

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 478**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7056** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

**A61P 1/12** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2007 E 07836488 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2054066**

54 Título: **Métodos para el tratamiento de enteritis por radiación**

30 Prioridad:

**02.08.2006 US 835273 P**

**06.10.2006 US 850299 P**

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

**22.06.2015**

73 Titular/es:

**SALIX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**

**8510 Colonnade Center Drive**

**Raleigh, NC 27615, US**

72 Inventor/es:

**BETTENHAUSEN, DOUG y**

**JAHRAUS, CHRISTOPHER**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 538 478 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

Métodos para el tratamiento de enteritis por radiación

## ANTECEDENTES

5 La rifaximina (INN; Véase The Merck Index, XIII Ed., 8304) es un antibiótico que pertenece a la clase de antibióticos de rifamicina, por ejemplo una pirido-imidazo rifamicina. La rifaximina ejerce su amplia actividad antibacteriana, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal contra las bacterias gastrointestinales localizadas que provocan diarrea infecciosa, síndrome del intestino irritable, hipercrecimiento bacteriano intestinal, enfermedad de Crohn y/o insuficiencia pancreática. Se ha informado de que la rifaximina se caracteriza por una absorción sistémica despreciable, debido a sus características químicas y físicas (*Descombe J.J. et al. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. Int. J Clin Pharmacol Res, 14 (2), 51-56, (1994).*)

10 Diversas terapias abdominopélvicas, incluyendo la terapia de radiación, quimioterapia y procesos quirúrgicos (a los que se alude a veces como "terapias pélvicas"), que se utilizan en una amplia diversidad de entornos clínicos, ya sea como tratamiento adyuvante, neoadyuvante, primario, definitivo o paliativo para sujetos con trastornos pélvicos, p. ej., tumores, pueden provocar toxicidad intestinal y otros efectos secundarios graves tales como protosigmoiditis y/o enteritis inducidas por radiación aguda y quimioterapia. Tumores malignos abdominopélvicos constituyen poco menos del 50% de todos los tumores malignos diagnosticados en los Estados Unidos. Los efectos secundarios de estas diversas terapias pélvicas provocan malestar y pueden conducir a una disminución en el beneficio terapéutico de los tratamientos debido a la necesidad de pausas no programadas en la terapia. Por lo tanto, sería beneficioso tener un tratamiento que prevenga, mejore o trate de otro modo los efectos secundarios de las terapias pélvicas.

20 DANIELSSON A ET AL: "Chronic diarrhea after radiotherapy for gynecological cancer occurrence and etiology", Gut, vol. 32, nº 10, 1991, páginas 1180-1187, describe el uso de antibióticas tales como metronidazol y doxiciclina para tratar la diarrea crónica inducida por radioterapia.

25 La diarrea del viajero afecta a más de siete millones de visitantes a las zonas tropicales y semitropicales de alto riesgo cada año a una tasa de aproximadamente 15-56% entre los viajeros internacionales. Aproximadamente el 1% de los enfermos son hospitalizados, al menos el 20% están en cama durante un día y casi el 40% tienen que cambiar de planes en su itinerario de viaje. Actualmente no hay tratamientos profilácticos eficaces que puedan prevenir la diarrea del viajero. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica para prevenir esta enfermedad debilitante.

## COMPENDIO

30 Esta invención se refiere a rifaximina para uso en el tratamiento de enteritis provocada por radioterapia o para el tratamiento profiláctico de la enteritis en un sujeto para recibir una radioterapia, en donde la rifaximina se administra entre uno y siete días antes de la primera radioterapia del sujeto, durante la radioterapia y/o de entre aproximadamente 1 día y aproximadamente 60 días después del cese de la radioterapia. La invención también se refiere a rifaximina para uso en la protección frente a la enteritis inducida por radiación antes, durante y/o después de someterse a terapia de radiación, en donde la rifaximina se administra entre uno y siete días antes de la primera radioterapia del sujeto, durante la radioterapia y/o de entre 5 días y 60 días después del cese de la radioterapia.

35 En general, sujetos que se pueden beneficiar de un tratamiento con rifaximina incluyen aquellos que están programados para comenzar o aquellos que están en el proceso de someterse a terapia de radiación, particularmente en la región abdominopélvica. Sujetos que pueden beneficiarse particularmente de este tratamiento incluyen aquellos que son o que pueden ser susceptibles a la enteritis. Por ejemplo, los sujetos pueden estar a punto de someterse, pueden estar siendo sometidos o pueden haber sido sometidos a una terapia de radiación. Los sujetos pueden también haber tenido una combinación de terapias abdominopélvicas. Los sujetos pueden estar padeciendo, por ejemplo, tumores malignos gastrointestinales, incluidos cánceres colorrectal, apendicular, anal, gástrico, de unión gastroesofágica, esofágico, hepatobiliar, pancreático o del intestino delgado; tumores malignos urogenitales, incluidos cánceres de próstata, vejiga, testículos o pene; tumores malignos ginecológicos incluidos cánceres cervical, endometrial, ovárico, vaginal o vulvar; o tumores malignos osteogénicos y otros sarcomatosos en los que están implicadas estructuras abdominopélvicas. Los sujetos pueden estar también padeciendo y siendo tratados de cánceres de piel, sarcomas de tejido blando y tumores malignos hematológicos que están localizados dentro de las regiones abdominopélvicas.

50 La presente invención proporciona un nuevo tratamiento para la enteritis, incluida la radiación inducida con o sin la influencia de cirugía.

En determinadas realizaciones, la rifaximina se administra al menos un día antes de la primera dosis de radioterapia al sujeto. En una realización relacionada, la rifaximina se administra al menos cinco días antes de la primera dosis de radioterapia al sujeto.

5 En otras determinadas realizaciones, la rifaximina se administra desde al menos un día antes hasta la primera dosis de radioterapia hasta al menos un día después del cese de la terapia de radiación.

De acuerdo con determinadas realizaciones preferidas, la rifaximina se administra dos veces al día al sujeto.

10 En otra realización, entre 100 mg y 2000 mg de rifaximina se administran diariamente a un sujeto. En una realización relacionada se administran 400 mg dos veces al día a un sujeto. En una realización relacionada, se administran 400 mg tres veces al día a un sujeto. En una realización relacionada se administran 550 mg dos veces al día a un sujeto. En una realización relacionada, se administran 550 mg tres veces al día a un sujeto.

En determinadas realizaciones, la rifaximina se administra al menos una vez al día antes de la primera dosis de radioterapia al sujeto.

15 Otras determinadas realizaciones incluyen rifaximina que es administrada al menos cinco días antes de una primera dosis de radioterapia al sujeto. En una realización relacionada, la rifaximina se administra 1 hora antes, 2 horas antes, 5 horas antes, 10 horas antes, 24 horas antes, 2 días antes, 3 días antes, 4 días antes o 10 días antes de una primera dosis de radioterapia al sujeto.

Otras realizaciones incluyen rifaximina que es administrada durante la terapia de radiación. La rifaximina también se puede administrar antes, durante y/o después de la terapia de radiación.

20 En determinadas realizaciones preferidas, la rifaximina se administra de al menos un día antes de la administración de radioterapia hasta al menos un día después de la radioterapia. Por ejemplo, antes de la primera dosis de radioterapia.

Otras realizaciones de la invención se describen más adelante.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

25 En esta memoria se describe rifaximina para uso en tratar la enteritis causada por terapia de radiación. La rifaximina se describe, por ejemplo, en la patente italiana IT 1154655, el documento EP 0161534, y la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2005/0272754.

Antes de una descripción adicional de la presente invención, y con el fin de que la invención pueda entenderse más fácilmente, se definen primero determinados términos y expresiones y se recogen aquí por conveniencia.

30 El término "administración" o "administrar" incluye vías de introducir la rifaximina en un sujeto para llevar a cabo su función prevista. Ejemplos de vías de administración que pueden utilizarse incluyen la inyección (subcutánea, intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intratecal), oral, inhalación, rectal y transdérmica. Los preparados farmacéuticos se pueden administrar mediante formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, estos preparados se administran en comprimidos o en forma de cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción ocular, gotas para los ojos, pomada, supositorio, etc. administración por inyección, infusión o inhalación; por vía 35 tópica mediante loción o pomada; y rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración oral. La inyección puede ser bolo o puede ser una infusión continua. Dependiendo de la vía de administración, la rifaximina se puede revestir con o disponer en un material seleccionado para protegerla de las condiciones naturales que pueden afectar perjudicialmente a su capacidad para realizar su función prevista. La rifaximina se puede administrar sola, o en unión con cualquier otro agente o agentes según se describe arriba o con un soporte farmacéuticamente aceptable, o 40 ambos. La rifaximina se puede administrar antes de la administración del otro agente, simultáneamente con el agente, o después de la administración del agente. Además de ello, la rifaximina también se puede administrar en una proforma que se convierte en su metabolito activo, o metabolito más activo in vivo.

45 "Quimioterapia", tal como se utiliza en esta memoria, incluye terapias administrados por vía sistémica para el tratamiento de procesos de enfermedad neoplásica (comúnmente cáncer), y puede incluir, por ejemplo, terapias biológicas, tales como inhibidores de moléculas pequeñas, anticuerpos monoclonales (p. ej., Iressa, Tarceva, Erbitux) u otros agentes biológicos administrados con un objetivo similar que puede resultar en síntomas tales como los que se describen en esta memoria, p. ej., los que provocan una incidencia desproporcionada de diarrea o un mayor riesgo de diarrea.

50 La expresión "cantidad eficaz" incluye una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado deseado, p. ej., suficiente para tratar o prevenir una infección bacteriana o viral. Una cantidad eficaz de rifaximina puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de enfermedad, la edad y el peso del sujeto, y la capacidad de la rifaximina de inducir una respuesta deseada en el sujeto. Los regímenes de

dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad eficaz también es una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial (p. ej., efectos secundarios) de la rifaximina son superados por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

5 "Mejorar", "mejora", "mejoría" se refiere, por ejemplo, a una mejoría detectable o un cambio detectable en consonancia con la mejoría que se produce en un sujeto o en al menos una minoría de los sujetos, p. ej., en al menos aproximadamente 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 100% o en un intervalo entre aproximadamente dos cualesquiera de estos valores. Dicha mejoría o cambio se puede observar en los pacientes tratados en comparación con sujetos no tratados con rifaximina, en que los sujetos no tratados tienen o son objeto de desarrollar la misma enfermedad, afección, síntoma, o una similar. La mejora de un parámetro de la enfermedad, afección, síntoma o ensayo puede ser determinada subjetiva u objetivamente, p. ej., una auto-evaluación por un sujeto o sujetos, mediante la evaluación del médico o realizando un ensayo o medición apropiado, incluyendo, p. ej., una evaluación de la calidad de vida, un progreso ralentizado de una enfermedad o enfermedades o afección o afecciones, una gravedad reducida de una enfermedad o enfermedades o afección o afecciones, o un ensayo o ensayos adecuados para el nivel o actividad o actividades de una biomolécula o biomoléculas, célula o células o mediante la detección de enteritis o diarrea dentro de un sujeto. La mejora puede ser transitoria, prolongada o permanente o puede ser variable en momentos relevantes durante o después de administrar rifaximina a un sujeto o se utiliza en un ensayo u otro método descrito en esta memoria, o una referencia citada, p. ej., dentro de los plazos que se describen infra, o alrededor 1 hora después de la administración o uso de rifaximina a aproximadamente 3, 6, 9 meses o más después de que un sujeto o sujetos hayan recibido rifaximina.

20 Tal como se utiliza en esta memoria, "viajar" o "en condiciones de riesgo" pretenden incluir salida y llegada y estar en un destino que puede provocar diarrea o un comportamiento que pone en contacto a un sujeto con las causas de la diarrea.

La "modulación" de, p. ej., un síntoma, nivel o actividad biológica de una molécula, la replicación de un patógeno, la invasión de un patógeno, la respuesta celular, la actividad celular o similar, significa, por ejemplo, que la actividad de la célula, nivel o actividad aumenta o disminuye de forma detectable. Un aumento o disminución de este tipo pueden ser observados en sujetos tratados en comparación con sujetos no tratados con rifaximina, en que los sujetos no tratados tienen, o son objeto de desarrollar la misma enfermedad, afección, síntoma o uno similar. Tales aumentos o disminuciones pueden ser al menos aproximadamente 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 400%, 500%, 1000% o más, o dentro de cualquier intervalo entre cualquiera de dos de estos valores. La modulación puede ser determinada subjetiva u objetivamente, p. ej., mediante una auto-evaluación del sujeto, mediante la evaluación del médico o mediante la realización de un ensayo o medición apropiado, incluyendo, p. ej., la calidad de las evaluaciones de la vida o ensayos adecuados para el nivel o la actividad de las moléculas, células o la migración de células dentro de un sujeto. La modulación puede ser transitoria, prolongada o permanente o puede ser variable en momentos relevantes durante o después de que se administre rifaximina a un sujeto o se utilice en un ensayo u otro método descrito en esta memoria, o una referencia citada, p. ej. dentro de los tiempos descritos más abajo, o aproximadamente 1 hora de la administración o uso de rifaximina a aproximadamente 3, 6, 9 meses o más después de que el o los sujetos hayan recibido la rifaximina. El término "modular" también puede referirse a aumentos o disminuciones en la actividad de una célula en respuesta a la exposición a una rifaximina, p. ej., la inhibición de la proliferación y/o la inducción de la diferenciación de al menos una sub-población de células en un animal de modo que se consigue un resultado final deseado, p. ej., un resultado terapéutico de rifaximina utilizado para el tratamiento puede aumentar o disminuir en el transcurso de un tratamiento particular.

El término "homeostasis" es reconocido en la técnica para dar a entender el mantenimiento de las condiciones estáticas o constantes en un ambiente interno.

45 El término "obtener" como en "obtener la rifaximina" pretende incluir la obtención, síntesis o adquirir de otra manera la rifaximina.

Las frases "administración parenteral" y "administrado parenteralmente" tal como se utilizan en esta memoria incluyen, por ejemplo, modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, habitualmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, la inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

La expresión "una cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad de rifaximina que es eficaz, tras la administración de una dosis única o múltiple al paciente, para prevenir o tratar la enteritis y/o diarrea.

55 Las frases "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente", tal como se utilizan en esta memoria, significan la administración de rifaximina, fármaco u otro material, de tal manera que penetra en el sistema del paciente y, por tanto, está sujeta a procesos metabólicos, por ejemplo, la administración subcutánea.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de rifaximina se refiere a una cantidad de rifaximina que es eficaz, tras la administración de dosis única o múltiple al paciente, en la inhibición del crecimiento y/o invasión bacteriana, o en la disminución de los síntomas de la infección bacteriana en un paciente con una infección bacteriana de este tipo antes de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento. "Cantidad terapéuticamente eficaz" también se refiere a la cantidad de una terapia (p. ej., una composición que comprende rifaximina), que es suficiente para reducir la gravedad de la enteritis y/o diarrea, reducir la duración de la enteritis y/o diarrea, evitar el avance de la enteritis y/o diarrea, provocar la regresión de la enteritis y/o diarrea, mejorar uno o más síntomas asociados con la enteritis y/o diarrea, o potenciar, facilitar o mejorar el o los efectos terapéuticos de otra terapia.

Tal como se utiliza en esta memoria, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a la prevención de la recurrencia, brote o desarrollo de la enteritis y/o diarrea o uno o más de sus síntomas en un sujeto resultante de la administración de la radioterapia. La prevención incluye la protección contra la enteritis inducida por radiación. También se describen métodos de protección frente a las lesiones inducidas por radiación a la mucosa del colon, la protección frente a la inflamación colorrectal inducida por radiación y/o la inflamación inducida por la radiación o la invasión bacteriana de otras partes del tracto alimentario. Por ejemplo, la rifaximina puede formularse como un colutorio para tratar o mejorar la esofagitis inducida por radiación u otras mucositis inducidas por radiación. Por ejemplo, la rifaximina se puede administrar a un viajero antes de viajar para reducir o prevenir la enteritis o diarrea.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a la cantidad de una terapia (p. ej., una composición que comprende rifaximina) que es suficiente para dar como resultado la prevención del desarrollo, recurrencia o brote de enteritis y/o diarrea o uno o más de sus síntomas, o para potenciar o mejorar el o los efectos profilácticos de otra terapia.

Tal como se utiliza en esta memoria, los términos "sujeto" y "sujetos" incluyen organismos que son capaces de padecer una enteritis y/o diarrea, o que de otra manera podrían beneficiarse de la administración de un rifaximina de la invención, y se refieren a un animal, preferiblemente un mamífero, incluyendo un no primate (p. ej., una vaca, cerdo, caballo, gato o perro), un primate (p. ej., un mono, chimpancé o ser humano), y más preferiblemente un ser humano. En una determinada realización, el sujeto es un mamífero, preferiblemente un ser humano, que ha estado expuesto o va a estar expuesto a una agresión que puede inducir enteritis y/o diarrea tal como radiación. En otra realización, el sujeto es un animal de granja (p. ej., un caballo, un cerdo o una vaca) o una mascota (p. ej., un perro o un gato) que ha sido expuesto o va a estar expuesto a una agresión similar.

Susceptibles a enteritis y/o diarrea son sujetos en riesgo de desarrollar una enteritis y/o diarrea, p. ej., los sujetos que recibieron o están a punto de recibir terapias abdominopélvicas, sujetos que están a punto de viajar o que están viajando o que están en riesgo de estar expuestos a patógenos o condiciones, p. ej., desastres naturales tales como inundaciones, huracanes, terremotos, tsunamis y similares.

Tal como se utiliza en esta memoria, los términos y expresiones "radiación", "terapia de radiación", "radioterapia" e "irradiación" se refieren a cualquier tipo de exposición a radiación ionizante, ya sea intencionada o no intencionada, maliciosa o terapéutica, y puede incluir, por ejemplo, radioterapia de haz externo, radioterapia de fotones, radioterapia de electrones, radioterapia de protones, radioterapia de iones de carbono, radioterapia de iones de litio, radioterapia de iones de silicio, radioterapia de iones de helio, otras formas de terapia de hadrones u otra terapia de partículas, braquiterapia, terapia con radioisótopos, isótopos inyectables, p. ej., isótopos adheridos a o dentro o mezclados con una matriz de cualquier tipo, o cualquier exposición a la radiación que no es intencionada ni maliciosa, independiente del agente o de los agentes empleados.

Tal como se utiliza en esta memoria, los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" se refieren a la reducción del progreso, gravedad y/o duración de la enteritis y/o diarrea o a la mejora de uno o más de sus síntomas, en donde dicha reducción y/o mejora resulta de la administración de una o más terapias (p. ej., una composición que comprende rifaximina).

"Terapias abdominopélvicas" incluyen, por ejemplo, terapia de radiación, quimioterapia, cirugía o una combinación de las mismas. Las terapias se pueden administrar simultáneamente o una después de otra en cualquier período de tiempo determinado, por ejemplo, por un profesional de la salud.

La radiación puede ser el resultado de, p. ej., terapia de radiación, exposición accidental a radiación y exposición a radiación de un ataque terrorista. Véase, p. ej., Moulder, *Int. J. Radiat. Biol.* 80:3-10 (2004). Agresiones químicas proceden comúnmente de la quimioterapia. La enteritis (mucositis de los intestinos, especialmente el intestino delgado) es común en pacientes que reciben terapia de radiación abdominal o pélvica, agentes citotóxicos, o una combinación de los mismos. Los principales síntomas son náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal y diarrea.

La diarrea inducida por radiación se produce a menudo durante las primeras dos semanas después del inicio de la terapia de radiación. Sin desear estar ligado por teoría científica alguna en particular, el mecanismo de la diarrea inducida por radiación implica lesión mecánica aguda a las células de las criptas epiteliales del tracto gastrointestinal. Una lesión de este tipo resulta en la muerte de la célula (ya sea a través de un mecanismo necrótico

o apoptótico), inflamación y ulceración de la mucosa intestinal, que luego se expone a sales biliares irritantes y que se vuelve susceptible a infecciones oportunistas. Véase, p. ej., Gwede, *Seminars in Oncology Nursing* 19:6-10 (2003). Agentes quimioterapéuticos que comúnmente se asocian con la diarrea incluyen, pero no se limitan a fluoropirimidinas (p. ej., 5-fluorouracilo y el profármaco capecitabina desarrollado más recientemente), inhibidores de la topoisomerasa I (p. ej., irinotecan, topotecan), y otros agentes (p. ej., cisplatino, oxaliplatino, citarabina). Véase, p. ej., Viele, *Seminars in Oncology Nursing* 19:2-5 (2003). Una toxicidad intestinal crónica también puede producirse después de la terapia de radiación, habitualmente de seis meses a tres años después de la terapia. Los pacientes a menudo tienen estreñimiento y diarrea intermitente, que puede causar la desnutrición y la perturbación de electrolitos. En los casos graves puede producirse una obstrucción intestinal aguda, fístulas o perforación intestinal. Véase, p. ej., Keefe et al, *Seminars in Oncology* 20:38-47 (2004). Terapia de radiación y radioterapia se utilizan indistintamente en esta memoria e incluyen irradiación externa e irradiación interna, a la que también se alude como braquiterapia, braquiterapia intracavitaria o braquiterapia intersticial. Fuentes de radiación contempladas incluyen emisores gamma puros, emisores beta puros, emisores alfa, emisores de neutrones, otros emisores de iones, e irradiaciones mixtas.

15 La determinación de un sujeto en necesidad de las mismas puede ser por una o más de la prueba de aliento de hidrógeno, el análisis de los síntomas o la evaluación médica y otros métodos descritos más adelante.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "quimioterapia" y la expresión "agentes quimioterapéuticos" se utilizan indistintamente y se refieren a agentes quimioterapéuticos o fármacos que exhiben efectos anticancerígenos y se utilizan en el tratamiento de tumores malignos.

20 Los autores de la invención han encontrado, sorprendentemente, que la administración de rifaximina a un paciente que experimenta enteritis inducida por radiación reduce los síntomas de la afección. El uso de rifaximina para tratar la enteritis inducida por radiación es especialmente beneficioso, porque la rifaximina no se absorbe y no provoca una perturbación de la flora normal (especialmente el intestino delgado), que predispone a los pacientes a un hipercrecimiento bacteriano de bacterias patógenas y el tratamiento con rifaximina puede tratar y prevenir este hipercrecimiento bacteriano. El éxito de la rifaximina en el tratamiento de la enteritis por radiación es sorprendente, ya que previamente se pensaba que la radiación reduce enzimas del borde en cepillo en el intestino y que esta era la causa de la subsiguiente diarrea. Además, se pensaba que la radiación y/o quimioterapia en y por sí mismos provocaban una denudación del lumen intestinal que resultaba en una capacidad de absorción disminuida. El reconocimiento de las bacterias principalmente como causante de la sintomatología observada en los pacientes de cáncer representa un cambio de paradigma en que la colonización bacteriana, el hipercrecimiento y/o invasión son una fuente potencialmente curable o controlable de la incomodidad de un paciente. Además de ello, esto representa un cambio de paradigma en que las medidas anteriores de uso común en la mejora de estos problemas eran de naturaleza de apoyo frente a los síntomas de estas afecciones y no el origen por sí mismo. Esto permite una mayor focalización de la causa de los síntomas y resulta en una eficacia potenciada de la mejora de los síntomas, provocando al mismo tiempo menos efectos adversos como se vería normalmente con medidas de apoyo tales como antidiarreicos tradicionales. El uso de rifaximina para tratar la enteritis inducida por radiación es especialmente beneficioso porque cuando se administra por vía enteral, no está asociado con una absorción sustancial del fármaco y, por lo tanto, disminuye la probabilidad de interacciones fármaco-fármaco, que son comunes en pacientes que reciben quimioterapia y/o radioterapia, o en pacientes con cáncer. Además de ello, permite al médico tratar la causa de los síntomas de una manera que no lo pueden hacer medidas de apoyo subóptimamente eficaces. Esto se ve en términos de una mayor focalización de la terapia, un menor número de interacciones de fármacos y una tolerancia mejorada a la terapia. Con esta terapia se observa un beneficio particular, ya que puede prevenir o mejorar los síntomas que de otra manera requerirían un descanso en el tratamiento para permitir que el paciente se recupere de sus síntomas. Pausas en el tratamiento están asociadas con una eficacia del tratamiento disminuida, por lo tanto, indirectamente, esta invención es susceptible de mejorar las tasas de curación para el cáncer y otras enfermedades neoplásicas a través de un mecanismo de tolerancia mejorada al tratamiento.

La rifaximina es el nombre genérico para Xifaxan®.

50 Tal como se utiliza en esta memoria, enteritis inducida por radiación incluye, por ejemplo, la lesión inducida por radiación de la zona abdominopélvica de la irradiación de la región abdominopélvica. La irradiación provoca a menudo esofagitis aguda por radiación, gastritis, enteritis o toxicidad colorrectal. Los síntomas pueden incluir disfagia, odinofagia, diarrea, dispepsia, proctitis, incontinencia de heces, dolor abdominal tipo cólico, distensión abdominal, náuseas, heces sueltas, aumento de deposiciones al día, tenesmo, producción de moco, dolor abdominopélvico y malestar peri-rectal. La enteritis aguda por radiación y/o proctosigmoiditis resulta en gran parte de la irritación del intestino delgado, colon sigmoide y el recto.

55 Todavía otro aspecto de esta invención se refiere a rifaximina para uso en el tratamiento de un sujeto que está en necesidad de la misma. La identificación de un sujeto en necesidad de dicho tratamiento puede estar en el juicio de un sujeto o un profesional de la salud y puede ser subjetiva (p. ej., la opinión) u objetiva (p. ej., medible por una prueba o método de diagnóstico).

- 5 La rifaximina se puede administrar antes, durante y/o después de las terapias de tratamiento. La rifaximina se puede administrar, por ejemplo, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día. La rifaximina se puede administrar en dosis, por ejemplo de entre 100 mg BID a 550 mg TID. Otro ejemplo es la administración de rifaximina de entre 100 mg/día y 2000 mg/día. La rifaximina se puede administrar, por ejemplo, en forma de comprimido, en forma de polvo, líquido o en cápsulas.
- 10 Sujetos en necesidad de la misma incluyen los sujetos que serán sometidos a terapia de radiación, ya sea sola o en combinación con otras terapias pélvicas que podrían inducir enteritis o inflamación de porciones del tracto digestivo. Esta necesidad puede ser evidente antes de someterse a la terapia de radiación; mientras que un sujeto está sometido a terapia de radiación; y después de que un sujeto haya sido sometido a terapia de radiación. Por ejemplo, un sujeto puede estar a punto de sufrir, puede estar sufriendo o ha sido sometido a terapia de radiación en combinación con la quimioterapia o un proceso quirúrgico.
- Tal como se utiliza en esta memoria, 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 mejoría de los síntomas, p. ej., una cantidad eficaz para disminuir los síntomas de enteritis por radiación aguda.
- 15 De acuerdo con determinadas realizaciones, la rifaximina se puede administrar antes de la radioterapia. La rifaximina se puede administrar, por ejemplo, al menos un día antes de la primera dosis de radioterapia al sujeto, al menos cinco días antes de la primera dosis de radioterapia al sujeto, durante la terapia de radiación, durante al menos un día después del cese de la terapia de radiación, durante catorce días después del cese de la terapia de radiación, o una combinación de antes, durante y después. Estos plazos son para referencia general y la duración del tratamiento puede ser determinada por un profesional de la salud sobre una base de sujeto por sujeto. La administración de al menos cinco días antes de la terapia incluye la administración diaria, cada día antes de la terapia pélvica, la administración en la mayoría de los días antes de la terapia, la administración en el día del tratamiento o ninguna administración en el día del tratamiento.
- 20
- 25 Determinadas realizaciones preferidas incluyen la administración de rifaximina a partir de al menos un día antes de la primera dosis de la radioterapia hasta por lo menos un día después del cese de la terapia de radiación. Un tratamiento previo a la terapia de radiación permite que la rifaximina esté presente en su lugar de acción durante la causa de la lesión.
- En determinadas realizaciones, la rifaximina se administra a un sujeto de entre 2 semanas a 6 semanas de duración, de entre 8 semanas a 12 semanas de duración, o de entre 1 día a 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 radioterapia, y la duración adecuada de tratamiento puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica que tenga el beneficio de esta descripción.
- 30
- 35 Para cualquiera de las realizaciones, 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. Algunos usos particularmente preferidas de la presente invención comprenden la administración de la rifaximina al sujeto dos veces al día, ya que puede, por ejemplo, minimizar los efectos secundarios e incrementar el cumplimiento del paciente.
- Las dosificaciones, de acuerdo con determinadas realizaciones preferidas, oscilan entre 100 mg y 2000 mg de rifaximina administra diariamente. Por ejemplo, una dosis de 400 a 550 mg puede administrarse a un sujeto dos veces al día. Otras dosificaciones apropiadas de acuerdo con esta invención se pueden determinar por profesionales de la salud o por el sujeto. La cantidad de rifaximina administrada diaria puede aumentarse o disminuirse en función del peso, edad, salud, sexo o condición médica del sujeto. Un experto en la técnica sería capaz de determinar la dosis apropiada para un sujeto basándose en esta descripción.
- 40
- 45 Para los sujetos sometidos a terapias múltiples, la rifaximina se puede administrar, por ejemplo, al menos un día antes de la primera dosis de radioterapia al sujeto; al menos cinco días antes de la primera dosis de radioterapia al sujeto; durante la terapia de radiación; al menos un día después del cese de la terapia de radiación; durante catorce días después del cese de la terapia de radiación.
- A menudo es preferible administrar la rifaximina a un sujeto antes del tratamiento, durante el tratamiento, así como después de la interrupción del tratamiento. Por ejemplo, la rifaximina se puede administrar a partir de al menos un día antes de la primera dosis de radioterapia hasta por lo menos un día después del cese de la terapia de radiación.
- 50 Indicaciones incluyen un sujeto que recibe radioterapia como resultado de tratamiento para el cáncer de cuello del útero, de próstata, apéndice, colon, intestino grueso, recto, páncreas, hígado, intestino delgado, esófago, estómago, unión gastroesofágica, u otro cáncer gastrointestinal, o prostatectomía.
- 55 De acuerdo con determinadas realizaciones, la rifaximina se puede administrar en combinación con otros compuestos, incluyendo, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, agentes anti-inflamatorios, agentes antipiréticos, agentes radiosensibilizantes, agentes radioprotectores, agentes urológicos, agentes anti-eméticos y/o agentes anti-

diarreicos. Por ejemplo, cisplatino, carboplatino, docetaxel, paclitaxel, fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, irinotecán, topotecán, etopósido, mitomicina, gefitinib, erlotinib, cetuximab, bevacizumab, íressa, tarava, erbitux, vincristina, vinblastina, doxorubicina, ciclofosfamida, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, dexametasona, prednisona, prednisolona, hidrocortisona, acetaminofeno, misonidazol, amifostina, tamsulosina, fenazopiridina, ondansetrón, granisetron, alosetron, palonosetrón, prometazina, procloroperazina, trimetobenzamida, aprepitant, balsalazida, difenoxilato con atropina, y/o loperamida.

La invención descrita en esta memoria también es útil para la protección de un sujeto frente a la enteritis inducida por radiación mediante la administración a un sujeto en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina. Por ejemplo, se pueden administrar dosis profilácticas antes de que un paciente sea sometido a radiación.

La invención descrita en esta memoria es también útil para la protección de un sujeto frente a la enteritis inducida por radiación mediante la administración a un sujeto en necesidad de la misma de una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina. Por ejemplo, se pueden administrar antes dosis profilácticas a un paciente sometido a radiación.

Un método para evaluar la eficacia del tratamiento en un sujeto incluye determinar el nivel de pre-tratamiento de hipercrecimiento bacteriano intestinal o diarrea por métodos bien conocidos en la técnica (p. ej., la prueba de aliento de hidrógeno, la prueba de aliento de metano, la biopsia, el muestreo de bacterias intestinales, la medición de la producción o la frecuencia o tipo de heces, etc.) y luego administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina. Después de un período adecuado de tiempo (p. ej., después de un período inicial de tratamiento) después de la administración de rifaximina, p. ej., 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas o 72 horas, se determina de nuevo el nivel de hipercrecimiento bacteriano y/o diarrea. La modulación del nivel bacteriano o diarrea indica la eficacia del tratamiento. El nivel de hipercrecimiento bacteriano y/o diarrea puede determinarse periódicamente a lo largo del tratamiento. Por ejemplo, el hipercrecimiento bacteriano o diarrea puede comprobarse cada pocas horas, días o semanas, para evaluar la eficacia adicional de tratamiento. Una disminución en el hipercrecimiento bacteriano o diarrea indica que el tratamiento es eficaz. El método descrito se puede utilizar para rastrear o seleccionar pacientes que puedan beneficiarse del tratamiento con rifaximina. La eficacia de un tratamiento se puede medir, por ejemplo, mediante una reducción del hipercrecimiento bacteriano. La eficacia también se puede medir en términos de una reducción de los síntomas asociados con la enteritis y/o diarrea, una estabilización de los síntomas, o el cese de los síntomas asociados con una enteritis y/o diarrea, por ejemplo, una reducción de las náuseas, hinchazón, dolor, frecuencia de salida de las heces, y similares.

En un aspecto, los métodos de vigilar el progreso de un sujeto que está siendo tratado con una formulación de rifaximina comprenden determinar el nivel de pre-tratamiento de hipercrecimiento bacteriano o diarrea, administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de rifaximina, y determinar el nivel de hipercrecimiento bacteriano y/o diarrea después de un periodo inicial de tratamiento con rifaximina, en donde la modulación del hipercrecimiento bacteriano indica la eficacia de un tratamiento.

En diversas realizaciones, las terapias (p. ej., agentes profilácticos o terapéuticos) se administran espaciadas a menos de 5 minutos, espaciadas a menos de 30 minutos, espaciadas a aproximadamente 1 hora, espaciadas a 1 hasta 2 horas, espaciadas a 2 horas hasta 3 horas, espaciadas a 3 horas hasta a 4 horas, espaciadas a 4 horas hasta 5 horas, espaciadas a 5 horas hasta 6 horas, espaciadas a 6 horas hasta 7 horas, espaciadas a 7 horas hasta 8 horas, espaciadas a 8 horas hasta 9 horas, espaciadas a 9 horas hasta 10 horas, espaciadas a 10 horas hasta 11 horas, espaciadas a 11 horas hasta 12 horas, espaciadas a 12 horas hasta 18 horas, espaciadas a 18 horas hasta 24 horas, espaciadas a 24 horas hasta 36 horas, espaciadas a 36 horas hasta 48 horas, espaciadas a 48 horas hasta 52 horas, espaciadas a 52 horas hasta 60 horas, espaciadas a 60 horas hasta 72 horas, espaciadas a 72 horas hasta 84 horas, espaciadas a 84 horas hasta 96 horas o espaciadas a 96 horas hasta 120 horas. En realizaciones preferidas, la formulación de rifaximina gastroresistente se administra dos veces al día. En otras realizaciones, la formulación de rifaximina gastroresistente se administra durante entre aproximadamente 1 día y 7 días o, por ejemplo, durante 7 días/mes de entre aproximadamente 1 mes a 36 meses, o una vez o dos veces al día durante entre 1 mes y 36 meses o más.

En determinadas realizaciones, se administran cíclicamente una o más formulaciones utilizadas de acuerdo con la invención y una o más de otras terapias (p. ej., agentes profilácticos o terapéuticos). La terapia cíclica implica la administración de una primera terapia (p. ej., un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo, seguido por la administración de una segunda terapia (p. ej., un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo, opcionalmente seguido por la administración de una tercera terapia (p. ej., agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo y así sucesivamente, y repetir esta administración secuencial, p. ej., 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.

En determinadas realizaciones, se puede repetir la administración de las mismas formulaciones utilizadas de acuerdo con la invención, y las administraciones se pueden separar en 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, se puede repetir la administración de la misma terapia (p. ej., agente profiláctico o terapéutico) que no sea una formulación de rifaximina gastro-resistente y la administración se puede separar en 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.

- 5 Determinadas indicaciones pueden requerir tiempos de tratamiento más largos. Tratamientos a corto plazo incluyen, por ejemplo, el tratamiento durante 1 a 7 días. Tratamientos prolongados con rifaximina incluyen, por ejemplo, el tratamiento durante 15 días, 3 meses, 9 meses y 7 días/mes durante tres meses, 7 días/mes durante tres a doce meses o cualquier tiempo entremedio o mayor. Un experto en la técnica, teniendo el beneficio de esta descripción, entendería la forma de variar la dosificación para un sujeto particular o resultado pretendido. Los regímenes de dosificación variarán dependiendo de la edad, tamaño y condición del paciente. Por ejemplo, dependiendo de la gravedad de la enfermedad, o lesión si se trata de un estado patológico nuevo o una recaída o recurrencia, etc.

10 La toxicidad y la eficacia de los protocolos profilácticos y/o terapéuticos de la presente invención pueden determinarse mediante procesos farmacéuticos estándares en cultivos celulares o animales experimentales, p. ej., para determinar la  $DL_{50}$  (la dosis letal para el 50% de la población) y la  $DE_{50}$  (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación  $DL_{50}/DE_{50}$ . Se prefieren agentes profilácticos y/o terapéuticos que exhiban índices terapéuticos grandes. Mientras que se pueden utilizar agentes profilácticos y/o terapéuticos que exhiban efectos secundarios tóxicos, se debe tener cuidado para diseñar un sistema de administración que dirija dichos agentes al sitio del tejido afectado con el fin de minimizar el daño potencial a las células no infectadas y, con ello, reducir los efectos secundarios.

15 Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular, estudios en animales y estudios en seres humanos pueden utilizarse para formular un intervalo de dosificación de los agentes profilácticos y/o terapéuticos para uso en seres humanos. La dosificación de este tipo de agentes está preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la  $DE_{50}$  con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. Para cualquier agente utilizado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Una dosis puede formularse en modelos animales para lograr un intervalo de concentraciones circulantes en plasma que incluye la  $CI_{50}$  (p. ej., la concentración del compuesto de ensayo que logra una inhibición media máxima de los síntomas) según se determina en cultivo celular. Dicha información se puede utilizar para determinar con mayor precisión dosis útiles en seres humanos. Los niveles en plasma se pueden medir, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alta resolución.

20 La cantidad de la composición que será eficaz en el tratamiento de un trastorno o afección particular dependerá de la naturaleza del trastorno o afección, y puede determinarse mediante técnicas clínicas estándares. La dosis precisa a emplear en la formulación dependerá también de la vía de administración y de la gravedad de la enfermedad o trastorno, y debe decidirse según el juicio del médico y las circunstancias de cada uno de los pacientes.

25 La dosificación diaria total de las formulaciones de rifaximina, por ejemplo, puede oscilar entre 25 mg y 2600 mg. Por ejemplo, en general, la dosificación diaria total de adultos de rifaximina en las formulaciones de la presente invención oscila entre 300 mg y 2000 mg, entre 600 y 1200 mg, entre 700 y 1000 mg, o cualquier número entero o cantidad fraccionada entre ellas. Se puede formular una dosis única para que contenga aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 250, 275, 400, 600, 525, 550, 575, 800 ó 1000 mg de rifaximina. En una realización, una dosis única contiene 800 mg de rifaximina.

30 La rifaximina se puede proporcionar como formulaciones de liberación modificada o como formulaciones de membrana controlada. Formulaciones de membrana controlada se pueden preparar mediante la preparación de un núcleo de liberación rápida, que puede ser un tipo monolítico (p. ej., comprimido) o de múltiples unidades (p. ej., gránulo) y el revestimiento del núcleo con una membrana. El núcleo de la membrana controlada puede entonces ser revestido adicionalmente con un revestimiento funcional. En entre el núcleo de la membrana controlada y el revestimiento funcional se puede aplicar una barrera o sellador. La barrera o sellador puede estar previsto, alternativa o adicionalmente, entre el núcleo de liberación rápida y el revestimiento de membrana.

Formulaciones de rifaximina pueden ser de cualquier forma polimórfica o amorfa de rifaximina.

35 En una realización, la rifaximina se administra al sujeto utilizando una formulación farmacéuticamente aceptable, p. ej., una formulación farmacéuticamente aceptable que proporciona la entrega sostenida de la rifaximina a un sujeto durante al menos 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas después de administrar al sujeto la formulación farmacéuticamente aceptable.

40 En algunas realizaciones, puede ser deseable administrar las composiciones farmacéuticas localmente a la zona en necesidad de tratamiento. Esto se puede conseguir, por ejemplo, mediante infusión local durante la cirugía, o aplicación tópica, p. ej., en unión con un apósito para heridas después de la cirugía, mediante inyección, por medio

de un catéter, por medio de un supositorio o por medio de un implante (siendo dicho implante de un material poroso, no poroso o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas sialásticas, o fibras). En una realización, la administración puede ser por inyección directa en el sitio (o sitio anterior) de los tejidos de proliferación rápida que son más sensibles a una agresión tal como radiación, quimioterapia o agente químico/de guerra biológica. En otra  
 5 realización, la rifaximina se puede formular en una disolución viscosa o no viscosa para la administración oral. En un aspecto separado de la presente descripción, la rifaximina se puede formular en una mezcla viscosa o no viscosa que contiene un analgésico, p. ej., lidocaína, para mejorar la mucositis oral o esofagitis inducida por radiación. En un aspecto separado de la presente descripción, la rifaximina se puede formular en una mezcla viscosa o no viscosa que contiene, por ejemplo, sucralfato para mejorar la mucositis oral o esofagitis inducida por radiación. En un  
 10 aspecto separado de la presente descripción, la rifaximina se puede formular en una mezcla viscosa o no viscosa que contiene, por ejemplo, nistatina para mejorar la mucositis oral o esofagitis inducida por radiación. En un aspecto separado de la presente descripción, la rifaximina se puede formular en una mezcla viscosa o no viscosa que contiene una combinación de los anteriores y similares para mejorar la mucositis oral o esofagitis inducida por radiación.

15 En determinadas realizaciones, estas composiciones farmacéuticas de rifaximina son adecuadas para la administración tópica u oral a un sujeto. En otras realizaciones, tal como se describe en detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas especialmente para la administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, pociones (disoluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, bolos, polvos, gránulos, pastas; (2) administración parenteral,  
 20 por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa tal como, por ejemplo, una disolución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo como una crema, pomada o spray aplicado a la piel; (4) aplicación intravaginal o intrarrectal, por ejemplo como un pesario, crema o espuma; o (5) aerosol, por ejemplo como un aerosol acuoso, preparación liposomal o partículas sólidas que contienen el compuesto.

25 La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a composiciones que contienen este tipo de compuestos, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

30 La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante, implicado en portar o transportar el producto químico objeto desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano o porción del cuerpo. Cada uno de los soportes es "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no es perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como soportes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones tales como almidón de maíz y fécula de patata; (3) celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla 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 glicerol, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tampón tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua apirógena; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tampón fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

45 También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes tales como lauril-sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua tales como ácido ascórbico, hidrocloreuro de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico; (2) antioxidantes solubles en aceite tales 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.  
 50

Composiciones que contienen rifaximina incluyen, por ejemplo, las adecuadas para la administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, aerosol percutánea y/o parenteral. Por ejemplo, para tratar un drenaje biliar externo infectado, la rifaximina podría ser administrada por vía percutánea a través de ese drenaje, resultando así una administración "intrabiliar". Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material de soporte para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped que está siendo tratado, el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material de soporte para producir una forma de dosificación única generalmente será aquella cantidad del compuesto que produce un efecto  
 55

terapéutico. Generalmente, de 100%, esta cantidad variará de aproximadamente 1% a aproximadamente 99% de ingrediente activo, preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, más preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% de ingrediente activo.

- 5 Métodos para preparar estas composiciones de rifaximina incluyen la etapa asociar rifaximina con el soporte y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente rifaximina con soportes líquidos o soportes sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto.

10 Composiciones de rifaximina adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas (usando una base aromatizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos o en forma de una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de una emulsión líquida de aceite-en-agua o de agua en aceite, o en forma de un elixir o jarabe, o en forma de pastillas (utilizando una base inerte tal como gelatina y glicerol, o sacarosa y acacia) y/o en forma de colutorios, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de rifaximina como un ingrediente activo. Un compuesto también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

15 En las formas de dosificación sólidas para la administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos), el ingrediente activo se mezcla con uno o más soportes farmacéuticamente aceptables tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; (2) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes tales como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, fécula de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, y carbonato de sodio; (5) disolución de agentes retardantes tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol acetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y sus mezclas; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tampón. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

30 Un comprimido puede fabricarse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse utilizando agente aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, almidón glicolato de sodio o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

35 Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden proveerse opcionalmente de una muesca o pueden prepararse con revestimientos y envueltas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También pueden formularse de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo utilizando, 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, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril, inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberen solo el o los ingredientes activos o, preferiblemente, en una determinada parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes arriba descritos.

50 Formas de dosificación líquidas para administración oral de la rifaximina incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica tales 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 semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

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

Las suspensiones, además de la rifaximina activa, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen-sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

5 Composiciones farmacéuticas para administración rectal o vaginal pueden presentarse en forma de un supositorio, que se puede preparar mezclando rifaximina con uno o más excipientes o soportes adecuados no irritantes que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o la cavidad vaginal y liberan el agente activo.

10 Composiciones que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de spray que contienen soportes como los que se conocen en la técnica por ser apropiados.

15 Formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de rifaximina incluyen polvos, sprays, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches e inhalantes. La rifaximina se puede mezclar en condiciones estériles con un soporte farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservante, tampones o propelentes que puedan ser necesarios.

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

20 Los polvos y sprays pueden contener, además de rifaximina, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos tales como butano y propano.

25 La rifaximina se puede administrar alternativamente mediante aerosol. Esto se logra, por ejemplo, preparando un aerosol acuoso, preparación liposomal o partículas sólidas que contienen el compuesto. Se podrían utilizar una suspensión (por ejemplo, propelente fluorocarbonado) no acuosa. Se prefieren nebulizadores sónicos porque minimizan la exposición del agente a la cizalla, lo cual puede resultar en la degradación del compuesto.

30 Normalmente, un aerosol acuoso se realiza mediante la formulación de una disolución o suspensión acuosa del agente junto con soportes y estabilizadores farmacéuticamente aceptables convencionales. Los soportes y estabilizadores varían con los requisitos del compuesto particular, pero típicamente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic o polietilenglicol), proteínas inocuas como albúmina sérica, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o azúcar-alcoholes. Los aerosoles se preparan generalmente a partir de disoluciones isotónicas.

35 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de rifaximina en el cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden hacer disolviendo o dispersando el agente en el medio apropiado. También pueden utilizarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del ingrediente activo a través de la piel. El caudal de este flujo puede controlarse proporcionando una membrana de control del caudal o dispersando el ingrediente activo en una matriz polimérica o gel.

40 Composiciones farmacéuticas de la invención, adecuadas para la administración parenteral, comprenden uno o más rifaximinas en combinación con uno o más disoluciones estériles acuosas o no acuosas isotónicas, dispersiones, suspensiones o emulsiones farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en disoluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos, solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido o agentes de suspensión o espesantes.

45 Ejemplos de soportes acuosos y no acuosos adecuados, que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención, incluyen 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 apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

50 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir en las composiciones agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico y similares. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede

ser provocada por la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

5 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

10 Formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas de rifaximina en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación del fármaco puede ser controlada. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

15 Cuando la rifaximina se administra como productos farmacéuticos a seres humanos y animales, ésta se puede dar per se o en forma de una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0,1 a 99,5% (más preferiblemente, 0,5 a 90%) de ingrediente activo en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable.

20 En algunos casos, para mejorar, por ejemplo simultáneamente, las condiciones asociadas con la afección para la cual se administra rifaximina tales como dolor, candida, disfagia, odinofagia, mucositis, esofagitis, neumonitis, estomatitis o xerostomía, la rifaximina se pueden formular como una combinación con otros agentes apropiados que incluyen, pero no se limitan a nistatina, ketoconazol, fluconazol, lidocaína, benzocaína, difenhidramina, dimenhidrinato, azelastina, cetirizina, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, dexametasona, triamcinolona, beclometasona, budesonida, mometasona, u otro agente esteroide, anestésico local, antifúngico o antihistamínico. Esta formulación puede adoptar la forma de un líquido viscoso o no viscoso, un compuesto aplicado tópicamente, un aerosol o un inyectable.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, la rifaximina, que puede ser utilizada en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

30 Niveles de dosificación reales y el curso del tiempo de administración de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la invención pueden variarse para obtener una cantidad del ingrediente activo que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin ser tóxico para el paciente. Se describen más adelante formas de dosificación ilustrativas.

#### Kits

35 También se proporcionan en esta memoria kits, por ejemplo, se proporcionan kits para el tratamiento de enteritis y/o diarrea en un sujeto. Los kits pueden contener, por ejemplo, una composición de rifaximina e instrucciones para su uso. Las instrucciones de empleo pueden contener información que proscriba, información de dosificación, información de almacenamiento y similares.

40 También se proporcionan composiciones envasadas, y pueden comprender cantidades terapéuticamente eficaces de rifaximina. Forma  $\alpha$ , Forma  $\beta$ , Forma  $\gamma$ , Forma  $\delta$ , Forma  $\epsilon$  y/o cualquier otro polimorfo o forma hidrato de rifaximina y un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición se formula para el tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible a un trastorno del intestino, y envasada con instrucciones para el tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible a un trastorno intestinal.

#### EJEMPLOS

Debe apreciarse que la invención no debe interpretarse como limitada al ejemplo, que ahora se describe.

45 Se utilizaron criterios de toxicidad comunes del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) para clasificar la gravedad de la toxicidad intestinal aguda inducida por radiación. La diarrea se utilizó como el punto final primario y se evaluó de la siguiente manera:

50 Grado 0 - no hay diarrea ni aumento de la frecuencia de las deposiciones  
 Grado 1 - aumento de 2-3 deposiciones/día  
 Grado 2 - aumento de 4-6 deposiciones/día o heces nocturnas  
 Grado 3 - aumento de 7-9 deposiciones/día o incontinencia  
 Grado 4 - aumento de > 10 deposiciones/día o diarrea extremadamente sangrientaEl sangrado hemorroidal de línea de base documentado no se consideró de grado 4.

Un objetivo secundario incluía proctitis, que se evaluó utilizando las directrices señaladas por los Criterios de Toxicidad Común del NCI, incluyendo:

Grado 0 - ninguno

5 Grado 1 - frecuencia incrementada de deposiciones, heces con estrías de sangre ocasionales o malestar en el recto, que no requiere medicación

Grado 2 - frecuencia incrementada de deposiciones, sangrado, descarga de mucosa o molestia rectal, que requiere medicación

Grado 3 - frecuencia incrementada de deposiciones/diarrea que requiere soporte parenteral, sangrado rectal que requiere transfusión o descarga de mucosa persistente que requiere el uso de almohadillas

10 Grado 4 - perforación, hemorragia o necrosis, u otras complicaciones potencialmente mortales que requieren intervención quirúrgica.

Correlación del Aliento de Hidrógeno

15 Pruebas de aliento de lactulosa-hidrógeno positivas confirmaron que el 50% de los pacientes sometidos a terapia de radiación abdominopélvica tienen un hipercrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO). Un 15% adicional tenía resultados dudosos y el 35% no tenía pruebas de alcoholemia positivas. Esto demuestra que la radiación abdominopélvica afecta a la flora normal del tracto GI (gastrointestinal) provocando el hipercrecimiento bacteriano. La prueba del aliento se correlacionó positivamente con una descripción de los síntomas, incluida la diarrea. La administración de rifaximina ayudará a controlar esta afección y a prevenir la posterior enteritis que se produce en muchos de estos pacientes.

20 Criterios de Selección de Pacientes:

a. La dosis total de la radioterapia de haz externo (EBRT) será  $\geq 45$  Gy y  $\leq 70$  Gy.

b. Dosis EBRT por fracción entre 150 y 200 cGy en al menos 5 días de tratamiento por semana, con excepciones concedidas automáticamente para vacaciones departamentales/días días sin tratamiento y cuestiones imprevistas del paciente tales como enfermedad aguda.

25 c. RT tridimensionalmente previsto con los datos de histograma de dosis-volumen disponibles para el estómago y el intestino delgado (son aceptables datos DVH retrospectivamente preparados obtenidos a partir de CT de planificación inicial).

d. En un régimen de quimioterapia que incluye al menos uno de los siguientes agentes: 5-FU, capecitabina, oxaliplatino, irinotecan o gemcitabina.

30 e. Supervivencia estimada mayor que 6 meses

El tratamiento se administra según la norma local, utilizando equipo de megavoltaje, en fracciones de dosis de 1.5 a 2 Gy cada una.

35 Para los pacientes en los brazos 1 ó 3 (descrito a continuación), el tratamiento recomendado de la diarrea aguda es idéntico: la diarrea leve (grado 1) puede ser tratada con un agente conferidor de consistencia, preferiblemente metilcelulosa (p. ej., Citrucel®), según la norma local. A la primera señal de diarrea de grado 2, iniciar la terapia con loperamida (Imodium AD®). Si esto controla los síntomas suficientemente (se mantiene en grado 0-1), el médico tratante ha de pedir al paciente mantener un registro de las dosis individuales que se utilizan, y continuar con el tratamiento según sea necesario. Si la loperamida no tiene inicialmente éxito, después de un ensayo de tres días, o subsiguientemente se vuelve sin éxito, el paciente debe ser tratado con difenoxilato/atropina (Lomotil). De nuevo se pedirá al paciente que registre el número de píldoras de Lomotil tomadas cada día en el estudio diario. La escalada de la gravedad diarreica, mientras que en Lomotil debería tratarse como se considere apropiado por el médico tratante, sin embargo, en ningún caso se debería utilizar un antibiótico (excepto la medicación del estudio relevante para los pacientes en los brazos 1 ó 2), a menos que se haya obtenido un cultivo de heces, lo que confirma la presencia de una infección bacteriana o de otro tipo, excluyendo SBBO. El agente preferido para la mayoría de estos usos es trimetoprim/sulfametoxazol, pero los resultados del cultivo y de sensibilidad deben determinar si es o no es apropiado.

50 Después de obtener un consentimiento informado por escrito, los pacientes serán clasificados y asignados al azar a uno de tres grupos de tratamiento. El brazo 1 implicará el tratamiento con 400 mg de Xifaxan® dos veces al día, comenzando el día en que se inicia la radioterapia, y continuando hasta 28 días después de finalizar la radioterapia. El brazo 2 implicará la observación de pacientes hasta el momento en que desarrollan diarrea de grado 2 o superior, según se define en los Criterios de Toxicidad Común para Eventos Adversos del NCI, versión 3.0. Tras el desarrollo

5 de toxicidad a este nivel, a los participantes se les administrarán 400 mg de Xifaxan tres veces al día (1200 mg al día en total), durante un mínimo de 7 días, o hasta que desaparezcan sus síntomas (según lo determine el investigador local), el plazo que sea más largo. Después de la "desaparición", o el mínimo de 7 días de tratamiento, los pacientes en el estudio de brazo 2 tendrán su dosis diaria reducida a 400 mg dos veces al día (800 mg al día en total), y continuarán con esta dosis hasta 28 días después de la radiación. El brazo 3 se comprenderá la observación y la mejor atención de apoyo según se define a continuación. Se permitirá ningún tratamiento con Xifaxan u otros antibióticos a efectos de control de los síntomas GI, a menos que se obtenga evidencia de una infección que no sea SBBO con un grado razonable de certeza por parte del médico tratante.

10 La prueba de aliento de lactulosa-hidrógeno se realizará de acuerdo con el programa esbozado a continuación. Para los pacientes asignados al brazo 2 del estudio, se realizará una prueba de aliento adicional en el primer día de la administración de Xifaxan, pero antes de administrar el fármaco. Las pruebas de aliento se realizarán de acuerdo con el siguiente protocolo:

15 Se pedirá a los pacientes a permanecer NPO (nulla per os) después de la medianoche la noche antes y la mañana de cada prueba. Se les darán instrucciones de no fumar, comer, beber ni hacer ejercicio la mañana de la prueba. Antes de la prueba, se obtendrá una medición de línea base. El muestreo subsiguiente procederá de la siguiente manera:

20 Muestra 1, Tiempo 0, Medición de Línea base  
 Administrar 20 g de lactulosa  
 Muestra 2, Tiempo 15 min, Muestra Gases Alveolares  
 Muestra 3, Tiempo 30 min, Muestra Gases Alveolares  
 Muestra 4, Tiempo 45 min, Muestra Gases Alveolares  
 Muestra 5, Tiempo 60 min, Muestra Gases Alveolares  
 Muestra 6, Tiempo 90 min, Muestra Gases Alveolares  
 Muestra 7, Tiempo 120 min, Muestra Gases Alveolares  
 25 Muestra 8, Tiempo 150 min, Muestra Gases Alveolares  
 Muestra 9, Tiempo 180 min, Muestra Gases Alveolares

Se tendrá en cuenta la corrección del dióxido de carbono para evitar que el análisis no tenga en cuenta la contaminación de la muestra potencial. Para cada una de las muestras se registrarán valores corregidos de hidrógeno y metano.

30 Para fines de análisis, una prueba de aliento anormal se definirá como un aumento en el hidrógeno o el metano > 12 ppm en las primeras 3 horas de la prueba. Intolerancia a la carga de lactulosa (hinchazón excesiva, distensión o diarrea) se interpretará en consecuencia.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Rifaximina para uso en el tratamiento de la enteritis provocada por radioterapia, o para uso en tratar profilácticamente la enteritis en un sujeto que ha de recibir radioterapia, en donde la rifaximina se administra entre uno y siete días antes de la primera radioterapia al sujeto, durante la radioterapia y/o entre 1 día y 60 días después del cese de la radioterapia.
2. Rifaximina para uso en la protección frente a la enteritis inducida por radiación antes, durante y/o después de someterse a una terapia de radiación, en donde la rifaximina se administra entre uno y siete días antes de la primera radioterapia al sujeto, durante la radioterapia y/o entre 5 días y 60 días después del cese de la radioterapia.
- 10 3. Rifaximina para uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde la rifaximina se administra en una dosificación de 400 mg dos veces al día.
4. Rifaximina para uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde al sujeto se administran diariamente de 200 mg a 1600 mg de rifaximina.