

Protecto Entero Pectin®

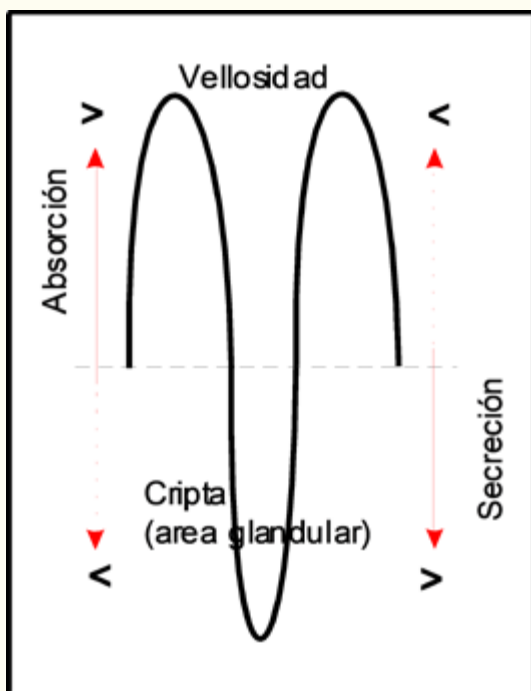
Conocimientos actuales sobre su mecanismo de acción en el control de la diarrea

Protecto Entero Pectin® es un antidiarreico de acción local intraluminal. En su concepción (1990) se siguieron los lineamientos de la OMS y los avisos de resistencia microbiana, por ello es libre de antibióticos. Los planteos teóricos que llevaron a la estructura de su formulación se basaron en las siguientes premisas:

- 1 | Conformar una **barrera protectora** de la mucosa intestinal.
- 2 | **Adsorber toxinas, sustancias tóxicas y xenobióticos** causantes de diarrea.
- 3 | **Mantenimiento de la flora banal** con inhibición de la flora putrefactiva.
- 4 | **Acción antiflatulenta** en busca de disminuir la presión irritativa del gas.

RESUMEN FISIOLÓGICO SIMPLIFICADO

Figura N°1: Actividad en vellosidad y cripta intestinal variable según segmento

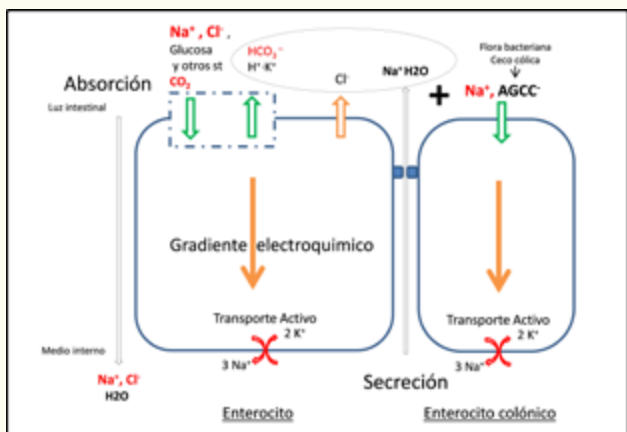


En busca de una mejor comprensión de la actividad del **Protecto Entero Pectin®** se llevó a cabo la profundización de los mecanismos de acción postulados a través de los conocimientos actuales de cada uno de sus componentes y de sus acciones complementarias. Primero se hará una introducción de la fisiología de los procesos de absorción, secreción e inervación intestinal. Solo es una visión muy generalizada recurriendo a esquemas simples, para ubicar en el tema. Se anexa bibliografía para profundizar o hay excelentes libros que el lector puede consultar.

El proceso digestivo involucra secreciones salivales, gástricas, pancreáticas, hepáticas e intestinales. El movimiento está regido por un gobierno neuroendócrino, que permite el avance rítmico del contenido.

Por su parte en el intestino se producen dos actividades fundamentales: la absorción ejecutada en las vellosidades y la secreción llevada a cabo en las criptas, si bien no existe una separación estricta de funciones las cuales se interdigitan. La unidad funcional es el enterocito que puede participar en ambos procesos. La absorción desarrollada en la membrana apical de la célula (polo intestinal; ver figura n°1) se establece por transporte Na^+/Cl^- impulsado por el mecanismo de disociación de $\text{CO}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{CO}$, el que induce procesos de intercambio paralelo (por ejemplo intercambiador Na^+/H^+ llamado NHE3 o SLC9A3) que resulta en la absorción de NaCl en la célula. Este proceso es electroneutral, por ella la corriente se impulsa por un gradiente generado en la membrana basal (al medio interno) por la Bomba activa de Na^+/K^+ . El transporte de glucosa, por ejemplo ejercido por un contraportador (SLCA1) como otros, produce también un ingreso electroneutral de Na generando absorción de agua (Kurashima K et al, 1997; Lin R et al, 2011, Wright E M et al, 1992; Seidler U E, 2013).

Figura N°2: Actividad en la unidad funcional, el enterocito



La secreción está dada principalmente por el Cl^- (por distintos procesos de transporte), siendo acompañada en menor medida por Na^+ , que arrastra agua por los transportes del espacio intercelular. El K^+ acompaña vía transportadores apicales (y basolaterales) que sacan el exceso dentro de la célula. Todo este flujo fomenta la digestibilidad y bufferiza el contenido intestinal (Área punteada circular figura 2). Este proceso es mayoritariamente desarrollado hasta los segmentos colónicos. El ciego y el colon, (variables según la especie), poseen una rica flora bacteriana que degrada a la celulosa y restos de componentes que escaparon a la primera etapa de la digestión. Uno de los principales productos generados son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC: acético, butírico, el propiónico y láctico). En esta parte del intestino el proceso electroneutral de absorción de Na^+ , se incrementa por la fuerza aniónica de los AGCC a través de canales selectivos y complementa el proceso visto anteriormente (para mayor profundización del tema leer las citas mencionadas) (Krishnan S, 1999; Stumpff, 2018)

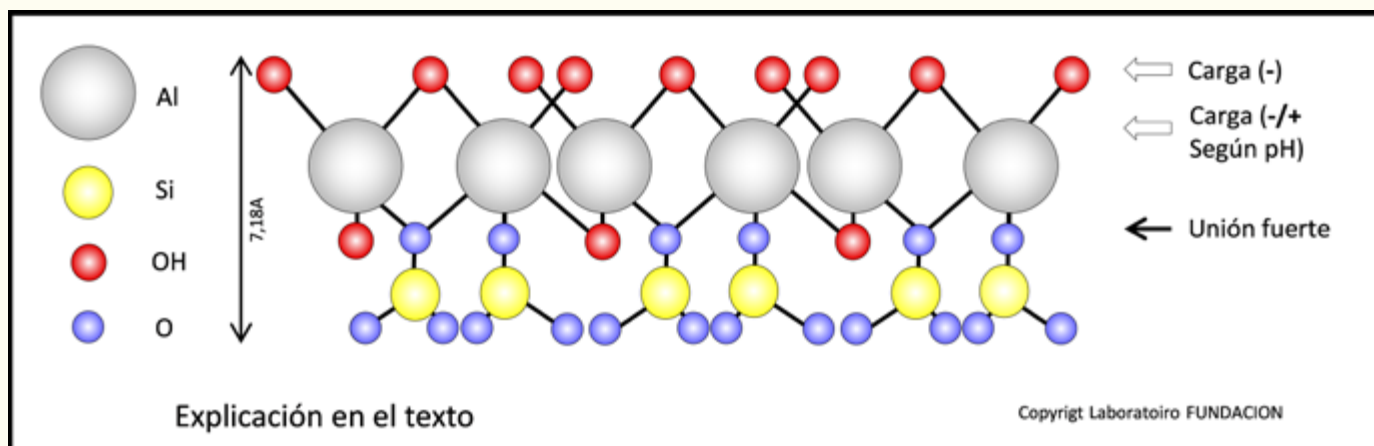
COMPONENTES DE Protecto Entero Pectin®

Mecanismos de acción directa y complementaria

Silicato de aluminio hidratado (SAH)

El SAH es la forma pura del caolín o kaolinita perteneciente al grupo de los filosilicatos (*). Está constituido por dos capas (1:1), una capa octaédrica de aluminio y una capa tetraédrica de sílice (que en sus distintas formas naturales vienen acompañados de otros compuesto no deseados).

Figura N°3:



(*El nombre caolín se origina de las descripciones realizadas por Francois Xavier d'Entrecolles desde Kao-Ling, un pueblo cerca de Jingdezhen, provincia de Jiangxi, China, introducido posteriormente al inglés como Kaolin.

Posee varias propiedades que veremos a continuación:

1 | PROPIEDAD DE ADSORCIÓN

Hay dos superficies del SAH en la que la adsorción es posible. En la expuesta a los hidroxilos (OH) mediante enlaces hidrógeno y en el borde de la superficie debido a la naturaleza anfótera del ion aluminio (Al).

(La relación entre el borde y la superficie de la cara es 1:1,14) (Amstrong N et al, 1971). La superficie es eléctricamente neutra, pero cambia su situación acorde a las variaciones de pH y genera la capacidad referida (Miranda-Trevino JC et al, 2003).

Ahora bien, esta propiedad permite que el SAH se una de forma selectiva a algunos compuestos nocivos en el tracto digestivo y evite su absorción por los enterocitos. Numerosas sustancias han sido demostradas que se adsorben al SHA; se citan ejemplos:

- Toxinas bacterianas como E. coli, la toxina ETEC, la verotoxina de EHEC (Brouillard MY et al, 1989; Ramu J et al, 1997) o de P. aeruginosa (Said AL et al, 1980).

Esta actividad se ve potenciada en el **Protecto Entero Pectin®** por su carácter ácido lo que mejora la adsorción. Además está demostrado que en los terneros, la adherencia de las cepas E. Coli (por ej. K99 o F5) productora de la toxina, es mayor en pH superiores a 6,5 (Francis DH et al, 1989). El **Protecto Entero Pectin®** mantiene la tendencia a la acidez.

- Aflatoxinas donde la carga negativa en la superficie se combina con una carga positiva en la aflatoxina (Phillips TD, 2006).

- Ácido tánico y la quinina, con una adsorción media que oscila entre el 21,5 y el 29,5% de la fracción biodisponible. La adsorción fue mayor en el intestino delgado, donde el pH se mantuvo ácido (Dominy NJ et al, 2004).

Seguendo un modelo de valoración de adsorción de toxinas se pudo determinar la eficacia del SAH a la concentración del **Protecto Entero Pectin®** en DL de dos toxinas como se observa en las gráficas siguientes:

Gráfica N°1

Capacidad de adsorción del Si de Al hidratado (en concentración >0< a Protecto Entero Pectin®) de una sn de 10 ml de veneno de calamar rojo (DL 50%= 0,05 ml / DL 100% = >0,1 ml)				
Gr SiAl hidr. Suspendedos en la sn	Raton No	ml inyectados Intraperitoneal	N° DL 100%	Signos o muerte
5 (50%)	1	0.5	5	Sin efecto
	2	0.2	2	Sin efecto
	3	0.1	1	Sin efecto
3 (30%) (Prot Enter Pectin)	4	0.5	5	Sin efecto
	5	0.2	2	Sin efecto
	6	0.1	1	Sin efecto
1 (10%)	7	0.5	5	Muerte 5´
	8	0.2	2	Muerte en 30´
	9	0.1	1	Recup en 2 hs

Insp en Mutch, N. British Med J, 1, 143.

Gráfica N°2

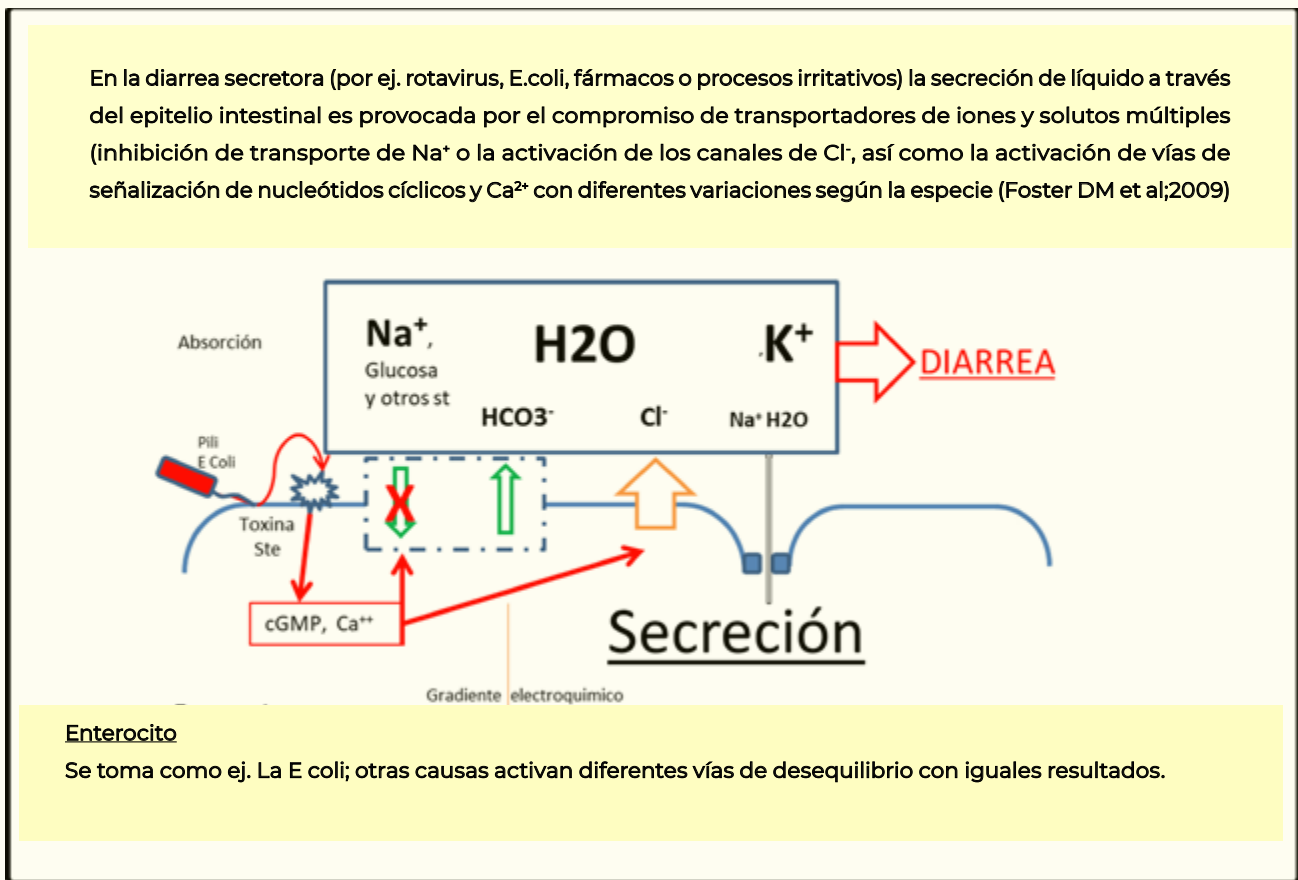
Capacidad de adsorción del Si de Al hidratado (en concentración del Protecto Entero Pectin®) de una sn de 10 ml de toxina tetánica (DL = 0,001 ml)						
Preparado	Raton No	ml inyectados Intraperitoneal	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
Sn de toxina	1	0.06	Leve rig	Rigidez	Rigidez	Muerte
	2	0.12	Rigidez	Rigidez	Muerte	
	3	0.18	Rigidez	Muerte		
Filtrado de una Sn de toxina tratada con 1 gr de SiAl hidr.	4	0.06	Sin signos	Sin signos	Sin signos	Sin signos
	5	0.12	***	***	***	***
	6	0.18	***	***	***	***

Insp en Mutch, N. British Med J, 1, 143.

2 | PROPIEDAD DE ABSORCIÓN

Debe recordarse que en los cuadros de diarrea, aumenta el volumen de agua en la luz intestinal, responsable principal del síntoma clínico, no la causa.

Figura N°4: Cambios que ocurren en el enterocito por la diarrea secretora.



Nota: se resalta la pérdida de K^+ , causa final de la muerte por diarrea.

El SAH absorbe fácilmente el agua. Ahora bien, volviendo a las dos capas mencionadas (Ver figura N° 3), éstas se mantienen juntas fuertemente a través de enlaces de hidrógeno entre el OH de la capa octaédrica y el O de la capa tetraédrica (acompañados por enlaces Van der Waals)

1. Cobertura a lo largo de la mucosa gastrointestinal

El SAH al retener agua, forma una sustancia plástica similar a una pasta con una alta capacidad adherente a las glicoproteínas en la mucosa intestinal (Dominy NJ, 2004). Esta adherencia pudo ser determinada en necropsias, en toda la longitud del intestino y se ve potenciada por los otros componentes del **Protecto Entero Pectin®** (Laboratorio FUNDACION, datos no publicados). Esto explica en parte su eficacia en diferentes especie (lechones, terneros, potrillos, carnívoros) debido a la variabilidad de distribución de los receptores de membrana en los enterocitos, en donde actúan las enterotoxinas (que también varían en su producción en el intestino de las diferentes especies)

(Brigatti MF, 2003). Debido a esta fuerte atracción, estas plaquetas no se expanden cuando están hidratadas (no se hinchan como otros silicatos) y mantienen una superficie externa homogénea (Brigatti MF, 2003).

(Krause WJet al 1994; Al-Majali AM et al, 2000; Al-Majali AM et al, 1999; Jaso-Friedmann L et al, 1992).

Esta actividad de cobertura desarrollada por **Protecto Entero Pectin®** reduciría la adhesión de la fimbria o pili (antígeno) del patógeno al enterocito, evitando por un lado su enlentecimiento en el tránsito intestinal en busca de superar numéricamente a la flora banal y por otro, la consecuente inducción de producción de la toxina. Esta acción preventiva, se ha documentado en terneros y en potrillos en la diarrea del potro acortándola y evitando complicaciones (Laboratorio FUNDACION, datos no publicados; Piezka M et al; 2016).

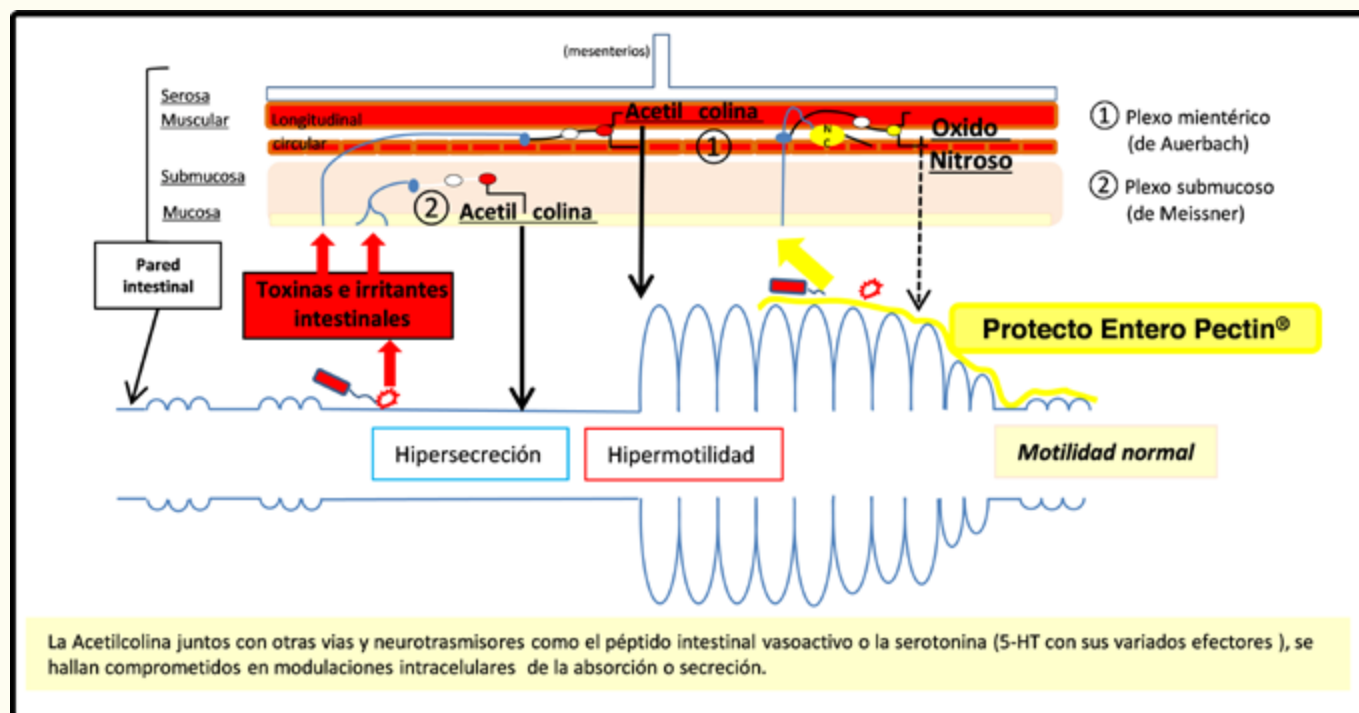
2. Normalidad de la motilidad gastrointestinal

La motilidad mediada en gran parte por el sistema nervioso entérico (plexos mientéricos y submucosos) incluyen neuronas aferentes intrínsecas, neuronas motoras e interneuronas (Wood JD, 2010; Furnes JB, 2008). Los reflejos musculares inician por distensión, distorsión de la mucosa y estímulos químicos provocados por el quimo intestinal. La acetilcolina es uno de los principales neurotransmisores excitatorios involucrado en los circuitos que controlan funciones en el intestino delgado y el colon (Ver Figura N°5) (Li ZS et al, 2000; Furnes JB, 2008).

Se ha demostrado que el SAH ralentiza el vaciado gástrico y tránsito intestinal en ratas in vivo. Las respuestas excitadoras a estimulación nerviosa intramural y respuestas a exógenos por acetilcolina se modificaron en ratas a las que se le suministró SAH, sugiriendo un impacto de la ingestión

de SHA en la innervación colinérgica entérica (Habold C et al, 2009). Como se vio anteriormente, el SHA potenciado por los otros componentes del **Protecto Entero Pectin®** se adhiere a las glicoproteínas en la mucosa intestinal (Dominy NJ, 2004). Neuronas aferentes responderían directamente a estas señales inducidas por el fármaco y finalmente modular la expresión de neuronas nitrérgicas que llevan a la distensión intestinal cortando la hipermotilidad o el íleo. La vía que participa podría ser el sistema de neuronas no adrenérgicas no colinérgicas productoras de óxido nítrico, fuerte inductor de la relajación intestinal (Shah V et al, 2004; Toda Net al, 2005). Las células intersticiales de Cajal, podrían ser también partícipes inducidas por la distensión, a través del liberación de ATP y NO (Albert E et al, 2005; Dixit D et al, 2006).

Figura N°5: Respuesta nerviosa y modulación del **Protecto Entero Pectin®** a la misma.



3. Mejora de la biodisponibilidad y absorción de ácidos grasos no esterificados

EL SAH induce a un aumento significativo en la hidrólisis intestinal de triacilgliceroles (TAG) y la absorción de ácidos grasos no esterificados (NEFA). Los NEFA pueden entrar en los enterocitos principalmente porque el SAH indujo los transportadores FATP4 y L-FABP (Habold C et al, 2009). La absorción de fluidos en el intestino delgado está relacionada con el transporte de productos hidrolíticos de la digestión de alimentos. Tanto el flujo sanguíneo como el flujo de la linfa aumentan cuando los nutrientes están

presentes en el lumen intestinal, siendo los lípidos que ejercen más potentes respuestas que los carbohidratos y las proteínas. La tasa de tránsito de quilomicrones de lípidos a los linfáticos está directamente relacionada con el grado de hidratación intersticial (Granger DN et al, 1988; Granger DN et al, 1982; Tso P et al, 1985).

Además, esta optimización de absorción de nutrientes de alta energía, fomentaría la recuperación de los cuadros diarreicos (Habold C et al, 2009).

4. Mantenimiento de la flora entérica:

Al no poseer antibióticos, **Protecto Entero Pectin®** preserva la flora banal, con disminución de la actividad putrefactiva ejercida por el subnitrito de bismuto (ver más adelante).

Gracias a esta flora, se mantiene activa la captación de agua y sodio por la parte de la sección colónica intestinal. El proceso está a cargo de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC Ver Figura N° 2) (sigla en inglés: SCFA) que son el principal anión en las heces. Los mismos son sintetizados a partir de carbohidratos no absorbidos por las bacterias del colon de los vertebrados. Ello estimula la absorción

de líquidos dependiente de Na a través de un proceso cíclico que implica los intercambios de Na-H, SCFA-HCO₃ y Cl-SCFA de la membrana apical entre otros (Stumpff F, 2018; von Engelhardt W et al, 1995; Argenzio RA et al, 1975). Los antibióticos atacan esta flora en el colon e inducen una diarrea mediada osmóticamente por dichos carbohidratos. La producción de SCFA representa un proceso de adaptación para conservar calorías, líquidos y electrolitos, proceso que se mantiene por la actividad preservadora del **Protecto Entero Pectin®**.

Subnitrito de Bismuto (SB)

Respecto al subnitrito de bismuto su primera utilización descrita en relación a trastornos gastrointestinales data de 1786 en dispepsias en el humano (Hochradel J, 1928).

Desde entonces diversas sales son utilizadas en cuadros de diarrea, úlcera péptica, colon irritable y más recientemente en infección por H. pylori.

El SB mejora la amalgama de la pasta desarrollada por el SAH otorgando una persistencia en la adhesión.

Se sabe que el sulfuro de hidrógeno (H₂S), altamente tóxico, es producido por las bacterias en diarreas putrefactivas

que son reductoras de sulfato a sulfito (Gibson G.R, 1991). El SB es un potente captador de esta sustancia, reduciendo notoriamente su presencia (H. Ohge et al; 2003).

En general, las sales de bismuto solubles presentan una tasa de absorción variable de este mineral, sin consecuencias importantes salvo en ingestiones prolongadas. En el caso del subnitrito se trata de una sal insoluble, su absorción es prácticamente nula (Nwokolo CU et al, 1992; Koch KM et al, 1996).

Dimeticona

Las denominadas siliconas, son utilizadas en muchas aplicaciones sanitarias debido a su estabilidad, baja tensión superficial y falta de toxicidad (Leeper HM et al, 1983). La dimeticona (polidimetilsiloxanos o simeticona; siliconas líquidas de uso farmacéutico) se utilizan en gastroenterología por sus propiedades antiespumantes. Reducen la formación de espuma en el estómago y en el tracto intestinal sin modificar el pH. Se consideran una

API (Principio activo) pero su modo de acción es físico; no se metabolizan sino que se excretan como tales. La dimeticona emulsiona eficazmente los gases de la cavidad, permitiendo su liberación a través del fluido intestinal, lo que favorece la descompresión del tubo intestinal (Colas A et al; 1997).

Pectina

La pectina, ácido galacturónico metoxilado, se presenta en distintas formas con mayor o menor capacidad de gelificación. Se encuentra inscrita en la FDA como un aditivo seguro en el humano sin límites de consumo diario, por lo que ha sido ampliamente utilizada como excipiente en numerosas formas farmacéuticas (FDA 2011).

Su aporte en la formulación tenía por objetivo dicha actividad cohesionando y potenciando la adherencia del **Protecto Entero Pectin®**. La pectina, como otros

polisacáridos, es capaz de atravesar de forma inalterada la mayor parte del aparato digestivo hasta alcanzar el colon. Allí es atacada por las bacterias comensales y genera, entre otras cosas, AGV (Ácidos Grasos Volátiles: acetato, propionato, butirato, lactato). Como se mencionó anteriormente, estos aniones arrastran Na⁺ y agua al absorberse reduciendo el volumen fecal y mejorando el estado de hidratación (Marti del Moral A et al, 2003; Roth J A et al, 1995; Rabbani G H et al, 2004).

NOTA FINAL SOBRE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los fármacos que, según se informa, se ven afectados por el SAH (Silicato de Aluminio Hidratado) incluyen: amoxicilina, ácido clavulánico, cloxacillin, ampicilina (Onyekweli AO et al; 2003) cimetidina (Ganjian et al.,1980), metronidazole (Molokhia and Al-Rahman, 1987), ciprofloxacina (Tuncel and Bergisadi, 1992), chloroquine (McElnay et al., 1982), piperazine, fenotiazina

(Moustafa et al., 1987b), digoxina (Rodin and Johnson, 1988), lincomicina, fenitoína (McElnay et al., 1980), tetraciclina (Gouda, 1993) y diazepam (Hassan and Ibrahim, 2011). Se informó que la absorción de warfarina por el intestino de rata in vitro no se ve afectada por el caolín. Con la clindamicina, el caolín afectó la velocidad (pero no la cantidad) de absorción.

BIBLIOGRAFÍA

- Al-Majali AM, Asem EK, Lamar CH, Robinson AJP, Freeman MJ, Saeed AM;** Studies on the mechanism of diarrhea induced by *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin (StA) in newborn calves; *Vet Res Commun*; 24:327-338; (2000).
- Al-Majali AM, Robinson JP, Asem EK, Lamar C, Freena, MJ, Saeed, AM;** Age-dependent variation in the density and affinity of *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin receptors in mice; *Adv Exp Med Biol*; 473:137-45; (1999).
- Albert E, Mikkelsen HB, Larsen JO, Jimenez M;** Motility patterns and distribution of interstitial cells of Cajal and nitrergic neurons in the proximal, mid- and distal-colon of the rat; *Neurogastroenterol. Motil*; 17:133-147; (2005).
- Argenzio RA, Miller N, von Engelhardt W;** Effect of volatile fatty acids on water and ion absorption from the goat colon; *Am J Physiol*; 229:997-1002; (1975).
- Armstrong N, Clarke C;** The adsorption of crystal violet by kaolin; *J Pharm Pharmacol*; 23: 95S-100S; (1971).
- Brigatti MF, Galan E, heng BKG;** Structures and mineralogy of clay minerals; In *Developments in Clay Science*, vol. 1, *Handbook of Clay Science*, pp. 19-86; Amsterdam: Elsevier; (2006).
- Brouillard MY, Rateau JG;** Adsorption of bacterial enterotoxins by smectite and kaolin clays – in vitro study in cell-culture and in the newborn mouse; *Gastroenterologie Clinique Biologique*; 13:18-24; (1989).
- Colas A, Agudisch L, Ulman K;** Silicones in Pharmaceutical Applications; *Chimie Nouvelle*; 15:1779; (1997).
- Dixit D, Zarate N, Liu LWC, Boreham DR, Huizinga JD;** Interstitial cells of Cajal and adaptive relaxation in the mouse stomach; *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 291:1129-1136; (2006)
- Dominy NJ, Davoust E, Minekus M;** Adaptive function of soil consumption: an in vitro study modeling the human stomach and small intestine; *J Exp Biol*; 207:319-324; (2004).
- FDA,** Pectin on Generally Recognized as Safe (GRAS), Alphabetical List of SCOGS Substances. <http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/GenerallyRecognizedasSafeGRAS/GRASSubstancesSCOGSDatabase/ucm084104.htm>
- FosterDM, Smith GW;** Pathophysiology of Diarrhea in Calves; *Vet Clin Food Anim*; 25:13-36; (2009).
- Francis DH, Allen SD, White RD;** Influence of bovine intestinal fluid on the expression of K99 pill by *Escherichia coli*; *Am J Vet Res*; 50:822-6; (1989)
- Furness JB;** The enteric nervous system: normal functions and enteric neuropathies; *Neurogastroent Motil*; 20:32-38; (2008).
- Furness JB;** The enteric nervous system and neurogastroenterology; *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*; 9:286-294; (2012).
- Gibson, GR, Cummings, JH, Macfarlane GT;** Growth and activities of sulphate-reducing bacteria in gut contents of healthy subjects and patients with ulcerative colitis; *FEMS Microbiol. Ecol*; 86: 103-112; (1991)
- Granger DN, Perry MA, Kvietys PR, Taylor AE;** Permeability of intestinal capillaries: effects of fat absorption and gastrointestinal hormones; *Am J Physiol*; 242:194-201; (1982).
- Granger DN, Korhuis RJ, Kvietys PR, Tso P;** Intestinal microvascular exchange during lipid absorption; *Am J Physiol*; 255:690-695; (1988).
- Ganjian F, Cutie AJ, Jochsberger T;** In vitro adsorption studies of cimetidine; *J Pharm Sci*; 69:352-353; (1980).
- Gouda, MW; Effect of an antidiarrheal mixture on the bioavailability of tetracycline; *Int J Pharm*; 89:75-77; (1993).
- Habold C, Reichardt F, Le Maho Y, Angel F, Liewig N, Lignot RH, Oudart H;** Clay ingestion enhances intestinal triacylglycerol hydrolysis and non-esterified fatty acid absorption; *British Journal of Nutrition*; 102:249-257; (2009).
- Hochradel J;** Historiches zur Wismutfrace; *Munch Med Wschr*; 128:177-181; (1928).
- Hassan S, Ibrahim J;** Adsorption of some drugs onto surface of Iraqi kaolin clay; *Pak J Chem*; 86: 103-112; (2011).
- Jaso-Friedmann L, Dreyfus LA, Whipp SC, Robertson DC;** Effect of age on activation of porcine intestinal guanylate cyclase and binding of *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin (StA) to porcine intestinal cells and brush border membranes; *Am J Vet Res*; 53:2251-2258; (1992).
- Krishnan S, Ramakrishna BS, Binder H J;** Stimulation of sodium chloride absorption from secreting rat colon by short-chain fatty acids; *Dig Dis Sci*; 44: 1924-1930; (1999).
- Knezevich M;** Geophagy as a therapeutic mediator of endoparasitism in a free-ranging group of rhesus macaques (*Macaca mulatta*); *Am J Primatol*; 44:71-82; (1998).
- Koch KM, Kerr BM, Gooding AE, Davis IM;** Pharmacokinetics of bismuth and ranitidine following multiple doses of ranitidine bismuth citrate; *Br J Clin Pharmacol*; 42: 207-211; (1996).

Krause WJ, Cullingford GL, Freeman RH; Distribution of heat-stable enterotoxin/guanylin receptors in the intestinal tract of man and other mammals; *J Anat*; 184:407–17; (1992).

Kurashima K, Kurashima K, Yu FK, Cabado AG, Szabó EZ, Sergio, Grinstein S, Orłowski J; Identification of sites required for down-regulation of Na⁺/H⁺ exchanger NHE3 activity by cAMP-dependent protein kinase. Phosphorylation-dependent and -independent mechanisms; *J Biol Chem*; 272:28672–28679; (1997).

Lafi SA, Al-Dulaim MR; Antibacterial Effect of some Mineral Clays in Vitro; *Egypt Acad J biolog Sci*; 3:75- 81; (2011).

Leeper HM, Wright RM; Elastomeros in medicine; *Rubber Chem Technol*; 56:523; (1983).

Lin R, Murtazina R, Cha B, Li X, Kovbasnjuk O, Donowitz M; D-glucose acts via sodium/glucose cotransporter 1 to increase NHE3 in mouse jejunal brush border by a Na⁺/H⁺ exchange regulatory factor 2-dependent process; *Gastroenterology*; 140:560–571; (2011).

Li ZS, Furness JB; Inputs from intrinsic primary afferent neurons to nitric oxide synthase-immunoreactive neurons in the myenteric plexus of guinea pig ileum; *Cell Tissue Res*; 299:1-8; (2000).

Marti del Moral A, Moreno-Aliaga M J, Martínez Hernandez A; Efecto de los Prebióticos sobre el metabolismo lipídico; *Nutricion Hospitalaria*; 18:181-188; (2003).

McElnay JC, D'Arcy PF, Throne O; Effect of antacid constituents, Kaolin and calcium citrate on phenytoin absorption; *Int J Pharm*; 7:83-88; (1980).

McElnay JC, Mukhtar HA, D'Arcy PF, Temple DJ; The effect of magnesium trisilicate and Kaolin on the vivo absorption of chloroquine; *J Trop Med Hyg*; 85:159-163; (1982).

Miranda Trevino JC, Coles CA; Kaolinite properties, structure and influence of metal retention on pH; *Appl Clay Sci*; 3:133–139; (2003).

Molokhia AM, Al-Rahman S; Effect of concomitant oral administration of some adsorbing drugs on the bioavailability of metronidazole; *Drug Dev Ind Pharm*; 13:1229-1237; (1987).

Moustafa MA, Babhair SA; Kouta HI; Decreased bioavailability of some antipsychotic phenothiazines due to interactions with adsorbent antacid and antidiarrheal mixtures; *Int J pharm*; 36:185-189; (1987b).

Nwokolo CU, Levin JF, Hudson M, Pounder RE; Transmucosal penetration of bismuth particles in the human stomach; *Gastroenterology*; 102:163-167; (1992).

Ohge H, Furne JK, Springfild J, Sueda T, Mado RB, Levitt MD; The effect of antibiotics and bismuth on fecal hydrogen sulfurode and sulfate-reducing bacteria in the rat; *FEMS Microbiology Letters*; 228:137-142;(2003).

Onyekweli AO, Usifoh CO, Okunrobo LO, Zuofa JD; Adsorptive property of kaolin in some drug formulations; *Trop J Pharm Res*; 2:155–159; (2003).

Phillips TD; Dietary clay in the chemoprevention of aflatoxin-induced disease; *Toxicol Sci*; 52:118–126; (1999).

Piezka M, Łuszczynski J, Hedrzak M, Goncharova K, Pierzynowske SG; The efficacy of kaolin clay in reducing the duration and severity of 'heat' diarrhea in foals; *Turk J Vet Anim Sci*; 40: 323-328; (2016).

Rabbani GH, Teka T, Saha SK, Zaman B, Majid N, Khatun M, Wahaed MA, Fuchs GJ; Green banana and pectin improve small intestinal permeability and reduce fluid loss in bangladeschi children with persistent diarrhea; *Dig Dis Sce*; 48:475-484; (2004).

Ramu J, Clark K, Woode GN, Sarr AB, Phillips TD; Adsorption of cholera and heat-labile *Escherichia coli* enterotoxins by various adsorbents: An in vitro study; *J Food Protection*; 60, 358–362; (1997).

Rodin SM, Johnson BF; Pharmacokinetic interactions with digoxin; *Clin Pharmacokinet*; 15: 227-244; (1988).

Roth JA, Frankel WL, Zhang W, Klurfeld DM, Rombeau JL; Pectin improves colonic function in rat short bowel syndrome; *J Surgical Research*; 58:240-246; (1995).

Said AL, Shibl AM, Abdullah ME; Influence of various agents on adsorption capacity of kaolin for pseudomonas-aeruginosa toxin; *J Pharmaceutical Sciences*; 69, 1238–1239. (1980)

Seidler UE; Gastrointestinal HCO₃⁻ transport and epithelial protection in the gut: new techniques, transport pathways and regulatory pathways; *Curr Opin Pharmacol*; 13:900–908; (2013).

Wright EM, Turk E, Hager K, Lescale-Matys L, Hirayama B, Supplisson S, Loo DD; The Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1); *Acta Physiol Scand* ; 607:201–207; (1992).

Shah V, Lyford G, Gores G, Farrugia G; Nitric oxide in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*; 126:903–913; (2004).

Stumpff F; A look at the smelly side of physiology: transport of short chain fatty acids; *Pflügers Archiv - Euro J Physiol*; 470:571–598; (2018).

Toda N, Herman AG; Gastrointestinal function regulation by nitrergic efferent nerves; *Pharmacol Rev*; 57:315–338; (2005).

Tso P, Pitts V, Granger DN; Role of lymph flow in intestinal chylomicron transport; *Am J Physiol*; 249:21–28; (1985).

Tuncel M, Bergisadi N; In vitro adsorption of ciprofloxacin hydrochloride on various antacids; *Pharmazie*; 47:304-305; (1992).

von Engelhardt W, Burmester M, Hansen K, Becker G; Unidirectional fluxes of short-chain fatty acids across segments of the large intestine in pig, sheep and pony compared with guinea pig; *J Comp Physiol*; 109:649–53; (1995).

Wiles M, Huebner H, Afriyie-Cyawu E, Taylor R, Bratton G, Phillips T; Toxicological evaluation and metal bioavailability in pregnant rats following exposure to clay minerals in the diet; *J Toxicol Environ Health*; 67:863–874; (2004).

Wood JD; Enteric nervous system: sensory physiology, diarrhea and constipation; *Curr Opin Gastroenterol*; 26:102–108; (2010).