Poljsak K, Rozman B, Sodin-Semrl S. Serum amyloid a and its potential physiological/pathological functions - an overview of patents. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2010;4(2):89-99.
- (24) Li X, Wu J-. Recent developments in patent anti-cancer agents targeting the matrix metalloproteinases (MMPs). *Recent Pat Anti-Cancer Drug Discov* 2010;5(2):109-141.
- (25) Maurya SK, Pathak K, Bali V. Therapeutic potential of mucoadhesive drug delivery systems - an updated patent review. *Recent Pat Drug Deliv Formulation* 2010;4(3):256-265.
- (26) Balbani APS, Silva DHS, Montovani JC. Patents of drugs extracted from Brazilian medicinal plants. *Expert Opin Ther Pat* 2009;19(4):461-473.
- (27) Wang M. Chinese herbal patent medicines for irritable bowel syndrome. *J Chin Med* 2008(88):43-44.
- (28) Ebenezar KK, Smith FG. Prostaglandins in the patent literature. *Expert Opin Ther Pat* 2007;17(9):1131-1145.
- (29) Velissariou IM. Linezolid in children: Recent patents and advances. *Recent Pat Anti-Infect Drug Discov* 2007;2(1):73-77.
- (30) Wu B, Liu M, Liu H, Li W, Tan S, Zhang S, et al. Meta-analysis of traditional Chinese patent medicine for ischemic stroke. *Stroke* 2007;38(6):1973-1979.
- (31) Beyer U, Hofheinz R-. Novel conjugation and combination strategies of mitomycin C with special focus on the current patent literature. *Expert Opin Ther Pat* 2005;15(9):1157-1168.
- (32) Slater S. Patent ductus arteriosus in a 9-day-old Grant's zebra. *Can Vet J* 2005;46(7):647-648.

8.2 Resultados de búsqueda de ScienceDirect

- ① Buchholz P. Renal Vitamins. *Journal of Renal Nutrition* 2006 April 2006;16(2):e1-e6.
- ② Cooke J. Practical aspects of herbal supplement use in chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition* 2004 January 2004;14(1):e1-e4.

8.3 Resultados de búsqueda de ProQuest

- (1)** WIPO PUBLISHES PATENT OF GUANGZHOU VETERINARY BIOTECHNOLOGY FOR "HRM DETECTION PRIMER, KIT AND METHOD FOR QUICKLY IDENTIFYING CLASSICAL STRAIN AND VARIANT STRAIN OF PORCINE EPIDEMIC DIARRHEA VIRUS" (CHINESE INVENTOR). US Fed News Service, Including US State News 2018 Apr 9, 2018:n/a.
- (2)** Patent Application; "Compositions for Use in Improving Stool Consistency Or Frequency in Infants Or Young Children" in Patent Application Approval Process (USPTO 20180078572). Managed Care Weekly Digest 2018 Apr 9, 2018:59.
- (3)** Patent Application; Researchers Submit Patent Application, "Compositions for Use in Improving Stool Consistency Or Frequency in Infants Or Young Children", for Approval (USPTO 20180078573). Managed Care Weekly Digest 2018 Apr 9, 2018:82.
- (4)** Liu Kuanming Submits Patent Application for Formula for Treating Vomiting and Diarrhea Due to Drinking Cold Drink in Summers. Global IP News. Healthcare Patent News 2018 Apr 2, 2018.
- (5)** State Intellectual Property Office of China Releases Lu Mingfang's Patent Application for Traditional Chinese Medicine for Treating Infantile Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Apr 2, 2018.
- (6)** State Intellectual Property Office of China Receives Taijiang Daying Poultry Ecological Breeding Farmers' Specialized Coop's Patent Application for Chinese Herbal Preparation for Preventing and Treating Epidemic Diarrhea of Laying Hens. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Apr 2, 2018.
- (7)** Lanzhou Inst Animal Science & Veterinary Pharmaceuticals CAAS Applies for Patent on Traditional Chinese Medicine Composition for Treating Escherichia Coli-Induced Diarrhea of Pigs and Preparation Method of Traditional Chinese Medicine Composition. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Apr 2, 2018.
- (8)** State Intellectual Property Office of China Publishes Henan Super Asia Medical Equipment's Patent Application for Medicine Patch for Treating Diarrhea and Preparation Method Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Apr 2, 2018.
- (9)** The Spirit Jinyu Biological Pharmaceutical Submits Chinese Patent Application for Real-Time Fluorogenic Quantitative PCR Detection Kit for Bovine Viral Diarrhea-Diarrhoea Virus and Special Primer and Probe Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Mar 26, 2018.
- (10)** Patent Application; Researchers Submit Patent Application, "Methods for Treating Cryptosporidiosis Using Triazolopyridazines", for Approval (USPTO 20180064711). AIDS Weekly 2018 Mar 26, 2018:214.
- (11)** Liveleaf Inc.; Patent Issued for Methods of Treating a Treatment-Resistant Gastrointestinal Spasm (USPTO 9907818). Health & Medicine Week 2018 Mar 23, 2018:907.
- (12)** Altera International Ltd.; Patent Issued for Compositions and Methods for Reducing the Incidence of Equine Digestive Disorders (USPTO 9907840). Journal of Engineering 2018 Mar 19, 2018:3306.
- (13)** State Intellectual Property Office of China Receives Beijing Kawin Tech Share-Holding's Patent Application for an Interferon Oral Preparation Treating Viral Diarrhea. Global IP News. Medical Patent News 2018 Mar 13, 2018.
- (14)** Shandong Green Kangbao Pharmaceutical Files Chinese Patent Application for Traditional Chinese Medicine Navel Plaster for Infantile Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Mar 13, 2018.
- (15)** Iowa State University Research Foundation Inc and Zoetis Services Submit United States Patent Application for Porcine Epidemic Diarrhea Virus Strains and Immunogenic Compositions Therefrom. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Mar 9, 2018.
- (16)** University-Industry Cooperation Group of Kyung Hee University; Patent Issued for Pharmaceutical Composition Having Preventative Or Treatment Effect on Inflammatory Bowel Diseases (USPTO 9895421). Health & Medicine Week 2018 Mar 9, 2018:851.

(17) WIPO PUBLISHES PATENT OF KEIO UNIVERSITY FOR "2D ORGANOID FOR INFECTION AND CULTURE OF HUMAN DIARRHEA VIRUS AND USE OF SAID 2D ORGANOID" (JAPANESE INVENTORS). US Fed News Service, Including US State News 2018 Mar 4, 2018:n/a.

(18) Patent Application; "Compositions for Use in the Prevention Or Treatment of Gastrointestinal Infections/Inflammations in Infants Or Young Children" in Patent Application Approval Process (USPTO 20180036323). Food Weekly News 2018 Mar 1, 2018:7033.

(19) Boehringer Ingelheim Vetmedica Applies for Patent on Porcine Epidemic Diarrhea Virus Vaccine. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Feb 27, 2018.

(20) Redhill Biopharma Files Korean Patent Application for Ondansetron Extended Release Solid Dosage Forms for Treating Either Nausea Vomiting or Diarrhea Symptoms. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Feb 27, 2018.

(21) WIPO PUBLISHES PATENT OF NIPPON INSTITUTE FOR BIOLOGICAL SCIENCE AND NISSEIKEN FOR "PORCINE EPIDEMIC DIARRHEA PREVENTATIVE OR THERAPEUTIC METHOD, VACCINE AND VACCINE KIT" (JAPANESE INVENTORS). US Fed News Service, Including US State News 2018 Feb 24, 2018:n/a.

(22) Infinitus; Patent Application Titled "Composition and Use Thereof in Manufacture of Product for Improving Intestinal Function" Published Online (USPTO 20180021399). Obesity, Fitness & Wellness Week 2018 Feb 17, 2018:462.

(23) WIPO PUBLISHES PATENT OF NESTEC FOR "NUTRITIONAL COMPOSITIONS WITH 2FL AND LNNT FOR USE IN PREVENTING AND/OR TREATING NON-ROTAVIRUS DIARRHEA BY ACTING ON THE GUT MICROBIOTA DYSBIOSIS" (SWISS INVENTORS). US Fed News Service, Including US State News 2018 Feb 13, 2018:n/a.

(24) WIPO PUBLISHES PATENT OF NESTEC FOR "NUTRITIONAL COMPOSITIONS AND INFANT FORMULAS COMPRISING A MIX OF OLIGOSACCHARIDES AND OPTIONALLY BIFIDOBACTERIUM LACTIS FOR PREVENTING, TREATING OR REDUCING THE SEVERITY OF NON-ROTAVIRUS-ASSOCIATED DIARRHOEA" (SWISS INVENTORS). US Fed News Service, Including US State News 2018 Feb 12, 2018:n/a.

(25) Crestovo Holdings Applies for Patent on Compositions for Fecal Floral Transplantation and Methods for Making and Using Them and Devices for Delivering Them. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Feb 9, 2018.

(26) State Intellectual Property Office of China Receives Zhu Yushui's Patent Application for Traditional Chinese Medicine Oral Preparation for Treating Infantile Diarrhea and Preparation Method Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Feb 7, 2018.

(27) State Intellectual Property Office of China Releases Huang Qin's Patent Application for Drug for Treating Infantile Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Feb 7, 2018.

(28) Nanjing Zelang Biological Science & Technology Submits Chinese Patent Application for Yang Raising and Diarrhea Checking Medicine. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Feb 5, 2018.

(29) Zhang Zhijie Submits Patent Application for Traditional Chinese Medicine Composition for Treating Acute Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Feb 5, 2018.

(30) Zhang Zhijie Seeks Patent for Traditional Chinese Medicinal Composition for Treating Chronic Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Feb 5, 2018.

(31) State Intellectual Property Office of China Releases Nanjing Zelang Biological Science & Technology's Patent Application for Spleen Warming and Diarrhea Checking Pills. Global IP News. Medical Patent News 2018 Feb 5, 2018.

(32) Prevtex Microbia Inc.; Patent Application Titled "Non-Pathogenic F18 E. Coli Strain and Use Thereof" Published Online (USPTO 20180008651). Food Weekly News 2018 Feb 1, 2018:397.

(33) European Patent Office Publishes Maregade RX's Patent Application for Product and Method for Treating Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 24, 2018.

- (34) State Intellectual Property Office of China Publishes Shenyang Vica Husbandry Tech's Patent Application for Taro Preparation for Health Protection and Diarrhea Prevention and Treatment of Piglets. Global IP News. Healthcare Patent News 2018 Jan 21, 2018.
- (35) Anhui Golden Sun Biopharmaceuticals Applies for Patent on Formula of Traditional Chinese Medicine for Treating Diarrhea of Dogs. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 21, 2018.
- (36) Ren Jinzong Submits Patent Application for Traditional Chinese Medicine Composition for Treating Kidney-Yang Deficiency Type Diarrhea Associated with Menstruation. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 21, 2018.
- (37) State Intellectual Property Office of China Receives Xiao Lifang's Patent Application for Traditional Chinese Medicine Composition for Treating Infantile Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 21, 2018.
- (38) State Intellectual Property Office of China Releases Sichuan Jintang Haina Biological Medicine Tech Inst's Patent Application for Decoction Medicine for Treating Spleen Insufficiency Diarrhea and Preparation Method Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 21, 2018.
- (39) Taicang Zhanggenmu Biotechnology Files Chinese Patent Application for Traditional Chinese Medicine Granules with Effects of Checking Diarrhea and Invigorating Stomach. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 21, 2018.
- (40) State Intellectual Property Office of China Receives Kou Caiqin's Patent Application for Pills for Treating Long- Term Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 21, 2018.
- (41) Nanjing Zhengkuan Pharmaceutical Technology Submits Chinese Patent Application for Pediatric Diarrhea Patch and Preparation Method and Application Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 19, 2018.
- (42) Yangzhong Mule Pharmaceutical Submits Patent Application for Oral Liquid for Treating Mink Diarrhea Disease. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 19, 2018.
- (43) State Intellectual Property Office of China Publishes Kou Caiqin's Patent Application for Pills for Treating Summer Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 19, 2018.
- (44) State Intellectual Property Office of China Receives Liu Kuanming's Patent Application for Formula for Treating Vomissement and Diarrhoea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 19, 2018.
- (45) Intervet Inc.; Patent Issued for Swine Virus Vaccines That Are Liquid Stable (USPTO 9855336). Food Weekly News 2018 Jan 18, 2018:296.
- (46) Shanghai Zhao Xiang Biological Technology Co. Ltd.; Patent Issued for Portulaca Oleracea L. Extract Feed Additive and Preparation Method (USPTO 9855306). Physician Law Weekly 2018 Jan 17, 2018:923.
- (47) University of California; Researchers Submit Patent Application, "Reduction of Milk Glycans and Their Degradation Products in the Neonate Gut", for Approval (USPTO 20170368111). Journal of Engineering 2018 Jan 15, 2018:7285.
- (48) KamTek Inc.; Patent Issued for Synergistic Clofazimine/Metronidazole Combination for Treating Clostridium Difficile (USPTO 9849130). Obesity, Fitness & Wellness Week 2018 Jan 13, 2018:1111.
- (49) Johns Hopkins University; Patent Issued for Compositions Which Regulate the Epithelial Brush Border Na.Sup.+H.Sup.+ Exchanger NHE3 and Their Methods of Use in Gastrointestinal Disease (USPTO 9850292). Health & Medicine Week 2018 Jan 12, 2018:10725.
- (50) Kansas State University Research Foundation Submits Patent Application for Vaccines for Porcine Epidemic Diarrhea Virus Infections. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 11, 2018.
- (51) Mcpharma Biotech Awarded Patent for Treatment of Diarrhea and Post-Weaning Diarrhea with Resistant Potato Starch. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 10, 2018.
- (52) Weng Minfen Applies for Patent on Traditional Chinese Medicine for Treating Menstrual Diarrhea with Syndrome of Liver

Qi Depression and Spleen Deficiency. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 8, 2018.

(53) Jiangsu Xiuyu Biological Medicine Technology Submits Chinese Patent Application for Umbilicus Dressing Traditional Chinese Medicine Composition for Treating Infantile Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 8, 2018.

(54) State Intellectual Property Office of China Publishes Li Yixiang's Patent Application for Traditional Chinese Medicine Preparation for Treating Infantile Diarrhea and Preparation Method of Traditional Chinese Medicine Preparation for Treating Infantile Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 8, 2018.

(55) Nanjing Zelang Biological Science & Technology Submits Patent Application for Dampness Eliminating and Diarrhea Checking Chinese Medicinal Composition. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 8, 2018.

(56) State Intellectual Property Office of China Receives Zhaoyuan Maternal and Child Care Service Centre's Patent Application for Traditional Chinese Medicine Composition for Treating Infantile Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 8, 2018.

(57) Weng Minfen Submits Chinese Patent Application for Traditional Chinese Medicine for Treating Menstrual Diarrhea with Syndrome of Kidney-Yang Deficiency. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 8, 2018.

(58) U.S. Patents Awarded to Inventors in Iowa (Jan. 6). Targeted News Service 2018 Jan 6, 2018:n/a.

(59) Alderbio Holdings Assigned Patent for Use of Anti-CGRP Antibodies. Targeted News Service 2018 Jan 6, 2018:n/a.

(60) US Patent Issued to ALDERBIO HOLDINGS on Jan. 2 for "Use of anti-CGRP antibodies and antibody fragments to treat diarrhea in subjects with diseases or treatments that result in elevated CGRP levels" (Iowa, Washington Inventors). US Fed News Service, Including US State News 2018 Jan 4, 2018:n/a.

(61) Patents; Patent Application Titled "Chemical Mitigants in Animal Feed and Feed Ingredients" Published Online (USPTO 20170354167). Food Weekly News 2018 Jan 4, 2018:104.

(62) U.S. Patent and Trademark Office Awards Patent for Use of Anti-CGRP Antibodies and Antibody Fragments to Treat Diarrhea in Subjects with Diseases or Treatments That Result in Elevated CGRP Levels. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2018 Jan 3, 2018.

(63) Heart Disorders and Diseases - Cardiac Arrhythmias; Patent Issued for Microporous Zirconium Silicate for the Treatment of Hyperkalemia (USPTO 9844567). Journal of Engineering 2018 Jan 1, 2018:1691.

(64) Gram-Positive Bacteria - Clostridium perfringens; Patent Issued for Antibiotic Sensitive Bacillus Strains Having Antimicrobial Effect against E. Coli and Clostridium Perfringens and Having High Sporulation Capacity (USPTO 9844573). Journal of Engineering 2018 Jan 1, 2018:1307.

(65) Gao J, Yang X, Yin W, Li M. Gallnuts: A Potential Treasure in Anticancer Drug Discovery. Evidence - Based Complementary and Alternative Medicine 2018;2018.

(66) Biotechnology; Puma Biotechnology Announces Positive Outcome of European Opposition Proceedings. Women's Health Law Weekly 2017 Dec 31, 2017:110.

(67) Dosage Forms; Researchers Submit Patent Application, "Treatment of Attention Deficit Disorders and Associated Symptoms", for Approval (USPTO 20170348417). Chemicals & Chemistry 2017 Dec 29, 2017:4307.

(68) AzurRx BioPharma Announces Publication of U.S. Patent Application for AZX1101. News Bites US - NASDAQ 2017 Dec 21, 2017:n/a.

(69) Electrolytes; Researchers Submit Patent Application, "Oral Rehydration Composition and Methods Thereof", for Approval (USPTO 20170339997). Food Weekly News 2017 Dec 21, 2017:385.

- (70)** Press Release: AzurRx BioPharma Announces Publication of U.S. Patent Application for AZX1101. Dow Jones Institutional News 2017 Dec 20, 2017.
- (71)** AzurRx BioPharma Announces Publication of U.S. Patent Application for AZX1101. NASDAQ OMX's News Release Distribution Channel 2017 Dec 20, 2017:n/a.
- (72)** Press Release: Puma Biotechnology Announces Positive Outcome of European Opposition Proceedings. Dow Jones Institutional News 2017 Dec 11, 2017.
- (73)** Harbin Tianyi Ecological Agriculture Product Seeks Patent for Hydrocotyle Pseudoconferta Herb Child Sweet Soup Balls Capable of Relieving Diarrhea and Preparation Method Thereof. Global IP News. Healthcare Patent News 2017 Dec 3, 2017.
- (74)** Patents; "Travel Packaging for Medications" in Patent Application Approval Process (USPTO 20170319434). Politics & Government Week 2017 Nov 30, 2017:2875.
- (75)** Chengdu Baiyu Pharmaceutical Co. Ltd.; Patent Application Titled "Pharmaceutical Composition Containing Ginkgolide B and Adp Receptor Antagonist, Preparation Method Thereof and Use Thereof" Published Online (USPTO 20170312248). Health & Medicine Week 2017 Nov 24, 2017:426.
- (76)** Intervet Inc.; Patent Application Titled "Vaccine for Use in Protecting a Pig against Porcine Endemic Diarrhea Virus" Published Online (USPTO 20170304431). Politics & Government Week 2017 Nov 16, 2017:6685.
- (77)** WIPO PUBLISHES PATENT OF GLYCOM FOR "COMPOSITION COMPRISING HMOS FOR THE TREATMENT OF NON-INFECTIOUS DIARRHOEA" (SWEDISH, SWISS, DANISH INVENTORS). US Fed News Service, Including US State News 2017 Nov 13, 2017:n/a.
- (78)** Johnson & Johnson Consumer Inc.; Patent Issued for Racecadotril Compositions (USPTO 9801819). Journal of Engineering 2017 Nov 13, 2017:6499.
- (79)** Patents; Patent Application Titled "Opioid Receptor Modulator Dosage Formulations" Published Online (USPTO 20170304268). Mental Health Weekly Digest 2017 Nov 13, 2017:477.
- (80)** Intervet Inc.; Patent Application Titled "Vaccine for Use in Protecting Offspring of a Sow against Porcine Endemic Diarrhea Virus" Published Online (USPTO 20170296648). Politics & Government Week 2017 Nov 9, 2017:6465.
- (81)** The Lauridsen Group, Inc.; Patent Application Titled "Methods and Compositions for Treating Clostridium Difficile Associated Disease" Published Online (USPTO 20170281598). Chemicals & Chemistry 2017 Oct 27, 2017:4315.
- (82)** Nestec S.A.; Patent Issued for Composition for Use in the Promotion of Magnesium Absorption And/Or Magnesium Retention (USPTO 9781947). Journal of Engineering 2017 Oct 23, 2017:545.
- (83)** Intervet Inc and Universiteit Utrecht Holding Submit Patent Application for Vaccine for Use in Protecting Offspring of a Sow Against Porcine Endemic Diarrhea Virus. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Oct 22, 2017.
- (84)** VELOXIS PHARMACEUTICALS A/S; Patent Issued for Regimen for Suppressing Organ Rejection (USPTO 9775834). Biotech Week 2017 Oct 18, 2017:856.
- (85)** PREVTEC MICROBIA INC.; Patent Issued for Non-Pathogenic F18 E. Coli Strain and Use (USPTO 9775867). Journal of Engineering 2017 Oct 16, 2017:253.
- (86)** Lim Young Ki Submits Korean Patent Application for Baek San Songaji Seolsayag Baehap Gisul. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Oct 15, 2017.
- (87)** State Intellectual Property Office of China Releases Mao Qingyun's Patent Application for Traditional Chinese Medicine Decoction with Pesticidal and Antidysenteric Effects. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Oct 13, 2017.
- (88)** Global Nutritech Biotechnology Llc; Patent Application Titled "Thermo-Modified Nutshells and Methods of Treating Diarrhea, Adsorbing Toxins, Promoting Growth and Improving the Overall Health" Published Online (USPTO 20170258863).

Biotech Week 2017 Oct 4, 2017:992.

(89) Bai Ta Files Chinese Patent Application for Combined Medicine for Treating Pig Diarrheal Diseases. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Oct 2, 2017.

(90) Korean Intellectual Property Office Releases Maregade RX's Patent Application for Product and Method for Treating Diarrhea. Global IP News. Medical Patent News 2017 Sep 26, 2017.

(91) Patents; Researchers Submit Patent Application, "Biomimetic Polymers for the Prevention and Treatment of Viral Diseases", for Approval (USPTO 20170253647). AIDS Weekly 2017 Sep 25, 2017:183.

(92) U.S. Patent and Trademark Office Receives Universiteit Utrecht Holding's Patent Application for Mutant Porcine Epizootic Diarrhea Virus for Use in a Vaccine. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Sep 24, 2017.

(93) U.S. Patent and Trademark Office Receives Luquet Francois-Marie's Patent Application for Lactic Bacteria and Their Use in the Prevention of Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Sep 24, 2017.

(94) WIPO PUBLISHES PATENT OF KANSAS STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION FOR "ADHESIN TIP MULTIEPITOPE FUSION ANTIGEN PLATFORM AND VACCINES AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF ENTEROTOXIGENIC DIARRHEA" (AMERICAN INVENTOR). US Fed News Service, Including US State News 2017 Sep 24, 2017:n/a.

(95) Johnpro Biotech Inc.; "Methods and Formulation for Improving Oral Availability of Cpt-11 While Reducing Cpt- 11 Induced Gastrointestinal Toxicity in Cancer Therapy" in Patent Application Approval Process (USPTO 20170246190). Oncology Business Week 2017 Sep 24, 2017:924.

(96) Ipsen Receives Approval from European Commission for Xermelo® (Telotristat Ethyl) for the Treatment of Carcinoid Syndrome Diarrhea in Patients Inadequately Controlled by Somatostatin Analogue Therapy. Business Wire 2017 Sep 19, 2017.

(97) U.S. Patent and Trademark Office Releases Redhill Biopharma's Patent Application for Ondansetron Extended Release Solid Dosage Forms for Treating Either Nausea, Vomiting or Diarrhea Symptoms. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Sep 15, 2017.

(98) Anantara Lifesciences Ltd Files Patent Application for Anti Diarrhea Formulation Which Avoids Antimicrobial Resistance. Indian Patents News 2017 Sep 15, 2017:n/a.

(99) Global Nutritech Biotechnology Submits United States Patent Application for Thermo-Modified Nutshells and Methods of Treating Diarrhea, Adsorbing Toxins, Promoting Growth and Improving the Overall Health. Global IP News. Healthcare Patent News 2017 Sep 15, 2017.

(100) State Intellectual Property Office of China Receives Wang Dawen's Patent Application for Chinese Herbal Compound Mixture for Preventing and Treating Viral Diarrhea of Piglets and Application Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Sep 10, 2017.

(101) State Intellectual Property Office of China Receives Chengdu Qiankun Veterinary Pharmaceuticals's Patent Application for Traditional Chinese Medicine Composition for Treating Animal Diarrhea and Preparation Method and Use of Traditional Chinese Medicine Composition. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Sep 10, 2017.

(102) State Intellectual Property Office of China Publishes Chen Rui's Patent Application for Plaster Special for Child Virus Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Sep 10, 2017.

(103) Xing Zetian Applies for Patent on Traditional Chinese Veterinary Medicine for Preventing and Treating Porcine Rotavirus Infection Induced Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Sep 10, 2017.

(104) Sun Caixiong Submits Chinese Patent Application for Traditional Chinese Medicine Composition for Treatment of Pig Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Sep 10, 2017.

(105) Zhejiang Yijiesi Biotechnology Submits Patent Application for Antibiotic-Free Feed for Resisting Porcine

Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Sep 4, 2017.

(106) Liu Liming Submits Patent Application for a Traditional Chinese Medicine Preparation for Preventing and Treating Diarrhea Due to Cold-Dampness for Children. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Sep 4, 2017.

(107) State Intellectual Property Office of China Publishes Du Nailong's Patent Application for Formula for Treating Enteritis and Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Sep 4, 2017.

(108) State Intellectual Property Office of China Receives Weng Minfen's Patent Application for Traditional Chinese Medicine for Treating Spleen and Kidney Deficiency Syndrome Type Diarrhea Associated with Menstruation. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Sep 3, 2017.

(109) Li Yejing Submits Patent Application for Formula for Traditional Chinese Medicines for Treating Different Types of Porcine Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Sep 3, 2017.

(110) Patents; "Volatile Organic Compounds (Vocs) for the Diagnosis of Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (Cdad)" in Patent Application Approval Process (USPTO 20170227429). Chemicals & Chemistry 2017 Sep 1, 2017:2971.

(111) Anantara Lifesciences Submits United States Patent Application for Anti-Diarrhea Formulation Which Avoids Antimicrobial Resistance. Global IP News. Healthcare Patent News 2017 Aug 25, 2017.

(112) Patents; Patent Application Titled "Treatment of Irritable Bowel Syndrome" Published Online (USPTO 20170216226). Chemicals & Chemistry 2017 Aug 25, 2017:3269.

(113) Maregade RX, LLC; Patent Issued for Product and Method for Treating Diarrhea (USPTO 9717726). Obesity, Fitness & Wellness Week 2017 Aug 19, 2017:7820.

(114) The Lauridsen Group; Patent Issued for Methods and Compositions for Treating Clostridium Difficile Associated Disease (USPTO 9717711). Obesity, Fitness & Wellness Week 2017 Aug 19, 2017:7752.

(115) Patents; Patent Application Titled "Novel Enteric Combination Therapy" Published Online (USPTO 20170202905). Chemicals & Chemistry 2017 Aug 11, 2017:3017.

(116) Li Xia Seeks Patent for Traditional Chinese Medicine Navel Paste for Curing Menstrual Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Aug 6, 2017.

(117) Qidong Xingdu Aquatic Products Seeks Patent for Traditional Chinese Medicine Composition for Treating Diarrhea with Symptom of Spleen Deficiency. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Aug 6, 2017.

(118) State Intellectual Property Office of China Receives Ren Jinzong's Patent Application for Traditional Chinese Medicine Composition for Treating Hepatic Stagnation and Spleen Deficiency-Type Diarrhea Associated with Menstruation. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Aug 6, 2017.

(119) State Intellectual Property Office of China Publishes Xing Lili's Patent Application for Medicine Composition for Treating Infantile Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Aug 6, 2017.

(120) Patents; "Peripherally Restricted Gaba Positive Allosteric Modulators for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome and Other Ailments of the Peripheral Nervous System" in Patent Application Approval Process (USPTO 20170197967). Politics & Government Week 2017 Aug 3, 2017:2096.

(121) United States Patent for Product and Method for Treating Diarrhea Issued to Maregade RX. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Aug 2, 2017.

(122) US Patent Issued to Maregade RX on Aug. 1 for "Product and method for treating diarrhea" (Mississippi Inventor). US Fed News Service, Including US State News 2017 Aug 1, 2017:n/a.

(123) Northeast Texas Disaster Response, Inc.; Researchers Submit Patent Application, "Shallow Well-Drilling Apparatus", for Approval (USPTO 20170198524). Journal of Engineering 2017 Jul 31, 2017:666.

- (124)** Henan Dadeguang Animal Pharmaceutical Applies for Patent on Traditional Chinese Medicine Composition for Treating Newborn Animal Diarrhea and Preparing Process Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Jul 30, 2017.
- (125)** Lanzhou Institute of Animal Science and Veterinary Pharmaceutics of CAAS Seeks Patent for Traditional Chinese Medicine Injection for Treating Animal Diarrhea as Well as Preparation Method and Application Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Jul 30, 2017.
- (126)** Ma Jian Submits Chinese Patent Application for Pharmaceutical Composition for Strengthening Spleen and Stopping Diarrhea of Children. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Jul 30, 2017.
- (127)** Guizhou Institute of Animal Husbandry and Veterinary Applies for Patent on Traditional Chinese Medicine Compound Preparation for Treating Piglet Diarrhea and Preparation Method Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Jul 30, 2017.
- (128)** Shanxi Jianengda Huayu Pharmaceutical Submits Chinese Patent Application for Application of Mulberry- Ginger Injection in Preparing Medicine for Treating Diarrhea and Respiratory Tract Infection. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Jul 30, 2017.
- (129)** US Patent Issued to MERIAL on July 25 for "Recombinant spike protein subunit based vaccine for porcine epidemic diarrhea virus (PEDV)" (Georgia Inventor). US Fed News Service, Including US State News 2017 Jul 26, 2017:n/a.
- (130)** Zoetis Services Submits United States Patent Application for Novel Vaccine Compositions for Porcine Epidemic Diarrhea Virus and Porcine Deltacoronavirus. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Jul 22, 2017.
- (131)** GLOBAL NUTRITECH BIOTECHNOLOGY LLC; Patent Issued for Thermo-Modified Nutshells and Methods of Treating Diarrhea, Adsorbing Toxins, Promoting Growth and Improving the Overall Health (USPTO 9694044). Biotech Week 2017 Jul 19, 2017:1029.
- (132)** Allergan Reports New Data Reinforcing the Effectiveness of Viberzi (Eluxadoline) to Treat the Symptoms Associated with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea (IBS-D), Abdominal Pain and Diarrhea. News Bites US -NYSE 2017 Jul 11, 2017:n/a.
- (133)** Global Nutritech Biotechnology Obtains Patent for Thermo-Modified Nutshells and Methods of Treating Diarrhea, Adsorbing Toxins, Promoting Growth and Improving the Overall Health. Global IP News. Healthcare Patent News 2017 Jul 6, 2017.
- (134)** US Patent Issued to GLOBAL NUTRITECH BIOTECHNOLOGY on July 4 for "Thermo-modified nutshells and methods of treating diarrhea, adsorbing toxins, promoting growth and improving the overall health" (Virginia Inventor). US Fed News Service, Including US State News 2017 Jul 5, 2017:n/a.
- (135)** Ligand Pharmaceuticals Incorporated; Ligand's Partner Melinta Therapeutics Announces U.S. FDA Approval of Baxdela™ Delafloxacin for Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections ABSSSI. Pharma Business Week 2017 Jul 3, 2017:70.
- (136)** FDA Approves Vectibix(R) (Panitumumab) For Use In Wild-Type RAS Metastatic Colorectal Cancer. PR Newswire 2017 Jun 29, 2017:n/a.
- (137)** WIPO PUBLISHES PATENT OF JAGUAR ANIMAL HEALTH FOR "METHODS OF TREATING DIARRHEA IN PRE- WEANED, NEONATAL AND YOUNG NON-HUMAN ANIMALS" (ARGENTINEAN INVENTOR). US Fed News Service, Including US State News 2017 Jun 25, 2017:n/a.
- (138)** Patents; Researchers Submit Patent Application, "Treatment of Autistic Spectrum Disorder", for Approval (USPTO 20170151216). Psychology & Psychiatry Journal 2017 Jun 24, 2017:5326.
- (139)** Patents; Patent Application Titled "Extended Use Zirconium Silicate Compositions and Methods of Use Thereof" Published Online (USPTO 20170151279). Health & Medicine Week 2017 Jun 23, 2017:979.
- (140)** Patents; "Chimeric Pestiviruses" in Patent Application Approval Process (USPTO 20170151321). Politics & Government Week 2017 Jun 22, 2017:718.

- (141) Press Release: Ligand's Partner Melinta Therapeutics Announces U.S. FDA Approval of Baxdela(TM) (Delafloxacin) for Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI). Dow Jones Institutional News 2017 Jun 20, 2017.
- (142) Ligand's Partner Melinta Therapeutics Announces U.S. FDA Approval of Baxdela(TM) (Delafloxacin) for Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI). Business Wire 2017 Jun 20, 2017:n/a.
- (143) Press Release: DARZALEX(R) (daratumumab) Approved -2-. Dow Jones Institutional News 2017 Jun 16, 2017.
- (144) Redhill Biopharma Granted United States Patent for Ondansetron Extended Release Solid Dosage Forms for Treating Either Nausea, Vomiting or Diarrhea Symptoms. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Jun 15, 2017.
- (145) US Patent Issued to RedHill Biopharma on June 13 for "Ondansetron extended release solid dosage forms for treating either nausea, vomiting or diarrhea symptoms" (Israeli Inventor). US Fed News Service, Including US State News 2017 Jun 15, 2017:n/a.
- (146) WIPO PUBLISHES PATENT OF SICHUAN XINGZHI ZHIHUI INTELLECTUAL PROPERTY OPERATION AND PENGXI FALIAN AGRICULTURAL AND LIVESTOCK FOR "PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING AND TREATING FLATULENCE AND DIARRHEA IN RABBITS AND PREPARATION AND USE THEREOF" (CHINESE INVENTOR). US Fed News Service, Including US State News 2017 Jun 11, 2017:n/a.
- (147) Hill's Pet Nutrition, Inc.; "Compositions and Methods for Preventing Or Treating Inflammatory Bowel Disease" in Patent Application Approval Process (USPTO 20170135974). Surgery Litigation & Law Weekly 2017 Jun 9, 2017:981.
- (148) BD Receives FDA 510(K) Clearance for Molecular Test for Harmful Intestinal Bacteria Causing Infectious Diarrhea. News Bites - Healthcare & Equipment 2017 Jun 6, 2017:n/a.
- (149) Patents; Researchers Submit Patent Application, "Use of Small Molecules for the Treatment of Clostridium Difficile Toxicity", for Approval (USPTO 20170128420). Chemicals & Chemistry 2017 Jun 2, 2017:6352.
- (150) Cinkate Medicine Chemical Intermediate (Shanghai) Submits Chinese Patent Application for Folic Acid Composition for Treating Intestinal Flora Imbalance Induced Constipation and Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 May 29, 2017.
- (151) Jaguar Animal Health, Inc.; "Methods of Treating Diarrhea in Adult Non-Human Animals" in Patent Application Approval Process (USPTO 20170119834). Agriculture Business Week 2017 May 25, 2017:988.
- (152) Zhang Chen Submits Chinese Patent Application for Spleen and Stomach Strengthening Health Care Product Capable of Calming Mind and Checking Diarrhea. Global IP News. Healthcare Patent News 2017 May 15, 2017.
- (153) Johnson & Johnson Consumer Inc.; Patent Issued for Racecadotril Lipid Compositions (USPTO 9636300). Journal of Engineering 2017 May 15, 2017:5549.
- (154) Patents; "Semen Cassiae-Containing Tea Bag and Preparation Method Thereof" in Patent Application Approval Process (USPTO 20170106033). Health & Medicine Week 2017 May 12, 2017:5263.
- (155) PRESS RELEASE: RedHill Biopharma Reports 2017 -2-. Dow Jones Institutional News 2017 May 3, 2017.
- (156) Lu Yong Submits Patent Application for Traditional Chinese Medicine Preparation and Capsules for Treating Diarrhoea and Preparation Methods of Traditional Chinese Medicine Preparation and Capsules. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 May 1, 2017.
- (157) Lan Guoxi Applies for Patent on Traditional Chinese Medicine for Treating Noninfectious Chronic Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 May 1, 2017.
- (158) State Intellectual Property Office of China Publishes Chongqing Xindong Biotechnology's Patent Application for Preparation Method of Oral Nano-Montmorillonite Suspension for Preventing and Treating Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 May 1, 2017.
- (159) Zhong Zhimin Seeks Patent for Compound Oral Liquid for Treating Children Diarrhea and Preparation Method Thereof.

Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 May 1, 2017.

(160) Sun Fengping Applies for Patent on Composition for Treating Acute Abdominalgia and Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 May 1, 2017.

(161) Pharmaceutical Companies; Synergy Pharmaceuticals Announces Issuance of Three New Patents Expected to Extend TRULANCETM Plecanatide Patent Protection Until 2032. Health & Medicine Week 2017 Apr 28, 2017:77.

(162) US Patent Issued to Salix Pharmaceuticals on April 25 for "Methods of treating traveler's diarrhea and hepatic encephalopathy" (North Carolina Inventor). US Fed News Service, Including US State News 2017 Apr 27, 2017:n/a.

(163) Patents; Patent Application Titled "New Solvated Crystal Form of Rifaximin, Production, Compositions and Uses Thereof" Published Online (USPTO 20170088557). Chemicals & Chemistry 2017 Apr 21, 2017:6130.

(164) Patents; Patent Application Titled "Therapeutic Uses of Elsiglutide" Published Online (USPTO 20170087216). Politics & Government Week 2017 Apr 20, 2017:6894.

(165) Press Release: RedHill Biopharma Receives Notice of Allowance for Two Additional U.S. Patents Covering BEKINDA(R). Dow Jones Institutional News 2017 Apr 18, 2017.

(166) CutisPharma, Inc.; "Composition and Method for Vancomycin Oral Liquid" in Patent Application Approval Process (USPTO 20170079910). Chemicals & Chemistry 2017 Apr 14, 2017:5504.

(167) State Intellectual Property Office of China Receives Wang Sheng's Patent Application for a Plant Salt Having a Function of Improving Dyspeptic Retention and Diarrhea and a Preparing Method Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Apr 13, 2017.

(168) Suzhou Tianling Chinese Traditional Medicine Slice Submits Chinese Patent Application for Intestines- Astringing and Diarrhea-Checking Capsules and Preparation Method Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Apr 13, 2017.

(169) State Intellectual Property Office of China Publishes Yantai Minwang Electromechanical Technology's Patent Application for Pharmaceutical Composition for Treating Damp-Heat Diarrhea Type Calf Diarrhea and Preparation Method Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Apr 13, 2017.

(170) Zhu Shengli Applies for Patent on Method for Taking Infantile Antidiarrheic. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Apr 13, 2017.

(171) Bozhou Huqiao Pharmaceutical Submits Patent Application for Preparation Method of Kudzuvine Root Medicinal Slices Applicable to Diarrhea Disease of Spleen Deficiency. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Apr 13, 2017.

(172) Lin Tianyang Submits Chinese Patent Application for Traditional Chinese Medicine Chinese Soapberry Fruit Extract for Treating Diarrhea of Yak Calves. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Apr 13, 2017.

(173) State Intellectual Property Office of China Receives Jiangsu Xiuyu Biomedical Technology's Patent Application for Traditional Chinese Medicine Composition for Treating Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Apr 13, 2017.

(174) Peng Buming Submits Patent Application for Navel-Applied Traditional Chinese Medicine for Treating Infantile Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Apr 13, 2017.

(175) Press Release: Synergy Pharmaceuticals Announces Issuance of Three New Patents Expected to Extend TRULANCE(TM) (Plecanatide) Patent Protection Until 2032. Dow Jones Institutional News 2017 Apr 12, 2017.

(176) Patents; "Pharmaceutical Formulations Containing Rifaximin, Processes for Their Obtainment and Method of Treating Intestinal Disease" in Patent Application Approval Process (USPTO 20170071916). Medical Device Business Week 2017 Apr 5, 2017:1110.

(177) Ipsen Completes Acquisition of ONIVYDE(R) (irinotecan liposome injection) and Additional Oncology Assets from

Merrimack Pharmaceuticals. Business Wire 2017 Apr 3, 2017:n/a.

(178) Patents; Patent Application Titled "Methods for Producing an Oralsuspension of Teichoplanin Or Teichoplanin Analogs" Published Online (USPTO 20170065671). Pediatrics Week 2017 Apr 1, 2017:645.

(179) ZS PHARMA, INC.; Patent Issued for Extended Use Zirconium Silicate Compositions and Methods of Use (USPTO 9592253). Health & Medicine Week 2017 Mar 31, 2017:280.

(180) Regents of the University of Minnesota Files United States Patent Application for Porcine Epidemic Diarrhea Virus Vaccines and Methods of Use Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Mar 25, 2017.

(181) Maregade RX Files Chinese Patent Application for Product and Method for Treating Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Mar 23, 2017.

(182) Patents; Patent Application Titled "PROCESS FOR PREPARATION OF SECRETORY IgA AND SECRETORY IgM" Published Online (USPTO 20170058018). Food Weekly News 2017 Mar 23, 2017:310.

(183) Patents; Patent Application Titled "Inositol-Containing Comestible Units and Methods of Treatment Using the Same" Published Online (USPTO 20170049715). Psychology & Psychiatry Journal 2017 Mar 18, 2017:4044.

(184) Patents; Researchers Submit Patent Application, "System and Methods for Scoring Data to Differentiate between Disorders", for Approval (USPTO 20170053079). Chemicals & Chemistry 2017 Mar 17, 2017:6633.

(185) Patents; Researchers Submit Patent Application, "Product and Method for Treating Diarrhea", for Approval (USPTO 20170049770). Chemicals & Chemistry 2017 Mar 17, 2017:6520.

(186) SAMI LABS LIMITED; Patent Issued for Process for the Therapeutic Management of Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome Using Bacillus Coagulans SBC-37-01, MTCC 5856 (USPTO 9579352). Journal of Engineering 2017 Mar 13, 2017:7841.

(187) Ke Qiancheng Seeks Patent for Medicine for Treating Chronic Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Mar 11, 2017.

(188) State Intellectual Property Office of China Publishes Jinan Haoze Environmental Protection Science & Technology's Patent Application for Traditional Chinese Medicine for Treating Kidney-Yang Deficiency Type Diarrhoea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Mar 11, 2017.

(189) State Intellectual Property Office of China Publishes Zhengzhou Renhong Medicine Technology's Patent Application for Traditional Chinese Medicine Composition for Infant Diarrhea Stopping. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Mar 11, 2017.

(190) Jinan Haoze Environmental Protection Science & Technology Submits Patent Application for Traditional Chinese Medicine for Treating Cold Dampness Stagnation Type Diarrhoea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Mar 11, 2017.

(191) State Intellectual Property Office of China Publishes Southwest University for Nationalities's Patent Application for Tibetan Veterinary Drug Diarrhea Relieving Powder and Developing Method Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Mar 11, 2017.

(192) Qilu University of Technology Submits Patent Application for Traditional Chinese Medicine Composition with Intestine Stabilizing and Diarrhea Stopping Function. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Mar 11, 2017.

(193) Ma Xiaodan Files Chinese Patent Application for Medicine for Treating Diarrhea Disease. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Mar 11, 2017.

(194) US Patent Issued to NAPO PHARMACEUTICALS on March 7 for "Methods and compositions for treating HIV-associated diarrhea" (California Inventor). US Fed News Service, Including US State News 2017 Mar 10, 2017:n/a.

- (195)** Napo Pharmaceuticals Gets Patent for Methods and Compositions for Treating HIV-Associated Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Mar 9, 2017.
- (196)** CJ CHEILJEDANG CORP.; Patent Issued for Lactobacillus Plantarum and Composition Containing Same (USPTO 9572846). Agriculture Week 2017 Mar 9, 2017:784.
- (197)** Manzo Pharmaceuticals, LLC Announced That the US Patent and Trademark Office Accepted the Name of Their Main Product, Lacto-Freedom Probiotic, as a Registered Trademark. M2 Presswire 2017 Mar 7, 2017:n/a.
- (198)** Hefei Flsugarpeptide Biology Technology Submits Patent Application for Preparation Method of Anti-Diarrhea Chinese Herbal Medicine Fermentation Type Piglet Feed. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Mar 6, 2017.
- (199)** Sami Labs Granted United States Patent for Process for the Therapeutic Management of Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome Using Bacillus Coagulans SBC-37-01, MTCC 5856. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Mar 2, 2017.
- (200)** US Patent Issued to SAMI LABS on Feb. 28 for "Process for the therapeutic management of diarrhea predominant irritable bowel syndrome using Bacillus coagulans SBC-37-01, MTCC 5856" (Indian, American Inventors). US Fed News Service, Including US State News 2017 Mar 1, 2017:n/a.
- (201)** State Intellectual Property Office of China Receives Xu Xudong's Patent Application for External Application Ointment for Diarrhea and Preparation Method Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Feb 27, 2017.
- (202)** State Intellectual Property Office of China Receives Jinan Haoze Environmental Protection Technology's Patent Application for Traditional Chinese Medicine for Treating Damp-Heat Stagnant Jamming Type Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Feb 27, 2017.
- (203)** Chengdu Qiankun Veterinary Pharmaceutical Applies for Patent on Enteric Coating Pellets for Treating Piglet Diarrhea and Preparation Method and Application Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Feb 27, 2017.
- (204)** Jinan Haoze Environmental Protection Technology Files Chinese Patent Application for Traditional Chinese Medicine for Treating Middle-Jiao Qi Sinking Type Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Feb 27, 2017.
- (205)** State Intellectual Property Office of China Publishes Liu Changchun's Patent Application for Traditional Chinese Medicine Composition for Treating Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Feb 27, 2017.
- (206)** State Intellectual Property Office of China Releases Zhengzhou Lidiya Pharmaceutical's Patent Application for Pharmaceutic Preparation for Treating Fowl Diarrhea and Using Method Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Feb 27, 2017.
- (207)** Maregade Rx Applies for Patent on Product and Method for Treating Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Feb 25, 2017.
- (208)** Zhou Zitong Submits Chinese Patent Application for Traditional Chinese Medicine for Treating Children'S Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Feb 13, 2017.
- (209)** State Intellectual Property Office of China Releases Tang Huashu's Patent Application for Traditional Chinese Medicine Composition for Treating Diarrhea Associated with Menstruation. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Feb 13, 2017.
- (210)** State Intellectual Property Office of China Publishes Li Shulin's Patent Application for Traditional Chinese Medicine Preparation for Treating Infantile Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Feb 13, 2017.
- (211)** Manzo Pharmaceuticals, LLC Announced That the Name of Their Main Product Lacto-Freedom Was Accepted as a Registered Trademark by the US Patent and Trademark Office. M2 Presswire 2017 Feb 7, 2017:n/a.
- (212)** Patents; "Dosage Regimen for an Alpha-Isoform Selective Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitor" in Patent Application Approval Process (USPTO 20170000778). Chemicals & Chemistry 2017 Jan 27, 2017:3907.

- (213) Patents; "Slow-Release Formulations of 5-Hydroxytryptophan as an Adjunct to Pro-Serotonergic Therapies" in Patent Application Approval Process (USPTO 20160374957). *Mental Health Business Week* 2017 Jan 21, 2017:320.
- (214) State Intellectual Property Office of China Publishes Huang Hongrong's Patent Application for Instant Powder for Preventing and Treating Diarrhea, and Preparation Method Thereof. *Global IP News. Pharmaceutical Patent News* 2017 Jan 18, 2017.
- (215) Cell Biotech Files Korean Patent Application for a Novel Lactic Acid Bacteria and Composition for Preventing or Treating Diarrhea of an Infant Comprising the Same. *Global IP News. Pharmaceutical Patent News* 2017 Jan 17, 2017.
- (216) State Intellectual Property Office of China Releases Lei Shaohua's Patent Application for Traditional Chinese Medicine Composition Capable of Tonifying Spleen and Checking Diarrhea. *Global IP News. Pharmaceutical Patent News* 2017 Jan 15, 2017.
- (217) State Intellectual Property Office of China Releases Ji'Nan Haoze Environment Protection Technology's Patent Application for Traditional Chinese Medicine for Treatment of Dietetic Stagnation Type Diarrhoea Accompanied with Celiacgia. *Global IP News. Pharmaceutical Patent News* 2017 Jan 15, 2017.
- (218) State Intellectual Property Office of China Publishes Ji'Nan Haoze Environment Protection Technology's Patent Application for Traditional Chinese Medicine for Treating Diarrhea with Abdominal Pain Caused by Weakness of Spleen and Stomach. *Global IP News. Medical Patent News* 2017 Jan 15, 2017.
- (219) State Intellectual Property Office of China Publishes Lu Yang's Patent Application for Special Anti-Diarrhea Plaster for Travel and Preparation Method of Anti-Diarrhea Plaster. *Global IP News. Medical Patent News* 2017 Jan 15, 2017.
- (220) Ji'Nan Haoze Environment Protection Technology Files Chinese Patent Application for Traditional Chinese Medicine for Treating Dietetic Stagnation Type Diarrhea. *Global IP News. Pharmaceutical Patent News* 2017 Jan 15, 2017.
- (221) Ji'Nan Kena Information Technology Applies for Patent on Traditional Chinese Medicine for Treatment of Infantile Diarrhea. *Global IP News. Pharmaceutical Patent News* 2017 Jan 15, 2017.
- (222) Ji'Nan Haoze Environment Protection Technology Submits Patent Application for Traditional Chinese Medicine for Treating Kidney-Yang Deficiency Type Diarrhea Accompanied with Abdominal Pain. *Global IP News. Medical Patent News* 2017 Jan 15, 2017.
- (223) Guangzhou University of Chinese Medicine Applies for Patent on Microemulsion Gel Ointment for Treating Infantile Diarrhea and Preparation Method of Ointment. *Global IP News. Pharmaceutical Patent News* 2017 Jan 15, 2017.
- (224) GE Yidong Applies for Patent on Prescription for Treating Spleen Deficiency and Chronic Diarrhea. *Global IP News. Pharmaceutical Patent News* 2017 Jan 15, 2017.
- (225) Ji'Nan Haoze Environment Protection Technology Seeks Patent for Traditional Chinese Medicine for Treating Diarrhea Accompanied by Abdominal Pain Due to Sinking of Qi of Middle-Jiao. *Global IP News. Medical Patent News* 2017 Jan 15, 2017.
- (226) Ji'Nan Haoze Environment Protection Technology Files Chinese Patent Application for Traditional Chinese Medicine for Treating Diarrhoea with Stomachache Caused by Liver Energy Restricting Spleen. *Global IP News. Pharmaceutical Patent News* 2017 Jan 15, 2017.
- (227) Shenyang Chuangda Technology Trade Market Applies for Patent on Patch for Treating Acute Diarrhea. *Global IP News. Pharmaceutical Patent News* 2017 Jan 15, 2017.
- (228) State Intellectual Property Office of China Receives Pengxi Falian Agriculture and Husbandry's Patent Application for Pharmaceutical Composition for Preventing and Treating Flatulence and Diarrhea of Rabbit and Preparation and Application of Pharmaceutical Composition. *Global IP News. Pharmaceutical Patent News* 2017 Jan 15, 2017.
- (229) Patents; "Pharmaceutically Active Dimers Linked through Phenolic Hydroxyl Groups" in Patent Application Approval Process (USPTO 20160368931). *Mental Health Business Week* 2017 Jan 14, 2017:721.

- (230)** Harbin Shengji Pharmaceutical Submits Patent Application for Dispersing Tablet Used for Infant Acute and Chronic Diarrhea and Preparation Method Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Jan 12, 2017.
- (231)** Patents; Researchers Submit Patent Application, "Microporous Zirconium Silicate for the Treatment of Hyperkalemia", for Approval (USPTO 20160367598). Politics & Government Business 2017 Jan 12, 2017:10498.
- (232)** Heilongjiang Zhicheng Medicine Technology Files Chinese Patent Application for Infantile Vomiting and Diarrhea Ning Dispersible Tablets and Preparation Method Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Jan 9, 2017.
- (233)** State Intellectual Property Office of China Releases Jinan Haoze Environmental Protection Science & Technology's Patent Application for Traditional Chinese Medicine for Treating Cold-Dampness Stasis Type Diarrhoea Accompanied with Abdominal Pains. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Jan 9, 2017.
- (234)** Tianjin Pacific Pharmaceutical Files Chinese Patent Application for Traditional Chinese Medicine for Treating Chronic Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Jan 9, 2017.
- (235)** Jinan Haoze Environmental Protection Science & Technology Seeks Patent for Traditional Chinese Medicine for Treating Heat-Upper Cold-Lower Type Diarrhoea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Jan 9, 2017.
- (236)** State Intellectual Property Office of China Publishes Zhuang Xiaokan's Patent Application for Pharmaceutical Composition for Treating Chronic Diarrhea and its Application. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Jan 9, 2017.
- (237)** State Intellectual Property Office of China Receives Chen Zhibo's Patent Application for Traditional Chinese Medicine Composition for Treatment of Vomiting and Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2017 Jan 9, 2017.
- (238)** Patents; Researchers Submit Patent Application, "Buprenorphine Dimer and Its Use in Treatment of Gastrointestinal Disorders", for Approval (USPTO 20160368932). Pharma Business Week 2017 Jan 9, 2017:196.
- (239)** Prevtex Microbia Inc.; Patent Application Titled "Non-Pathogenic F18 E. Coli Strain and Use Thereof" Published Online (USPTO 20160361369). Food Weekly News 2017 Jan 5, 2017:74.
- (240)** Patents; Researchers Submit Patent Application, "Antimicrobials and Methods of Use Thereof for Wound Healing", for Approval (USPTO 20160361273). Biotech Week 2017 Jan 4, 2017:301.
- (241)** Crow D. Roche suffers blow over breast cancer combination therapy. FT.com 2017 Jun 5, 2017:n/a.
- (242)** Ghijssels P, Van den Saffele J, Hollanders G. Cardiac platypnea-orthodeoxia syndrome induced by a low- volume state. Acta Clin Belg 2017 June 2017;72(3):205-209.
- (243)** Kohnken R, Schober K, Godman J, Gardner A, Jenkins T, Schroeder E, et al. Double outlet right ventricle with subpulmonary ventricular septal defect (Taussig-Bing anomaly) and other complex congenital cardiac malformations in an American Quarter Horse foal. Journal of veterinary cardiology 2017.
- (244)** Horizon Pharma plc Announces the U.S. Patent and Trademark Office Issuance of an Additional Notice of Allowance With Claims Covering RAVICTI® (glycerol phenylbutyrate) Oral Liquid. NASDAQ OMX's News Release Distribution Channel 2016 Dec 22, 2016:n/a.
- (245)** UNIVERSITE DU QUEBEC A CHICOUTIMI; Patent Issued for Dihydrochalcone Derivatives and Their Use as Antibiotic Agents (USPTO 9499509). Obesity, Fitness & Wellness Week 2016 Dec 10, 2016:3671.
- (246)** Patents; Patent Application Titled "Novel Baculovirus Display Vectors and Uses Thereof" Published Online (USPTO 20160331826). Politics & Government Week 2016 Dec 8, 2016:5720.
- (247)** Republic of Korea (Management: Rural Development Administration) Applies for Patent on Composition for Preventing and Treating Calf's Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2016 Dec 5, 2016.
- (248)** Patents; Researchers Submit Patent Application, "Exopolysaccharide for Inflammatory Disease", for Approval (USPTO 20160317566). Politics & Government Week 2016 Nov 24, 2016:8231.

- (249)** Nestec Granted United States Patent for Prevention and Treatment of Allergic Diarrhea. Global IP News. Healthcare Patent News 2016 Nov 23, 2016.
- (250)** Zhao Weiguo Submits Patent Application for Anti-Diarrhea Traditional Chinese Medicine Decoction and Preparation Method Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2016 Nov 21, 2016.
- (251)** State Intellectual Property Office of China Publishes Zhao Weiguo's Patent Application for Anti-Diarrhea and Spleen-Tonifying Decoction and Preparation Method Thereof. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2016 Nov 21, 2016.
- (252)** Patents; Researchers Submit Patent Application, "Forms of Rifaximin and Uses Thereof", for Approval (USPTO 20160317507). Journal of Engineering 2016 Nov 21, 2016:5235.
- (253)** State Intellectual Property Office of China Publishes Wang Kun's Patent Application for Traditional Chinese Medicine Composition for Prevention and Treatment of Livestock Diarrhea and Preparation Method of Traditional Chinese Medicine Composition. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2016 Nov 12, 2016.
- (254)** State Intellectual Property Office of China Publishes Zhang Jun's Patent Application for Traditional Chinese Medicine Infantile Navel Plaster for Treating Infantile Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2016 Nov 12, 2016.
- (255)** State Intellectual Property Office of China Receives Beijing Keepyoung Technology's Patent Application for Drug Composition for Treating Rabbit Diarrhea and Preparation Methods of Drug Composition. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2016 Nov 12, 2016.
- (256)** RedHill Biopharma Ltd Files Patent Application for Ondansetron Extended Release Solid Dosage Forms for Treating Either Nausea Vomiting or Diarrhea Symptoms. Indian Patents News 2016 Nov 10, 2016:n/a.
- (257)** Maregade Rx Granted Patent for Product and Method for Treating Diarrhea. Global IP News. Pharmaceutical Patent News 2016 Nov 9, 2016.
- (258)** Patents; Researchers Submit Patent Application, "Immunization against Clostridium Difficile Disease", for Approval (USPTO 20160287689). Chemicals & Chemistry 2016 Oct 28, 2016:5982.
- (259)** Pharmaceutical Companies; Researchers Submit Patent Application, "2'-Branched Nucleosides for Treatment of Viral Infections", for Approval (USPTO 20160289259). World Disease Weekly 2016 Oct 25, 2016:302.
- (260)** ZS Pharma, Inc.; Patent Issued for Microporous Zirconium Silicate for the Treatment of Hyperkalemia (USPTO 9457050). Journal of Engineering 2016 Oct 17, 2016:2715.
- (261)** Patents; "Methods for Diagnosing Pervasive Development Disorders, Dysautonomia and Other Neurological Conditions" in Patent Application Approval Process (USPTO 20160266113). Food Weekly News 2016 Oct 6, 2016:535.
- (262)** Patents; Patent Application Titled "Compositions and Methods for Prophylaxis and Therapy of Clostridium Difficile Infection" Published Online (USPTO 20160250283). Politics & Government Week 2016 Sep 22, 2016:3330.
- (263)** Patents; Researchers Submit Patent Application, "Vaccine", for Approval (USPTO 20160220654). Politics & Government Week 2016 Aug 25, 2016:10878.
- (264)** Hill's Pet Nutrition, Inc.; Patent Issued for Methods for Detecting Inflammatory Bowel Disease in a Feline (USPTO 9408817). Journal of Engineering 2016 Aug 22, 2016:5563.
- (265)** University of Virginia Patent Foundation; Patent Issued for Compositions and Methods for Treating Clostridium Infection and Preventing Recurrence of Infection (USPTO 9387199). Obesity, Fitness & Wellness Week 2016 Jul 30, 2016:3042.
- (266)** University of Virginia Patent Foundation; Patent Issued for Compositions and Methods for Treating Clostridium Infection and Preventing Recurrence of Infection (USPTO 9387199). Drug Week 2016 Jul 29, 2016:918.
- (267)** University of Virginia Patent Foundation; Patent Issued for Compositions and Methods for Treating Clostridium Infection and Preventing Recurrence of Infection (USPTO 9387199). Life Science Weekly 2016 Jul 26, 2016:4137.

- (268)** Press Release: Synthetic Biologics Announces Granting of European and U.S. Composition of Matter Patents for Ribaxamase. Dow Jones Institutional News 2016 Jul 12, 2016.
- (269)** CUREMARK LLC; Patent Issued for Methods for Diagnosing Pervasive Development Disorders, Dysautonomia and Other Neurological Conditions (USPTO 9377459). Journal of Engineering 2016 Jul 11, 2016:502.
- (270)** Patents; Patent Application Titled "Compositions and Nutritional Products with Improved Emulsion Stability" Published Online (USPTO 20160150805). Chemicals & Chemistry 2016 Jun 24, 2016:3421.
- (271)** FUJIFILM Corporation; Researchers Submit Patent Application, "Acne-Affected Skin Determination Method and Acne-Affected Skin Determination Device", for Approval (USPTO 20160143595). Health & Medicine Week 2016 Jun 17, 2016:4892.
- (272)** Chemical Companies; Patent Application Titled "Liquid Food Composition" Published Online (USPTO 20160143331). Chemicals & Chemistry 2016 Jun 17, 2016:3440.
- (273)** Patents; "Process for the Therapeutic Management of Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome Using Bacillus Coagulans SBC-37-01, MTCC 5856" in Patent Application Approval Process (USPTO 20160129054). Physician Business Week 2016 May 31, 2016:2820.
- (274)** Patents; "Grouping Data Using Dynamic Thresholds" in Patent Application Approval Process (USPTO 20160085857). Politics & Government Week 2016 Apr 14, 2016:1405.
- (275)** Press Release: Revolade(R) Approved in EU as -2-. Dow Jones Institutional News 2016 Apr 7, 2016.
- (276)** Patents; Patent Application Titled "Systems and Methods for Attenuating Opioid-Induced Euphoria" Published Online (USPTO 20160074387). Politics & Government Week 2016 Apr 7, 2016:6569.
- (277)** Patents; Researchers Submit Patent Application, "Use of Dietary Fibre Supplement in a Food Formulation", for Approval (USPTO 20160067299). Food Weekly Focus 2016 Mar 31, 2016:624.
- (278)** Press Release: Horizon Pharma plc Announces the U.S. Patent and Trademark Office Issuance of an Additional Notice of Allowance With Claims Covering RAVICTI(R) (glycerol phenylbutyrate) Oral Liquid. Dow Jones Institutional News 2016 Mar 16, 2016.
- (279)** Patents; Patent Application Titled "Knowledge-Graph Biased Classification for Data" Published Online (USPTO 20160055409). Robotics & Machine Learning 2016 Mar 14, 2016:1111.
- (280)** Synthetic Biologics receives US patent covering SYN-004 intended for prevention of CDI & AAD. PharmaBiz 2016 Mar 3, 2016:n/a.
- (281)** Synthetic Biologics Announces Further U.S. Patent Successes Covering SYN-004 Intended for the Prevention of C. difficile Infection and Antibiotic-Associated Diarrhea. News Bites US - AMEX 2016 Mar 3, 2016:n/a.
- (282)** Press Release: Synthetic Biologics Announces Further U.S. Patent Successes Covering SYN-004 Intended for the Prevention of C. difficile Infection and Antibiotic-Associated Diarrhea. Dow Jones Institutional News 2016 Mar 1, 2016.
- (283)** Patents; Researchers Submit Patent Application, "Pharmaceutical Compositions of Donepezil Having Specific in Vitro Dissolution Profile Or Pharmacokinetics Parameters", for Approval (USPTO 20160015698). Food & Drug Law Weekly 2016 Feb 12, 2016:2180.
- (284)** Patents; "Reducing Risk of Contracting Clostridium-Difficile Associated Disease" in Patent Application Approval Process (USPTO 20160009753). Surgery Litigation & Law Weekly 2016 Feb 5, 2016:1284.
- (285)** Patents; "Pharmaceutical Compositions of Donepezil Having Specific in Vitro Dissolution Profile Or Pharmacokinetics Parameters" in Patent Application Approval Process (USPTO 20160008335). Food & Drug Law Weekly 2016 Feb 5, 2016:119.
- (286)** Patents; Researchers Submit Patent Application, "Microporous Zirconium Silicate for the Treatment of Hyperkalemia", for Approval (USPTO 20160000825). Chemicals & Chemistry 2016 Jan 29, 2016:5674.

- (287)** Patents; Patent Application Titled "Methods for Treating Bowel Diseases" Published Online (USPTO 20160000765). Politics & Government Week 2016 Jan 28, 2016:5764.
- (288)** Patents; "Probiotic Strains for Treating And/Or Preventing Diarrhea" in Patent Application Approval Process (USPTO 20160000840). Biotech Week 2016 Jan 27, 2016:1541.
- (289)** Patents; "Methods for Treating Psoriasis and Psoriatic Arthritis" in Patent Application Approval Process (USPTO 20150374760). Genetics & Environmental Law Weekly 2016 Jan 23, 2016:4871.
- (290)** Patents; "Treating and Preventing Virus Infections in Animals" in Patent Application Approval Process (USPTO 20150375009). Healthcare Finance, Tax & Law Weekly 2016 Jan 20, 2016:3921.
- (291)** Patents; "Methods and Compositions for Treating Clostridium Difficile Associated Disease" in Patent Application Approval Process (USPTO 20150359882). Pharma Investments, Ventures & Law Weekly 2016 Jan 10, 2016:2699.
- (292)** INTRON BIOTECHNOLOGY, INC.; Patent Issued for Method for Treatment of Escherichia Coli Type K99 Infections (USPTO 9211309). Journal of Engineering 2015 Dec 28, 2015:5280.
- (293)** Patents; Researchers Submit Patent Application, "Microporous Zirconium Silicate for the Treatment of Hyperkalemia", for Approval (USPTO 20150342988). Chemicals & Chemistry 2015 Dec 25, 2015:5875.
- (294)** Patents; Patent Application Titled "An Attenuated Ehec and Clostridial Toxins Tcda and Tcdb Based Vaccine for Clostridium Difficile Associated Disease (Cdad)" Published Online (USPTO 20150343048). Health & Medicine Week 2015 Dec 25, 2015:1257.
- (295)** The Board of Regents of the University of Texas Systems; Patent Issued for Inositol Hexakisphosphate Analogs and Uses (USPTO 9200015). Education Letter 2015 Dec 16, 2015:125.
- (296)** Patents; Patent Application Titled "Vaccine for Protection against Etec-Induced Diarrhea Comprising Dmlt" Published Online (USPTO 20150320850). Vaccine Weekly 2015 Dec 2, 2015:4094.
- (297)** Patents; "Pharmaceutically Active Dimers Linked through Phenolic Hydroxyl Groups" in Patent Application Approval Process (USPTO 20150307505). Mental Health Business Week 2015 Nov 21, 2015:1649.
- (298)** Patents; Patent Application Titled "Buprenorphine Dimer and Its Use in Treatment of Gastrointestinal Disorders" Published Online (USPTO 20150307504). Biotech Week 2015 Nov 18, 2015:137.
- (299)** Patents; Researchers Submit Patent Application, "Materials and Methods for Prevention and Treatment of Diarrhea and Inflammation in the Gastrointestinal Tract", for Approval (USPTO 20150290243). Pediatrics Week 2015 Nov 7, 2015:531.
- (300)** Indian Council of Agricultural Research Files Patent Application for Synthetic Multiple Antigenic Peptides Based Effective Diagnostic for Bovine Rotavirus Infection. Indian Patents News 2015 Nov 3, 2015:n/a.
- (301)** Patents; "Method for Selection of Agents Influencing Intestinal Motility Disorders and Pain" in Patent Application Approval Process (USPTO 20150231186). Chemicals & Chemistry 2015 Sep 11, 2015:2844.
- (302)** McNeil-PPC, Inc.; Patent Issued for Racecadotril Liquid Compositions (USPTO 9114171). Journal of Engineering 2015 Sep 7, 2015:5032.
- (303)** Patents; Patent Application Titled "Low/High Dose Probiotic Supplements and Methods of Their Use" Published Online (USPTO 20150224154). Chemicals & Chemistry 2015 Sep 4, 2015:3711.
- (304)** Patents; "Microporous Zirconium Silicate for the Treatment of Hyperkalemia" in Patent Application Approval Process (USPTO 20150225249). Chemicals & Chemistry 2015 Sep 4, 2015:3108.
- (305)** Patents; "Prebiotic Thylakoid Composition" in Patent Application Approval Process (USPTO 20150209396). Fitness & Wellness Business Week 2015 Aug 19, 2015:3601.

- (306)** Nestec SA Files Patent Application for Lactoferrin for Preventing or Treating Diarrhea. Indian Patents News 2015 Jun 7, 2015:n/a.
- (307)** Australian Applicants File Patent Application for Gastric and Colonic Formulations and Methods for Making and Using Them. Indian Patents News 2015 Jan 5, 2015:n/a.
- (308)** Patents; Patent Application Titled "Use of Anti-Eotaxin Antibodies for Treating Inflammatory Bowel Disease" Published Online. Chemicals & Chemistry 2014 Oct 10, 2014:7101.
- (309)** Eli Lilly and Co Files Patent Application for Bovine Viral Diarrhea Virus Type 1b Vaccine Compositions and Methods. Indian Patents News 2014 Aug 29, 2014:n/a.
- (310)** Jihong Biotech; Patent Issued for Automatic Detection Instrument for Stool Specimen. Journal of Engineering 2014 Jul 16, 2014:431.
- (311)** Roche Molecular Systems, Inc.; Patent Application Titled "Compositions and Methods for Detection of Clostridium Difficile" Published Online. Politics & Government Week 2014 Apr 17, 2014:4636.
- (312)** Alderbio Holdings LLC and University of Iowa Research Foundation File Patent Application for Use of Anti- CGRP or Anti-CGRP-R Antibodies or Antibody Fragments to Treat or Prevent Chronic and Acute Forms of Diarrhea. Indian Patents News 2014 Mar 8, 2014:n/a.
- (313)** Nestec SA; Patent Application Titled "Use of Expanded Constituents and Manufacture of Products Therefrom" Published Online. Chemicals & Chemistry 2014 Feb 28, 2014:3936.
- (314)** Biswal S. Crofelemer: In HIV Associated Diarrhea and Secretory Diarrhea - A Patent Perspective. Recent patents on anti-infective drug discovery 2014;9(2):136-143.
- (315)** Gajos M, Ryszka F, Geistlinger J. The therapeutic potential of truffle fungi: a patent survey. Acta Mycol 2014;49(2):305-318.
- (316)** Uzochukwu BSC, Onwujekwe OE, Okwuosa C, Ibe OP. Patent Medicine Dealers and Irrational Use of Medicines in Children: The Economic Cost and Implications for Reducing Childhood Mortality in Southeast Nigeria. PLoS One 2014 Mar 2014;9(3):e91667.
- (317)** Patents; Patent Application Titled "Compositions of Stable Tiacumicins" Under Review. Chemicals & Chemistry 2013 Apr 5, 2013:2328.
- (318)** Soliman GS, Saleib B, Scholand SJ. A surview of recent patents on anti-infective therapy for Clostridium difficile. Recent patents on anti-infective drug discovery 2013 August 2013;8(2):139-149.
- (319)** Indian Council of Agricultural Research Files Patent Application for I V R I Anti Diarrheal Herbal Formulation. Indian Patents News 2012 Nov 3, 2012:n/a.
- (320)** Thomas Jefferson University; "Compositions for and Methods of Activating Guanylyl Cyclase C" in Patent Application Approval Process. Politics & Government Week 2012 Sep 27, 2012:458.
- (321)** Bharat Biotech International Ltd Files Patent Application for aComposition Useful as Rotavirus Vaccine and a Method there for. Indian Patents News 2012 Jul 12, 2012:n/a.
- (322)** Napo Pharmaceuticals Inc Receives Patent for Pharmaceutical Composition Comprising Entric Coated Proanthocyanidin Polymer. Indian Patents News 2011 Jun 16, 2011:n/a.
- (323)** M/s. Societe Des Produits Nestle S. A. Receives Patent for a Carrier Containing Bifidobacteria Capable of Preventing Diarrhea. Indian Patents News 2011 May 3, 2011:n/a.
- (324)** Naciri M, Mancassola R, Fort G, Danneels B, Verhaeghe J. Efficacy of amine-based disinfectant KENO□COX on the infectivity of Cryptosporidium parvum oocysts. Vet Parasitol 2011 Jun 30, 2011;179(1-3):43-49.

- (325) Paul JHA, Seaforth CE, Tikasingh T. *Eryngium foetidum* L.: A review. *Fitoterapia* 2011 Apr 2011;82(3):302- 308.
- (326) Tranzyme Pharma Inc Files Patent Application for Macrocyclic Antagonists of the Motilin Receptor for Treatment of Gastrointestinal Dysmotility Disorders. *Indian Patents News* 2010 Aug 31, 2010:n/a.
- (327) American Inventors Develop Calcium Aluminosilicate Pharmaceutical. *Indian Patents News* 2010 Jun 16, 2010:n/a.
- (328) U.S. Patent and Trademark Office Issues a Notice of Allowance in OSI Pharmaceuticals' Reissue Application on Tarceva(R) Composition of Matter Patent. *Business Wire* 2009 Sep 17, 2009:n/a.
- (329) Iams Veterinary Formulas Introduces New Probiotic Supplement. *PR Newswire* 2008 Dec 18, 2008:n/a.
- (330) Optimer Pharmaceuticals Receives Polymorph Patent for Lead Product Candidate OPT-80. *Business Wire* 2008 May 27, 2008:n/a.
- (331) Optimer Pharmaceuticals Receives Notice of Allowance for OPT-80 Patent Application. *Business Wire* 2008 Apr 8, 2008:n/a.
- (332) FDA Approves MiddleBrook's Amoxicillin PULSYS for Pharyngitis/Tonsillitis in Adolescents and Adults. *PR Newswire* 2008 Jan 24, 2008:n/a.
- (333) Castro-Hermida JA, García-Preledo I, González-Warleta M, Mezo M, Fenoy S, Rueda C, et al. Activity of an anti-inflammatory drug against cryptosporidiosis in neonatal lambs. *Vet Parasitol* 2008 Aug 17, 2008;155(3-4):308-313.
- (334) Slater S. Patent ductus arteriosus in a 9-day-old Grant's zebra. *Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne* 2005 Jul 2005;46(7):647-648.
- (335) Barbara Wieland and Rob Kirkbride / The Grand Rapids Press. Rival's patent voided; Perrigo pleased ; A lawsuit against the drugmaker claimed it infringed three McNeil- PPC Inc. patents. *The Grand Rapids Press* 2002 Jun 26, 2002:D.5.