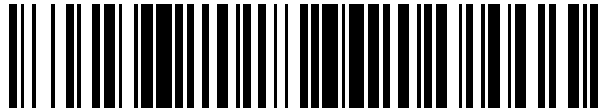


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 509 892**

51 Int. Cl.:

C01G 3/00	(2006.01) A61P 1/10	(2006.01)
A61K 31/375	(2006.01) A61K 31/00	(2006.01)
A61K 31/395	(2006.01) A61P 1/00	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)	
A61K 31/496	(2006.01)	
A61K 31/765	(2006.01)	
A61K 33/04	(2006.01)	
A61K 33/14	(2006.01)	
A61K 33/42	(2006.01)	
A61K 45/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2009 E 09743658 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014 EP 2294012**

54 Título: **Administración de un agente para limpieza del intestino y antibiótico para el tratamiento de enfermedad intestinal**

30 Prioridad:

07.05.2008 US 51341 P

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

20.10.2014

73 Titular/es:

**SALIX PHARMACEUTICALS, LTD. (100.0%)
1700 Perimeter Park Drive
Morrisville, NC 27560, US**

72 Inventor/es:

**JOHNSON, LORIN;
FORBES, WILLIAM y
PATTON, STEPHANA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 509 892 T3

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

DESCRIPCIÓN

Administración de un agente para limpieza del intestino y antibiótico para el tratamiento de enfermedad intestinal

Antecedentes

5 La rifaximina (DCI; véase el Índice Merck, XIII Ed., 8304) es un antibiótico perteneciente a la clase de antibióticos de la rifamicina, por ejemplo una rifamicina piridoimidazólica. La rifaximina ejerce su amplia actividad antibacteriana en, por ejemplo, el tracto gastrointestinal contra bacterias gastrointestinales localizadas que producen diarrea infecciosa, síndrome del intestino irritable, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, enfermedad de Crohn y/o insuficiencia pancreática. Se ha notificado que la rifaximina se caracteriza por una absorción sistémica insignificante debido a sus características químicas y físicas (Descombe J.J. et al. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral
10 administration in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Res, 14 (2), 51 - 56, (1994)).

La rifaximina se describe en la patente italiana IT 1154655 y en el documento EP 0161534. El documento US 7.045.620 B1 divulga formas polimórficas de rifaximina.

15 La rifaximina está aprobado para el tratamiento de patologías causadas por cepas no invasivas como Escherichia coli, microorganismos que no son capaces de atravesar la mucosa GI y permanecen en contacto con los fluidos gastrointestinales.

El documento WO 2006/102536 A2 divulga el tratamiento de estados de enfermedad a través de la modulación del sulfuro de hidrógeno producido por sobrecrecimiento bacteriano en el intestino.

El documento WO 01/11077 A2 divulga procedimientos para diagnosticar o tratar el síndrome del intestino irritable y otros trastornos causados por el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino.

Sumario

20 En el presente documento se divulga el uso de un agente de limpieza gastrointestinal y de rifaximina para la fabricación de un medicamento para prevenir, mejorar y / o tratar una o más enfermedades intestinales (EI). En general, los sujetos que pueden beneficiarse del tratamiento con un agente de limpieza GI y rifaximina incluyen aquellos que son susceptibles a EI, los que tienen enfermedades activas o agudas y los que están en remisión de una o más EI. Las EI incluyen, por ejemplo, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, diarrea del viajero, colitis ulcerosa, enteritis, proliferación bacteriana intestinal o colitis. Los sujetos que pueden beneficiarse particularmente de este tratamiento incluyen aquellos que SII leve o moderado.

30 De acuerdo con un aspecto, en el presente documento se proporciona el uso de un agente de limpieza del tracto gastrointestinal (GI) limpiador y una cantidad terapéuticamente eficaz de la rifaximina para la fabricación de un medicamento para tratar la enfermedad intestinal (EI), que comprende: administrar el agente de limpieza gastrointestinal (GI) a un sujeto que lo necesite; y la administración de la cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina, en el que la administración del agente de limpieza gastrointestinal está dentro de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 90 días antes de la administración de rifaximina.

35 De acuerdo con una realización, la administración del agente de limpieza GI y del antibiótico rifaximina tiene como resultado de entre aproximadamente 35 - 70% de los sujetos con un alivio adecuado de uno o más de los síntomas de SII, síntomas de dolor abdominal o síntomas de meteorismo.

De acuerdo con una realización, el agente de limpieza GI comprende uno o más de una composición a base de PEG o una composición a base de fosfato de sodio.

40 De acuerdo con una realización, el agente de limpieza GI comprende polietilenglicol (PEG), sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio y ácido ascórbico.

De acuerdo con una realización, el agente de limpieza GI se suministra como dos bolsas A que comprenden 100 gramos de PEG 3350, 7,5 gramos de sulfato de sodio, 2,691 gramos de cloruro de sodio y 1,015 gramos de cloruro de potasio; y dos bolsas B que comprenden 4,7 gramos de ácido ascórbico y 5,9 gramos de ascorbato de sodio.

45 De acuerdo con una realización, el agente de limpieza GI comprende 32 o 40 comprimidos que comprenden fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico, PEG 8000, y estearato de magnesio.

De acuerdo con una realización, el agente de limpieza GI comprende fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

50 De acuerdo con una realización, el agente de limpieza GI comprende Fleet® Phospho-soda® EZ-Prep; miraLAX; un purgante productor de masa; un agonista de la serotonina; un agente hiperosmótico; GoLyteLy; GlycoLax; CoLyte; o NuLyteLy. Estos purgantes se describen más completamente a continuación.

De acuerdo con una realización, el uso comprende además administrar un antibiótico antes de la administración del

- agente de limpieza gastrointestinal. En otra realización, el antibiótico se administra con el agente de limpieza GI, entre la administración del agente de limpieza GI y el antibiótico, y / o antes del agente de limpieza gastrointestinal. Si este antibiótico es diferente del antibiótico rifaximina administrado después del agente de limpieza GI, el antibiótico, de acuerdo con otra forma de realización, también puede administrarse con el antibiótico que se administra después del agente de limpieza GI.
- De acuerdo con una realización, el uso puede comprender además administrar un antibiótico con la administración del agente de limpieza gastrointestinal.
- De acuerdo con una realización, el uso puede además realizar una colonoscopia en el sujeto después de la administración del agente de limpieza gastrointestinal.
- De acuerdo con la invención, la administración del agente de limpieza gastrointestinal está dentro de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 90 días antes de la administración del antibiótico rifaximina.
- De acuerdo con una realización, la administración del agente de limpieza gastrointestinal está dentro de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 60 días; entre aproximadamente 1 a aproximadamente 30 días; entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 días; entre aproximadamente 1 a aproximadamente 14 días; entre aproximadamente 1 a aproximadamente 10 días; entre aproximadamente 1 a aproximadamente 7 días; entre alrededor de 1 a alrededor de 5 días; entre aproximadamente 1 a cerca de 4 días; entre aproximadamente 1 a aproximadamente 3 días; o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 días antes de la administración del antibiótico rifaximina.
- De acuerdo con una realización, uno o más de un antiinflamatorio, uno o más antibióticos adicionales, crofelemer o metoclopramida es para administrar al sujeto. La administración de estas composiciones puede ser anterior a la del agente de limpieza GI, con el agente de limpieza GI, entre el agente de limpieza GI y el antibiótico, con el antibiótico y / o después del antibiótico.
- De acuerdo con una realización, el uso puede comprender además la selección de sujetos que responden al tratamiento después de recibir tratamiento durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 52 semanas o más; y retirar el tratamiento a un sujeto respondedor en el que después de la retirada del tratamiento hay una duración de la respuesta.
- De acuerdo con una realización, se trata al sujeto durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 semanas con el antibiótico rifaximina administrado después del agente de limpieza GI.
- De acuerdo con una realización, la enfermedad intestinal comprende, uno o más de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn, enteritis, colitis, síndrome del intestino irritable (SII), diarrea del viajero, proliferación bacteriana intestinal, síndrome del intestino irritable asociado con diarrea incontrolada (SIId) o síndrome de intestino irritable asociado con diarrea (SIId).
- De acuerdo con una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz del antibiótico rifaximina comprende de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 6.000 mg; de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 2.500 mg dos veces al día; de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 2.000 mg tres veces al día; 550 mg tres veces al día; 550 mg dos veces al día; 600 mg tres veces al día; 600 mg dos veces al día; 1.650 mg.
- De acuerdo con una realización, la EI comprende síndrome del intestino irritable asociado con diarrea incontrolada (SIId).
- El antibiótico de la clase de rifamicina puede comprender un compuesto de Fórmula I.
- De acuerdo con la presente invención, el antibiótico de la clase de rifamicina es rifaximina. La rifaximina puede incluir una o más de una forma amorfa, polimorfo de Forma α , Forma β , forma γ , forma δ , forma ϵ , forma ζ o forma η de la rifaximina.
- De acuerdo con una realización, cuando se selecciona a un sujeto para la respuesta de acuerdo con los síntomas, una duración de la respuesta comprende de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 semanas de alivio adecuado de los síntomas o de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 semanas de alivio adecuado de los síntomas.
- De acuerdo con una forma de realización, los síntomas comprenden uno o más de los síntomas generales de EI o meteorismo.
- De acuerdo con un aspecto, en el presente documento se proporcionan usos para tratar EI, que comprenden proporcionar un envase que comprende un agente de limpieza gastrointestinal y rifaximina, en el que el envase comprende una etiqueta impresa que describe la administración del agente de limpieza gastrointestinal seguido de la rifaximina y la administración del agente de limpieza y la rifaximina desde el envase al sujeto.
- De acuerdo con un aspecto, en el presente documento se proporcionan agentes terapéuticos que comprenden un

agente de limpieza gastrointestinal (GI) y una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina.

5 De acuerdo con una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz del antibiótico rifaximina comprende de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 6.000 mg; de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 2.500 mg dos veces al día; de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 2.000 mg tres veces al día; 550 mg tres veces al día; 550 mg dos veces al día; 600 mg tres veces al día; 600 mg dos veces al día; 1.650 mg una vez al día; 200 mg tres veces al día; 200 mg dos veces al día o 200 mg cada día.

En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz del antibiótico rifaximina comprende de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 6.000 mg.

10 En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz del antibiótico rifaximina comprende 550 mg tres veces al día.

En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz del antibiótico rifaximina comprende 550 mg dos veces al día.

En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz del antibiótico rifaximina comprende 600 mg tres veces al día.

15 En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz del antibiótico rifaximina comprende 600 mg dos veces al día.

En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz del antibiótico rifaximina comprende 1.650 mg cada día.

20 En una realización, la EI comprende síndrome del intestino irritable asociado con diarrea incontrolada (SIId). En una realización, la EI comprende síndrome del intestino irritable asociado con estreñimiento incontrolado (SIle). En una realización, la EI comprende síndrome del intestino irritable alternado incontrolado (SIIa).

En una realización, los síntomas comprenden uno o más de los síntomas generales de EI o meteorismo.

En una realización, el alivio adecuado de los síntomas de EI comprende una reducción de los síntomas de EI.

En una realización, la reducción de los síntomas de EI es una reducción con respecto a los síntomas basales.

En una realización, los síntomas basales se establecen antes del tratamiento.

25 En una realización, un alivio adecuado de los síntomas de EI comprende una respuesta de "sí" de un sujeto cuando se le formula la pregunta que comprende o es similar a "En los últimos 7 días, ¿ha experimentado un alivio adecuado de su síntoma de sus síntomas de EI?"

30 En una realización, los síntomas de EI comprenden uno o más de calambres, dolor, diarrea, estreñimiento, heces en forma de pequeños bultos, heces acuosas, producción frecuente de heces, dolor abdominal, molestias abdominales y / o urgencia.

En una realización, el alivio adecuado de los síntomas de meteorismo comprende una reducción de los síntomas de meteorismo.

En una realización, en la que la reducción de los síntomas de meteorismo es una reducción con respecto a los síntomas basales.

35 En una realización, los síntomas basales se establecen antes del tratamiento.

En una realización, un alivio adecuado de los síntomas de meteorismo comprende una respuesta de "sí" de un sujeto cuando se le formula la pregunta que comprende o es similar a "En los últimos 7 días, ¿ha experimentado un alivio adecuado de su síntoma de meteorismo?"

40 En una realización, los síntomas de meteorismo comprenden uno o más de los síntomas de plenitud abdominal, meteorismo, gases o inflamación.

De acuerdo con una realización, una EI comprende, una o más de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn, enteritis, colitis, síndrome del intestino irritable (SII), diarrea del viajero, proliferación bacteriana intestinal, síndrome del intestino irritable asociado con diarrea incontrolada (SIId) o síndrome de intestino irritable asociado con diarrea (SIId).

45 En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de la rifaximina comprende de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 6.000 mg; 550 mg tres veces al día; 550 mg dos veces al día; 600 mg tres veces al día; 600 mg dos veces al día; o 1.650 mg cada día.

En un aspecto, el antibiótico de la clase de rifamicina comprende uno o más de una forma amorfa, Forma α , Forma

β , Forma γ , Forma δ , Forma ϵ , Forma ζ , Forma η , Forma ζ , Forma η , Forma α -seca, Forma τ , Forma β -1, Forma β -2, Forma ϵ -seca, Forma mesilato o formas amorfas de rifaximina y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La rifaximina se puede formular como una composición farmacéutica.

En una realización, la composición farmacéutica comprende además excipientes.

- 5 De acuerdo con otra realización, los excipientes son uno o más de un agente diluyente, agente aglutinante, agente lubricante, agente disgregante, agente colorante, agentes aromatizantes o agente edulcorante.

En otra realización, la composición se formula para determinados comprimidos recubiertos y no recubiertos, cápsulas de gelatina duras y blandas, píldoras recubiertas con azúcar, pastillas, hojas de oblea, gránulos y polvos en paquete sellado. En una realización, la composición está formulada para uso tópico.

- 10 De acuerdo con otra realización, el trastorno relacionado con el intestino es uno o más de síndrome del intestino irritable, diarrea del viajero, proliferación bacteriana intestinal, enfermedad de Crohn o colitis.

De acuerdo con una realización, el purgante comprende dos bolsas A que comprenden 100 gramos de polietilenglicol (PEG) 3350, 7,5 gramos de sulfato de sodio, 2,691 gramos de cloruro de sodio y 1,015 gramos de cloruro de potasio; y dos bolsas B que comprenden 4,7 gramos de ácido ascórbico y 5,9 gramos de ascorbato de sodio.

- 15 De acuerdo con una realización, el purgante comprende 32 o 40 comprimidos que comprenden 1,102 g de fosfato sódico monobásico, 0,398 g de fosfato sódico dibásico, 0,1676 g de PEG 8000, NF, y 0,0084 g de estearato de magnesio.

- 20 De acuerdo con una realización, el alivio adecuado de los síntomas de EI comprende una reducción de los síntomas de EI. De acuerdo con una realización, la reducción de los síntomas de EI es una reducción con respecto a los síntomas basales. De acuerdo con una realización, los síntomas basales se establecen antes del tratamiento. De acuerdo con una realización, un alivio adecuado de los síntomas de EI comprende una respuesta de "sí" de un sujeto cuando se le formula la pregunta que comprende o es similar a "En los últimos 7 días, ¿ha experimentado un alivio adecuado de su síntoma de sus síntomas de EI?" De acuerdo con una realización, los síntomas de EI comprenden uno o más de calambres, dolor, diarrea, estreñimiento, heces en forma de pequeños bultos, heces acuosas, producción frecuente de heces, dolor abdominal, molestias abdominales, urgencia o tenesmo. De acuerdo con una realización, el alivio adecuado de los síntomas de meteorismo comprende una reducción de los síntomas de meteorismo. De acuerdo con una realización, la reducción de los síntomas de meteorismo es una reducción con respecto a los síntomas basales. De acuerdo con una realización, los síntomas basales se establecen antes del tratamiento. De acuerdo con una realización, un alivio adecuado de los síntomas de meteorismo comprende una respuesta de "sí" de un sujeto cuando se le formula la pregunta que comprende o es similar a "En los últimos 7 días, ¿ha experimentado un alivio adecuado de su síntoma de meteorismo?" De acuerdo con una realización, los síntomas de meteorismo comprenden uno o más de los síntomas de plenitud abdominal, meteorismo, gases o inflamación.

- 35 Otras realizaciones de la invención se divulgan más adelante.

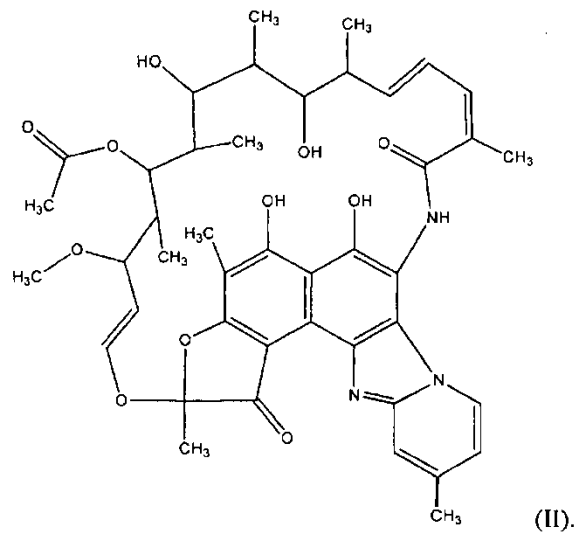
Descripción detallada

Las realizaciones de la invención se refieren al uso de agentes de limpieza gastrointestinal y el antibiótico rifaximina para tratar enfermedades intestinales y composiciones para el tratamiento de la enfermedad intestinal.

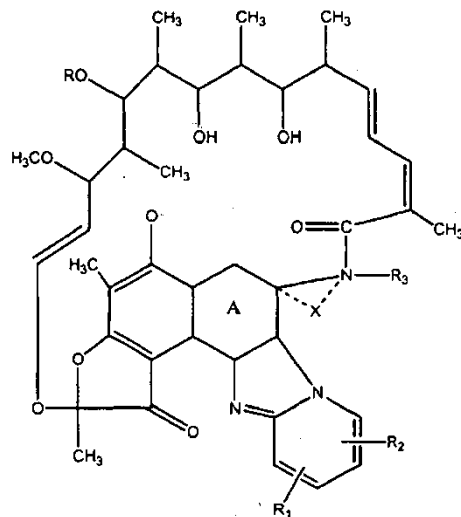
- 40 La rifaximina (USAN, DCI, véase el Índice de Merck, XIII Ed, 8304, N ° CAS 80621-81 - 4), (2S, 16Z, 18E, 20S, 21S, 22R, 23R, 24R, 25S, 26S, 27S, 28E) -5,6,21,23,25 pentahidroxi -27 - metoxi -2,4,11,16,20,22,24,26 - octametil-2,7 - (epoxipentadeca- (1,11,13) trienimino) benzofuro (4,5-e) pirido (1,2, -a) bencimidazol-1,15 (2H) diona, 25-acetato), es un antibiótico semisintético producido a partir de rifamicina O. La rifaximina es una molécula que pertenece a la clase de antibióticos de la rifamicina, por ejemplo, una rifamicina piridoimidazólica. La rifaximina ejerce una amplia actividad antibacteriana en, por ejemplo, el tracto gastrointestinal contra bacterias gastrointestinales localizadas que producen diarrea infecciosa, síndrome del intestino irritable, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, enfermedad de Crohn y/o insuficiencia pancreática.

- 45 La rifaximina también se describe en la patente italiana IT 1154655 y el documento EP 0161534. La patente EP 0161534 divulga un procedimiento para la producción de rifaximina usando rifamicina O como material de partida (El Índice de Merck, XIII Ed., 8301). El documento US 7.045.620 B 1 divulga formas polimórficas de la rifaximina, al igual que los documentos USSN 11/658.702; USSN 61/031.329; USSN 12/119.622; USSN 12/119.630; USSN 12/119.612; USSN 12/119.600; USSN 11/873.841; la publicación WO 2006/094662; y el documento USSN 12/393012.

La rifaximina es un compuesto que tiene la estructura de fórmula II:

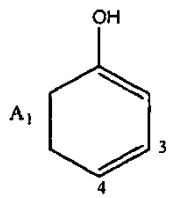


Una clase de antibióticos de rifamicina es, por ejemplo, un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:



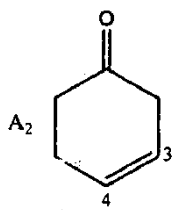
5

en la que A puede ser la estructura A₁:



10

o la estructura A₂



en la que, -x- es un enlace químico covalente o nada; R es hidrógeno o acetilo;

5 R₁ y R₂ representan de forma independiente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), benciloxi, mono y dialquilamino (C₁₋₃)-(C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄), hidroximetilo, hidroxialquilo (C₂₋₄), nitro o R₁ y R₂ tomados junto con dos átomos de carbono consecutivos del núcleo de piridina forman un anillo de benceno no sustituido o sustituido por uno o dos grupos metilo o etilo; R₃ es un átomo de hidrógeno o nada; con la condición de que, cuando A es A₁, -x- es nada y R₃ es un átomo de hidrógeno; con la condición adicional de que, cuando A es A₂, -x- es un enlace químico covalente y R₃ es nada.

10 En el presente documento también se describe un compuesto como se ha definido anteriormente, en el que A es A₁ o A₂ como se ha indicado anteriormente, -x- es un enlace químico covalente o nada, R es hidrógeno o acetilo, R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), benciloxi, hidroxialquilo (C₂₋₄), dialquilamino (C₁₋₃) alquilo (C₁₋₄), nitro o R₁ y R₂ tomados junto con dos átomos de carbono consecutivos del núcleo de piridina forman un anillo de benceno y R₃ es un átomo de hidrógeno o nada; con la condición de que, cuando A es A₁, -x- es nada y R₃ es un átomo de hidrógeno; con la condición adicional de que, cuando A es A₂, -x- es un enlace químico covalente y R₃ es nada.

20 En el presente documento también se describe un compuesto como se ha definido anteriormente, en el que A es A₁ o A₂ como se ha indicado anteriormente, -x- es un enlace químico covalente o nada, R es hidrógeno o acetilo, R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o R₁ y R₂ tomados junto con dos átomos de carbono consecutivos del núcleo de piridina forman un anillo de benceno y R₃ es un átomo de hidrógeno o nada; con la condición de que, cuando A es A₁, -x- es nada y R₃ es un átomo de hidrógeno; con la condición adicional de que, cuando A es A₂, -x- es un enlace químico covalente y R₃ es nada.

25 En el presente documento también se describe un compuesto como se ha definido anteriormente, que es 4-desoxi-4'-metil-pirido [1', 2'-1, 2] imidazo [5,4-c] rifamicina SV. En el presente documento también se describe un compuesto como se ha definido anteriormente, que es 4-desoxi-pirido [1', 2'-1, 2] imidazo [5,4-c] rifamicina SV.

30 En el presente documento también se describe un compuesto como se ha definido anteriormente, en el que A es como se ha descrito anteriormente, -x- es un enlace químico covalente o nada, R es hidrógeno o acetilo, R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), benciloxi, hidroxialquilo (C₂₋₄), mono y dialquilamino (C₁₋₃) alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄), hidroximetilo, hidroxialquilo (C₂₋₄), nitro o R₁ y R₂ tomados junto con dos átomos de carbono consecutivos del núcleo de piridina forman un anillo de benceno no sustituido o sustituido por uno o dos grupos metilo o etilo; R₃ es un átomo de hidrógeno o nada; con la condición de que, cuando A es A₁, -x- es nada y R₃ es un átomo de hidrógeno; con la condición adicional de que, cuando A es A₂, -x- es un enlace químico covalente y R₃ es nada.

35 Como se usa en el presente documento, "enfermedad intestinal" incluye, por ejemplo, una o más de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn, enteritis, colitis, síndrome del intestino irritable (SII), diarrea del viajero, proliferación bacteriana intestinal, síndrome del intestino irritable asociado con diarrea incontrolada (SIIId), SII predominante con estreñimiento o SII alterno.

Tratamiento

40 En el presente documento se proporciona, de acuerdo con un aspecto, usos para la fabricación de un medicamento para tratar y / o prevenir la enfermedad intestinal (EI). En una realización, un agente de limpieza gastrointestinal (GI) se administra a un sujeto en riesgo de sufrir o que sufren una enfermedad intestinal. Los agentes de limpieza GI, por ejemplo, incluyen purgantes y agentes de alivio del estreñimiento como se describe en este documento y como conoce un experto en la técnica. Tras la administración del agente de limpieza GI, se administra al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina, en la que la administración del agente de limpieza GI está dentro de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 90 días antes de la administración de rifaximina. En una realización, la administración de un antibiótico más comienza con el agente de limpieza GI y continúa después durante un período de tiempo. En otras realizaciones más se administra un antibiótico adicional antes de la administración del agente de limpieza GI, y en otra realización más, un antibiótico adicional se administra antes de y durante la administración del agente de limpieza GI.

50 En ciertas realizaciones, el antibiótico adicional comprende uno o más de un antibiótico de la clase de rifamicina,

aminoglucósido, anfenicol, ansamicina, β -lactámicos, carbapenem, cefalosporina, cefamicina, monobactámico, oxacefem, lincosamida, macrólido, polipéptido, tetraciclina, o una 2,4-diaminopirimidina. Ejemplos de antibióticos de estas clases se enumeran más adelante.

5 En determinadas realizaciones, la administración del agente de limpieza gastrointestinal y del antibiótico rifaximina tiene como resultado de entre aproximadamente 35 - 70% de los sujetos con o que experimentan un alivio adecuado de uno o más de los síntomas de SII, síntomas de dolor abdominal o síntomas de meteorismo.

10 En determinadas realizaciones, puede ser ventajoso someter al sujeto a una colonoscopia después de la administración del agente de limpieza gastrointestinal. Una colonoscopia permite una inspección visual del colon y, en algunos casos, permite el diagnóstico de síntomas subyacentes o la confirmación del diagnóstico. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría científica concreta una colonoscopia puede ser beneficiosa para el tratamiento haciendo que los músculos del colon se contraigan.

15 La administración del agente de limpieza gastrointestinal está dentro de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 90 días antes de la administración del antibiótico rifaximina. En otras realizaciones, la administración del agente de limpieza gastrointestinal está dentro de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 60 días; entre aproximadamente 1 a aproximadamente 30 días; entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 días; entre aproximadamente 1 a aproximadamente 14 días; entre aproximadamente 1 a aproximadamente 10 días; entre aproximadamente 1 a aproximadamente 7 días; entre alrededor de 1 a alrededor de 5 días; entre aproximadamente 1 a cerca de 4 días; entre aproximadamente 1 a aproximadamente 3 días; o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 días antes de la administración del antibiótico rifaximina. En algunas
20 circunstancias puede ser ventajoso comenzar la terapia con antibióticos antes de la administración del agente de limpieza y / o la administración de un antibiótico durante la administración del agente de limpieza. Administrar antibióticos antes de o con un agente de limpieza puede ser un antibiótico que es el mismo que o diferente del antibiótico rifaximina administrado después del agente de limpieza. Si el antibiótico es el mismo que el administrado después del agente de limpieza, puede ser una dosis igual o superior o inferior y se puede administrar en una forma
25 (oral, tópica, rectal, etc) y / o régimen de dosificación diferente.

En ciertas realizaciones, puede ser ventajoso coadministrar otros agentes terapéuticos con el agente de limpieza y / o el antibiótico. Dichos agentes terapéuticos administrados conjuntamente incluyen, por ejemplo, uno o más de un antiinflamatorio, uno o más antibióticos adicionales, un antiemético, un antidiarreico, crofelemer o metoclopramida.

30 En determinadas realizaciones, los usos descritos en el presente documento pueden comprender además la selección de sujetos que responden al tratamiento después de recibir tratamiento durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 52 semanas o más; y retirar el tratamiento a un sujeto respondedor en el que después de la retirada del tratamiento hay una duración de la respuesta. Los sujetos, pueden, por ejemplo, tratarse durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 semanas. Los procedimientos relacionados con la durabilidad de la respuesta se describen completamente en la solicitud de EE.UU. N° 61/031679.

35 En determinadas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz del antibiótico rifaximina administrado después de la administración del agente de limpieza será de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 6.000 mg; de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 3.000 mg dos veces al día; de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 2.000 mg tres veces al día; 550 mg tres veces al día; 550 mg dos veces al día; 600 mg tres veces al día; 600 mg dos veces al día; 1.650 mg una vez al día; 200 mg tres veces al día; 200 mg dos veces al día o 200
40 mg cada día. Estas dosis también son apropiadas para un antibiótico administrado antes o durante la administración del agente de limpieza.

45 De acuerdo con un aspecto, se proporcionan usos para tratar EI, que comprenden proporcionar un envase que comprende un agente de limpieza gastrointestinal y rifaximina, en el que el envase comprende una etiqueta impresa que describe la administración del agente de limpieza gastrointestinal seguido de la rifaximina y la administración del agente de limpieza y la rifaximina desde el envase al sujeto. El agente de limpieza GI puede ser uno descrito en el presente documento o una combinación de los mismos. También puede ser uno que un experto en la técnica sabe que es eficaz. Un experto en la técnica, con el beneficio de la presente divulgación, sabría lo que se considera eficaz.

Agentes de limpieza GI

50 Los agentes de limpieza GI, como se usa en el presente documento, incluyen purgantes y calmantes para el estreñimiento, que también se conocen como soluciones laxantes orales (por ejemplo, preparaciones laxantes), composición de limpieza del colon, irrigación intestinal, enemas, irrigación pulsada rectal y preparaciones intestinales. Como se usa en el presente documento, los agentes de limpieza GI también se refieren a compuestos o composiciones que liberan al intestino de la materia sólida (por ejemplo, heces). Las combinaciones de agentes de
55 limpieza GI y otras composiciones de estimulación pueden ser útiles, por ejemplo, el uso de un laxante estimulante (por ejemplo, bisacodilo) en combinación con un laxante osmótico. El agente de limpieza GI puede ser uno o más de una composición a base de PEG o una composición a base de fosfato de sodio como se describe más adelante. Los agentes de limpieza GI también pueden ser combinaciones de los agentes de limpieza descritos a continuación u

otros agentes de limpieza que un experto en la técnica sabe que son eficaces de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento.

Ejemplos de laxantes estimulantes incluyen, por ejemplo, Aloe, 250 – 1.000 mg; bisacodilo, aproximadamente 5 - 80 mg; casantranol, de 30 a 360 mg; extracto de fluido aromático de Cáscara, 2 - 24 ml; corteza de cáscara sagrada, 300 – 4.000 mg; extracto de cáscara sagrada, 300 a 2.000 mg; extracto de fluido de cáscara sagrada, de 0,5 a 5 ml; aceite de ricino, 15-240 ml; dantrón, 75 - 300 mg; ácido deshidrocólico, 250 – 2.000 mg; fenoltaleína, 30-1.000 mg; senósidos A y B, 12 - 200 mg; y picosulfato, 1 - 100 mg. Se pueden usar dosis mayores o menores, según sea necesario, para producir un movimiento intestinal en menos de aproximadamente 12 horas, evitando molestias innecesarias.

El bisacodilo es un laxante estimulante, disponible sin receta médica, que se utiliza para tratar el estreñimiento. El bisacodilo está disponible en comprimidos, supositorios, y en formulaciones de enema premezcladas. Los enemas de bisacodilo normalmente son eficaces para producir un movimiento intestinal en aproximadamente 20 minutos, los supositorios generalmente producen un movimiento intestinal en aproximadamente una hora y la administración oral de un comprimido por lo general tiene como resultado un movimiento de intestino en aproximadamente 3 a 6 horas.

Como se muestra en la patente de EE.UU. N^o 5.710.183, el polietilenglicol (PEG) 3350 se ha utilizado solo como medicamento para tratar el estreñimiento mediante la mejora de la motilidad intestinal, la formación de las heces, o ambos. El PEG también se ha combinado con fibra soluble para hacer un laxante seguro y eficaz, como se muestra también en la patente de EE.UU. N^o 5.710.183, y el PEG se pueden combinar con fibra soluble para mejorar la función intestinal. Ejemplos de dosis de PEG para tratar el estreñimiento incluyen de 17 a 34 gramos de PEG al día.

Se pueden usar dosis más altas de PEG para producir uno o dos movimientos intestinales en un plazo de 24 horas sin causar diarrea profusa. En un ejemplo, un paquete comprende 2 l de NuLYTELY con 4 comprimidos de bisacodilo de 20 mg (5 mg cada uno) unidos a la parte exterior de la jarra de 2 litros. Cada dosis de la solución NuLYTELY contenía: 210 g de polietilenglicol 3350, NF, 5,60 g de cloruro de sodio, USP, 2,86 gramos de bicarbonato de sodio, USP, 0,74 gramos de cloruro de potasio, USP, y opcionalmente, 1 gramo de un ingrediente aromatizante en agua hasta constituir 2 l. También se ha demostrado que el PEG es eficaz como purgante del colon cuando se administran grandes cantidades de PEG en grandes volúmenes de una solución salina diluida. Por lo general, se administran al paciente de aproximadamente 250 a aproximadamente 400 gramos de PEG en unos 4 litros de una solución de electrolitos en agua. La administración oral de PEG se puede utilizar para producir un movimiento del intestino durante la noche.

Ejemplos de soluciones basadas en PEG comprenden, por ejemplo, polietilenglicol (PEG), sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, ácido ascórbico; o PEG, sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, ácido ascórbico y ascorbato de sodio; o PEG 3350, sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, ácido ascórbico y ascorbato de sodio. En una realización, el purgante de PEG se suministra en dos bolsas A que comprenden 100 gramos de polietilenglicol (PEG) 3350, 7,5 gramos de sulfato de sodio, 2,691 gramos de cloruro de sodio y 1,015 gramos de cloruro de potasio; y dos bolsas B que comprenden 4,7 gramos de ácido ascórbico y 5,9 gramos de ascorbato de sodio. Un experto en la técnica sabe bien cómo administrar tales composiciones para producir la limpieza.

Un procedimiento de limpieza del colon de un mamífero útil en los usos que se detallan en el presente documento, comprende, por ejemplo, la administración a un sujeto por vía oral de un fluido de limpieza que comprende, por litro, los siguientes componentes: a) de 80 a 350 g de polietilenglicol; b) de 3 a 20 g de una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico; c) de 1 a 15 g de un sulfato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o una mezcla de sulfatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo; y d) opcionalmente uno o más electrolitos seleccionados de cloruro de sodio, cloruro de potasio e hidrógenocarbonato de sodio, administrándose el volumen del fluido de 1,5 a 3 litros a un ser humano adulto y proporcionalmente a un mamífero distinto de un ser humano adulto.

En ciertas realizaciones, un agente de limpieza GI de fosfato de sodio útil en los usos descritos en el presente documento comprende 32 o 40 comprimidos que comprenden fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico, PEG 8000 y estearato de magnesio. Otro ejemplo comprende fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. Otros agentes de limpieza GI incluyen, por ejemplo, Fleet® Phospho-soda® EZ-Prep™; miraLAX; un purgante productor de masa; un agonista de la serotonina; un agente hiperosmótico; GoLYtely; GlycoLax; CoLyte; o NuLYtely. Un experto en la técnica sabría cómo administrar cada una de estas composiciones.

Otros agentes de limpieza GI útiles en los usos y formulaciones (por ejemplo, kits) descritos en el presente documento, incluyen, por ejemplo, los descritos por Fordtran et al. (documento WO87/00754), incluyendo la solución de sulfato sódico reducido (RSS). Esta solución no comprende sulfato sódico sino que tiene una concentración relativamente alta de polietilenglicol (75 a 300 g / l). Una solución divulgada en el documento WO87 / 00754 comprende PEG 3350 (120 g / l), bicarbonato de sodio (1,68 g / l), cloruro de potasio (0,74 g / l) y cloruro sódico (1,46 g / l) y también se administra en una cantidad de 4 litros. Otro ejemplo de solución la comercializa Braintree Laboratories Inc (Braintree, Massachusetts., EE.UU.) con el nombre NuLYTELY.RTM. (inicialmente con el nombre GoLYTELY-RSS). La composición NuLYTELY comprende PEG 3350 (105 g / l), bicarbonato de sodio (1,43 g / l), cloruro de potasio (0,37 g / l) y cloruro sódico (2,80 g / l) y se suministra en forma de polvo seco para la fabricación

de hasta 4 litros. En el documento WO 89/05659 (Borody) se describe otro ejemplo de agente de limpieza GI ejemplar útil en los usos y formulaciones descritas en el presente documento. Esta es una solución de lavado ortostático que comprende polietilenglicol, electrolitos y de 0,25 a 50 g / l de ácido ascórbico (vitamina C) o una sal del mismo.

5 Otros agentes de limpieza GI útiles en los usos y formulaciones descritos en el presente documento, incluyen, por ejemplo, purgantes productores de masa (cáscara de psilio (Metamucil), metilcelulosa (Citrucel), poliacarbofilo, fibra de dieta, manzanas); agonista de serotonina (por ejemplo, tegaserod); agentes hiperosmóticos (por ejemplo, supositorios de glicerina, sorbitol, lactulosa y polietilenglicol (PEG)). Nombres comerciales para estas soluciones incluyen GoLytely (un polvo blanco en una jarra de 4 litros para reconstitución, que contiene 236 g de polietilenglicol 3350, 22,74 g de sulfato de sodio (anhidro), 6,74 g de bicarbonato de sodio, 5,86 g de cloruro de sodio y 2,97 g de potasio cloruro. Cuando se disuelve en agua hasta un volumen de 4 litros, GoLYTELY (PEG-3350 y electrolitos para solución oral) es una solución isosmótica que tiene un sabor ligeramente salado. GoLYTELY puede administrarse, por ejemplo, por vía oral o por sonda nasogástrica como lavado gastrointestinal).

15 OsmoPrep comprende 48 gramos de fosfato de sodio (32 comprimidos), induce diarrea, que limpia eficazmente todo el colon. Cada administración tiene un efecto purgante durante aproximadamente de 1 a 3 horas. Se cree que el modo de acción principal es a través del efecto osmótico del sodio, lo que hace que se introduzcan grandes cantidades de agua en el colon y se estimula la evacuación. Cada comprimido de OsmoPrep contiene 1,102 gramos de fosfato sódico monobásico monohidrato, USP y 0,398 gramos de fosfato de sodio dibásico anhidro, USP, para un total de 1,5 gramos de fosfato de sodio por comprimido. Los ingredientes inertes incluyen polietilenglicol 8000, NF y estearato de magnesio, NF. OsmoPrep carece de gluten. La dosis recomendada de los comprimidos OsmoPrep para limpiar el colon para pacientes adultos es de 32 comprimidos (48 gramos de fosfato de sodio) por vía oral con un total de 2 cuartos de líquidos claros de la siguiente manera: la noche antes del procedimiento de colonoscopia: Tome 4 comprimidos de OsmoPrep con 0,23 l de líquidos claros cada 15 minutos para un total de 20 comprimidos. El día del procedimiento de colonoscopia: Comenzando 3 – 5 horas antes del procedimiento, tome 4 comprimidos de OsmoPrep con 0,23 l de líquidos claros cada 15 minutos para un total de 12 comprimidos. Se debe advertir a los pacientes sobre la importancia de tomar el régimen de líquidos recomendado. Se recomienda aconsejar a los pacientes que reciben OsmoPrep que se hidraten adecuadamente antes, durante y después del uso de OsmoPrep. Los pacientes no deben usar OsmoPrep para la limpieza de colon en un plazo de siete días desde la administración anterior. No se requiere ningún enema o laxante adicional y se debe aconsejar a los pacientes que NO tomen agentes adicionales, en particular los que contienen fosfato de sodio.

35 VisicolIP® (fosfato sódico monobásico monohidrato, USP, y fosfato sódico dibásico anhidro, USP) es un purgante utilizado para limpiar el colon antes de la colonoscopia. Cada comprimido contiene 1,102 gramos de fosfato sódico monobásico monohidrato, USP y 0,398 gramos de fosfato de sodio dibásico anhidro, USP, para un total de 1,5 gramos de fosfato de sodio por comprimido. Los ingredientes inertes incluyen celulosa microcristalina (CMC), NF, estearato de magnesio, NF, y dióxido de silicio coloidal, NF. VisicolIP® carece de gluten. Los comprimidos de VisicolIP®, tomados en dos dosis de 30 gramos (el régimen completo contiene un total de 60 gramos de fosfato de sodio) con aproximadamente doce horas de diferencia, inducen diarrea, que limpia eficazmente todo el colon. Cada administración tiene un efecto purgante durante aproximadamente de 1 a 3 horas. Se cree que el modo de acción principal es a través de la acción osmótica del sodio, lo que hace que se introduzcan grandes cantidades de agua en el colon y se estimula la evacuación del colon. La dosis recomendada de los comprimidos Visicol® para limpiar el colon para pacientes adultos es de 40 comprimidos (60 gramos de fosfato de sodio) por vía oral con un total de 3,6 cuartos de líquidos claros de la siguiente manera:

45 La noche antes del procedimiento de colonoscopia: Tomar 3 comprimidos de Visicol® (la última dosis será de 2 comprimidos de Visicol®) con 0,23 l de líquidos claros cada 15 minutos para un total de 20 tabletas. El día del procedimiento de colonoscopia: Comenzando 3 – 5 horas antes del procedimiento, tomar 3 comprimidos de Visicol® (la última dosis será de 2 comprimidos de Visicol®) con 0,23 l de líquidos claros cada 15 minutos para un total de 20 comprimidos. Se recomienda aconsejar a los pacientes que reciben Visicol® que se hidraten adecuadamente antes, durante y después del uso de Visicol®. Los pacientes no deben usar Visicol® en un plazo de siete días desde la administración anterior. No se requiere ningún enema o laxante adicional y se debe aconsejar a los pacientes que NO tomen agentes adicionales, en particular los que contienen fosfato de sodio.

Otros ejemplos de agentes de limpieza GI incluyen los detallados en las Tablas 1 y 2:

Tabla 1:

	Gramos/Comprimido	% en peso
Sal de fosfato sódico:		

(continuación)

Monobásico	1,102	65,752
Dibásico	0,398	23,747
Inerte:		
PEG 8000, NF	0,1676	10,000
Estearato de magnesio, NF	0,0084	0,502
Total	1,6760	100,001

Tabla 2:

Ingredientes	Gramos/Comprimido	% en peso
Sales de fosfato sódico:		
Monobásico	1,102	62,436
Dibásico	0,398	22,550
Ingredientes inertes:		
Celulosa microcristalina	0,22950	13,003
Estearato de magnesio	0,02645	1,499
Dióxido de silicio coloidal	0,00885	0,501
	1,765	99,989

5 Los agentes de limpieza GI que se proporcionan en forma de polvos secos o líquidos concentrados se pueden, por ejemplo, agitar y disolver en cualquier bebida (fría, caliente o a temperatura ambiente) y después se administran (por ejemplo, por vía oral). Se pueden administrar agentes de limpieza GI proporcionados como líquidos.

10 En ciertas realizaciones, otros agentes terapéuticos pueden administrarse conjuntamente con el agente de limpieza GI o con el antibiótico o ambos. Estos otro(s) agente(s) terapéutico(s) también se pueden administrar antes del agente de limpieza GI, durante el agente de limpieza GI o entre la administración del agente de limpieza GI y el antibiótico.

Antibióticos

15 Los antibióticos incluyen, por ejemplo, aminoglucósidos, tales como amikacina, apramicina, arbekacina, bambermicinas, butirosina, dibekacina, dihidroestreptomina, fortimicina (s), fradiomicina, gentamicina, ispamicina, kanamicina, micronomicin, neomicina, undecilenato de neomicina, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomicina, estreptomina, estreptonicozid y tobramicina; anfenicoles, tales como azidamfenicol, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, pantotenato de cloranfenicol, florfenicol, y tianfenicol; ansamicinas, tales como rifampina, rifabutina, rifapentina y rifaximina; .beta-lactámicos, tales como amidinocilina, amdinocilina, pivoxilo, amoxicilina, ampicilina, aspoxicilina, azidocilina, azlocilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina, carbenicilina, carfecilina, carindacilina, clometocilina, cloxacilina, ciclacilina, dicloxacilina, difenicilina, epicilina,

20

fenbenicilina, floxicilina, hetacilina, lenampicilina, metampicilina, meticilina, mezlocilina, nafcilina, oxacilina, penamecilina, penetamate hidryoduro, penicilina G benetamina, penicilina G benzatina, penicilina G bencidrilamina, penicilina G calcium, penicilina G hidragamina, penicilina G potassium, penicilina G, procaína, penicilina N, penicilina O, penicilina V, penicilina V benzatina, penicilina V hidrabamina, penimepicilina, feneticilina, piperacilina, pivapicilina, propicilina, quinacilina, sulbenicilina, talampicilina, temocilina y ticarcilina; carbapenems, tales como imipenem; cefalosporinas, tales como 1-carba (detia) cefalosporina, cefactor, cefadroxil, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefazolina, cefixima, cefmenoxima, cefodizima, cefonicid, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotiam, cefpimizol, cefpirimida, cefpodoxima proxetilo, cefroxadina, cefsulodin, ceftazidima, cefteteram, ceftazol, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuizonam, cefacetrile sódico, cefalexina, cefaloglucina, cefaloridina, cefalosporina, cefalotina, cefapirina sódica, cefradina, pivcefalexina, cefalotina, cefaclor, cefotetán, cefprozilo, loracarbef, cefetamet, y cefepima; cefamicinas cefalosporina cefbuperazona, cefmetazol, cefminox, cefetán, y cefoxitina; monobactámicos tales como aztreonam, carumonam y tigemonán; oxacefems tales como flomoxef y moxolactam; lincosamidas tales como clindamicina y lincomicina; macrólidos tales como azitromicina, carbomicina, claritromicina, eritromicina(s) y derivados, josamicina, leucomicinas, mideamicinas, miokamicina, oleandomicina, prímicina, rokitamicina, rosaramicin, roxitromicina, espiramicina y troleandomicina; polipéptidos tales como anfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracidina, enilomicina, fusafungina, gramicidina(s), gramicidina S, mikamicina, polimixina, polimixina, ácido beta-metanosulfónico, pristinamicina, ristocetina, teicoplanina, tiostreptón, tuberactinomicina, tirocidina, tirotricina, vancomicina, viomicina(s), virginiamicina y cinc bacitracina; tetraciclinas tales como espiciclina, clortetraciclina, clomociclina, demeclociclina, doxiciclina, guameciclina, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, penimepicilina, pipaciclina, rolitetraciclina, sanciclina, senociclina y tetraciclina; y 2,4-diaminopirimidinas tales como brodimoprima, tetroxoprima y trimetoprima; nitrofuranos tales como furaltadona, furazolio, nifuradena, nifuratel, nifurfolina, nifurpirinol, nifurpazina, nifurtoinol y nitrofurantoína; quinolonas tales como amifloxacino, cinoxacino, ciprofloxacino, difloxacino, enoxacino, fleroxacino, flumequina, lomefloxacino, miloxacino, ácido nalidíxico, norfloxacino, ofloxacino, ácido oxolínico, perfloxacino, ácido pipemídico, ácido piromídico, rosoxacino, temafloxacino, y tosufloxacino; sulfonamidas tales como acetil sulfametoxipirazina, acetil sulfisoxazol, azosulfamida, bencilsulfamida, cloramina-beta, cloramina-T, dicloramina-T, formosulfatiazol, N₂-formil-sulfisomidina, N₄-beta-D-glucosilsulfanilamida, mafenida, 4'-(metil-sulfamoil)sulfanilamida, p-nitrosulfatiazol, noprilsulfamida, ftalilsulfacetamida, ftalilsulfatiazol, salazosulfadimidina, succinilsulfatiazol, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfaclopiridazina, sulfacrisoidina, sulfacitina, sulfadiazina, sulfadicramida, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfaetidol, sulfaguanidina, sulfaguanol, sulfaleno, ácido sulfalóxico, sulfamerazina, sulfameter, sulfametazina, sulfametizol, sulfametomidina, sulfametoxazol, sulfametoxipiridazina, sulfametrol, sulfamidocrisoidina, sulfamoxol, sulfanilamida, sal de trietanolamina del ácido sulfanilamidometanosulfónico, ácido 4-sulfanilamidosalicílico, N₄-sulfanililsulfanilamida, sulfanililurea, N-sulfanilil-3,4-xilamida, sulfanitrán, sulfaperina, sulfafenazol, sulfaproxilina, sulfapirazina, sulfapiridina, sulfasomizol, sulfasimazina, sulfatiazol, sulfatiourea, sulfatolamida, sulfisomidina y sulfisoxazol; sulfonas, tales como acedapsona, acediasulfona, acetosulfona, dapsona, diatimosulfona, glucosulfona, solasulfona, succisulfona, ácido sulfanílico, p-sulfanililbencilamina, p,p'-sulfonildianilina-N,N' digalactósido, sulfoxona y tiazolsulfona; lipopéptidos tales como daptomicina; oxazolidonas tales como linezolid; cetólidos tales como telitromicina; y otros antibióticos tales como clofoctol, hexedina, magaininas, metenamina, metenamina anhidrometileno-citrato, metenamina hipurato, metenamina mandelato, metenamina sulfosaliciato, nitroxolina, escualamina, xibornol, cicloserina, mupirocina y tuberina.

Ejemplos de agentes antimicrobianos y antibióticos que son adecuados para usar incluyen, sin limitaciones, ácido mandélico, 2,4-diclorobencenometanol, 4-[bis(etiltio)metil]-2-metoxifenol, 4-epi-tetraciclina, 4-hexilresorcinaol, 5,12-dihidro-5,7,12,14-tetrazapentaceno, 5-clorocarvacrol, 8-hidroxiquinolina, acetarsol, acetilkitasamicina, acriflavina, alatrofloxacina, ambazon, anfomicina, amikacina, sulfato de amikacina, aminoacridina, aminosalicilato cálcico, aminosalicilato sódico, ácido aminosalicílico, amoniosulfobituminat, amorolfina, amoxicilina, amoxicilina sódica, amoxicilina trihidrato, combinación de amoxicilina-clavulanato potásico, amfotericina B, ampicilina, ampicilina sódica, ampicilina trihidrato, ampicilina-sulbactam, apalcilina, arbekacina, aspoxicilina, astromicina, sulfato de astromicina, azanidacol, azidamfenicol, azidocilina, azitromicina, azlocilina, aztreonam, bacampicilina, bacitracina, bacitracina cinc, bekanamicina, benzalconio, cloruro de benzetonio, cloruro de benzoxonio, berberina clorhidrato, biapenem, bibrocathol, biclotimol, bifonazol, bismuto subsalicilato, complejo de antibiótico de bleomicina, bleomicina clorhidrato, sulfato de bleomicina, brodimoprim, bromoclorosalicilanilida, bronopol, broxiquinolona, butenafina, butenafina clorhidrato, butoconazol, undecilenato cálcico, complejo del antibiótico de candicidina, capreomicina, carbenicilina, carbeniciloína disódica, carfeciloína, carindaciloína, carumonam, carzinofiloína, acetato de caspofungina, cefacetrilo, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefalexina clorhidrato, cefalexina sódica, cefaloglicina, cefaloridina, cefalotina, cefalotina sódica, cefamandol, nafato de cefamandol, cefamandol sódico, cefapirina, cefapirina sódica, cefatrizina, cefatrizina propilenglicol, cefazedona, sal de sodio de cefazedona, cefazolina, cefazolina sódica, cefbuperazona, cefbuperazona sódica, cefcapene, cefcapene pivoxilo clorhidrato, cefdinir, cefditoren, cefditoren pivoxil, cefepima, cefepima clorhidrato, cefetamet, cefetamet pivoxilo, cefixima, cefinenoxima, cefinetazol, cefinetazol sódico, cefininox, cefininox sódico, cefmolexin, cefodizima, cefodizima sódica, cefonicid, cefonicid sódico, cefoperazona, cefoperazona sódica, ceforanida, sulfato de cefoselis, cefotaxima, cefotaxima sódica, cefotetán, cefotetán disódica, cefotiam, cefotiam hexetil clorhidrato, cefotiam clorhidrato, cefoxitina, cefoxitina sódica, cefozopran clorhidrato, cefpiramida, cefpiramida sódica, cefpiroma sulfato de cefpiroma, cefpodoxima, cefpodoxima proxetil, cefprozilo, cefquinoma, cefradina, cefroxadina, cefsulodina, ceftazidima, cefteteram, cefteteram pivoxil, ceftazol, ceftibuten, ceftizoxima, ceftizoxima sódica, ceftriaxona, ceftriaxona sódica, cefuroxima, cefuroxima axetil, cefuroxima sódica, cloruro de

cetalconio, cetrimidea, cetrimonio, cetilpiridinio, cloramina T, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, succinato de cloranfenicol sódico, clorhexidina, clormidazol, clormidazol clorhidrato, cloroxilenol, clorfenesina, clorquinaldol, clortetraciclina, clortetraciclina clorhidrato, ciclacilina, ciclopirox, cinoxacino, ciprofloxacino, ciprofloxacino clorhidrato, ácido cítrico, claritromicina, clavulanato potásico, clavulanato sódico, ácido clavulánico, clindamicina, clindamicina clorhidrato, palmitato de clindamicina clorhidrato, fosfato de clindamicina, clioquinol, cloconazol, cloconazol monoclorhidrato, clofazimina, clofoctol, clometocilina, clomociclina, clotrimazol, cloxacilina, cloxacilina sódica, colistina, metanesulfonato de colistina sódica, sulfato colistina, cicloserina, dactinomicina, danofloxacino, dapsona, daptomicina, daunorubicina, DDT, demeclociclina, demeclociclina clorhidrato, dequalinio, dibekacina, sulfato de dibekacina, dibrompropamidina, diclorofeno, dicloxacilina, dicloxacilina sódica, cloruro de didecildimetilamonio, dihidroestreptomicina, sulfato de dihidroestreptomicina, diyodohidroquinolina, dimetridazol, dipiritiona, diritromicina, DL-mentol, D-mentol, bromuro de dodeciltrifenilfosfonio, doxorubicina, doxorubicina clorhidrato, doxiciclina, doxiciclina clorhidrato, econazol, nitrato de econazol, enilconazol, enoxacina, enrofloxacina, eosina, epencilina, ertapenem sódico, eritromicina, estolato de eritromicina, etil succinato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, estearato de eritromicina, etacridina, lactato de etacridina, etambutol, ácido etanoico, etionamida, alcohol etílico, eugenol, exalamida, faropenem, fenticonazol, nitrato de fenticonazol, fezationa, fleroxacina, flomoxef, flomoxef sódico, florfenicol, flucloxacilina, flucloxacilina magnésica, flucloxacilina sódica, fluconazol, flucitosina, flumequina, fluritromicina, flutrimazol, fosfomicina, fosfomicina cálcica, fosfomicina sódica, framicetin, framicetin sulfato, furagin, furazolidona, fusafungina, ácido fusídico, sal de sodio de ácido fusídico, gatifloxacino, gemifloxacino, complejo de antibiótico de gentamicina, gentamicina cla, sulfato de gentamicina, glutaraldehído, gramicidina, grepafloxacino, griseofulvina, halazon, haloprogina, hetacilina, hetacilina potásica, hexaclorofeno, hexamidina, hexetidina, hidrargafeno, hidroquinona, higromicina, imipenem, isepamicina, sulfato de isepamicina, isoconazol, isoconazol nitrato, isoniazid, isopropanol, itraconazol, josamicina, propionato de josamicina, kanamicina, kanamicina sulfato, ketoconazol, kitasamicina, lactic acid, lanconazol, lenampicilina, leucomicina A1, leucomicina A13, leucomicina A4, leucomicina A5, leucomicina A6, leucomicina A7, leucomicina A8, leucomicina A9, levofloxacino, lincomicina, lincomicina clorhidrato, linezolid, liranaftato, 1-mentol, lomefloxacino, lomefloxacino clorhidrato, loracarbef, limeciclina, liozima, acetato de mafenida, monoperoxoftalato de magnesio hexahidrato, etilsulfato de mecetronio, mecilinam, meclociclina, sulfosalicilato de meclociclina, mepartricina, merbromina, meropenem, cloruro de metalconio, metampicilina, metaciclina, metenammina, metilsalicilato, cloruro de metilbenzetonio, metilrosanilinio cloride, meticilin, meticilin sodio, metronidazol, metronidazol benzoato, mezlocilina, mezlocilina sódica, miconazol, nitrato de miconazol, micronomicina, sulfato de micronomicina, midecamicina, minociclina, minociclina clorhidrato, miocamicina, cloruro de miristalconio, mitomicina c, monensina, monensina sódica, morinamida, moxalactam, moxalactam disódico, moxifloxacina, mupirocina, mupirocina cálcico, nadifloxacino, nafcilina, nafcilina sódica, naftifina, ácido nalidíxico, natamicina, neomicina a, complejo del antibiótico de neomacina, neomicina C, sulfato de neomicina, neticonazol, netilmicina, sulfato de netilmicina, nifuratel, nifuroxazida, nifurtinol, nifurzida, nimorazol, niridazol, nitrofurantoína, nitrofurazona, nitroxolina, norfloxacino, novobiocina, complejo del antibiótico de nistatina, octenidina, ofloxacino, oleandomicina, omoconazol, orbifloxacino, ornidazol, orto-fenilfenol, oxacilina, oxacilina sódica, oxiconazol, nitrato de oxiconazol, oxoferina, ácido oxolínico, oxiclorseno, oxitetraciclina, oxitetraciclina calcium, oxitetraciclina clorhidrato, panipenem, paromomicina, sulfato de paromomicina, pazufloxacina, pefloxacino, mesilato de pefloxacino, penamecilina, penicilina G, penicilina G potásica, penicilina G sódica, penicilina V, penicilina V cálcica, penicilina V potásica, pentamidina, pentamidina diisetionato, pentamidina mesilato, pentamicina, feneticilina, fenol, fenoxietanol, fenilmercuriborat, FMB, ftalilsulfatiazol, picloxdin, ácido pipemídico, piperacilina, piperacilina sódica, piperacilina sódica-tazobactam sódico, ácido piromídico, pivampicilina, pivcefalexina, pivmecilinam, pivmecilinam clorhidrato, policresulen, complejo de antibiótico de polimixina B, polimixina B, polimixina B sulfato, polimixina B 1, polinaoxilina, povidona-yodina, propamidina, propenidazol, propicilina, propicilina potásica, ácido propiónico, protionamida, protiofato, pirazinamida, pirimetamina, pirition, pirrolnitrina, quinolina, quinupristina-dalfopristina, resorcinol, ribostamicina, sulfato de ribostamicina, rifabutina, rifampicina, rifamicina, rifapentina, rifaximina, ritiometan, rokitamicina, rolitetraciclina, rosoxacina, roxitromicina, rufloxacina, ácido salicílico, secnidazol, disulfuro de selenio, sertaconazol, nitrato de sertaconazol, siccanina, sisomicina, sulfato de sisomicina, tiosulfato sódico, esparfloxacino, espectinomocina, espectinomocina clorhidrato, complejo de antibiótico de espiramicina, espiramicina b, estreptomicina, sulfato de estreptomicina, succinilsulfatiazol, sulbactam, sulbactam sódico, sulbenicilina disódica, sulbentina, sulconazol, nitrato de sulconazol, sulfabenzamida, sulfacarbamida, sulfacetamida, sulfacetamida sódica, sulfaclorpiridazina, sulfadiazina, sulfadiazina silver, sulfadiazina sódica, sulfadicramida, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfaguanidina, sulfaleno, sulfamazona, sulfamerazina, sulfametazina, sulfametazina sódica, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfametoxazol-trimetoprim, sulfametoxipiridazina, sulfamonometoxina, sulfamoxol, sulfanilamida, sulfaperina, sulfafenazol, sulfapiridina, sulfaquinoxalina, sulfasuccinamida, sulfatiazol, sulfatiourea, sulfatolamida, sulfatriazina, sulfisomidina, sulfisoxazol, sulfisoxazol acetil, sulfonamidas, sultamicilina, tosilito de sultamicilina, tacrolimus, talampicilina clorhidrato, complejo de teicoplanina A2, teicoplanina A2 - 1, teicoplanina A2 - 2, teicoplanina A2 - 3, teicoplanina A2 - 4, teicoplanina A2 - 5, teicoplanina A3, complejo del antibiótico de teicoplanina, telitromicina, temafloxacino, temociclina, ácido tenoico, terbinafina, terconazol, terizidona, tetraciclina, tetraciclina clorhidrato, metafosfato de tetraciclina, monosulfuro de tetrametiltiuram, tetroxoprim, tiabendazol, tiamfenicol, tiafenicol glicinato clorhidrato, tiomersal, tiram, timol, yoduro de tibeconio, ticarcilina, mezcla de ticarcilina-ácido clavulánico, ticarcilina disódica, ticarcilina monosódica, tilbroquinol, tilmicosina, timidazol, tioconazol, tobramicina, sulfato de tobramicina, tolclolato, tolindato, tolnaftato, toloconio metilsulfat, toltrazurilo, tosufoxacino, triclocarban, triclosán, trimetoprim, sulfato de trimetoprim, trifenilestibinsulfuro, trolandomicina, trovafloxacino, tilosin, tirotricina, cloruro de undecoilo, ácido undecilénico, vancomicina, vancomicina clorhidrato, viomicina, complejo del antibiótico de virginiamicina, voriconazol, xantocilina, xibomol y undecilenato de cinc.

Antibióticos particularmente adecuados para uso descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, neomicina, metronidazol, teicoplanina, doxiciclina, tetraciclina, ciprofloxacino, augmentine, cefalexina (por ejemplo, Keflex), penicilina, ampicilina, kanamicina, rifamicina, rifaximina, o vancomicina, que pueden administrarse por vía oral, intravenosa, rectal u otro procedimiento que un experto en la técnica encuentra útil, tal como a través de un tubo de alimentación o por un estoma. (R. K. Cleary [1998]; C. P. Kelly y J. T. LaMont, Clostridium difficile infection, Annu. Rev. Med. 49:375 - 90 [1998]; C. M. Reinke y C. R Messick, Update on Clostridium difficile-induced colitis, Parte 2, Am. J. Hosp. Pharm. 51(15):1892 - 1901 [1994]).

En ciertas realizaciones, es ventajoso administrar una composición antiinflamatoria. Fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen, por ejemplo, agentes antiinflamatorios esteroideos, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los fármacos antiinflamatorios incluyen, por ejemplo, alclofenaco, alclometasona dipropionato, algestona acetónico, alfa amilasa, amcinafal, amcinafida, amfenac sódico, amiprilosa clorhidrato, anakinra, anirolac, anitrazafen, apazona, balsalazida disódica, bendazac, benoxapofeno, benzidamina clorhidrato, bromelains, broperamol, budesonida, carprofeno, cicloprofeno, cintazona, cliprofeno, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, clopirac, propionato de cloticasona, cormetasona acetato, cortodoxona, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona dipropionato, diclofenaco potásico, diclofenaco sódico, diflorasona diacetato, diflumidona sódica, diflunisal, difluprednato, diftalona, dimetilsulfóxido, drocinonida, endrisona, enlimomab, enolicam sódico, epirizol, etodolac, etofenamato, felbinac, fenamol, fenbufeno, fenclofenaco, fencloraco, fendosal, fempipalona, fentiazac, flazalona, fluazacort, ácido flufenámico, flumizol, flunisolida acetato, flunixin, flunixin meglumina, fluocortin butil, acetato de fluorometolona, fluquazona, flurbiprofeno, fluretofen, propionato de fluticasona, fuiraprofeno, furobufeno, halcinonida, propionato de halobetasol, acetato de halopredona, ibufenac, ibuprofeno, ibuprofeno aluminio, ibuprofeno piconol, ilonidap, indometacina, indometacina sódica, indoprofeno, indoxol, intrazol, acetato de isoflupredona, isoxepac, isoxicam, ketoprofeno, lofemizol clorhidrato, lomoxicam, loteprednol etabonato, meclofenamato sódico, ácido meclofenámico, dibutirato de meclorisona, ácido mefenámico, mesalamina, meseclazona, suleptanato de metilprednisolona, momiflumato, nabumetona, naproxeno, naproxeno sódico, naproxol, nimazona, olsalazina sódica, orgoteína, orpanoxina, oxaprozina, oxifenbutazona, paranilina clorhidrato, pentosan polisulfato sódico, glicerato de fenbutazona sódica, pifrenidona, piroxicam, piroxicam cinnamato, piroxicam olamina, piroprofeno, prednazato, prifelona, ácido prodólico, proquazona, proxazol, citrato de proxazol, rimexolona, romazarit, salcolex, salnacedina, salsalato, cloruro de sanguinario, seclazona, sermetacina, sudoxicam, sulindac, suprofeno, talmetacina, talniflumato, talosalato, tebufelona, tenidap, tenidap sódico, tenoxicam, tesicam, tesimida, tetrídamina, tiopinac, pivalato de tixocortol, tolmetina, tolmetina sódica, triclonida, triflumidato, zidometacina, zomepirac sódico, aspirina (ácido acetilsalicílico), ácido salicílico, corticoesteroides, glucocorticoides, tacrolimus, pimecorlimus, profármacos de los mismos, cofármacos de los mismos y combinaciones de los mismos.

Durabilidad de la respuesta

Ciertas realizaciones se refieren al descubrimiento de que el régimen de dosificación descrito en el presente documento de los resultados de rifaximina en una durabilidad de la respuesta y la mejora de los síntomas de EI en sujetos en necesidad del mismo. Una realización es un uso para tratar la enfermedad intestinal (EI) con una durabilidad de la respuesta a los antibióticos, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un antibiótico de la clase de rifamicina a un sujeto en necesidad del mismo, seleccionando los sujetos que responden al tratamiento después de ser tratado durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 semanas, y retirando del tratamiento a un sujeto respondedor al tratamiento en el que después de la retirada del tratamiento hay una durabilidad de la respuesta. La selección puede realizarla un profesional de la salud, efectuarse mediante autoselección o mediante selección de uno en posición de decidir o discernir los síntomas o diagnosticar una respuesta al antibiótico. La retirada del tratamiento comprende, por ejemplo, dejar de administrar, dejar de recomendar la administración del antibiótico, y / o asesorar a los sujetos que responden para que dejen de tomar el antibiótico.

En el presente documento también se describen procedimientos para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad intestinal en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina durante al menos 25 semanas a un sujeto en necesidad del mismo.

Sin embargo, otro aspecto se refiere al tratamiento de un sujeto (por ejemplo, mamífero, ser humano, caballo, perro, gato) con rifaximina que lo necesita. La identificación de un sujeto que necesite dicho tratamiento puede quedar al juicio de un sujeto o de un profesional sanitario y puede ser subjetiva (p. ej., una opinión) u objetiva (p. ej., que se puede medir mediante una prueba o un procedimiento diagnóstico).

La rifaximina se puede utilizar en diversos regímenes de tratamiento. Estos regímenes pueden variar dependiendo del sujeto y el tipo de tratamiento.

La rifaximina se puede administrar, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día. La rifaximina se puede administrar en dosis de, por ejemplo, aproximadamente entre 50 mg dos veces al día a aproximadamente 2.500 mg tres veces al día. Otro ejemplo es la administración de rifaximina de entre aproximadamente 600 mg / día a aproximadamente 3.000 mg / día. La rifaximina se puede administrar, por ejemplo, en forma de comprimido, en forma de polvo, en forma de líquido o en cápsulas.

Los sujetos que lo necesitan incluyen los sujetos que son susceptibles a EI, están en remisión de una EI, varones y/o sujetos de mayor edad con una larga duración de la enfermedad, como se divulga adicionalmente más adelante.

5 Como se usa en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad eficaz cuando se administra a un sujeto humano o no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como una mejora de los síntomas, por ejemplo, una cantidad eficaz para disminuir los síntomas de EI, o el mantenimiento de la remisión de una EI.

10 En ciertas realizaciones, la rifaximina se administra a un sujeto durante entre aproximadamente 1 semana a aproximadamente 6 semanas de duración, durante entre aproximadamente 8 semanas a aproximadamente 12 semanas de duración, o de entre 1 día a aproximadamente 7 días. La rifaximina se puede administrar de forma intermitente o continua durante el curso del tratamiento. La duración del tratamiento puede variar dependiendo del tipo y la duración de la enfermedad y el experto en la materia puede determinar fácilmente con el beneficio de esta divulgación.

15 Para cualquiera de las formas de realización, la rifaximina se puede administrar a un sujeto, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, o cuatro veces al día. En algunos procedimientos particularmente preferidos de la presente invención comprenden la administración al sujeto de rifaximina dos veces al día, ya que puede, por ejemplo, minimizar los efectos secundarios y aumentar el cumplimiento del paciente.

20 Las dosis, de acuerdo con ciertas realizaciones preferidas varían d entre aproximadamente 50 a aproximadamente 6.000 mg de rifaximina administrada diariamente. Por ejemplo, una dosis de 3.000 mg puede administrarse a un sujeto dos veces al día. Los profesionales de la salud o el sujeto pueden determinar otras dosis apropiadas para los procedimientos de acuerdo con la presente invención. La cantidad de rifaximina administrada diariamente puede aumentarse o disminuirse según el peso, la edad, el estado de salud, el sexo o el estado médico del sujeto. Un experto en la técnica sería capaz de determinar la dosis apropiada para un sujeto basándose en la presente divulgación.

25 Las indicaciones incluyen a un sujeto que recibe radioterapia, quimioterapia, y / o procedimiento quirúrgico como resultado del tratamiento para el cáncer del cuello del útero, de próstata, de apéndice, de colon, de intestino, de recto, o de otra neoplasia maligna gastrointestinal o prostatectomía.

30 De acuerdo con ciertas realizaciones, la rifaximina se puede administrar en combinación con otros compuestos, incluyendo, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, agentes antipiréticos, agentes radiosensibilizantes, agentes radioprotectores, agentes urológicos, agentes antieméticos y / o agentes antidiarreicos. por ejemplo, cisplatino, carboplatino, docetaxel, paclitaxel, fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, irinotecán, topotecán, etopósido, mitomicina, gefitinib, vincristina, vinblastina, doxorubicina, ciclofosfamida, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, dexametasona, prednisona , prednisolona, hidrocortisona, acetaminófono, misonidazol, amifostina, tamsulosina, fenazopiridina, ondansetrón, granisetron, alosetron, palonosetrón, prometazina, proclorperazina, trimetobenzamida, aprepitant, difenoxilato con atropina, y / o loperamida.

Los usos divulgados en el presente documento también son útiles para la protección de un sujeto contra la enteritis inducida por radiación mediante la administración a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina. Por ejemplo, las dosis profilácticas se pueden administrar antes a un paciente en tratamiento con radiación.

40 Los usos divulgados en el presente documento son útiles para la protección de un sujeto contra lesiones en la mucosa del colon inducidas por la radiación, así como contra la inflamación colorrectal inducida por radiación mediante la administración a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina.

Preparaciones farmacéuticas

45 La divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un agente de limpieza GI y rifaximina. La rifaximina, que se puede encontrar, por ejemplo, como un polimorfo, sal, hidrato o como una forma amorfa, se puede formular con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la cantidad eficaz es eficaz para tratar una infección bacteriana, por ejemplo, proliferación bacteriana en el intestino delgado, enfermedad de Crohn, encefalopatía hepática, colitis asociada con antibióticos y / o enfermedad diverticular.

50 Para ejemplos del uso de rifaximina para tratar la diarrea del viajero, véase Infante RM, Ericsson CD, Zhi Dong-J, Ke S, Steffen R, Riopel L, Saco DA, DuPont, HL. Enteroaggregative Escherichia coli Diarrhea in Travelers: Response to Rifaximin Therapy. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2004;2:135 - 138; y Steffen R, M.D., Sack DA, M.D., Riopel L, Ph.D., Zhi-Dong J, Ph.D., Sturchler M, M.D., Ericsson CD, M.D., Lowe B, M.Phil., Waiyaki P, Ph.D., White M, Ph.D., DuPont HL, M.D. Therapy of Travelers' Diarrhea With Rifaximin on Various Continents. The American Journal of Gastroenterology. Mayo de 2003, Volumen 98, Número 5.

55 Un aspecto de la divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un agente de limpieza GI y

un antibiótico en un vehículo farmacéuticamente aceptable. El agente de limpieza GI se puede seleccionar, por ejemplo, sobre la base de la tolerabilidad del sujeto de fosfato de sodio, el sabor de preferencia o el procedimiento de administración (líquido frente a sólido), cantidades deseadas de adsorción sistémica, perfil de la disolución, ubicación deseada en el tracto digestivo que se va a tratar, y similares. La composición farmacéutica comprende adicionalmente excipientes, por ejemplo, uno o más de un agente diluyente, agente aglutinante, agente lubricante, agente disgregante, agente colorante, agente aromatizante o agente edulcorante. Las composiciones de antibióticos se pueden formular para determinados comprimidos recubiertos y no recubiertos, cápsulas de gelatina duras y blandas, píldoras recubiertas con azúcar, pastillas, hojas de oblea, gránulos y polvos en paquete sellado. Por ejemplo, las composiciones se pueden formular para uso tópico, por ejemplo, ungüentos, pomadas, cremas, geles y lociones.

En un aspecto, el antibiótico se administra al sujeto usando una formulación farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una formulación farmacéuticamente aceptable que proporciona la liberación sostenida del antibiótico a un sujeto durante al menos 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas después de administrar la formulación farmacéuticamente aceptable al sujeto.

En ciertos aspectos, estas composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración tópica u oral a un sujeto. En otros aspectos, como se describe con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas para su uso en la presente invención se pueden formular especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluidas las adaptadas para: (1) administración oral, por ejemplo, empapadores (Soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, bolos, polvos, gránulos, pastas; (2) administración parenteral mediante, por ejemplo, inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo como una crema, pomada o aerosol aplicada a la piel; o (4) por vía intravaginal o intrarrectal como, por ejemplo, un pesario, crema o espuma; o (5) aerosol, por ejemplo, como un aerosol acuoso, preparación liposomal o partículas sólidas que contienen el compuesto.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" hace referencia a los antibióticos y agentes de limpieza GI descritos en el presente documento, composiciones que contienen dichos compuestos y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del firme juicio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una razonable proporción de beneficios/riesgos.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, implicados en el transporte de la sustancia química sujeto desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no dañinos para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) goma tragacanto en polvo; (5) malta, (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes de tamponamiento, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de tampón fosfato; (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las formulaciones farmacéuticas.

Agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones.

Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes hidrosolubles, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tal como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Las composiciones que contienen un antibiótico incluyen las adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluidas bucal y sublingual), rectal, vaginal, aerosol y/o parenteral. Las composiciones pueden presentarse cómodamente en una forma de monodosis y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material transportador para producir una única forma de dosificación variará en función del huésped tratado, y el modo de administración concreto. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material transportador para producir una única forma de dosificación generalmente será la cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. Generalmente, de un cien por cien, esta cantidad variará de aproximadamente 1% a aproximadamente

99% de ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, más preferentemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%.

5 Los procedimientos de preparación de estas composiciones incluyen la etapa de poner en contacto un antibiótico con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto de forma uniforme y estrecha los ingredientes activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o con ambos y, después, en caso necesario, dando forma al producto.

10 Las composiciones adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, obleas, sobres, píldoras, comprimidos, pastillas (usando una base aromatizada, tal como sacarosa o goma arábiga o de tragacanto), polvos, gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión de agente en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y/o como colutorios y similares, en las que cada uno contiene una cantidad predeterminada de un antibiótico(s) como ingrediente activo. Un compuesto también puede administrarse en forma de un bolo, elixir o pasta.

15 La forma amorfa, Forma α , Forma β , Forma γ , Forma δ , Forma ϵ , Forma ζ , r Forma η polimorfo de la rifaximina se puede usar ventajosamente en la producción de preparaciones medicinales que tienen actividad antibiótica, que contienen rifaximina, tanto para uso oral como tópico. Las preparaciones medicinales para uso oral contendrán una o más de una forma amorfa, Forma α , Forma β , Forma γ , Forma δ , Forma ϵ , Forma ξ , o Forma η polimorfo de la rifaximina junto con los excipientes habituales, por ejemplo, agentes diluyentes tales como manitol, lactosa y sorbitol; agentes aglutinantes tales como almidones, gelatinas, azúcares, derivados de celulosa, gomas naturales y polivinilpirrolidona; agentes lubricantes tales como talco, estearatos, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol y dióxido de silicio coloidal; agentes disgregantes tales como almidones, celulosas, alginatos, gomas y polímeros reticulados; agentes colorantes, aromatizantes y agentes edulcorantes.

20 Los aspectos de la divulgación se refieren a todas las preparaciones sólidas administrables por vía oral, por ejemplo comprimidos con recubrimiento y sin recubrimiento, cápsulas de gelatina blandas y duras, pastillas recubiertas con azúcar, grageas, hojas de oblea, gránulos y polvos en paquetes sellados u otros recipientes.

25 Las preparaciones medicinales para uso tópico pueden contener uno o más de una forma amorfa, Forma α , Forma β , Forma γ , Forma δ , Forma ϵ , Forma ζ , o Forma η polimorfo de la rifaximina, junto con excipientes habituales, tales como vaselina blanca, cera blanca, lanolina y derivados de los mismos, alcohol estearílico, propilenglicol, lauril sulfato sódico, éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, monoestearato de sorbitán, monoestearato de glicerilo, monoestearato de propilenglicol, polietilenglicoles, metilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, silicato de aluminio y magnesio coloidal y alginato de sodio.

Una realización se refiere a todas las preparaciones tópicas, por ejemplo ungüentos, pomadas, cremas, geles y lociones.

35 En las formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, pastillas, grageas, polvos, gránulos y similares), el principio activo normalmente se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido sílicico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato sódico; (5) agentes retardantes de la solución, tal como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, y mezclas de los mismo; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas pueden también comprender agentes tampón. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

40 Un comprimido puede fabricarse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Las pastillas comprimidas se pueden preparar usando un aglutinante (p. ej., gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (p. ej., glicolato almidón sódico o carboximetilcelulosa sódica), agentes de superficie activa o dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

55 Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como pastillas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden, opcionalmente, rasurarse o prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También pueden ser formulaciones de modo que proporcionen una liberación lenta o

controlada del principio activo en su interior usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de usar. Estas composiciones pueden también contener, opcionalmente, agentes opacificantes y pueden ser de una composición que liberen los principios activos solos o, preferentemente, en una porción determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente de un modo retardado. Ejemplos de incluir composiciones que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también pueden estar en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

La formas de dosificación líquidas para administración oral o rectal del o los antibióticos incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyente inerte de uso habitual en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular aceites de algodón, aceite de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

Las suspensiones, además de los agentes antibióticos (p. ej., el agente limpiador GI y/o el antibiótico), pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilado, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma de tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas para administración rectal o vaginal se pueden presentar como supositorio, que se puede preparar mezclando los principios activos con uno o más antibióticos con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura corporal y, por tanto, se fundirá en el recto o la cavidad vaginal y libera el agente activo.

Las composiciones que son adecuadas para administración vaginal pueden incluir pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen dichos vehículos como los conocidos en la técnica que son adecuados.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un antibiótico(s) incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. Los antibióticos activos se pueden mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propelente que se requiera.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del o los antibióticos, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, grasas, aceites, ceras, parafinas, almidón, goma de tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de un(os) antibiótico(s), excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos insustituídos volátiles, tales como butano y propano.

El (los) antibiótico (s) se pueden administrar alternativamente mediante aerosol. Esto se consigue preparando un aerosol acuoso, preparación liposomal o partículas sólidas que contengan el compuesto. Se podría usar una suspensión no acuosa (por ejemplo, propulsor de fluorocarbono). Los nebulizadores sónicos se prefieren debido a que los mismos minimizan la exposición del agente a la rotura, lo cual podría dar como resultado la degradación del compuesto.

Normalmente, un aerosol acuoso se prepara formulando una solución acuosa o suspensión del agente junto con vehículos y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los vehículos y estabilizantes varían con los requisitos del compuesto particular, pero típicamente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic, o polietilenglicol), proteínas inocuas como la seroalbúmina, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles generalmente se preparan a partir de soluciones isotónicas.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar liberación controlada de un antibiótico(s) en el cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispersando el agente en el medio

adecuado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para incrementar el flujo del ingrediente activo en la piel. La velocidad de tal flujo puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el ingrediente activo en una matriz polimérica o gel.

5 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral pueden comprender uno o más antibióticos en combinación con una o más soluciones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones, o polvos estériles u otras formas sólidas que se pueden reconstituir en soluciones inyectables estériles o dispersiones justo antes de usar, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos, que convierten a la formulación en isotónica con la sangre del receptor al que está destinada o agentes de suspensión o espesantes.

10 Ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas pueden incluir agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de
15 dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones pueden también contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenes, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como
20 azúcares, cloruro sódico y similares, en las composiciones. Además, una absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede efectuar mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y/o gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene mala solubilidad en agua. Por tanto, la tasa de absorción del fármaco depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de un fármaco administrado parenteralmente se consigue disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.
25

Las formas depot inyectables se fabrican formando matrices en microcápsulas de antibióticos en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción entre el fármaco y el polímero, y la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones depot inyectables también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejido corporal.
30

Cuando el(los) antibiótico(s) se administran como sustancias farmacéuticas a seres humanos y animales, se pueden administrar *per se* o como composición farmacéutica que contiene, por ejemplo de 0,1 a 99,5 % (más preferentemente, de 0,5 a 90%) del ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
35

Independientemente de la vía de administración seleccionada, el(los) antibiótico(s), que se pueden usar en una forma hidratada adecuada y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.
40

Los niveles de dosificación reales y el curso del tiempo de la administración de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que es eficaz para alcanzar la respuesta terapéutica deseada para un paciente concreto, composición y modo de administración sin que sea tóxico para el paciente. Un intervalo de dosis de ejemplo es de 100 a 3.000 mg al día.
45

Una dosis preferida del antibiótico para la presente invención es el máximo que un paciente puede tolerar sin desarrollar efectos secundarios graves. Preferentemente, el antibiótico de la presente invención se administra a una concentración de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg por kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg / kg o de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg / kg de peso corporal. Los intervalos intermedios de los valores citados anteriormente también están destinados a ser parte de la invención.
50

En el tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos como el(los) otro(s) fármaco(s) se administran a sujetos (por ejemplo, seres humanos, varones o mujeres) por medios adecuados. Los agentes se pueden administrar en una sola forma de dosificación o en formas de dosificación separadas. Las cantidades eficaces de los otros agentes terapéuticos para fines particulares son bien conocidas por los expertos en la técnica. Sin embargo, está dentro de la competencia del experto en la técnica la determinación del intervalo óptimo de cantidades eficaces del otro agente terapéutico. En un aspecto en el que se administra otro agente terapéutico a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto es menor que su cantidad eficaz en el caso en el que no se administra el otro agente
55

terapéutico. En otro aspecto, la cantidad eficaz del agente es menor que su cantidad eficaz en el caso en el que no se administra el compuesto. De este modo se pueden minimizar los efectos secundarios indeseados asociados con dosis elevadas de cualquier agente. Otras potenciales ventajas (incluidos, sin limitaciones, mejores regímenes de dosificación y/o menos costes del fármaco) serán evidentes para los expertos en la técnica.

5 En diversos aspectos, las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) se administran distanciadas menos de 5 minutos, distanciadas menos de 30 minutos, distanciadas 1 hora, distanciadas aproximadamente 1 hora, distanciadas de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas, distanciadas de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas, distanciadas de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas, distanciadas de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas, distanciadas de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas, distanciadas de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas, distanciadas de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas, distanciadas de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas, distanciadas de aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas, distanciadas de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas, distanciadas de aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas, distanciadas de aproximadamente 12 horas a 18 horas, distanciadas de 18 horas a 24 horas, distanciadas de 24 horas a 36 horas, distanciadas de 36 horas a 48 horas, distanciadas de 48 horas a 52 horas, distanciadas de 52 horas a 60 horas, distanciadas de 60 horas a 72 horas, distanciadas de 72 horas a 84 horas, distanciadas de 84 horas a 96 horas o distanciadas de 96 horas a 120 horas. En realizaciones preferidas, dos o más terapias se administran en la misma visita del paciente.

20 En ciertas realizaciones, uno o más de los antibióticos y una o más de otras terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) se administran cíclicamente. La terapia cíclica implica la administración de una primera terapia (por ejemplo, un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, seguida de la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo, seguida opcionalmente de la administración de la tercera terapia (por ejemplo, agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo y así sucesivamente, y repetir esta administración secuencial, por ejemplo, el ciclo con el fin de reducir el desarrollo de resistencia a una de las terapias, para evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y / o para mejorar la eficacia de las terapias.

30 En ciertas realizaciones, la administración de los mismos compuestos se puede repetir y de las administraciones se pueden distanciar al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses, o al menos 6 meses. En otras realizaciones, la administración de la misma terapia (p. ej., agente profiláctico o terapéutico) distinta a un antibiótico se puede repetir y de la administración se puede distanciar al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses, o al menos 6 meses.

Ciertos indicios pueden requerir tiempos de tratamiento más largos. Por ejemplo, el tratamiento de la diarrea del viajero sólo puede durar de entre aproximadamente 12 horas a aproximadamente 72 horas, mientras que un tratamiento para la enfermedad de Crohn puede ser de entre aproximadamente 1 día a aproximadamente 3 meses.

35 Trastornos relacionados con el intestino incluyen uno o más de síndrome del intestino irritable, diarrea del viajero, proliferación bacteriana en el intestino delgado, enfermedad de Crohn, enteritis o colitis.

40 La duración del tratamiento para un trastorno intestinal en particular dependerá en parte del trastorno. Por ejemplo, la diarrea del viajero puede requerir únicamente una duración del tratamiento de 12 a aproximadamente 72 horas, mientras que la enfermedad de Crohn puede requerir duraciones de tratamiento de aproximadamente 2 días a 3 meses. Las dosis de rifaximina también variarán dependiendo del estado de las enfermedades. Los intervalos de dosificación adecuados se proporcionan en el presente documento más adelante.

45 La identificación de los sujetos que están en necesidad de tratamiento profiláctico para el trastorno intestinal está bien dentro de la capacidad y conocimiento de un experto en la técnica. Algunas de las formas de identificación de los sujetos que están en riesgo de desarrollar un trastorno intestinal que se puede tratar con el tratamiento sujeto se aprecian en las técnicas médicas, tales como los antecedentes familiares, el historial de los viajes y los planes de viaje previstos, la presencia de factores de riesgo asociados con el desarrollo de ese estado de enfermedad en el sujeto. Un médico experto en la técnica puede identificar fácilmente tales sujetos candidatos, mediante el uso de, por ejemplo, pruebas clínicas, exploración física y los antecedentes médicos / familiares / de viajes.

50 Un antibiótico se puede administrar a la dosis inicial de aproximadamente 0,001 mg / kg a aproximadamente 1.000 mg / kg al día. Se puede usar un intervalo de dosis diaria de aproximadamente 0,01 mg / kg a aproximadamente 500 mg / kg, de aproximadamente 0,1 mg / kg a aproximadamente 200 mg / kg, de aproximadamente 1 mg / kg a aproximadamente 100 mg / kg, o de aproximadamente 10 mg / kg a aproximadamente 50 mg / kg. No obstante, las dosis pueden variarse en función de los requisitos del individuo, la gravedad de los síntomas de la EI y el antibiótico que se esté empleado. Por ejemplo, las dosificaciones pueden determinarse empíricamente teniendo en cuenta la gravedad de los síntomas del SII en un individuo clasificado como SII según los procedimientos descritos en el presente documento, La dosis administrada a un individuo, en el contexto de la presente invención, debe ser suficiente para afectar a una respuesta terapéutica beneficiosa en el individuo con el tiempo. El tamaño de la dosis también puede venir determinado por la existencia, naturaleza y extensión de cualquier efecto secundarios adverso que acompaña a la administración de un antibiótico en particular en un individuo. La determinación de la dosificación

apropiada para una situación particular está dentro de la habilidad del practicante experto. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas por debajo de la dosis óptima del antibiótico. Después, la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. Por comodidad, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, si se desea.

5 En ciertas realizaciones, otras composiciones terapéuticas, como "fármacos para el SII" pueden coadministrarse antes, durante, entre o después de la administración del agente de limpieza GI y el antibiótico. Como se usa en el presente documento, la expresión "fármaco para el SII" incluye, por ejemplo, todas las formas farmacéuticamente aceptables de un fármaco que es útil para el tratamiento de uno o más síntomas asociados con el SII. Por ejemplo, el fármaco para el SII puede ser una mezcla racémica o isomérica, un complejo sólido unido a una resina de intercambio iónico, o similares. Además, el fármaco para el SII puede estar en una forma solvatada. Con la expresión "fármaco para el SII" también se pretende incluir todas las sales farmacéuticamente aceptables, derivados, y análogos del fármaco para el SII que se está describiendo, así como combinaciones de los mismos. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de un fármaco para el SII incluyen las formas de sal tartrato, succinato, tartrato, bitartrato, diclorhidrato, salicilato, hemisuccinato, citrato, maleato, clorhidrato, carbamato, sulfato, nitrato y benzoato de los mismos, así como combinaciones de los mismos y similares. Cualquier forma de un fármaco para el SII es adecuado para SU uso en la presente invención, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable de un fármaco para el SII, una base libre de un fármaco para el SII o una mezcla de los mismos.

Los fármacos adecuados que son útiles para el tratamiento de uno o más síntomas asociados con el SII incluyen agentes serotoninérgicos, antidepresivos, activadores de los canales de cloruro, bloqueadores de los canales de cloruro, agonistas de la guanilato ciclasa, antibióticos, opioides, antagonistas de neuroquinina, agentes antiespasmódicos o anticolinérgicos, alcaloides de belladona, barbitúricos, análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), antagonistas del factor liberador de la corticotropina (CRF), probióticos, bases libres de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, derivados de los mismos, análogos de los mismos, y combinaciones de los mismos. Otros fármacos para el SII incluyen agentes espesantes, antagonistas de la dopamina, carminativos, tranquilizantes, dexetofisopam, fenitoína, timolol y diltiazem. Los agentes serotoninérgicos son útiles para el tratamiento de los síntomas del SII tales como estreñimiento, diarrea y / o estreñimiento y diarrea alternos. Ejemplos de agentes serotoninérgicos se describen en Cash et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 22:1047 - 1060 (2005) e incluyen los agonistas del receptor 5-HT₃ (por ejemplo, MKC-733, etc), agonistas de los receptores 5-HT₄ (por ejemplo, tegaserod (Zelnorm TM), prucaloprida, AG1 - 001, etc), antagonistas del receptor 5-HT₃ (por ejemplo, alosetrón (Lotronex.RTM.), cilansetrón, ondansetrón, granisetrón, dolasetrón, ramosetrón, palonosetrón, E-3620, DDP-225, DDP-733, etc), antagonistas mixtos de los receptores 5-HT₃ / 5-HT₄ (por ejemplo, cisaprida, mosaprida, renzaprida, etc), bases libres de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, derivados de los mismos, análogos de los mismos, y combinaciones de los mismos. Además, se pueden administrar aminoácidos como la glutamina y el ácido glutámico que regulan la permeabilidad intestinal al afectar la señalización de las células neuronales o de glía para tratar a pacientes con SII. Los antidepresivos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los antidepresivos tricíclicos, son particularmente útiles para el tratamiento de los síntomas del SII, tales como dolor abdominal, estreñimiento y / o diarrea. Ejemplos no limitantes de antidepresivos ISRS incluyen citalopram, fluvoxamina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, bases libres de los mismos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, derivados de los mismos, análogos de los mismos, y combinaciones de los mismos. Ejemplos de antidepresivos tricíclicos incluyen desipramina, nortriptilina, protriptilina, amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, maprotilina, amoxapina, clomipramina, bases libres de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, derivados de los mismos, análogos de los mismos, y combinaciones de los mismos. Los activadores de los canales de cloruro son útiles para el tratamiento de los síntomas del SII tales como estreñimiento. Un ejemplo de un activador de los canales de de cloruro es lubiprostona (Amitiza TM), una base libre del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un derivado del mismo, o un análogo de los mismos. Además, bloqueadores de los canales de cloruro tales como crofelemer son útiles para el tratamiento de los síntomas del SII, tales como diarrea. Los agonistas de la guanilato ciclasa. tales como MD-1100. son útiles para el tratamiento del estreñimiento asociado con el SII (véase, por ejemplo, Bryant et al, *Gastroenterol*, 128:.. A-257 (2005)). Los antibióticos, tales como neomicina, también pueden ser adecuados para su uso en el tratamiento del estreñimiento asociado con el SII (véase, por ejemplo, Park et al, *Gastroenterol*, 128:.. A-258 (2005)). Los antibióticos no absorbibles como la rifaximina (Xifaxan.TM.) son adecuados para tratar la proliferación bacteriana en el intestino delgado y / o el estreñimiento asociado con el SII (véase, por ejemplo, Sharara et al, *Am J. Gastroenterol.*, 101:.. 326-333 (2006)).

Los opioides, tales como los opioides kappa (por ejemplo, asimadolina) pueden ser útiles para tratar el dolor y / o estreñimiento asociado con el SII. Los antagonistas de la neuroquinina (NK), tales como talnetant, saredutant, y otros antagonistas de NK2 y / o NK3 pueden ser útiles para el tratamiento de los síntomas del SII, tales como la hipersensibilidad de los músculos en el colon, el estreñimiento y / o la diarrea. Agentes antiespasmódicos o anticolinérgicos tales como dicyclomina pueden ser útiles para el tratamiento de los síntomas del SII, tales como espasmos en los músculos del intestino y la vejiga. Otros agentes antiespasmódicos o anticolinérgicos, tales como alcaloides de belladona (por ejemplo, atropina, escopolamina, hiosciamina, etc) se pueden usar en combinación con barbitúricos, tales como fenobarbital, para reducir los espasmos intestinales asociados con el SII. Los análogos del GLP-1, tales como GTP-010, pueden ser útiles para el tratamiento de los síntomas del SII tales como el estreñimiento. Los antagonistas de CRF, tales como astresina, y prebióticos, tales como VSL # 3 TM, pueden ser

útiles para el tratamiento de uno o más síntomas del SII. Un experto en la técnica conocerá fármacos adicionales para el SII actualmente en uso o en desarrollo que son adecuados para el tratamiento de uno o más síntomas asociados con el SII.

5 Un individuo también puede monitorizarse a intervalos de tiempo periódicos para evaluar la eficacia de un determinado régimen terapéutico una vez QUE una muestra del individuo se ha clasificado como una muestra de SII. Por ejemplo, los niveles de ciertos marcadores cambian según el efecto terapéutico de un tratamiento tal como un fármaco. Se monitoriza al paciente para evaluar la respuesta y comprender los efectos de ciertos medicamentos o tratamientos en un abordaje individualizado. Además, los pacientes pueden no responder a un fármaco, pero los marcadores pueden cambiar, lo que sugiere que estos pacientes pertenecen a una población especial (no respondedora) que pueden identificarse por sus niveles de los marcadores. Estos pacientes pueden ser retirados de su terapia actual y los tratamientos alternativos prescritos.

Diagnóstico

15 En ciertas realizaciones, se puede diagnosticar EI. Por ejemplo, como los descritos en la Solicitud de Patente de EE.UU. N° 20080085524. Ejemplos de pruebas de diagnóstico para el SII, por ejemplo, incluyen la prueba de aliento de hidrógeno o un análisis de sangre de diagnóstico. El diagnóstico también puede basarse en los síntomas de un sujeto.

Artículo de fabricación

20 Otro aspecto de la divulgación incluye artículos de fabricación que comprenden, por ejemplo, un recipiente de soporte de una composición farmacéutica de limpieza GI y una composición farmacéutica antibiótica adecuada para la administración oral o tópica en combinación con instrucciones impresas en el etiquetado que proporciona una discusión de cuando debe administrarse una composición y forma de dosificación. debe ser administrada. Ejemplos de formas de dosificación y protocolos de administración se describen más adelante. La composición se incluirá en cualquier recipiente adecuado capaz de contener y distribuir la forma de dosificación y que no interaccionará de manera significativa con la composición y habrá más en relación física con el etiquetado apropiado. Las instrucciones de etiquetado serán consistentes con el tratamiento como se ha descrito anteriormente en el presente documento. El etiquetado puede estar asociado con el recipiente por cualquier medio que mantiene una proximidad física de los dos, a modo de ejemplo no limitativo, ambos pueden estar contenidos en un material de envasado, tal como una caja o envoltorio de plástico o pueden estar asociados con las instrucciones que están unidas al contenedor, por ejemplo con pegamento y que no oculta las instrucciones de la etiqueta u otros medios de fijación o soporte.

Otro aspecto es un artículo de fabricación que comprende un recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende un agente de limpieza GI y rifaximina, en el que el recipiente contiene un agente de limpieza GI en una formulación lista para beber o administrar y una composición de rifaximina en forma de dosificación unitaria y se asocia con las instrucciones impresas en el etiquetado que aconseja al sujeto cómo tomar la composición.

35 También se proporcionan composiciones envasadas también y pueden comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de limpieza GI y de rifaximina. La rifaximina y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en el que la composición se formula para el tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible de padecer un trastorno del intestino, y se envasa con instrucciones para el tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible de padecer a un trastorno intestinal.

40 El antibiótico utilizado en la presente invención es rifaximina. La rifaximina existe en varias formas diferentes y distintas. Tales formas se describen en, por ejemplo, los documentos US 7.045.620 B1; USSN 11/135.651; 11/658.702; 11/873.841; y US 61/031.329; presentada el 25 de febrero de 2008, todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. El documento US 61 / 031,329 describe la Forma ζ, la Forma η y formas amorfas adicionales. El polimorfo Forma ζ exhibe un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (+/- 0,20 grado θ) a 4,7 (doblete), 7,6 (doblete), y 9,5 grados 2-θ; o 4,7 (doblete), 7,3, y 8,2 grados 2-θ; o 7,6 (doblete), 8,6, y 10,5 grados 2-θ; u 8,2, 8,6, y 9,5 grados 2-θ; o 10,2 (triplete), 12,6 (quinteto) y 13,2 (doblete) grados 2-θ; o 7,3, 10,5 y 12,9 (doblete) grados 2-θ; o 7,3, 7,6 (doblete), 8,2, 8,6 grados 2-θ; o 4,7 (doblete), 7,3, 7,6 (doblete), 9,5, y 10,5 grados 2-θ; o 8,2, 8,6, 9,5, 10,2 (triplete), y 10,5 grados 2-θ; o 8,6, 9,5, 10,2 (triplete), 10,5, y 11,2 (doblete) grados 2-θ; o 4,7 (doblete), 6,3, 6,4, 7,3, 7,6 (doblete), 8,2, 8,6, 9,5, 10,2 (triplete), 10,5, 11,2 (doblete), 11,9 (doblete), 12,2 (débil), 12,6 (quinteto), 12,9 (doblete), 13,2 (doblete) grados 2-θ.

55 De acuerdo con un aspecto, la forma η exhibe un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2θ (+/- 0,20 grado θ) en 6,1, 7,3, y 7,5 grados 2-θ; o 6,1, 7,3, y 7,9 grados 2-θ; o 6,1, 7,3, y 8,8 grados 2-θ; o 6,1, 7,3, y 12,7 grados 2-θ; o 6,1, 7,5, y 8,8 grados 2-θ; o 6,1, 7,5 y 7,9 grados de 2-θ; o 5,3, 6,1, y 7,3 grados 2-θ; o 5,3, 6,1 y 7,9 grados 2-θ; o 5,3, 6,1 y 12,7 grados 2-θ; o 5,3, 6,1 y 7,5 grados 2-θ; o 5,3, 6,1, y 8,8 grados 2-θ; o 6,1, 7,3, 7,5, 7,9, 8,8 y 12,7 grados 2-θ; o 5,3, 6,1, 7,3, 7,5, 7,9, 8,8, 12,7 grados 2-θ; o 5,3, 6,1, 7,3, 7,9, 8,8 y 12,7 grados 2-θ; o 5,3, 6,1, 7,3, 7,5, 8,8 y 12,7 grados 2-θ; o 5,3, 6,1, 7,3, 7,5, 7,9, 8,8 y 12,7 grados 2-θ.

De acuerdo con un aspecto, una forma amorfa polimorfo exhibe un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2θ ((+/- 0,20 grado θ) a 7,3 (máximo de halo aproximado), 11,3 - 17,8 (rango de halo amorfo), y 15,8 (máximo aproximado de halo) grados $2-\theta$; o 5,1 - 10,1 (rango de halo amorfo), 11,3 - 17,8 (rango amorfo halo) y 15,8 (máximo aureola aproximado) grados $2-\theta$; o 5,1 - 10,1 (rango amorfo halo), 7,3 (máximo aureola aproximada), y 11,3 - 17,8 (rango de halo amorfo) grados $2-\theta$; o 5,1 - 10,1 (rango amorfo halo), 7,3 (máximo aureola aproximada) y 15,8 (máximo aureola aproximado) grados $2-\theta$; o 5,1 - 10,1 (intervalo de halo amorfo), 7,3 (máximo de halo aproximado), 11,3 - 17,8 (intervalo de halo amorfo), 15,8 (máximo aproximado de halo) grados $2-\theta$. Las Formas ζ , η , y amorfa se describen adicionalmente en el documento USSN 61 / 031,329.

Ejemplos

10 Este ejemplo se refiere a un estudio de tres dosis de rifaximina en sujetos con SII. Los sujetos se asignaron al azar a recibir dosis diarias de dos veces al día de rifaximina 275 mg, 550 mg o 1.100 mg durante 14 días. Un quinto grupo de sujetos recibió rifaximina 550 mg dos veces al día durante un período de 28 días. Se preguntó a los sujetos sobre el alivio de los síntomas generales de SII y el meteorismo. Se analizó el alivio adecuado de los síntomas relacionados con el SII (SGA) y el meteorismo relacionado con el SII (SII-B), una dosis de 550 mg dos veces al día durante 2 semanas demostró un alivio estadísticamente significativo en cada uno de los criterios de valoración en comparación con los sujetos tratados con placebo. Los análisis definieron el éxito como una respuesta de "sí" a las preguntas con respecto a un alivio adecuado del SGA o SII-B en al menos 2 de las últimas 3 semanas del periodo de tratamiento doble ciego.

20 Los predictores del análisis de respuesta mostraron que la respuesta era similar en algunos subgrupos, sin embargo, hubo diferencias cualitativas. Los análisis complementarios sobre factores predictivos de respuesta demostraron que la edad (sujetos de mayor edad y los que tienen una mayor duración del SII), el sexo (varones) y la gravedad inicial (síntomas leves o moderados) fueron predictores de la respuesta. La gravedad inicial se determinó usando escalas de Lickert de 7 puntos durante el cribado de dolor / malestar abdominal y meteorismo y el número, tipo (normal, duras, sueltas) y la urgencia de las deposiciones.

25 La duración del efecto se evaluó en un período de seguimiento de 12 semanas- Se realizó un seguimiento de los sujetos que respondieron en el periodo doble ciego de 4 semanas de tratamiento durante otros 3 meses. Cincuenta y tres (53) sujetos de los que recibieron 550 mg 2sem y 59 sujetos de los grupos tratados con placebo participaron en esta fase del estudio. Los sujetos en el grupo de placebo tuvieron una mayor tasa de disminución de la respuesta que el grupo tratado 2 veces al día durante 2 semanas con 550 mg, lo que demuestra que los sujetos tratados con rifaximina (RFX) tuvieron una mejor oportunidad de mantener el alivio de los síntomas que sus homólogos tratados con placebo.

Puntuación de los síntomas diarios

Los sujetos registraron la siguiente información sobre los síntomas del SII a diario durante toda la duración del estudio:

- 35
- El número de deposiciones normales / día;
 - Número de heces duras y con bultos / día;
 - Número de deposiciones sueltas o acuosas / día;
 - El número de deposiciones sueltas o acuosas / día con el síntoma de urgencia;
- 40
- ¿Qué molesto es el dolor y el malestar abdominal? • [escala de respuesta de 7 puntos: 0 (nada) a 6 (una calcomanía muy grande)];
 - ¿Qué molesto es el meteorismo?; [(Escala de respuesta de 7 puntos: 0 (nada) a 6 (una calcomanía muy grande)];

45 Las variables de resumen semanal se calcularon promediando los valores registrados durante cada día de pretratamiento o durante los siete días anteriores al punto de tiempo de interés para las evaluaciones posteriores al tratamiento. Por ejemplo, el valor basal incluyó los días -10 a 0, la semana 1 incluyó los días 1 a 7, la semana 2 incluyó los días 8 a 14, y así sucesivamente hasta la semana 16. Los cambios con respecto a las variables basales se calcularon para cada puntuación de resumen semanal.

50 Como se muestra en la Tabla 1, los sujetos que reciben un purgante antes del tratamiento con rifaximina como se describe a continuación en los Ejemplos, fueron mucho más propensos a obtener un efecto del tratamiento que los que no recibieron un agente de limpieza antes de comenzar el tratamiento.

Tabla 1:

	Umbrales	Efecto del tratamiento (síntomas del SII, meteorismo)
Agente de limpieza GI antes de la administración de rifaximina	Y vs.	11,6 %, 13,8 %
	N	4,7 %, -0,9 %

Tabla 2:

Análisis de la eficacia del alivio adecuado de los síntomas de SII y meteorismo al final de la fase de tratamiento

		PBO 4s	-RFX 550 2s
		(N=197)	(N=191)
		n (%)	n (%)
Sí	Alivio adecuado de los síntomas del SII [1]		
	Éxito	42 (44,7 %)	54 (56,3 %)
	Fracaso	52 (55,3 %)	42 (43,8 %)
	Alivio adecuado del meteorismo [2]		
	Éxito	38 (40,4 %)	52 (54,2 %)
	Fracaso	56 (59,6 %)	44 (45,8 %)
No	Alivio adecuado de los síntomas del SII [1]		
	Éxito	45 (43,7 %)	46 (48,4 %)
	Fracaso	58 (56,3 %)	49 (51,6 %)
	Alivio adecuado del meteorismo [2]		
	Éxito	40 (38,8 %)	36 (37,9 %)
	Fracaso	63 (61,2 %)	59 (62,1 %)

[1] Los sujetos alcanzaron el éxito si respondieron con un "sí" a cualquier de las preguntas sobre los síntomas del SII planteadas por el sistema IVR (por ejemplo, el alivio o control adecuado) para = 2 de las 3 últimas semanas de tratamiento.

[2] Los sujetos alcanzaron el éxito si respondieron con un "sí" a cualquier de las preguntas sobre los síntomas de meteorismo planteadas por el sistema IVR (por ejemplo, el alivio o control adecuado) para = 2 de las 3 últimas semanas de tratamiento.

- 5 Las siguientes tablas, tablas 3-8, demuestran que los sujetos que habían sido sometidos a una colonoscopia de detección y, por lo tanto, a los que se ha administrado un agente de limpieza GI antes de recibir rifaximina, tuvieron una tasa más alta de éxito en el alivio de los síntomas. Esto demuestra que la administración de un agente de limpieza GI antes de la administración de un antibiótico es eficaz para tratar una EI.

Tabla 3:

Análisis de la eficacia del alivio adecuado de los síntomas de SII y meteorismo al final de la fase de tratamiento

	PBO 4s	RFX 275 2s	RFX 550 2s	RFX 1100 2s	RFX 550 4s
	(N=197)	(N=95)	(N=191)	(N=99)	(N=98)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
¿Se ha sometido a una colonoscopia de detección?					
Sí Alivio adecuado de los síntomas de SII [1]					
Éxito	42 (44,7 %)	19 (45,2 %)	54 (56,3 %)	23 (42,6 %)	19 (46,3 %)
Fracaso	52 (55,3 %)	23 (54,8 %)	42 (43,8 %)	31 (57,4 %)	22 (53,7 %)
Alivio adecuado del meteorismo [2]					
Éxito	38 (40,4 %)	18 (42,9 %)	52 (54,2 %)	23 (42,6 %)	18 (43,9 %)
Fracaso	56 (59,6 %)	24 (57,1 %)	44 (45,8 %)	31 (57,4 %)	23 (56,1 %)
No Alivio adecuado de los síntomas del SII [1]					
Éxito	45 (43,7 %)	21 (39,6 %)	46 (48,4 %)	18 (40,0 %)	22 (38,6 %)
Fracaso	58 (56,3 %)	32 (60,4 %)	49 (51,6 %)	27 (60,0 %)	35 (61,4 %)
Alivio adecuado del meteorismo [2]					
Éxito	40 (38,8 %)	17 (32,1 %)	36 (37,9 %)	15 (33,3 %)	20 (35,1 %)
Fracaso	63 (61,2 %)	36 (67,9 %)	59 (62,1 %)	30 (66,7 %)	37 (64,9 %)

[1] Los sujetos alcanzaron el éxito si respondieron con un "sí" a cualquier de las preguntas sobre los síntomas del SII planteadas por el sistema IVR (por ejemplo, el alivio o control adecuado) para = 2 de las 3 últimas semanas de tratamiento.

[2] Los sujetos alcanzaron el éxito si respondieron con un "sí" a cualquier de las preguntas sobre los síntomas de meteorismo planteadas por el sistema IVR (por ejemplo, el alivio o control adecuado) para = 2 de las 3 últimas semanas de tratamiento.

Tabla 4:

Análisis de la eficacia del alivio adecuado de los síntomas de SII y meteorismo al final de la fase de tratamiento

		PBO 4s	RFX 275 2s	RFX 550 2s	RFX 1100 2s	RFX 550 4s
		(N=197)	(N=95)	(N=191)	(N=99)	(N=98)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Colonoscopia de detección						
<=26 Días	Alivio adecuado de los síntomas del SII [1]					
	Éxito	23 (45,1 %)	7 (38,9 %)	24 (54,5 %)	17 (47,2 %)	14 (56,0 %)
	Fracaso	28 (54,9 %)	11 (61,1 %)	20 (45,5 %)	19 (52,8 %)	11 (44,0 %)
	Alivio adecuado del meteorismo [2]					
	Éxito	23 (45,1 %)	8 (44,4 %)	26 (59,1 %)	16 (44,4 %)	13 (52,0 %)
	Fracaso	28 (54,9 %)	10 (55,6 %)	18 (40,9 %)	20 (55,6 %)	12 (48,0 %)
>26 Días	Alivio adecuado de los síntomas del SII [1]					
	Éxito	19 (44,2 %)	12 (50,0 %)	30 (57,7 %)	6 (33,3 %)	5 (31,3 %)
	Fracaso	24 (55,8 %)	12 (50,0 %)	22 (42,3 %)	12 (66,7 %)	11 (68,8 %)
	Alivio adecuado del meteorismo [2]					
	Éxito	15 (34,9 %)	10 (41,7 %)	26 (50,0 %)	7 (38,9 %)	5 (31,3 %)
	Fracaso	28 (65,1 %)	14 (58,3 %)	26 (50,0 %)	11 (61,1 %)	11 (68,8 %)

[1] Los sujetos alcanzaron el éxito si respondieron con un "sí" a cualquier de las preguntas sobre los síntomas del SII planteadas por el sistema IVR (por ejemplo, el alivio o control adecuado) para = 2 de las 3 últimas semanas de tratamiento.

[2] Los sujetos alcanzaron el éxito si respondieron con un "sí" a cualquier de las preguntas sobre los síntomas de meteorismo planteadas por el sistema IVR (por ejemplo, el alivio o control adecuado) para = 2 de las 3 últimas semanas de tratamiento.

Tabla 5:
Características basales de la colonoscopia de detección

	PBO 4s (N=94) n (%)	RFX 275 2s (N=42) n (%)	RFX 550 2s (N= 96) n (%)	RFX 1100 2s (N=54) n (%)	RFX 550 4s (N=41) n (%)
Días de tratamiento antes de la colonoscopia					
n	94	42	96	54	41
Media	25,9	30,6	28,2	27,0	26,2
SD	7,81	11,18	8,90	20,02	8,30
Mediana	26,0	29,0	27,0	25,0	25,0
Mín	6	15	8	-23	8
Máx	49	82	63	145	46
Edad					
n	94	42	96	54	41
Media	46,1	46,3	40,6	41,1	43,7
SD	13,77	14,24	11,70	13,82	13,92
Mediana	48,5	44,5	40,0	39,5	45,0
Min	20	23	19	22	19
Máx	81	78	72	73	78
Sexo					
Varón	23 (24,5 %)	5 (11,9 %)	31 (32,3 %)	17 (31,5 %)	12 (29,3 %)
Mujer	71 (75,5 %)	37 (88,1 %)	65 (67,7 %)	37 (68,5 %)	29 (70 - 7 %)

Tabla 6:
Características basales de la colonoscopia de detección

	PBO 4s (N=94) n (%)	RFX 275 2s (N=42) n (%)	RFX 550 2s (N=96) n (%)	RFX 1100 2s (N=54) n (%)	RFX 550 4s (N=41) n (%)
Puntuación basal del dolor abdominal					
Nada	0	0	1 (1,0 %)	1 (1,9 %)	0
Apenas	4 (4,3 %)	3 (7,1 %)	7 (7,3 %)	0	2 (4,9 %)

(continuación)

Algo	18 (19,1 %)	6 (14,3 %)	24 (25,0 %)	9 (16,7 %)	4 (9,8 %)
Moderadamente	32 (34,0 %)	15 (35,7 %)	24 (25,0 %)	17 (31,5 %)	13 (31,7 %)
Bastante	26 (27,7 %)	13 (31,0 %)	27 (28,1 %)	17 (31,5 %)	13 (31 - 7 %)
Mucho	14 (14,9 %)	5 (11,9 %)	10 (10,4 %)	10 (18,5 %)	6 (14,6 %)
Muchísimo	0	0	3 (3,1 %)	0	3 (7,3 %)

Puntuación basal de las molestias por meteorismo

Nada	1 (1,1 %)	0	1 (1,0 %)	1 (1,9 %)	1 (2,4 %)
Apenas	8 (8,5 %)	3 (7,1 %)	8 (8,3 %)	1 (1,9 %)	1 (2,4 %)
Algo	17 (16,1 %)	9 (21,4 %)	17 (17,7 %)	11 (20,4 %)	4 (9,8 %)
Moderadamente	22 (23,4 %)	15 (35,7 %)	26 (27,1 %)	14 (25,9 %)	14 (34,1 %)
Bastante	29 (30,9 %)	10 (23,8 %)	28 (29,2 %)	17 (31,5 %)	6 (14,6 %)
Mucho	15 (16,0 %)	5 (11,9 %)	10 (10,4 %)	9 (16,7 %)	9 (22,0 %)
Muchísimo	2 (2,1 %)	0	6 (6,3 %)	1 (1,9 %)	6 (14,6 %)

Tabla 7:

Tabla 20 adhoc

Análisis de la eficacia de la colonoscopia de detección:

Alivio adecuado de los síntomas de SII y meteorismo al final de la fase de tratamiento

PBO 4s	RFX 275 2s	RFX 550 2s	RFX 1100 2s	RFX 550 4s
(N=94)	(N=42)	(N=96)	(N=54)	(N=41)
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

Puntuación media basal de las molestias por meteorismo

<=4 Alivio adecuado de los síntomas del SII [1]

Éxito	32 (41,6 %)	16 (43,2 %)	46 (57,5 %)	23 (52,3 %)	11 (42,3 %)
Fracaso	45 (58,4 %)	21 (56,8 %)	34 (42,5 %)	21 (47,7 %)	15 (57,7 %)

(continuación)

Alivio adecuado del meteorismo [2]					
Éxito	30 (39,0 %)	15 (40,5 %)	44 (55,0 %)	23 (52,3 %)	11 (42,3 %)
Fracaso	47 (61,0 %)	22 (59,5 %)	36 (45,0 %)	21 (47,7 %)	15 (57,7 %)
>4 Alivio adecuado de los síntomas del SII [1]					
Éxito	10 (58,8 %)	3 (60,0 %)	8 (50,0 %)	0	8 (53,3 %)
Fracaso	7 (41,2 %)	2 (40,0 %)	8 (50,0 %)	10 (100,0 %)	7 (46,7 %)
Alivio adecuado del meteorismo [2]					
Éxito	8 (47,1 %)	3 (60,0 %)	8 (50,0 %)	0	7 (46,7 %)
Fracaso	9 (52,9 %)	2 (40,0 %)	8 (50,0 %)	10 (100,0 %)	8 (53,3 %)

[1] Los sujetos alcanzaron el éxito si respondieron con un "sí" a cualquier de las preguntas sobre los síntomas del SII planteadas por el sistema IVR (por ejemplo, el alivio o control adecuado) para = 2 de las 3 últimas semanas de tratamiento.

[2] Los sujetos alcanzaron el éxito si respondieron con un "sí" a cualquier de las preguntas sobre los síntomas de meteorismo planteadas por el sistema IVR (por ejemplo, el alivio o control adecuado) para = 2 de las 3 últimas semanas de tratamiento.

Tabla 8:

Análisis de la eficacia en sujetos que han sido sometidos a una colonoscopia de detección:
Alivio adecuado de los síntomas de SII y meteorismo al final de la fase de tratamiento

	PBO 4s	RFX 275 2s	RFX 550 2s	RFX 1100 2s	RFX 550 4s
	(N=94)	(N=42)	(N=96)	(N=54)	(N=41)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

Puntuación basal promedio de las molestias por dolor abdominal

<=4 Alivio adecuado de los síntomas del SII [1]

Éxito	33 (41,3 %)	16 (43,2 %)	46 (55,4 %)	21 (47,7 %)	13 (40,6 %)
Fracaso	47 (58,8 %)	21 (56,8 %)	37 (44,6 %)	23 (52,3 %)	19 (59,4 %)

Alivio adecuado del meteorismo [2]

(continuación)

Éxito	30 (37,5 %)	15 (40,5 %)	45 (54,2 %)	22 (50,0 %)	13 (40,6 %)
Fracaso	50 (62,5 %)	22 (59,5 %)	38 (45,8 %)	22 (50,0 %)	19 (59,4 %)
>4 Alivio adecuado de los síntomas del SII [1]					
Éxito	9 (64,3 %)	3 (60,0 %)	8 (61,5 %)	2 (20,0 %)	6 (66,7 %)
Fracaso	5 (35,7 %)	2 (40,0 %)	5 (38,5 %)	8 (80,08 %)	3 (33,3 %)
Alivio adecuado del meteorismo [2]					
Éxito	8 (57,1 %)	3 (60,0 %)	7 (53,8 %)	1 (10,0 %)	5 (55,6 %)
Fracaso	6 (42,9 %)	2 (40,0 %)	6 (46,2 %)	9 (90,0 %)	4 (44,4 %)

[1] Los sujetos alcanzaron el éxito si respondieron con un "sí" a cualquier de las preguntas sobre los síntomas del SII planteadas por el sistema IVR (por ejemplo, el alivio o control adecuado) para = 2 de las 3 últimas semanas de tratamiento.

[2] Los sujetos alcanzaron el éxito si respondieron con un "sí" a cualquier de las preguntas sobre los síntomas de meteorismo planteadas por el sistema IVR (por ejemplo, el alivio o control adecuado) para = 2 de las 3 últimas semanas de tratamiento.

5 Se ha diseñado un estudio para evaluar la eficacia de un curso de 14 días de rifaximina oral a 550 mg tres veces al día en el alivio adecuado de los síntomas de SII asociado con diarrea (SIId) durante cuatro semanas. Las poblaciones de estudio incluyen sujetos con diagnóstico de SIId de acuerdo con los criterios de Roma III utilizando el subtipo de SIId de los criterios de Roma II. Los sujetos tienen una puntuación media de dolor y malestar abdominal <4,5, una puntuación media de meteorismo <4,5 y una puntuación media de heces (sueltas y acuosas) <3,5 durante 10 al menos 7 de los 10 días durante la detección. Una medida de la eficacia se basa en las respuestas de los sujetos a las preguntas de la Evaluación Global Semanal del Sujeto (SGA) durante las 4 semanas del estudio en relación con los síntomas de SII. La pregunta en la SGA se preguntó semanalmente de la siguiente manera: "En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado de los síntomas del SII? (Sí / No)". Se descubrió que los sujetos en el grupo de tratamiento en tratamiento con rifaximina oral responden "Sí" con más frecuencia que los sujetos que no están tomando rifaximina oral. Otra medida de la eficacia se basa en las respuestas de los sujetos a las preguntas de la Evaluación Global Semanal del Sujeto (SGA) durante las 4 semanas del estudio en relación con los síntomas de meteorismo del SII. La pregunta en la SGA se preguntó semanalmente de la siguiente manera: "En los últimos 7 días, ¿ha tenido un alivio adecuado de los síntomas de meteorismo de SII? " (Sí/No)". Se descubrió que los sujetos en el grupo de tratamiento en tratamiento con rifaximina oral responden "Sí" con más frecuencia que los sujetos que no están tomando rifaximina oral. Otras medidas de la eficacia incluyen los cambios en los síntomas de SIId desde el inicio hasta cada semana de las 4 semanas del estudio (por ejemplo, dolor y malestar abdominal, meteorismo, 20 número de deposiciones al día, consistencia de las heces, urgencia con deposiciones sueltas o acuosas).- { }-

En otro ejemplo, se aleatoriza a los sujetos en base a las respuestas del sujeto a las preguntas de la SGA semanal y a las preguntas de los síntomas diarios del SII formuladas durante un período de 10 ± 3 días. Si se requiere una colonoscopia, los datos diarios se iniciarán un mínimo de 7 días después de la colonoscopia.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un agente de limpieza del tracto gastrointestinal (GI) limpiador y una cantidad terapéuticamente eficaz de la rifaximina para la fabricación de un medicamento para tratar la enfermedad intestinal (EI), que comprende:
- 5 administrar el agente de limpieza gastrointestinal (GI) a un sujeto en que lo necesite; y
- 5 administrar la cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina, en el que la administración del agente de limpieza gastrointestinal (GI) está dentro de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 90 días antes de la administración de la rifaximina.
2. El uso de la reivindicación 1, en el que el agente de limpieza GI y la rifaximina dan como resultado un alivio adecuado de uno o más de los síntomas del SII, síntomas de dolor abdominal o síntomas de meteorismo en
- 10 aproximadamente el 35 - 70% de los sujetos a los que se administró el agente de limpieza GI y la rifaximina.
3. El uso de la reivindicación 1, en el que el agente de limpieza GI comprende una o más de una composición a base de PEG y una composición a base de fosfato de sodio, o en el que el agente de limpieza GI comprende polietilenglicol (PEG), sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio y ácido ascórbico.
4. El uso de la reivindicación 1, en el que el uso comprende adicionalmente administrar un antibiótico antes de, o
- 15 junto a, la administración del agente de limpieza gastrointestinal.
5. El uso de la reivindicación 4, en el que el antibiótico administrado antes de, o junto a, la administración del agente de limpieza gastrointestinal es al menos uno seleccionado del grupo de: rifamicina, aminoglucósido, anfenicol, ansamicina, β -Lactámico, carbapenem, cefalosporina, cefamicina, monobactámico, oxacedem, lincosamida, macrólido, polipéptido, tetraciclina o un antibiótico de clase 2,4-diaminopirimidina.
- 20 6. El uso de la reivindicación 1 o 4, en el que el uso adicional comprende realizar una colonoscopia en el sujeto después de la administración del agente de limpieza gastrointestinal.
7. El uso de la reivindicación 1, en el que uno o más de un antiinflamatorio, uno o más antibióticos adicionales, crofelemer o metoclopramida es para ser administrado al sujeto.
8. El uso de la reivindicación 1, en el que la enfermedad intestinal comprende, uno o más de enfermedad
- 25 inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn, enteritis, colitis, síndrome del intestino irritable (SII), diarrea del viajero, proliferación bacteriana en el intestino delgado, síndrome del intestino irritable asociado con diarrea incontrolada (SIId) o síndrome de intestino irritable asociado con diarrea (SIId).
9. El uso de la reivindicación 1, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina comprende de entre
- 30 aproximadamente 100 mg y aproximadamente 6.000 mg; de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 2.500 mg dos veces al día; de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 2.000 mg tres veces al día; 550 mg tres veces al día; 550 mg dos veces al día; 600 mg tres veces al día; 600 mg dos veces al día; 1.650 mg una vez al día; 200 mg tres veces al día; 200 mg dos veces al día o 200 mg cada día.
10. El uso de la reivindicación 2, en el que los síntomas comprenden uno o más de los síntomas generales de EI o meteorismo.
- 35 11. Una composición terapéutica que comprende un agente de limpieza gastrointestinal (GI) y una cantidad terapéuticamente eficaz de la rifaximina para su uso en un procedimiento de tratamiento de la enfermedad intestinal (EI) en un sujeto que lo necesite, en la que el procedimiento comprende:
- 40 administrar el agente de limpieza gastrointestinal (GI) a un sujeto que lo necesite; y la administración de la cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina, en el que la administración del agente de limpieza gastrointestinal está dentro de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 90 días antes de la administración de rifaximina.
12. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina comprende de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 6.000 mg; de entre
- 45 aproximadamente 50 mg y aproximadamente 2,500 mg dos veces al día; de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 2.000 mg tres veces al día; 550 mg tres veces al día; 550 mg dos veces al día; 600 mg tres veces al día; 600 mg dos veces al día; 1.650 mg una vez al día; 200 mg tres veces al día; 200 mg dos veces al día o 200 mg cada día.
13. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el agente de limpieza GI comprende uno o más de una composición a base de PEG o una composición a base de fosfato de sodio.