



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.07.31

(21) Номер заявки
201591899

(22) Дата подачи заявки
2014.04.11

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЭНТЕРОПАТИИ

(31) 61/811,619; 61/845,240

(32) 2013.04.12; 2013.07.11

(33) US

(43) 2016.03.31

(86) PCT/IB2014/060640

(87) WO 2014/167533 2014.10.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АЛЬФАСИГМА С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:
Вискоми Джузеппе Клаудио,
Гримальди Мария, Фольи Мария
Виттория, Маффей Паола, Ренцулли
Чечилиа, Сфорцини Аннализа,
Бландици Коррадо, Скарпиньято
Кармело (IT)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU)

(56) ZWOLINSKA-WCISLO MALGORZATA
M. ET AL.: "Beneficial Effects of Probiotic
Saccharomyces boulardi and Rifaximine in Stress-
and NSAID-Induced Exacerbation of Experimental
Colitis", GASTROENTEROLOGY, vol. 142, no.
5, Suppl. 1, May 2012 (2012-05), page S46,
XP009178452, & DIGESTIVE DISEASE WEEK
(DDW); SAN DIEGO, CA, USA; MAY 19-22, 2012,
the whole document

BENONI G. ET AL.: "Indomethacin - induced
intestinal lesions and fecal flora", ADVANCES IN
INFLAMMATION RESEARCH, vol. 6, 1 January
1984 (1984-01-01), pages 103-108, XP009178493,

abstract, page 103, paragraph 2, page 104; table 2, page
105, paragraph 2-3

LANAS ANGEL ET AL.: "Microbial flora
in NSAID-induced intestinal damage: A role for
antibiotics?", DIGESTION, vol. 73, no. Suppl. 1,
8 February 2006 (2006-02-08), pages 136-150,
XP009178466, ISSN: 0012-2823 [retrieved on
2006-02-08], abstract, page 143, right-hand column,
last paragraph - page 146, left-hand column, last
paragraph, page 146, right-hand column, paragraph 1

SCARPIGNATO C. ET AL.: "Rifaximin,
a Poorly Absorbed Antibiotic: Pharmacology and
Clinical Potential", CHEMOTHERAPY, S. KARGER
AG, CH, vol. 51, no. suppl. 1, 1 January 2005
(2005-01-01), pages 36-66, XP009107325, ISSN:
0009-3157, DOI: 10.1159/000081990, abstract, page
55, right-hand column, last paragraph - page 57, left-
hand column, paragraph 1

CARLA J. GARGALLO ET AL.: "Is NSAIDs-
related gastrointestinal damage preventable?",
JOURNAL OF DIGESTIVE DISEASES, vol. 14,
no. 2, 24 February 2013 (2013-02-24), pages
55-61, XP055122750, ISSN: 1751-2972, DOI:
10.1111/1751-2980.12019, abstract, page 58, right-
hand column, last paragraph - page 59, left-hand
column, paragraph 1, page 59, right-hand column,
lines 8-12

WO-A2-2006094737

WO-A1-2012038898

WO-A1-2009108814

L Ciobanu ET AL.: "European Review
for Medical and Pharmacological Sciences 344
Effects of rifaximin on indomethacin-induced
intestinal damage in guinea-pigs", 1 February
2014 (2014-02-01), XP055122760, Retrieved from
the Internet:URL: [http://www.europeanreview.org/
wp/wp-content/uploads/344-351.pdf](http://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/344-351.pdf) [retrieved on
2014-06-11], the whole document

(57) Изобретение относится к способу лечения или предупреждения энтеропатии у индивида, принимающего NSAID (нестероидное противовоспалительное лекарственное средство), где NSAID выбран из диклофенака, кетопрофена, напроксена, ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты и их смесей, включающему введение комбинации рифаксимины с ингибитором протонного насоса, где рифаксимин находится в форме гастрорезистентных микрогранул и его вводят перорально в количестве от 20 до 3300 мг в сутки.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к введению нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID) и соответствующим композициям, способам и системам, таким как наборы. В частности, настоящее изобретение относится к лечению и/или предупреждению неблагоприятных эффектов, ассоциированных с введением NSAID.

Предшествующий уровень техники

NSAID обычно назначают для лечения острых или хронических состояний, при которых присутствуют боль и воспаление. Продолжаются исследования их потенциала для предупреждения нескольких заболеваний, также связанных с раком, особенно колоректальным раком, болезнью Альцгеймера, и лечения других состояний, таких как сердечно-сосудистое заболевание.

Тем не менее, несмотря на благоприятные эффекты, ассоциированные с введением NSAID, минимизация неблагоприятных эффектов лекарственных средств, в частности на уровне желудочно-кишечного тракта, все еще является проблемой.

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении предложен способ лечения или предупреждения энтеропатии у индивида, принимающего NSAID (нестероидное противовоспалительное лекарственное средство), где NSAID выбран из диклофенака, кетопрофена, напроксена, ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты и их смесей, включающий введение комбинации рифаксимины с ингибитором протонного насоса, где рифаксимин находится в форме гастрорезистентных микрогранул, и его вводят перорально в количестве от 20 до 3300 мг в сутки.

В одном воплощении изобретения индивид получает сопутствующее лечение дополнительным антибиотиком.

В еще одном воплощении изобретения NSAID представляет собой диклофенак.

В одном воплощении изобретения рифаксимин вводят в количестве 800 мг один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки.

Описанные здесь способы, системы и соответствующие композиции используют в связи с применением, при которых желательна минимизация неблагоприятных эффектов и, в частности, неблагоприятных эффектов в желудочно-кишечном тракте, предпочтительно в кишечном тракте, ассоциированных с введением индивиду NSAID.

Подходящие примеры применений включают медицинские и, в частности, клинические применения, при которых желательно облегчение боли и/или воспаления всех степеней при широком спектре состояний и, в частности, в отношении таких состояний, как (1) артритные состояния: ревматоидный артрит, остеоартрит, анкилозирующий спондилит, острая подагра, (2) острые скелетно-мышечные расстройства, такие как периаартрит, тендинит, тендовагинит, бурсит, (3) другие болезненные состояния, возникающие в результате травмы, включая перелом, боль в нижней части спины, растяжения, напряжения, смещения, ортопедическую, зубную и другую малую операцию, невропатическую боль (например, диабетическую невропатическую боль, невралгию тройничного нерва, поперечный миелит и ишиас) и хроническую миофасциальную боль, (4) и/или сердечно-сосудистое заболевание. Другие состояния, в которые вовлечены боль и/или воспаление, которые лечат при помощи NSAID, включают различные сердечно-сосудистые заболевания, как понятно специалисту в данной области техники.

Дополнительные подходящие медицинские применения будут идентифицироваться специалистом в данной области техники с конкретной ссылкой на применения, при которых желательна длительная терапия NSAID продолжительностью по меньшей мере одну неделю. В нескольких воплощениях здесь описаны композиции, способы и системы, полезные в лечении и/или предупреждении у индивида тяжелой энтеропатии и/или энтеропатии, ассоциированной с длительным лечением NSAID продолжительностью по меньшей мере десять суток.

Подробная информация об одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения представлены в нижеприведенном описании. Другие особенности, задачи и преимущества будут понятны из описания и формулы изобретения.

Краткое описание графических материалов

Сопроводительные графические материалы, которые включены в данное описание изобретения и составляют его часть, иллюстрируют одно или более чем одно воплощение настоящего изобретения и вместе с описанием примеров воплощений служат для объяснения принципов и осуществления изобретения.

На фиг. 1 показаны примеры изображений, демонстрирующих проявление поражений 1, 2 и 3 типа в тощей кишке и подвздошной кишке крыс, которым вводили 1,5 мг/кг индометацина BID (дважды в сутки) в течение 14 суток.

На фиг. 2 показаны диаграммы, иллюстрирующие результаты микроскопической оценки повреждения кишечника в образцах тощей кишки, полученных у крыс, которым вводили разбавитель (контроль) или 1,5 мг/кг индометацина BID либо сам по себе, либо в комбинации с 25 мг/кг BID, 50 мг/кг BID гастрорезистентного рифаксимины или 50 мг/кг BID полиморфа альфа-рифаксимины в течение 14

суток. Номера над каждым столбцом указывают на долю пораженных крыс, обнаруженных в каждой обрабатываемой группе (частота), и соответствующую процентную долю. В каждом столбце представлено среднее значение для 5-7 животных \pm S.E.M. (стандартная ошибка среднего значения). * $P < 0,05$, значимое различие по сравнению с контролем; ^a $P < 0,05$, значимое различие по сравнению с индометацином.

На фиг. 3 показаны диаграммы, иллюстрирующие результаты микроскопической оценки повреждения кишечника в образцах подвздошной кишки, полученных у крыс, которым вводили разбавитель (контроль) или 1,5 мг/кг BID индометацина либо самого по себе, либо в комбинации с 25 мг/кг BID, 50 мг/кг BID гастрорезистентного рифаксими́на или 50 мг/кг BID полиморфа альфа-рифаксими́на в течение 14 суток. Номера над каждым столбцом указывают на долю пораженных крыс, обнаруженных в каждой обрабатываемой группе (частота), и соответствующую процентную долю. В каждом столбце представлено среднее значение для 5-7 животных \pm S.E.M. * $P < 0,05$, значимое различие по сравнению с контролем; ^a $P < 0,05$, значимое различие по сравнению с индометацином.

На фиг. 4 показаны диаграммы, иллюстрирующие уровни миелопероксидазы в образцах тощей кишки и подвздошной кишки, полученных у крыс, которым вводили разбавитель (контроль) или 1,5 мг/кг BID индометацина либо самого по себе, либо в комбинации с 25 мг/кг или 50 мг/кг BID гастрорезистентного рифаксими́на или 50 мг/кг BID гастрорезистентного полиморфа альфа-рифаксими́на в течение 14 суток. В каждом столбце представлено среднее значение для 5-7 животных \pm S.E.M. * $P < 0,05$, значимое различие по сравнению с контролем; ^a $P < 0,05$, значимое различие по сравнению с индометацином.

На фиг. 5 показана диаграмма, иллюстрирующая результаты уровней гемоглобина в крови у крыс, которым вводили разбавитель (контроль) или 1,5 мг/кг BID индометацина либо самого по себе, либо в комбинации с 25 мг/кг BID, 50 мг/кг BID гастрорезистентного рифаксими́на или 50 мг/кг BID полиморфа альфа-рифаксими́на в течение 14 суток. В каждом столбце представлено среднее значение для 5-7 животных \pm S.E.M. * $P < 0,05$, значимое различие по сравнению с контролем.

На фиг. 6А показана диаграмма, иллюстрирующая результаты уровней гемоглобина в крови у крыс, которым вводили разбавитель (контроль), или 1,5 мг/кг BID индометацина, или 1,5 мг/кг BID индометацина плюс 0,7 мг/кг/сутки омепразола или гастрорезистентный рифаксимин (50 мг/кг BID) в течение 1 недели с последующими 1,5 мг/кг BID индометацина плюс гастрорезистентный рифаксими́ном (50 мг/кг BID), или индометацин плюс гастрорезистентный рифаксимин (1,5 мг/кг BID + 50 мг/кг BID), или индометацин плюс омепразол плюс гастрорезистентный рифаксимин (1,5 мг/кг BID + 0,7 мг/кг/сутки + 50 мг/кг BID). На фиг. 6В показана диаграмма, иллюстрирующая результаты уровней гемоглобина в крови у крыс, которым вводили разбавитель (контроль), или диклофенак (4 мг/кг BID), или диклофенак плюс омепразол (4 мг/кг BID + 0,7 мг/кг/сутки), диклофенак плюс гастрорезистентный рифаксимин (4 мг/кг BID + 50 мг/кг BID), или диклофенак плюс омепразол плюс гастрорезистентный рифаксимин (4 мг/кг BID + 0,7 мг/кг + 50 мг/кг BID), или омепразол плюс гастрорезистентный рифаксимин (0,7 мг/кг ежедневно + 50 мг/кг BID) в течение 14 суток. В каждом столбце представлено среднее значение для 8-14 животных \pm S.E.M. Количества, представленные в каждом столбце, указывают на количество животных, исследованных к концу периода обработки.

На фиг. 7А и 7С показаны диаграммы, иллюстрирующие результаты уровней кишечной миелопероксидазы (МПО) в тощей кишке у крыс, которым вводили разбавитель (контроль), или 1,5 мг/кг BID индометацина, или 1,5 мг/кг BID индометацина плюс 0,7 мг/кг/сутки омепразола или гастрорезистентный рифаксимин (50 мг/кг BID) в течение 1 недели, а затем 1,5 мг/кг BID индометацина плюс гастрорезистентный рифаксимин (50 мг/кг BID), или индометацин плюс гастрорезистентный рифаксимин (1,5 мг/кг BID + 50 мг/кг BID), или индометацин плюс омепразол плюс гастрорезистентный рифаксимин (1,5 мг/кг BID + 0,7 мг/кг/сутки + 50 мг/кг BID), либо диклофенак (4 мг/кг BID), или диклофенак плюс омепразол (4 мг/кг BID + 0,7 мг/кг/сутки), диклофенак плюс гастрорезистентный рифаксимин (4 мг/кг BID + 50 мг/кг BID), или диклофенак плюс омепразол плюс гастрорезистентный рифаксимин (4 мг/кг BID + 0,7 мг/кг + 50 мг/кг BID), или омепразол плюс гастрорезистентный рифаксимин (0,7 мг/кг ежедневно + 50 мг/кг BID) в течение 14 суток.

На фиг. 7В и 7D показаны диаграммы, иллюстрирующие результаты уровней кишечной миелопероксидазы (МПО) в подвздошной кишке (В, D) у одних и тех же обработанных крыс. В каждом столбце представлено среднее значение для 8-14 животных \pm S.E.M. Количества, представленные в каждом столбце, указывают на количество животных, исследованных к концу периода обработки.

На фиг. 8А и 8С показаны диаграммы, иллюстрирующие результаты уровней малондиальдегида (MDA) в тощей кишке крыс, которым вводили разбавитель (контроль), или 1,5 мг/кг BID индометацина, или 1,5 мг/кг BID индометацина плюс 0,7 мг/кг/сутки омепразола или гастрорезистентный рифаксимин (50 мг/кг BID) в течение 1 недели, а затем 1,5 мг/кг BID индометацина плюс гастрорезистентный рифаксимин (50 мг/кг BID), или индометацин плюс гастрорезистентный рифаксимин (1,5 мг/кг BID + 50 мг/кг BID), или индометацин плюс омепразол плюс гастрорезистентный рифаксимин (1,5 мг/кг BID + 0,7 мг/кг/сутки + 50 мг/кг BID), либо диклофенак (4 мг/кг BID), или диклофенак плюс омепразол (4 мг/кг BID + 0,7 мг/кг/сутки), диклофенак плюс гастрорезистентный рифаксимин (4 мг/кг BID + 50 мг/кг BID),

или диклофенак плюс омепразол плюс гастрорезистентный рифаксимин (4 мг/кг BID + 0,7 мг/кг + 50 мг/кг BID), или омепразол плюс гастрорезистентный рифаксимин (0,7 мг/кг ежедневно + 50 мг/кг BID) в течение 14 суток.

На фиг. 8B и 8D показаны диаграммы, иллюстрирующие результаты уровней кишечной миелопероксидазы (МРО) в подвздошной кишке (B, D) у одних и тех же обработанных крыс. В каждом столбце представлено среднее значение для 8-14 животных \pm S.E.M. Количества, представленные в каждом столбце, указывают на количество животных, исследованных к концу периода обработки.

На фиг. 9A, 9B и 9C показаны диаграммы, иллюстрирующие результаты микроскопического анализа повреждения в тощей кишке крыс, которым вводили разбавитель (контроль), или 1,5 мг/кг BID индометацина, или 1,5 мг/кг BID индометацина плюс 0,7 мг/кг/сутки омепразола или гастрорезистентный рифаксимин (50 мг/кг BID) в течение 1 недели, а затем 1,5 мг/кг BID индометацина плюс гастрорезистентный рифаксимин (50 мг/кг BID), или индометацин плюс гастрорезистентный рифаксимин (1,5 мг/кг BID + 50 мг/кг BID), или индометацин плюс омепразол плюс гастрорезистентный рифаксимин (1,5 мг/кг BID + 0,7 мг/кг/сутки + 50 мг/кг BID). Фиг. 9A относится к поражению 1 типа, фиг. 9B относится к поражению 2 типа, а Фиг. 9C относится к поражению 3 типа. В каждом столбце представлено среднее значение для 10-14 животных \pm S.E.M. Номера, приведенные в верхней части каждого столбца, указывают на количества животных, исследованных к концу периода обработки.

На фиг. 10A, 10B и 10C показаны диаграммы, иллюстрирующие результаты микроскопического анализа повреждения в подвздошной кишке крыс, которым вводили разбавитель (контроль), или 1,5 мг/кг BID индометацина, или 1,5 мг/кг BID индометацина плюс 0,7 мг/кг/сутки омепразола или гастрорезистентный рифаксимин (50 мг/кг BID) в течение 1 недели, а затем 1,5 мг/кг BID индометацина плюс гастрорезистентный рифаксимин (50 мг/кг BID), или индометацин плюс гастрорезистентный рифаксимин (1,5 мг/кг BID + 50 мг/кг BID), или индометацин плюс омепразол плюс гастрорезистентный рифаксимин (1,5 мг/кг BID + 0,7 мг/кг/сутки + 50 мг/кг BID). Фиг. 10A относится к поражению 1 типа, фиг. 10B относится к поражению 2 типа и фиг. 10C относится к поражению 3 типа. В каждом столбце представлено среднее значение для 10-14 животных \pm S.E.M. Номера, приведенные в верхней части каждого столбца, указывают на количества животных, исследованных к концу периода обработки.

На фиг. 11A, 11B и 11C показаны диаграммы, иллюстрирующие результаты микроскопического анализа повреждения в тощей кишке крыс, которым вводили разбавитель (контроль), или диклофенак (4 мг/кг BID), или диклофенак плюс омепразол (4 мг/кг BID + 0,7 мг/кг/сутки), диклофенак плюс гастрорезистентный рифаксимин (4 мг/кг BID + 50 мг/кг BID), или диклофенак плюс омепразол плюс гастрорезистентный рифаксимин (4 мг/кг BID + 0,7 мг/кг + 50 мг/кг BID), или омепразол плюс гастрорезистентный рифаксимин (0,7 мг/кг ежедневно + 50 мг/кг BID) в течение 14 суток. Фиг. 11A относится к поражению 1 типа, фиг. 11B относится к поражению 2 типа и фиг. 11C относится к поражению 3 типа. В каждом столбце представлено среднее значение для 8-12 животных \pm S.E.M. Номера, приведенные в верхней части каждого столбца, указывают на количества животных, исследованных к концу периода обработки.

На фиг. 12A, 12B и 12C показаны диаграммы, иллюстрирующие результаты микроскопического анализа повреждения в подвздошной кишке крыс, которым вводили разбавитель (контроль), или диклофенак (4 мг/кг BID), или диклофенак плюс омепразол (4 мг/кг BID + 0,7 мг/кг/сутки), диклофенак плюс гастрорезистентный рифаксимин (4 мг/кг BID + 50 мг/кг BID), или диклофенак плюс омепразол плюс гастрорезистентный рифаксимин (4 мг/кг BID + 0,7 мг/кг + 50 мг/кг BID), или омепразол плюс гастрорезистентный рифаксимин (0,7 мг/кг ежедневно + 50 мг/кг BID) в течение 14 суток. Фиг. 12A относится к поражению 1 типа, фиг. 12B относится к поражению 2 типа и фиг. 12C относится к поражению 3 типа. В каждом столбце представлено среднее значение для 8-12 животных \pm S.E.M. Номера, приведенные в верхней части каждого столбца, указывают на количества животных, исследованных к концу периода обработки.

Подробное описание изобретения

Данное описание относится к способам, системам, наборам и соответствующим композициям для лечения и/или предупреждения неблагоприятного эффекта, ассоциированного с введением NSAID индивиду.

Использованный здесь в отношении NSAID или других лекарственных средств термин "неблагоприятный эффект" или "неблагоприятная реакция" указывает на нежелательное состояние, которое возникает в результате введения лекарственного средства. Термин "состояние" указывает на физический статус организма индивида (в целом или одной или более чем одной из его частей, например системы организма), который не согласуется со стандартным физическим статусом, ассоциированным с состоянием полного физического, ментального и социального здоровья индивида. Описанные здесь состояния включают без ограничения расстройство и заболевание, где термин "расстройство" указывает на состояние живого индивида, которое ассоциировано с функциональной аномалией организма или любой из его частей, а термин "заболевание" указывает на состояние живого индивида, которое нарушает нормальное функционирование организма или любой из его частей и, как правило, проявляется отличительными показателями и симптомами у индивида.

Использованный здесь в контексте лечения термин "индивид", или "субъект", или "пациент" включает единичное животное и, в частности, высшее животное и, в частности, позвоночное, такое как млекопитающие и, в частности, люди. В общем, "индивид" в соответствии с описанием настоящего изобретения указывает на животное, которое имеет желудочно-кишечную (здесь также GI) систему и которое восприимчиво к язвам желудка и кишечника.

В частности, в воплощениях настоящего изобретения описаны способы и системы для лечения и/или предупреждения вызванной NSAID энтеропатии, где вызванная NSAID энтеропатия обозначает неблагоприятный эффект в отношении желудочно-кишечной системы, ассоциированный с введением NSAID индивиду.

Использованный здесь термин "лечение" обозначает любую активность, которая представляет собой часть медицинской помощи или касается состояния медикаментозно или хирургически. Термины "процесс лечения" и "лечение" относятся к уменьшению тяжести и/или частоты симптомов, устранению симптомов и/или лежащей в их основе причины, предупреждению появления симптомов и/или лежащей в их основе причины и улучшению или исправлению повреждения. Таким образом, например, "лечение" пациента включает предупреждение симптома или неблагоприятного физиологического события у восприимчивого индивида, а также модулирование и/или уменьшение интенсивности статуса клинических симптомов у индивида путем ингибирования или осуществления регресса расстройства или заболевания.

Термин "предупреждение", используемый здесь в отношении состояния, обозначает любую активность, которая уменьшает смертность или заболеваемость вследствие состояния индивида. Это происходит на первичных, вторичных и третичных уровнях предупреждения, где а) первичное предупреждение позволяет избежать развития заболевания; б) вторичные предупреждающие действия нацелены на раннее лечение заболевания, таким образом, увеличивая возможности для вмешательств для предупреждения развития заболевания и возникновения симптомов; и в) третичное предупреждение уменьшает негативное воздействие уже установленного заболевания путем восстановления функции и уменьшения связанных с заболеванием осложнений.

Использованный здесь термин "энтеропатия" относится к состоянию желудочно-кишечной системы индивида и может, в частности, относиться к состоянию кишечника. В общем, энтеропатия в соответствии с описанием идентифицирует расстройство или заболевание GI тракта, представляя собой повреждение желудочно-кишечного тракта в верхнем и/или нижнем отделе тракта. Примеры энтеропатий включают поражения кишечника, в частности на уровне тонкой кишки, возможно отягощаемые дисбиозом кишечника и/или путем применения ингибитора секреции кислоты желудочного сока, которые, при сочетании с применением NSAID, представляют собой один из основных факторов, которые вносят вклад в увеличение восприимчивости к повреждению тонкой кишки, индуцированному введению NSAID. Примеры энтеропатий, ассоциированных с введением NSAID, представляют собой состояния, описанные в Allison MC et al. в "Gastrointestinal damage associated with the use of non steroidal anti-inflammatory drugs" N. Engl. J. Med 1992; 327: 749-54; Lengeling et al. в "Ulcerative ileitis encountered at ileo-colonoscopy: likely role of nonsteroidal agents" Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2003; 1:160-9; и Graham D.Y. et al. в "Visible small-intestinal-mucosal injury in chronic NSAID users" Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005; 3: 5-9, Scarpignato C. et al., в "NSAID-induced intestinal damage: are luminal bacteria the therapeutic target?" Gut February 2008, Vol. 57, No 2, Wallace JL et al., Gastroenterol. 2011, 141; p. 1314 и Thomas J. et al., Clin. Rheumatol. (2006) 25 (Suppl): S22-S29.

Термин "NSAID" или "нестероидное противовоспалительное лекарственное средство" относится к одному или более чем одному нестероидному активному агенту, который при введении индивиду проявляет обезболивающий эффект, жаропонижающий эффект и противовоспалительный эффект или любые комбинации вышеупомянутых эффектов.

"Введение NSAID" относится к лечению индивида путем введения одного или более чем одного NSAID самого по себе или в комбинации с другим и с дополнительным действующим началом, где термин "введение" относится к путям введения соединения или композиции индивиду для осуществления их соответствующей назначению функции, которые включают системное введение или местное введение локального действия.

Использованная здесь фраза "системное введение" касается пути введения, посредством которого действующее начало приводят в контакт с организмом индивида, таким образом, чтобы желаемый эффект не обязательно ограничивался конкретной тканью, где возникает воспаление и/или в общем заболевание (например, сердечно-сосудистое заболевание). Системное введение включает энтеральное и парентеральное введение. Энтеральное введение представляет собой системный путь введения, при котором вещество вводят через пищеварительный тракт, и включает без ограничения пероральное введение, введение при помощи желудочного зонда для искусственного кормления, введение при помощи зонда для двенадцатиперстной кишки, гастростомии, энтерального питания и ректальное введение. Парентеральное введение представляет собой системный путь введения, при котором вещество вводят при помощи пути, отличного от пищеварительного тракта, и включает без ограничения внутривенное введение, внутриаартериальное введение, внутримышечное введение, подкожное введение,

внутрикожное введение, внутривенное введение и внутрисуставную инфузию. Используемое здесь выражение "местное введение" относится к пути введения, при котором активный агент, обычно включенный в подходящую композицию, вводят непосредственно там, где желательно его действие. Местное введение включает без ограничения накожное введение, ингаляционное введение (например, в случае лекарственных средств против астмы), клизму, глазные капли (например, на конъюнктиву), ушные капли, интраназальный путь (например, противоотечные назальные спреи), вагинальное введение, ректальное введение и пероральное введение неабсорбируемых агентов.

В частности, введение NSAID в соответствии с описанием настоящего изобретения относится к путям введения, при которых один или более чем один NSAID вступает в контакт с желудочно-кишечным трактом индивида, как правило, после перорального введения, где длительное локальное действие возникает вследствие энтерогепатической рециркуляции соединения, а системный эффект возникает после его абсорбции.

В некоторых воплощениях введение NSAID относится к введению одного или более чем одного NSAID, осуществляемому для лечения и/или предупреждения состояния у индивида, при котором присутствуют боль и/или воспаления, включая острые или хронические состояния, при которых присутствуют приведенные выше симптомы. Используемый здесь термин "боль" обозначает неприятный чувствительный и эмоциональный опыт, ассоциированный с действительным или потенциальным повреждением ткани или описанный с точки зрения такого повреждения. Используемые здесь термины "воспаление" и "воспалительный ответ" обозначают сложный биологический ответ тканей, включая сосудистые ткани индивида, на опасные стимулы, такие как патогены, поврежденные клетки или раздражители, и включают секрецию простагландинов, цитокинов и, более конкретно, провоспалительных цитокинов, т.е. цитокинов, которые продуцируются преимущественно активированными иммунными клетками, такими как, например, макрофаги, и вовлечены в усиление воспалительных реакций. Примеры провоспалительных цитокинов включают IL-1, IL-6, TNF- α , IL-17, IL-21, IL-23 и TGF- β . Примеры воспалений включают острое воспаление и хроническое воспаление. Используемое здесь выражение "острое воспаление" обозначает краткосрочный процесс, характеризующийся классическими симптомами воспаления (отечность, покраснение, боль, увеличение температуры и утрата функции) вследствие инфильтрации в ткани плазмы крови и лейкоцитов. Острое воспаление, как правило, возникает до тех пор, пока присутствует повреждающий стимул, и исчезает, как только стимул устраняется, уменьшается или отгораживается путем образования рубца (фиброза). Используемое здесь выражение "хроническое воспаление" обозначает состояние, характеризующееся одновременным активным воспалением, разрушением ткани и попытками восстановления. Хроническое воспаление не характеризуется перечисленными выше классическими симптомами острого воспаления. Наоборот, хроническое воспаление ткани характеризуется инфильтрацией мононуклеарных иммунных клеток (моноцитов, макрофагов, лимфоцитов и плазматических клеток), разрушением ткани и попытками заживления, которые включают ангиогенез и фиброз. Состояние воспаления может контролироваться в соответствии с данным описанием изобретения путем воздействия на и, в частности, ингибирования одного из явлений, которые образуют сложный биологический ответ, ассоциированный с воспалением у индивида. При некоторых из этих воплощений введение NSAID может быть осуществлено в течение периода времени (или длительности) от 1 недели до двух месяцев или больше.

В некоторых воплощениях состояние индивида, при котором присутствуют боль и/или воспаления, представляет собой сердечно-сосудистое заболевание и, в частности, острое или хроническое сердечно-сосудистое заболевание. Используемый здесь термин "сердечно-сосудистое заболевание" обозначает класс заболеваний, которые затрагивают сердце, кровеносные сосуды (артерии, капилляры и вены) или и то и другое. Соответственно, сердечно-сосудистое заболевание относится к любому заболеванию, которое поражает сердечно-сосудистую систему, прежде всего заболеванию сердца, заболеванию сосудов головного мозга и почки и заболеванию периферических артерий. В частности, воспаление и/или боль являются обычными для болезни сердца и пациентов, страдающих от инсульта, где воспаление в некоторых случаях, как полагают, представляет собой симптом или атерогенный ответ. Примеры сердечно-сосудистого заболевания, которое лечат путем введения NSAID, включают заболевание коронарной артерии (также известное как коронарная болезнь сердца и ишемическая болезнь сердца), кардиомиопатию (заболевания сердечной мышцы), гипертензивную болезнь сердца (заболевания сердца, являющиеся следствием высокого кровяного давления), сердечную недостаточность, сердечные аритмии (нарушения сердечного ритма), воспалительное заболевание сердца, такое как эндокардит (воспаление внутренней выстилки сердца, эндокарда; наиболее часто вовлеченные структуры представляют собой сердечные клапаны), воспалительную кардиомиопатию и миокардит (воспаление миокарда, мышечной части сердца), цереброваскулярное заболевание (заболевание кровеносных сосудов, которые снабжают кровью головной мозг, такое как инсульт) и заболевание периферических артерий (заболевание кровеносных сосудов, которые снабжают кровью руки и ноги). Конкретней, NSAID, такое как ацетилсалициловая кислота, вводят для лечения или предупреждения агрегации тромбоцитов, нестабильной стенокардии, предполагаемого или диагностированного острого инфаркта миокарда, профилактики повторного инфаркта миокарда,

состояния после сосудистой хирургии (например, РТСА (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика), CABG (аортокоронарное шунтирование)), профилактики транзиторных ишемических атак и инсульта в период первоначальных симптомов, профилактики коронарного тромбоза у пациентов с множественными факторами риска.

Слово "возможно", использованное в описании настоящего изобретения, используется взаимозаменяемо с выражением "может" для обозначения пригодности упоминаемого объекта, способности упоминаемого объекта осуществлять одну или более чем одну функцию и/или активность и/или включение упоминаемого объекта в объем описания, в соответствии с соответствующим аспектом, как понятно специалисту в данной области техники при прочтении описания.

В некоторых воплощениях способов и систем в соответствии с описанием введение NSAID осуществляют в комбинации с введением рифаксими́на и возможно по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока и/или по меньшей мере одного антибиотика, и комбинированное введение осуществляют для лечения и/или предупреждения повреждения желудочно-кишечного тракта в верхнем и/или нижнем отделах GI тракта, ассоциированного с повторяющимся введением NSAID, требующимся для лечения боли и/или воспаления и, в частности, для лечения и/или предупреждения сердечно-сосудистого заболевания индивида.

В некоторых воплощениях способов и систем в соответствии с описанием введение NSAID осуществляют в комбинации с введением рифаксими́на в сочетании с NSAID в отдельных или одной композиции возможно по меньшей мере с одним ингибитором секреции кислоты желудочного сока, и/или по меньшей мере одним антибиотиком, и комбинированное введение осуществляют для лечения и/или предупреждения повреждения желудочно-кишечного тракта в верхнем и/или или нижнем отделах GI тракта, ассоциированного с повторяющимся введением NSAID.

Используемый здесь термин "рифаксимин" обозначает полусинтетический антибиотик, относящийся к классу рифампицинов, точнее он представляет собой пиридоимидазори́фамицин (INN, см. The Merck Index, XIII ed., 8304, CAS No. 80621-81-4), в соответствии с номенклатурой IUPAC (Международный союз теоретической и прикладной химии) (2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25-пентагидрокси-27-метокси-2,4,11,16,20,22,24,26-октаметил-2,7-(эпоксипентадека-(1,11,13)триенимино)бензофу́ро(4,5-е)пи́ридо(1,2-а-бензимидазол-1,15(2H)дион, 25-ацетата). Рифаксимин в настоящее время доступен под товарными знаками Normix®, Rifacol® и Xifaxan® (см. также IT 1154655 и EP 0161534, в последнем, в частности, описан способ получения, начиная с рифамицина О (The Merck Index XIII ed., 8301)).

"Рифаксимин" в свете описания настоящего изобретения включает сольваты и полиморфные формы, включая, например, форму α , форму β , форму γ , форму δ , форму ϵ , форму ζ , форму η , форму ι , форму β -1, форму β -2, форму ϵ -безводную, мезилатную форму, аморфную форму и любую их смесь. В IT 1 349 654 раскрыта форма α , форма β и форма γ ; в EP 1698630 раскрыта форма δ и форма ϵ ; в WO 2008/035109, WO 2008/155728, US 7,709,634 раскрыта аморфная форма; в WO 2009/108730 раскрыта форма ζ , форма γ -1, форма η , форма ι (йота), форма β -1, форма β -2 и аморфная форма; в WO 2011/156897 раскрыта форма APO-I и форма APO-II; в WO 2011/153444 раскрыта форма каппа и форма тета; в WO 2011/103120 раскрыта форма ζ , форма η , форма ι (йота), форма ι -безводная и форма В; в WO 2012/155981 раскрыта псевдокристаллическая форма; в WO2012/156951 раскрыта форма К; в WO 2012/150561 раскрыт диметилформа́мидный сольват; все из которых полностью включены в данное описание посредством ссылки. Различные полиморфы рифаксими́на раскрыты в патентах США: 7045620 (форма α , форма β , форма γ), 8217054 (стабилизированная форма β), 8193196 (форма δ и форма ϵ), 8067429 (форма ζ , форма η , форма α -безводная, форма ι и аморфная) и 8227482 (форма μ о, форма π и, форма \omicron микрон, форма κ си, форма δ зета, форма ϵ та и форма λ ота), все из которых полностью включены в данное описание посредством ссылки.

Использованные здесь термины "полиморф", "полиморфная форма" или "полиморфизм" относятся к существованию различных кристаллических форм единичного соединения с отличающимся гидратным или сольватным состоянием, например свойством некоторых соединений и комплексов. Таким образом, полиморфы представляют собой отличающиеся твердые вещества, имеющие одну и ту же молекулярную формулу, при этом каждый полиморф может обладать отличительными физическими свойствами. Таким образом, одно соединение может дать начало различным полиморфным формам, каждая из которых обладает различными и отличительными физическими свойствами, такими как свойства растворимости, температуры плавления, гигроскопичности, формы частиц, плотности, текучести, прессуемости и/или пиков дифракции рентгеновских лучей. Растворимость каждого полиморфа может варьировать, таким образом, идентификация существования фармацевтических полиморфов важна для изготовления фармацевтических средств, обладающих предсказуемыми свойствами растворимости. Желательно исследовать все формы твердого состояния лекарственного средства, включая все полиморфные формы, и определить свойства стабильности, растворимости и текучести для каждой полиморфной формы. Полиморфные формы соединения можно различать в лаборатории при помощи рентгеновской дифракционной спектроскопии и при помощи других способов, таких как инфракрасная спектроскопия.

Общий обзор полиморфов и фармацевтического применения полиморфов см. в G.M. Wall, Pharm Manuf. 3, 33 (1986); J.K. Haleblan и W. McCrone, J. Pharm. Sci., 58, 911 (1969); и J.K. Haleblan, J. Pharm. Sci., 64, 1269 (1975), все из которых включены в данное описание посредством ссылки. Используемый здесь термин "полиморф" иногда используют в качестве общего термина в отношении форм рифаксими́на, и он включает в пределах контекста соль, гидрат, полиморфные и аморфные формы рифаксими́на, как здесь раскрыто. Это применение зависит от контекста и будет понятно специалистам в данной области техники. Дополнительные свойства антибиотика рифаксими́на, которые могут быть использованы в описанных здесь композициях, способах и системах, будут идентифицироваться специалистом в данной области техники при прочтении описания настоящего изобретения. Термины "антибиотик" и "антибактериальный" используются здесь взаимозаменяемо и относятся к одному или более чем одному активному агенту, ингибирующему бактериальный рост (бактериостатик) или уничтожающему бактерии (бактерицидное действие).

Используемый здесь термин "ингибитор секреции кислоты желудочного сока" относится к любому соединению, которое может обладать эффектом снижения содержания кислоты в желудке или ингибирования продукции кислоты в желудке.

В описанных здесь воплощениях одно или более чем одно из NSAID, рифаксими́на и возможно по меньшей мере одного антибиотика и/или по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока вводят в комбинации для достижения лечения состояний, при которых присутствуют боль и/или воспаление, и, в частности, лечения сердечно-сосудистого заболевания при одновременном лечении и/или предупреждении неблагоприятного эффекта, ассоциированного с введением NSAID и, в частности, неблагоприятных эффектов в желудочно-кишечном тракте, где "комбинированное введение" одного терапевтического агента или введение терапевтического агента "в комбинации с" одним или более чем одним дополнительным терапевтическим агентом в соответствии с описанием настоящего изобретения включает одновременное (совместное) и следующее друг за другом (последовательное) введение упоминаемых активных агентов (NSAID, антибиотик и/или ингибитор секреции кислоты желудочного сока), производимое в любой последовательности.

В некоторых описанных здесь воплощениях, при которых желательно лечение и/или предупреждение вызванной NSAID энтеропатии и/или состояния, при котором присутствуют боль и/или воспаление, эффективное количество по меньшей мере одного антибиотика может быть введено индивиду в течение периода времени, выбранного из по меньшей мере одной недели, 10 суток, двух недель или больше чем двух недель, например вплоть до двух месяцев, в комбинации по меньшей мере с одним NSAID и по меньшей мере одним ингибитором секреции кислоты желудочного сока. В некоторых из этих воплощений комбинация по меньшей мере одного NSAID, по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока и по меньшей мере одного антибиотика может быть введена в течение двух недель или больше.

В некоторых воплощениях описанное здесь введение по меньшей мере одного антибиотика и возможно ингибитора секреции кислоты желудочного сока может быть осуществлено в связи с лечением NSAID, ассоциированным с появлением у индивида тяжелой энтеропатии.

Тяжелая энтеропатия в свете описания настоящего изобретения представляет собой энтеропатию, ассоциированную с показателями и симптомами, которые могут оказывать сильное влияние на способность страдающего от них лица вести нормальную повседневную жизнь, такую как энтеропатии, ассоциированные с наличием поражения тонкого кишечника категорий (3) и (4) в соответствии с ранжированием вызванной NSAID энтеропатии, определенным Graham DY et al. в Clin Gastr. Hepatol. 2005, 3, 55, которые разделяют поражение тонкого кишечника на 4 категории: (1) красные пятна, определяемые как разграниченные, обычно округлые, размером 1-3 мм слизистой оболочки малинового цвета с сохранением ворсистой структуры; (2) образование язв/эрозий, определяемые как красное пятно с явной утратой ворсинок в области поражения, менее 5 мм в диаметре с четкой границей; (3) язвы, определяемые как проникающее поражение слизистой оболочки диаметром более 5 мм; и категория (4) язвы с большой эрозией. Дается ссылка на раздел "Примеры", и, в частности, на примеры 18 и 19, демонстрирующие примеры воплощений, при которых применение рифаксими́на в соответствии с описанием настоящего изобретения оказывается особенно эффективным в связи с лечением и/или предупреждением тяжелых энтеропатий. В частности, тяжелые энтеропатии, как правило, ассоциированы с длительным лечением NSAID в течение по меньшей мере двух недель, по меньшей мере двух месяцев, от двух до шести месяцев или одного года и больше, включающем хроническое введение и пожизненное лечение, как понятно специалистам в данной области техники.

В некоторых описанных здесь воплощениях во время лечения NSAID последние могут быть введены один раз в сутки (OD), дважды в сутки (BID), три раза в сутки (TID), четыре раза в сутки (QDS) или чаще в соответствии с необходимостью в дозе от 5 до 1500 мг в сутки в зависимости от выбранного NSAID, как понятно специалисту в данной области техники.

Время приема и дозы вводимого рифаксими́на для лечения и/или предупреждения энтеропатии могут варьировать в зависимости от индивида, которого лечат, достигаемого эффекта (лечение и/или

предупреждение энтеропатии) и тяжести энтеропатии, как понятно специалисту в данной области техники.

В некоторых воплощениях рифаксимин может быть введен один раз в сутки (OD), дважды в сутки (BID), три раза в сутки (TID), четыре раза в сутки (QDS) или чаще в соответствии с необходимостью в дозе от 20 до 3300 мг в сутки, или от 20 до 2400 мг в сутки в зависимости от выбранного антибиотика, как понятно специалисту в данной области техники.

В конкретном воплощении рифаксимин может быть введен один раз в сутки (OD), дважды в сутки (BID), три раза в сутки (TID), четыре раза в сутки (QDS) или чаще в соответствии с необходимостью в дозе от 200 до 3300 мг в сутки в зависимости от выбранного антибиотика, как понятно специалисту в данной области техники.

Конкретней, в некоторых воплощениях рифаксимин может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе, содержащей 20, 40, 60, 80 или больше чем 80 мг в сутки.

В некоторых воплощениях рифаксимин может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе от 50, 100, 150 до 200 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях рифаксимин может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе от 100, 200, 300 до 400 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях рифаксимин может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе от 200, 400, 600 до 800 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях рифаксимин может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе от 400, 800, 1200 до 1600 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях рифаксимин может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе от 550, 1100, 1650 до 2200 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях рифаксимин может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе от 600, 1200, 1800 до 2400 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях рифаксимин может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе от 800, 1600, 2400 до 3200 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях рифаксимин может быть введен OD, BID, TID или чаще в суточной дозе от 1100, 2200 до 3300 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях один или более чем один ингибитор секреции кислоты желудочного сока также может быть введен один раз в сутки (OD), дважды в сутки (BID), три раза в сутки (TID), четыре раза в сутки (QDS) или чаще в соответствии с необходимостью в дозе от 5 до 2000 мг в сутки в зависимости от выбранного ингибитора секреции кислоты желудочного сока, как понятно специалисту в данной области техники.

В некоторых воплощениях время приема и доза комбинированного применения и введения рифаксими́на и возможно по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока могут быть выбраны таким образом, чтобы обеспечить индивида количеством рифаксими́на и возможно ингибитора секреции кислоты желудочного сока, которое эффективно для предупреждения вызванного NSAID повреждения желудочно-кишечного тракта у индивида при введении NSAID. В некоторых воплощениях в описанных здесь способах комбинированное применение и введение по меньшей мере одного NSAID, рифаксими́на и возможно по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока может быть предложено для лечения и/или предупреждения ревматического состояния и/или другого болезненного и/или воспалительного состояния (такого как сердечно-сосудистое заболевание или травматическое состояние) у индивида. Каждый из NSAID, рифаксими́на и ингибитора секреции кислоты желудочного сока вводят с использованием дозы и временного интервала для каждого класса лекарственного средства для того, чтобы проявлялся его терапевтический эффект, специфический для его класса действий. В частности, в описанных здесь воплощениях каждый из NSAID, рифаксими́на и ингибитора секреции кислоты желудочного сока может быть введен в комбинации по меньшей мере OD в любой момент в течение суток. В некоторых из этих воплощений NSAID, рифаксимин и ингибитор секреции кислоты желудочного сока может быть введен в комбинации OD вечером.

В некоторых воплощениях NSAID и рифаксимин может быть введен в комбинации BID, например в течение первого введения и второго введения, осуществляемых в комбинации в интервале приблизительно 12 ч между введениями. В некоторых из этих воплощений введение NSAID и введение рифаксими́на могут быть осуществлены OD, BID или TID в комбинации с ингибитором секреции кислоты желудочного сока, вводимом OD. В некоторых из этих воплощений первое введение по меньшей мере одного NSAID и/или по меньшей мере одного антибиотика, вводимого в комбинации, может быть осуществлено утром, а второе введение по меньшей мере одного NSAID и/или рифаксими́на, вводимых в комбинации, может быть осуществлено вечером. В некоторых из этих воплощений ингибитор секреции кислоты желудочного сока также может быть введен вечером в комбинации с NSAID и возможно рифаксими́ном.

В некоторых воплощениях NSAID может быть введен индивиду по меньшей мере BID, где введение включает введение NSAID и первой одной дозы рифаксими́на или одного или более чем одного

ингибитора секреции кислоты желудочного сока по меньшей мере один раз в сутки и введение NSAID и второй дозы рифаксими́на и одного или более чем одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока по меньшей мере один раз в сутки.

В некоторых воплощениях антибиотик и NSAID могут быть введены одновременно, будучи комбинированы в лекарственной форме для однократного введения (например, рифаксимин и NSAID в одной таблетке или капсуле или антибиотик и NSAID в одном наполнителе, таком как грануляты рифаксими́на и NSAID, растворенные в воде).

В некоторых воплощениях рифаксимин и NSAID могут быть введены в одно и то же время или отличающиеся моменты времени в отдельных лекарственных формах, где антибиотик может быть введен до или после NSAID.

В частности, в некоторых описанных здесь воплощениях рифаксимин может быть введен за 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 ч или более до или после введения NSAID. Примеры доз и схем приема доз и схемы приема трех активных агентов в соответствии с описанными здесь воплощениями проиллюстрированы ниже.

Таблица 1

| NSAID (например, диапазон доз 5-1500 мг) | Ингибитор секреции кислоты желудочного сока | Рифаксимин |
|--|--|---|
| OD | OD утром | OD(×1), доза, например, 20, 50, 100, 200, 400, 550, 600, 800, 1100 мг |
| BID TID | OD вечером BID утром и вечером | BID (×2) доза, например, 20, 50, 100, 200, 400, 550, 600 или 800, 1100 мг BID (×2) доза, например, 400 |
| OD, BID или TID | Отсутствует, OD или TID | TID (×3) доза, например, 20, 50, 100, 200, 400, 550, 600, 800 или 1100 мг |
| OD, BID или TID | Отсутствует, OD или BID | QDS (×4) доза, например, 20, 50, 100, 200, 400, 550, 600 или 800 мг |
| OD, BID или TID | Отсутствует | OD(×1), BID (×2), TID (×3) или QDS (×4) доза, например, 100, 200, 400, 550, 600, 800 или 1100 мг |

В частности, в некоторых из примеров воплощений, проиллюстрированных в табл. 1, ингибитор секреции кислоты желудочного сока может представлять собой ингибитор протонного насоса (PPI). Примеры доз NSAID и рифаксими́на, когда антибиотик представляет собой рифаксимин, приведены в табл. 1. Специалисту в данной области техники при прочтении описания настоящего изобретения понятны дополнительные дозы в соответствии с временем приема.

Например, в некоторых воплощениях примерами с применением NSAID артритные состояния, и/или острые мышечно-скелетные расстройства, и/или другие болезненные состояния, и/или сердечно-сосудистое заболевание лечат или предупреждают путем введения NSAID, включающего суточные дозы от 20 до 1500 мг в течение периода времени по меньшей мере от одной недели до двух месяцев или больше.

Дополнительные дозы и время приема NSAID, ингибитора секреции кислоты желудочного сока, предпочтительно ингибитора протонного насоса (PPI), и рифаксими́на будут определяться специалистом в данной области техники в зависимости от выбранных NSAID, ингибитора секреции кислоты желудочного сока и рифаксими́на и конкретного одного или более чем одного состояния, которое лечат, как будет понятно специалистам в данной области техники. Аналогично, на основе раскрытой здесь информации конкретные композиции NSAID, ингибитора секреции кислоты желудочного сока и рифаксими́на также могут быть определены специалистом в данной области техники в зависимости от выбранных NSAID, ингибитора секреции кислоты желудочного сока и рифаксими́на и конкретного одного или более чем одного состояния, которое лечат.

В некоторых воплощениях введение NSAID, рифаксими́на и/или ингибитора секреции кислоты желудочного сока может быть осуществлено в отдельных лекарственных формах или стандартной

лекарственной форме для однократного введения, содержащей NSAID и рифаксимин, или стандартной лекарственной форме, содержащей NSAID, антибиотик и ингибитор секреции кислоты желудочного сока. NSAID может быть введено один раз в сутки (OD), дважды в сутки (BID), три раза в сутки (TID), четыре раза в сутки или чаще в соответствии с необходимостью в дозе от 5 до 1500 мг в сутки в зависимости от выбранного NSAID.

В некоторых воплощениях вводимое NSAID, например, выбрано из группы, состоящей из ацетаминофена, амоксицилина, бенорилата, холина, салицилата магния, дифунизала, фаисламина, метилсалицилата, салицилата магния, салицилата натрия, диклофенака, ацеклофенака, ацетаметамина, ацетилсалициловой кислоты, бромфенака, этодолака, кеторолака, набуметона, сулиндака, толметина, ибупрофена, карпрофена, фенбуфена, фенопрофена, флурбипрофена, кетопрофена, локсопрофена, напроксена, тиапрофеновой кислоты, мефенаминовой кислоты, меклофенаминовой кислоты, толфенаминовой кислоты, фенилбутазона, азапропазона, метамизола, оксифенбутазона, пироксикама, лорноксикама, мелоксикама, теноксикама, цефекоксиба, эторикоксиба, лумиракоксиба, парекоксиба, нимесулида, ликофелона, индометацина, ингибитора COX-2 (циклооксигеназа-2) и их фармацевтически приемлемых солей и их смесей. В некоторых из этих воплощений NSAID вводят один раз в сутки (OD), дважды в сутки (BID), три раза в сутки (TID), четыре раза в сутки или чаще в соответствии с необходимостью в дозе от 5 до 1500 мг в сутки в зависимости от выбранного NSAID. Рифаксимин может быть введен один раз в сутки (OD), дважды в сутки (BID), три раза в сутки (TID), четыре раза в сутки или чаще в соответствии с необходимостью в дозе от 20 до 3300 мг в сутки и/или от 20 до 2400 мг в сутки.

Ингибиторы секреции кислоты желудочного сока могут быть введены один раз в сутки (OD), дважды в сутки (BID), три раза в сутки (TID), четыре раза в сутки или чаще в соответствии с необходимостью в дозе от 5 до 2000 мг в сутки в зависимости от выбранного ингибитора секреции кислоты желудочного сока.

В некоторых воплощениях ингибитор секреции кислоты желудочного сока может быть выбран из PPI, такого как лансопразол, илапразол, омепразол, тенатопразол, рабепразол, эзомепразол, пантопразол, парипразол, леминопразол или непразол или их свободное основание, свободная кислота, соль, гидрат, сложный эфир, амид, энантиомер, изомер, таутомер, полиморф, пролекарство или любое производное.

В различных воплощениях дозы NSAID, рифаксимины и ингибитора секреции кислоты желудочного сока в сутки могут быть введены в одно и то же время (или в одни и те же моменты времени) ежедневно или в различные моменты времени (или различные моменты разных промежутков времени) ежедневно.

Могут быть использованы дополнительные дозы, которые обеспечат индивида терапевтически эффективным количеством или профилактически эффективным количеством в соответствии с описаниями воплощений. В частности, термин "эффективное количество" одного или более чем одного активного ингредиента относится к нетоксичному, но достаточному количеству одного или более чем одного лекарственного средства, обеспечивающему желаемый эффект. Например "эффективное количество", ассоциированное с лечением и/или предупреждением (также известное как "терапевтически эффективное количество" или "фармацевтически эффективное количество") по меньшей мере одним NSAID состояния у индивида, при котором присутствуют боль и/или воспаление, относится к нетоксичному, но достаточному количеству по меньшей мере одного NSAID для обеспечения лечения и/или предупреждения такого состояния у индивида. В качестве еще одного примера "эффективное количество" по меньшей мере одного антибиотика и/или ингибитора секреции кислоты желудочного сока, ассоциированное с лечением и/или предупреждением вызванной NSAID энтеропатии у индивида относится к нетоксичному, но достаточному количеству по меньшей мере одного антибиотика и/или по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока для обеспечения лечения и/или предупреждения вызванной NSAID энтеропатии у индивида.

Соответственно, в некоторых описанных здесь воплощениях терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного антибиотика и/или по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока обозначает количества, способные лечить и/или предупреждать повреждение желудочно-кишечного тракта у индивида. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного NSAID обозначает количества, способные лечить и/или предупреждать состояние, при котором у индивида присутствуют боль и/или воспаление. Соответственно, терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного антибиотика, по меньшей мере одного NSAID и по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока включает, например, дозу и композиции (например, в одной или более чем одной фармацевтической композиции, содержащей активные ингредиенты), необходимые для лечения и/или предупреждения упомянутого состояния у индивида и, в частности, артрита или других болезненных и/или воспалительных состояний, при лечении и/или предупреждении повреждения желудочно-кишечного тракта, ассоциированного с применением NSAID, при приемлемом отношении польза/риск в отношении любого медицинского лечения.

В примерах воплощений терапевтически эффективное количество антибиотика может составлять от 20 до 800 мг OD, BID, TID, QDS до конца лечения с использованием NSAID. В некоторых воплощениях

антибиотик может быть введен в течение периода лечения после окончания лечения с использованием NSAID, например в течение по меньшей мере одной недели или в течение по меньшей мере двух недель.

В некоторых воплощениях описанных здесь способов и систем рифаксимин может быть введен в комбинации по меньшей мере с одним антибиотиком, возможно в комбинации с NSAID и/или по меньшей мере одним ингибитором секреции кислоты желудочного сока. В частности, в некоторых воплощениях антибиотик может представлять собой один или более чем один из антибиотика, обладающего эффектом в отношении GI тракта и/или обладающего низкой системной абсорбцией. Низкая системная абсорбция включает, например, меньше чем 10% абсорбции, меньше чем 5% абсорбции, меньше чем 1% абсорбции и меньше чем 0,5% абсорбции. Низкая системная абсорбция также включает, например, абсорбцию от примерно 0,01 до примерно 1%, абсорбцию от примерно 0,05 до примерно 1%, абсорбцию от примерно 0,1 до примерно 1%, абсорбцию от примерно 1 до примерно 10% или абсорбцию от примерно 5 до примерно 20%.

Конкретней, в некоторых воплощениях антибиотик представляет собой один или более чем один из "антибиотиков, специфических в отношении GI" и "GI антибиотиков", и эти термины, используемые здесь, включают антибиотик, который, как известно или как определено, обладает эффектом против заболевания GI. Например, антибиотик рифамицинового класса (например, рифаксимин), неомицин, метронидазол, тейкопланин, цiproфлоксацин, доксициклин, тетрациклин, аугментин, цефалексин, пенициллин, ампициллин, канамицин, рифамицин, ванкомицин и их комбинации представляют собой полезные антибиотики, специфичные в отношении GI. В одном воплощении антибиотик может представлять собой специфический в отношении GI антибиотик, обладающий низкой абсорбцией.

В описанных здесь воплощениях антибиотик вводят с использованием дозы и временного интервала для каждого класса лекарственных средств для проявления их терапевтического эффекта, специфичного для их класса действия. В частности, в описанных здесь воплощениях по меньшей мере один антибиотик может быть введен в комбинации с каждым из NSAID, рифаксими́на и ингибитора секреции кислоты желудочного сока по меньшей мере OD в любой момент времени в течение суток. В некоторых из этих воплощений NSAID, рифаксимин, ингибитор секреции кислоты желудочного сока и по меньшей мере одним антибиотиком может быть введен в комбинации OD вечером.

В некоторых воплощениях по меньшей мере один антибиотик может быть введен один раз в сутки (OD), дважды в сутки (BID), три раза в сутки (TID), четыре раза в сутки или чаще в соответствии с необходимостью в дозе от 20 до 3300 мг в сутки и/или от 20 до 2400 мг в сутки в зависимости от выбранного антибиотика.

В некоторых воплощениях по меньшей мере один антибиотик может, например, быть выбран из группы, состоящей из антибиотиков рифамицинового класса, амфеникола, ансамицина, бета-лактама, карбапенема, цефамицина, монобактама, оксацифема, линкозамида, макролида, полипептида, тетрациклина, 2,4-диаминопиримидинового класса антибиотика, пенициллина, неомицина, метронидазола, ванкомицина, паромомицина, тимидазола, кларитромицина, амоксициллина, сульфасалазина; олсалазина; месаламина; преднизона; азатиоприна; меркаптопурина; метотрексата, ампициллина, клиндамицина, рифампицина, рифамицина, ванкомицина, хлорамфеникола, спектиномицина, фторхинолонов и цефалоспоринов. Фторхинолоновый антибиотик может представлять собой по меньшей мере одно, выбранное из группы: бафлофлоксацина, цiproфлоксацина, дифлоксацина, энрофлоксацина, флероксацина, гатифлоксацина, грепафлоксацина, левофлоксацина, ломефлоксацина, марбофлоксацина, моксифлоксацина, надифлоксацина, норфлоксацина, офлоксацина, орбифлоксацина, пазуфлоксацина, пefлоксацина, руфлоксацина, спарфлоксацина, темафлоксацина и тозуфлоксацина. Цефалоспориновый антибиотик может представлять собой по меньшей мере один антибиотик, выбранный из группы: цефактрила, цефакломезина, цефаклора, цефадроксика, цефалексина, цефалоглицина, цефалония, цефалорама, цефалоридина, цефалотина, цефапарола, цефапирина, цефатризина, цефазафлура, цефазедона, цефазолина, цефбуперазона, цефканела, цефкапена, цефклидина, цефдалоксима, цефдинира, цефдиторена, цеферолора, цефэмпидона, цефепима, цефетамета, цефетризола, цефивитрила, цефиксима, цефлупренама, цефматилена, цефменоксима, цефмепидия, цефметазола, цефминокса, цефодизима, цефоницида, цефоперазона, цефоселиса, цефотаксима, цефотетана, цефоведина, цефоксазола, цефокситина, цефозопрана, цефпимизола, цефпирома, цефподоксима, цефпрозила, цефхинома, цефрадина, цефротила, цефроксадина, цефсумида, цефтаролина, цефтазидима, цефтерама, цефтезола, цефтибутена, цефтиофура, цефтиолена, цефтиоксида, цефтизоксима, цефтриаксона, цефурацетима, цефуроксима, цефузолама и лоракарбефа. В некоторых из этих воплощений антибиотик может быть введен энтерально или парентерально, OD или BID с дозой и схемами, идентифицируемыми специалистом в данной области техники при прочтении описания настоящего изобретения в связи с желаемым действием лечения и/или предупреждения состояния GI тракта, в частности кишечного тракта.

Конкретней, в некоторых воплощениях по меньшей мере один антибиотик может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе в диапазоне, включающем 20, 40, 60, 80 или больше чем 80 мг в сутки.

В некоторых воплощениях по меньшей мере один антибиотик может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе от 50, 100, 150 до 200 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях по меньшей мере один антибиотик может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе от 100, 200, 300 до 400 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях по меньшей мере один антибиотик может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе от 200, 400, 60 до 800 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях по меньшей мере один антибиотик может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе от 400, 800, 1200 до 1600 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях по меньшей мере один антибиотик может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе от 550, 1100, 1650 до 2200 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях по меньшей мере один антибиотик может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе от 600, 1200, 1800 до 2400 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях по меньшей мере один антибиотик может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе от 800, 1600, 2400 до 3200 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях по меньшей мере один антибиотик может быть введен OD, BID, TI или чаще в суточной дозе от 1100, 2200 до 3300 мг или больше в сутки.

В воплощениях, где вводят больше чем один антибиотик, тогда вводимые антибиотики могут быть введены в одно и то же время или в различные моменты времени в зависимости от каждого класса лекарственного средства и соответствующей дозы и временного интервала, которые, как идентифицировано, оказывают терапевтический эффект, специфический для их класса действия. В некоторых воплощениях по меньшей мере один антибиотик может быть введен вместе с рифаксимин в соответствии со схемами приема рифаксимины в различных описанных здесь воплощениях. Например, в некоторых воплощениях примеры доз и схем приема доз и схем приема по меньшей мере одного антибиотика являются такими же, как указано для рифаксимины в табл. 1, которые могут также применяться в отношении по меньшей мере одного антибиотика.

Как энтеробактерии, так и цитокины играют роль в патофизиологии энтеропатии, индуцированной NSAID. В тонком кишечнике NSAID увеличивает проницаемость кишечника и индуцирует воспаление слизистой оболочки. Как только барьер слизистой оболочки повреждается NSAID, грамотрицательные бактерии из просвета могут проникать в клетку и активировать Toll-подобный рецептор (TLR) 4, который распознает липополисахарид (LPS), представляющий собой основной компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, приводя к активации воспалительного каскада. Ядерный фактор-кВ (NF-кВ) представляет собой конечную эффекторную молекулу сигнального пути TLR4. Он способствует развитию множества заболеваний кишечника, а также играет ведущую роль в трансляции и транскрипции воспалительных медиаторов.

В желудочно-кишечной системе PXR играет роль модулятора воспаления в слизистой барьере кишечника. PXR представляет собой ядерный рецептор, который регулирует гены, вовлеченные в ксенобиотический метаболизм и ограничивает отложение и детоксикацию антибиотика. Механизмы защитного эффекта активации PXR в воспалении кишечника частично возникают в результате затухания сигнального пути ядерного фактора каппа В (NF-кВ), что приводит в результате к меньшей экспрессии провоспалительных цитокинов. Например, рифаксимин, дополнительно к его антибактериальной активности, представляет собой специфический для кишечника агонист PXR, который подавляет экспрессию генов, регулируемых NF-каппа В, и представляет собой отрицательный регулятор воспаления и иммунологических ответов в кишечнике человека.

Соответственно, в некоторых воплощениях описанных здесь способов, систем и, в частности, наборов введение NSAID осуществляют в комбинации с введением рифаксимины, возможно в комбинации по меньшей мере с одним агонистом PXR, по меньшей мере одним ингибитором секреции кислоты желудочного сока и/или по меньшей мере одним антибиотиком, где комбинированное введение осуществляют для лечения и/или предупреждения повреждения желудочно-кишечного тракта в верхнем и/или или нижнем отделах GI тракта, ассоциированного с повторяющимися введениями NSAID, требующимися для лечения боли и/или воспаления и/или связанных состояний у индивида. В этих воплощениях ожидают, что по меньшей мере PXR увеличивает терапевтический эффект с рифаксимин для лечения или предупреждения энтеропатии у индивида. В некоторых воплощениях агонист PXR представляет собой антибиотик.

Используемый здесь термин "агонист PXR" относится к одному или более чем одному активному агенту, который может активировать прегнан-Х-рецептор ("PXR"). Активация PXR может приводить к ингибированию, уменьшению или предупреждению воспаления кишечника и связанных с ним тканей и органов. Примеры агонистов PXR включают PCN, рифампицин, RU486, SR12813, таксол, гиперфорин, 5β-прегнан-3,20-дион, литохолевую кислоту, метирапон, клотримазол, фенотербитал, спиронолактон, транс-нонахлор, нифедипин, ритонавир, тамоксифен, 4-гидрокси-тамоксифен, троглитазон, ловастатин, глутетимид, бисфенол А, диэтилгексилфталат, нонилфенол, прегненолон, 17α-гидроксилированное производное прегненолона, прогестерон, 17α-гидроксилированное производное прогестерона, эстрадиол

и кортикостерон. Другие агонисты PXR будут идентифицированы специалистами в данной области техники.

В описанных здесь воплощениях NSAID, рифаксимин, по меньшей мере один агонист PXR, ингибитор секреции кислоты желудочного сока и/или по меньшей мере один антибиотик вводят в комбинации для достижения лечения состояний, при которых присутствуют боль и/или воспаление (например, артритных состояний, острых скелетно-мышечных расстройств, состояний, возникающих в результате травмы, хронической миофасциальной боли и сердечно-сосудистых заболеваний), при лечении и/или предупреждении неблагоприятного эффекта, ассоциированного с введением NSAID и, в частности, неблагоприятного эффекта в желудочно-кишечном тракте, где "комбинированное введение" одного терапевтического агента или введение терапевтического агента "в комбинации с" одним или более чем одним другим терапевтическим агентом в соответствии с описанием настоящего изобретения включает одновременное (совместное) и последовательное введение упомянутых действующих начал, осуществляемое в любой последовательности. Таким образом, различные терапевтические агенты для применения в описании могут быть введены в любой последовательности для достижения лечения или предупреждения лежащего в основе состояния, при котором одно или более чем одно NSAID вводят и минимизируют развитие или лечат энтеропатию, вызванную NSAID, путем введения подходящей комбинации антибиотика и ингибитора секреции кислоты желудочного сока отдельно или вместе друг с другом и NSAID.

В некоторых описанных здесь воплощениях, при которых желательно лечение и/или предупреждение вызванной NSAID энтеропатии и/или состояния, при котором присутствует боль и/или воспаление, эффективное количество рифаксими́на в комбинации по меньшей мере с одним агонистом PXR может быть введен индивиду в течение периода, выбранного из по меньшей мере одной недели, 10 суток, двух недель или больше чем двух недель до двух месяцев или больше, в комбинации по меньшей мере с одним NSAID и по меньшей мере одним ингибитором секреции кислоты желудочного сока. В некоторых из этих воплощений комбинация по меньшей мере одного NSAID, по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока и по меньшей мере одного агониста PXR может быть введена в течение двух недель или больше чем двух недель.

В некоторых описанных здесь воплощениях NSAID может быть введен один раз в сутки (OD), дважды в сутки (BID), три раза в сутки (TID), четыре раза в сутки или чаще в соответствии с необходимостью в дозе от 5 до 1500 мг в сутки в зависимости от выбранного NSAID, как понятно специалистам в данной области техники.

В некоторых воплощениях по меньшей мере один агонист PXR может быть введен один раз в сутки (OD), дважды в сутки (BID), три раза в сутки (TID), четыре раза в сутки (QDS) или чаще в соответствии с необходимостью в дозе, достаточной для активации действия PXR. Доза, достаточная для активации действия PXR, будет варьировать в зависимости от выбранного агониста PXR и будет понятна для специалиста в данной области техники. Например, достаточная доза может составлять от 20 до 5000 мг в сутки или от 100 до 2500 мг в сутки.

В некоторых воплощениях один или более чем один из ингибитора секреции кислоты желудочного сока может быть введен один раз в сутки (OD), дважды в сутки (BID), три раза в сутки (TID), четыре раза в сутки (QDS) или чаще в соответствии с необходимостью в дозе, составляющей от 5 до 2000 мг в сутки, в зависимости от выбранного ингибитора секреции кислоты желудочного сока, как будет понятно для специалиста в данной области техники.

В частности, в описанных здесь воплощениях каждый из NSAID, рифаксими́на, агониста PXR, ингибитора секреции кислоты желудочного сока и антибиотика может быть введен в комбинации по меньшей мере OD в любой момент в течение суток. В некоторых из этих воплощений NSAID, рифаксимин, агонист PXR, ингибитор секреции кислоты желудочного сока и антибиотик может быть введен в комбинации OD вечером.

В некоторых воплощениях NSAID, рифаксимин и агонист PXR может быть введен в комбинации BID, например при первом введении и втором введении, осуществляемым в комбинации в интервале приблизительно 12 ч между введениями. В некоторых из этих воплощений введение NSAID и рифаксими́на и введение агониста PXR может быть осуществлено OD, BID или TID в комбинации с ингибитором секреции кислоты желудочного сока, вводимом OD. В некоторых из этих воплощений первое введение по меньшей мере одного NSAID, рифаксими́на и/или по меньшей мере одного агониста PXR, вводимого в комбинации, может быть осуществлено по утрам, а второе введение по меньшей мере одного NSAID, рифаксими́на и/или по меньшей мере одного агониста PXR, вводимого в комбинации, может быть осуществлено вечером. В некоторых из этих воплощений ингибитор секреции кислоты желудочного сока также может быть введен вечером в комбинации с NSAID и возможно рифаксими́ном и/или агонистом PXR.

В некоторых воплощениях NSAID может быть введен индивиду по меньшей мере BID, где введение включает введение NSAID и первой дозы рифаксими́на в комбинации с одним или более чем одним агонистом PXR или одним или более чем одним ингибитором секреции кислоты желудочного сока по меньшей мере один раз в сутки и введение NSAID и второй дозы рифаксими́на в комбинации с

одним или более чем одним агонистом PXR и одним или более чем одним ингибитором секреции кислоты желудочного сока по меньшей мере один раз в сутки.

В некоторых воплощениях рифаксимин, агонист PXR и NSAID могут быть введены одновременно, будучи комбинированы в лекарственной форме для однократного введения (например, рифаксимин, агонист PXR и NSAID в одной таблетке или капсуле или рифаксимин, агонист PXR и NSAID в одном наполнителе, таком как грануляты агониста PXR и NSAID, растворенные в воде).

В некоторых воплощениях рифаксимин, агонист PXR и NSAID могут быть введены в одно и то же время или в отличающиеся моменты времени в отдельных лекарственных формах, где агонист PXR может быть введен до или после NSAID.

В частности, в некоторых описанных здесь воплощениях агонист PXR может быть введен за 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 ч или больше до или после введения NSAID.

Как легко понятно специалистам в данной области техники полезная вводимая доза *in vivo* и конкретный способ введения будут варьировать в зависимости от возраста, массы и подвергаемых лечению видов млекопитающих, конкретных используемых соединений и/или конкретного применения, для которого используют эти соединения. Определение уровней эффективной дозы, которые представляют собой уровни дозы, необходимые для достижения желаемого результата, могут быть осуществлены специалистом в данной области техники с использованием стандартных фармакологических способов. Как правило, клинические применения продуктов начинаются с меньших уровней доз, причем уровень дозы увеличивается до достижения желаемого эффекта и длительности ответа (например, в клинической практике, когда ищут терапевтический эффект, или в клиническом исследовании по поиску диапазона доз, когда осуществляют выбор дозы, ассоциированный с заданным эффектом).

Использованный здесь термин "длительность ответа" включает, например, соответствующее ослабление симптомов после отмены лечения, длительное соответствующее ослабление симптомов после отмены лечения или ответ, который больше чем ответ плацебо или превосходит его. Этот ответ может быть измерен, например, с использованием одного или более чем одного из способов, изложенных ниже, включающих, например, субъективную оценку субъектом их симптомов или оценку симптомов у субъекта лечащим врачом или ухаживающим персоналом.

В некоторых воплощениях одно или более чем одно NSAID может быть введен циклически с одним или более чем одним из рифаксимины и возможно антибиотика, агониста PXR и/или ингибитора секреции кислоты желудочного сока. Циклическая терапия включает применение первой терапии (например, первого профилактического или терапевтического агента) в течение периода времени с последующим применением второй терапии (например, вторым профилактическим или терапевтическим агентом) в течение периода времени, возможно с последующим применением третьей терапии (например, профилактического или терапевтического агента) в течение периода времени и т.п., и повторение этого последовательного введения, например цикла для уменьшения развития резистентности к одной из терапий для того, чтобы избежать или уменьшить побочные эффекты одной из терапий и/или улучшить эффективность терапий. В частности, в некоторых воплощениях первый профилактический или терапевтический агент может содержать одно или более чем одно NSAID, а второй профилактический или терапевтический агент может включать один или более чем один антибиотик, и в частности рифаксимин. В некоторых воплощениях первый профилактический или терапевтический агент может включать рифаксимин возможно в комбинации с одним или более чем одним антибиотиком, а второй профилактический или терапевтический агент может представлять собой одно или более чем одно NSAID. В некоторых воплощениях первый профилактический или терапевтический агент может включать одно или более чем одно NSAID, а второй профилактический или терапевтический агент может включать рифаксимин возможно в комбинации с одним или более чем одним агонистом PXR. В некоторых воплощениях первый профилактический или терапевтический агент может включать рифаксимин возможно в комбинации с одним или более чем одним агонистом PXR, а второй профилактический или терапевтический агент может представлять собой одно или более чем одно NSAID. В некоторых из этих воплощений третий профилактический или терапевтический агент может включать ингибитор секреции кислоты желудочного сока. В некоторых из этих воплощений первый профилактический или терапевтический агент и второй профилактический или терапевтический агент могут быть введены одновременно или в различные моменты времени. В некоторых воплощениях первый и второй профилактический или терапевтический агент могут быть введены в стандартной лекарственной форме для однократного введения. В некоторых воплощениях первый и второй профилактический или терапевтический агент могут быть введены в отдельных лекарственных формах. В некоторых воплощениях введение одних и тех же соединений может быть повторено, и введения могут быть разделены по времени с интервалом по меньшей мере примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 недели или по меньшей мере примерно 24 недели.

Как и с другими фармацевтическими средствами, понятно, что общее ежесуточное применение одной или более чем одной фармацевтической композиции по настоящему изобретению будет находиться на усмотрении лечащего пациента врача в объеме обоснованного медицинского решения.

Конкретный терапевтически эффективный или профилактически эффективный уровень дозы для любого пациента будет зависеть от различных факторов, включая расстройство, которое лечат, и тяжесть расстройства; активность конкретного используемого соединения; конкретная используемая композиция; возраст, масса организма, общее состояние здоровья, пол и диета пациента; момент введения, путь введения и скорость экскреции конкретного используемого соединения; длительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с конкретным используемым соединением; и другие факторы, известные специалистам в данной области техники.

В некоторых воплощениях способов и систем по настоящему изобретению введение NSAID осуществляют в комбинации с введением рифаксими́на в сочетании с NSAID в отдельных композициях или одной композиции, возможно по меньшей мере с одним ингибитором секреции кислоты желудочного сока и/или по меньшей мере одним антибиотиком, а комбинированное введение осуществляют для лечения и/или предупреждения повреждения желудочно-кишечного тракта в верхнем и/или нижнем отделах GI, ассоциированного с повторяющимся введение NSAID более пожилым пациентам.

Соответственно, количество лекарственного средства, которое является "эффективным", варьирует от субъекта к субъекту в зависимости от возраста и общего состояния индивида, конкретного лекарственного средства или лекарственных средств и т.п., и подходящее "терапевтически эффективное количество" или "профилактически эффективное количество" в случае любого индивида может быть определено специалистом в данной области техники.

В некоторых воплощениях описанных здесь способов, систем и наборов введение NSAID в комбинации с рифаксими́ном, и/или антибиотиком, и/или агонистом PXR, и/или ингибитором секреции кислоты желудочного сока может быть осуществлено предпочтительно путем перорального и парентерального введения соответствующих активных ингредиентов, возможно включенных в подходящие композиции и наборы, как понятно специалисту в данной области техники.

В воплощениях описанное здесь введение рифаксими́на в комбинации с NSAID и/или ингибитором секреции кислоты желудочного сока может быть осуществлено, в частности, путем перорального и парентерального введения соответствующих активных ингредиентов, возможно включенных в подходящие композиции, как будет понятно специалистам в данной области техники.

В воплощениях описанное здесь введение рифаксими́на, ингибитора секреции кислоты желудочного сока в комбинации с NSAID и/или антибиотиком может быть осуществлено, в частности, путем перорального и парентерального введения соответствующих активных ингредиентов, возможно включенных в подходящие композиции, как будет понятно специалистам в данной области техники.

В некоторых воплощениях поражения кишечника, индуцированные различными NSAID, отягощенные дисбиозом, индуцированным PPI, могут представлять собой эффективную мишень для антимикробной терапии для уменьшения и заживления поражений в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с применением NSAID.

В некоторых воплощениях рифаксими́н может предупреждать, уменьшать и заживлять поражения нижних отделов желудочно-кишечного тракта, тогда как введение ингибитора секреции кислоты желудочного сока защищает слизистую оболочку верхнего отдела желудочно-кишечного тракта от хорошо известного поражения, индуцированного NSAID.

В некоторых воплощениях комбинированное введение рифаксими́на, по меньшей мере одного NSAID, по меньшей мере одного антибиотика и по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока, как ожидают, приводит к успешному лечению субъекта, страдающего от состояния, при котором присутствуют боль и/или воспаление, такого как ревматологические заболевания, для которых необходима длительная терапия с помощью NSAID.

В описанных здесь воплощениях введение рифаксими́на в комбинации с NSAID и возможно ингибитором секреции кислоты желудочного сока и/или агонистом PXR может быть осуществлено путем перорального и парентерального введения соответствующих активных ингредиентов, возможно включенных в подходящие композиции, как будет понятно специалистам в данной области техники.

В описанных здесь воплощениях введение ингибитора секреции кислоты желудочного сока в комбинации с NSAID и возможно агонистом PXR может быть осуществлено путем перорального и парентерального введения соответствующих активных ингредиентов, возможно включенных в подходящие композиции, как будет понятно специалистам в данной области техники.

В некоторых воплощениях поражения кишечника, индуцированные различными NSAID, отягощенные дисбиозом, индуцированным PPI, могут представлять собой эффективную мишень для активации PXR для уменьшения и заживления поражений в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с применением NSAID.

В некоторых воплощениях агонист PXR может предупреждать, уменьшать и заживлять поражения в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта, тогда как введение ингибитора секреции кислоты желудочного сока защищает слизистую оболочку верхнего отдела желудочно-кишечного тракта от хорошо известного поражения, индуцированного NSAID.

В некоторых воплощениях комбинированное введение по меньшей мере одного NSAID, рифаксими́на, по меньшей мере одного агониста PXR и по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока может приводить к успешному лечению субъекта, страдающего от состояния, при котором присутствуют боль и/или воспаление, такого как ревматологические заболевания или сердечно-сосудистое заболевание, для которого необходима длительная терапия с использованием NSAID. В частности, в нескольких воплощениях комбинированное введение может быть использовано в связи с терапией NSAID в течение по меньшей мере десяти суток и, в частности, по меньшей мере одного месяца, от одного до шести месяцев, по меньшей мере одного года и/или более длительного лечения вплоть до пожизненного лечения.

В некоторых воплощениях комбинированное введение по меньшей мере одного NSAID, рифаксими́на, по меньшей мере одного агониста PXR и по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока может быть осуществлено в отношении индивида, который представляет собой пожилого субъекта, страдающего от состояния, при котором присутствуют боль и/или воспаление, и, в частности, для лечения сердечно-сосудистого заболевания.

Соответственно, в некоторых воплощениях в описанных здесь способах лечения и/или предупреждения вызванной NSAID энтеропатии у индивида при введении NSAID осуществляют введение рифаксими́на индивиду при введении NSAID, возможно в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором секреции кислоты желудочного сока, и/или антибиотиком, и/или агентом PXR, где рифаксимин покрывают одним или более чем одним полимерным веществом, предпочтительно расположенным в многослойной композиции, придавая или увеличивая одно или более чем одно из биоадгезивности, гастрорезистентности и/или контролируемого высвобождения вводимого рифаксими́на.

В некоторых воплощениях рифаксимин может быть покрыт биоадгезивным полимерным веществом, придающим биоадгезивность рифаксиминовой композиции или увеличивающим ее биоадгезивность. В некоторых из этих воплощений биоадгезивное полимерное вещество может представлять собой гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу (KLUCCEL®, Hercules Corp.), гидроксипропилметилцеллюлозу (METHOCEL®, Dow Chemical Corp.), поливинилпирролидон (AVICEL®), гидроксипропилметилцеллюлозу и дополнительные полимеры, идентифицируемые специалистом в данной области техники.

В частности, в некоторых воплощениях фармацевтическая композиция может обладать биоадгезивными или мукоадгезивными свойствами для адгезии к слизистой оболочке кишечника.

Примеры полимеров, олигомеров или их смесей, которые могут придавать биоадгезивные свойства, выбраны из группы, содержащей пектины, зеины, казеин, желатин, альбумин, коллаген, китозан, олигосахариды и полисахариды, такие как, например, целлюлоза, декстран, полисахариды из семян тамаринда, ксантановую камедь, аравийскую камедь, гиалуроновую кислоту, альгиновую кислоту, альгинат натрия.

В некоторых воплощениях биоадгезивный полимер представляет собой синтетический полимер, выбранный из полиамидов, поликарбонатов, полиалкиленов, полиалкилен гликолей, оксидов полиалкиленов, терфталатов полиалкиленов, поливиниловых спиртов, поливиниловых простых эфиров, поливиниловых сложных эфиров, поливинилпирролидона, полисилоксанов, полиуретанов, полистиролов, полимеров акриловой кислоты и метакриловых сложных эфиров, сополимера метакриловой кислоты-этилакрилата, полилактоидов, барбитуровых поликислот, полиангидридов, полиортоэфиров и их смесей.

Другие полимеры, подходящие для применения в изобретении, включают без ограничения метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, пропионат целлюлозы, бутират ацетата целлюлозы, фталат ацетата целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозу, триацетат целлюлозы, сульфат целлюлозы натриевую соль, полиметилметакрилат, полиизобутилакрилат, полиоктадецилакрилат, полипропилен, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, полиэтилентерфталат, поливинилацетат, поливинилхлорид, полистирол, поливинилпирролидон, поливинилфенол и их смеси.

Еще одна группа полимеров, полезных для достижения биоадгезивности, представляют собой полимеры, имеющие ветвь с по меньшей мере одной связанной гидрофобной группой, где гидрофобные группы, как правило, представляют собой неполярные группы. Примеры указанных гидрофобных групп включают алкилы, алкенилы и алкильные группы. Предпочтительно, гидрофобные группы выбраны для увеличения биоадгезивности полимеров. Другие полимеры характеризуются гидрофобными ветвями с по меньшей мере одной гидрофильной группой, такой как карбоновые кислоты, сульфоновые кислоты и фосфоновые кислоты, нейтральные и положительно заряженные амины, амиды и имины, где гидрофильные группы являются такими, что увеличивают биоадгезивность полимера.

В некоторых воплощениях рифаксимин может быть покрыт энтеросолубильным полимерным веществом, не растворимым при величинах pH от 1,5 до 4,0 и растворимым при величинах pH от 5,0 до 7,5, придавая рифаксиминовой композиции гастрорезистентность. В частности, в некоторых воплощениях энтеросолубильное полимерное вещество выбрано из акриловых полимеров, сополимеров

метакриловой кислоты, сополимеров метакриловой кислоты с акриловым или метакриловым сложным эфиром, фталата ацетата целлюлозы, фталата ацетата гидроксипропилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилацетата, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, и сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, фталата поливинилацетата, сополимера метакриловой кислоты с этилакрилатом, сополимеров акриловой кислоты, таких как сополимер метакриловой кислоты-этилакрилат 1:1, сополимера метакриловой кислоты с акриловым или метакриловым сложным эфиром, такого как сополимер метакриловой кислоты-этилакрилат 1:1, и сополимера метакриловой кислоты-метилметакрилата 1:2, фталата поливинилацетата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы и фталата ацетата целлюлозы, имеющих в продаже продуктов, например, имеющих товарные знаки KOLLICOAT®, EUDRAGIT®, AQUATERIC®, AQOAT®; природных полимеров, таких как шеллак, имеющих в продаже с товарным знаком AQUAGOLD® (25% шеллак), и этилцеллюлозы.

В некоторых воплощениях рифаксимин может быть покрыт полупроницаемым для воды полимером, возможно над энтеросолюбильным полимерным веществом, для контроля высвобождения рифаксимины в рифаксиминовой композиции. В некоторых из этих воплощений полупроницаемый для воды полимер выбран из одного или более чем одного из ацетата целлюлозы, бутирата ацетата целлюлозы, пропионата ацетата целлюлозы, этилцеллюлозы, жирных кислот и их сложных эфиров, восков, зеина, EUDRAGIT RS и RL 30D, EUDRAGIT® NE 30D, EUDRAGIT® 40, AQUACOAT®, SURELEASE®, и латекса на основе ацетата целлюлозы.

В некоторых воплощениях полупроницаемый для воды полимер может находиться в комбинации с одним или более чем одним гидрофильным полимером. В некоторых из этих воплощений один или более чем один гидрофильный полимер включает гидроксизтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон. В некоторых из этих воплощений один или более чем один гидрофильный полимер включает гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон.

В некоторых воплощениях биоадгезивное полимерное вещество, энтеросолюбильное полимерное вещество и полупроницаемое для воды вещество могут находиться в многослойной композиции, где покрытый оболочкой рифаксимин покрыт энтеросолюбильным полимерным веществом, энтеросолюбильное полимерное вещество покрыто полупроницаемым для воды полимером, а полупроницаемое для воды вещество покрыто биоадгезивным полимерным веществом.

В некоторых воплощениях покрытый оболочкой рифаксимин представляет собой основанную на рифаксимине смесь, которая содержит один или более чем один из разбавителя, пластификатора, агента против агломерации, агента против слипания, скользящего вещества, агента против вспенивания и красящего вещества. В некоторых воплощениях пластификатор может быть выбран из группы, состоящей из ацетилированных моноглицеридов, бутилфталилбутилглицолята, дибутилтартрата, диэтилфталата, диметилфталата, этилфталилэтилглицолята, глицерина, этиленглицоля, пропиленглицоля, триацетинцитрата, триацетина, трипропиноина, диацетина, дибутилфталата, ацетилмоноглицерида, полиэтиленглицолей, касторового масла, триэтилцитрата, многоатомных спиртов, ацетатных сложных эфиров, глицеролтриацетата, ацетилтриэтилцитрата, дибензилфталата, дигексилфталата, бутилоктилфталата, диизононилфталата, бутилоктилфталата, диоктилазелата, эпоксицированного таллата, триизоктилтримеллитата, диэтилгексилфталата, ди-н-октилфталата, ди-1-октилфталата, ди-1-децилфталата, ди-н-ундецилфталата, ди-н-тридецилфталата, три-2-этилгексилтримеллитата, ди-2-этилгексиладипата, ди-2-этилгексилсебаката, ди-2-этилгексилазелата, дибутилсебаката, глицерилмонокаприлата, глицерилмонокаприлата и их смесей.

В некоторых воплощениях покрытый оболочкой рифаксимин содержит одну или более чем одну из полиморфных форм рифаксимины, необработанную форму рифаксимины или их комбинацию по меньшей мере с одним эксципиентом.

В некоторых воплощениях, где покрытый оболочкой рифаксимин находится в многослойной композиции, множество слоев дополнительно содержит пленочный покрывающий слой над барьерным покрывающим слоем, где пленочный покрывающий слой содержит одно или более чем одно из целлюлозы и ее заместителей, таких как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилэтилцеллюлоза.

В некоторых воплощениях системы, описанные здесь для лечения и/или предупреждения вызванной NSAID энтеропатии у индивида после введения NSAID, содержат рифаксимин, и в частности покрытый оболочкой рифаксимин, и по меньшей мере один из 1) по меньшей мере одного NSAID и 2) по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока и/или по меньшей мере одного антибиотика для одновременного, комбинированного или последовательного применения в описанном здесь способе и системе. В некоторых воплощениях энтеропатия представляет собой состояние кишечника. В некоторых воплощениях лечение NSAID имеет длительность по меньшей мере одну неделю, по меньшей мере 10 суток или по меньшей мере две недели. В некоторых воплощениях рифаксимин находится в гастрорезистентной форме.

В некоторых воплощениях рифаксимин, и в частности покрытый оболочкой рифаксимин, может быть приготовлен в виде гранул, и в частности покрытых оболочкой гранул, и конкретней покрытых оболочкой гастрорезистентных микрогранул, твердых композиций, содержащих гастрорезистентные микрогранулы (например, рифаксимин с пролонгированным высвобождением в кишечнике (EIR), как описано в патенте США № 8568782, полностью включенном в данное описание посредством ссылки (см. также примеры 2 и 12).

В некоторых воплощениях гранулы, микрогранулы, таблетки или многослойные таблетки могут быть покрыты пленочной оболочкой, которая может содержать покрывающие агенты, опалесцирующий агент, стабилизатор, пластификатор, краситель, подсластитель, гидрофобные агенты и агенты, маскирующие вкус. В некоторых воплощениях рифаксимин может находиться в имеющемся в продаже продукте, имеющем товарный знак NORMIX®, FLONORM®, XIFAXAN® и RIFACOL®.

В воплощении покрытый оболочкой рифаксимин вводят в суточной дозе от 20 до 3300 мг. В воплощении покрытый оболочкой рифаксимин представляет собой гастрорезистентный рифаксимин. В воплощении покрытый оболочкой рифаксимин вводят в суточной дозе от 20 до 2400 мг.

Конкретней, в некоторых воплощениях покрытый оболочкой рифаксимин, и в частности гастрорезистентный рифаксимин, может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе, находящейся в диапазоне, включающем 20, 40, 60, 80, 100, 200, 400, 550, 600, 800, 1100, 1200, 1600, 2400, 3300 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях покрытый оболочкой рифаксимин, и в частности гастрорезистентный рифаксимин, может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в дозе 20, 40, 60, 80, 100, 200, 400, 550, 600, 800 мг. В некоторых воплощениях гастрорезистентного рифаксими́на последний может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе от 20 до 3300 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях покрытый оболочкой рифаксимин, и в частности гастрорезистентный рифаксимин, может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе от 400, 800, 1200 до 1600 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях покрытый оболочкой рифаксимин, и в частности гастрорезистентный рифаксимин, может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе от 550, 1100, 1650 до 2200 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях покрытый оболочкой рифаксимин, и в частности гастрорезистентный рифаксимин, может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе от 600, 1200, 1800, 2400 до 3300 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях покрытый оболочкой рифаксимин, и в частности гастрорезистентный рифаксимин, может быть введен OD, BID, TID, QDS или чаще в суточной дозе от 800, 1600, 2400 до 3300 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях покрытый оболочкой рифаксимин, и в частности гастрорезистентный рифаксимин, может быть введен OD, BID, TID или чаще в суточной дозе от 1100, 2200, 3300 мг или больше в сутки.

В некоторых воплощениях покрытый оболочкой рифаксимин может быть введен в сочетании с другими антибиотиками.

В некоторых воплощениях ингибитор секреции кислоты желудочного сока может представлять собой один или более чем один "ингибитор протонного насоса" и/или мизопростол. Используемые здесь взаимозаменяемо термины "ингибитор протонного насоса" или PPI относятся к любым кислотолабильным активным агентам, обладающим фармакологической активностью в качестве ингибитора Н/К-АТФазы.

При желании PPI может находиться в форме свободного основания, свободной кислоты, соли, сложного эфира, гидрата, ангидрата, амида, энантиомера, изомера, таутомера, пролекарства, полиморфа, производного и т.п., при условии того, что свободное основание, соль, сложный эфир, гидрат, амид, энантиомер, изомер, таутомер, пролекарство или любое другое фармакологически подходящее производное является терапевтически активным или претерпевает превращение в организме или вне его в терапевтически активную форму.

В некоторых воплощениях PPI, который может быть использован в описании настоящего изобретения, представляет собой одно или более чем одно из группы, состоящей из лансопразола, илапразола, омепразола, тенатопразола, рабепразола, эзомепразола, пантопразола, парипразола, леминопразола или непразола или их свободного основания, свободной кислоты, соли, гидрата, сложного эфира, амида, энантиомера, изомера, таутомера, полиморфа, пролекарства или любого производного.

"Фармацевтически приемлемые соли" или "соли" ингибитора протонного насоса включают без ограничения соль ингибитора протонного насоса, полученную из муравьиной, уксусной, пропионовой, янтарной, гликолевой, глюконовой, молочной, яблочной, винной, лимонной, аскорбиновой, глюкуроновой, малеиновой, фумаровой, пировиноградной, аспарагиновой, глутаминовой, бензойной, антралиновой, мезиловой, стеариновой, салициловой, парагидроксibenзойной, фенилуксусной, миндальной, эмбоновой, метансульфоновой, этансульфоновой, бензолсульфоновой, пантотеновой,

толуолсульфоновой, толуолсульфоновой, 2-гидроксиэтансульфоновой, сульфаниловой, циклогексил-аминсульфоновой, альгиновой, В-гидроксимасляной, галактаровой и галактуроновой кислот.

Соли присоединения кислоты ингибиторов протонного насоса могут быть получены из форм свободного основания с использованием обычных способов, например, включающих взаимодействие свободного основания с подходящей кислотой. Подходящие кислоты для получения солей присоединения кислоты включают как органические кислоты, например уксусную кислоту, пропионовую, гликолевую, пировиноградную, щавелевую, яблочную, малоновую, янтарную, малеиновую, фумаровую, винную, лимонную, бензойную, коричную, миндальную, метансульфоновую, этансульфоновую, паратолуолсульфоновую, салициловую кислоты и т.п., так и неорганические кислоты, например соляную, бромистоводородную, серную, азотную, ортофосфорную кислоты и т.п. Соль присоединения кислоты может быть превращена в свободное основание путем обработки подходящим основанием. В этой связи, здесь также рассматриваются соли присоединения кислоты ингибиторов протонного насоса, которые представляют собой соль галогенид и которые могут быть получены с использованием соляной или бромистоводородной кислоты. Дополнительно, основные соли могут представлять собой соли щелочного металла, например натриевую соль.

Формы солей ингибиторов протонного насоса включают без ограничения форму натриевой соли, такую как эзомепразол натрия, омепразол натрия, рабепразол натрия, пантопразол натрия; или форму магниевой соли, такую как эзомепразол магния или омепразол магния; форму кальциевой соли; или форму калиевой соли, такую как натриевая соль эзомепразола.

Получение сложных эфиров ингибиторов протонных насосов включает функционализацию гидроксильных и/или карбоксильных групп, которые могут быть представлены в молекулярной структуре лекарственного средства. Альтернативно, сложные эфиры представляют собой ацилзамещенные производные свободных спиртовых групп, например группировки, происходящие из карбоновых кислот формулы RCOOR_1 , где R_1 представляет собой группу низшего алкила. Группа низшего алкила может иметь длину меньше чем 20 атомов углерода, предпочтительно меньше чем 10 или 5 атомов углерода. Если желательно, то сложные эфиры могут быть преобразованы в свободные кислоты с использованием обычных процедур, таких как гидрогенолиз или гидролиз.

"Амиды" или ингибиторы протонного насоса могут быть получены с использованием способов, известных специалистам в данной области техники, или описанных в соответствующей литературе. Например, амиды могут быть получены из сложных эфиров с использованием подходящих аминовых реагентов, или они могут быть получены из ангидрида или хлорангидрида путем взаимодействия с аминогруппой, такой как аммиак или низший алкиламин.

"Таутомеры" замещенных бициклических арилимидазолов включают, например, таутомеры омепразола. Пример "изомера" замещенного бициклического арилимидазола представляет собой изомер омепразола.

Использованный здесь "мизопростол" представляет собой синтетический аналог простагландина E1 (PGE1), который используют для предупреждения индуцированных NSAID язв желудка. Он действует на париетальные клетки желудка, ингибируя секрецию кислоты желудочного сока посредством ингибирования аденилатциклазы, опосредованного рецептором, связанным с G-белком, что приводит к уменьшению внутриклеточных уровней циклического AMP (аденозинмонофосфата) и уменьшению активности протонного насоса на апикальной поверхности париетальной клетки.

В некоторых воплощениях введение NSAID, антибиотика и/или ингибитора секреции кислоты желудочного сока может быть осуществлено индивидам, страдающим от, способным страдать от или имеющим риск того, что будут страдать от заболевания кишечника или другого расстройства, которое лечат при помощи антибиотика рифамицинового класса (например, рифаксимина), или которые могут получить иную пользу от введения антибиотика рифамицинового класса (например, рифаксимины), как здесь описано, таким как человек и отличные от человека животные. В частности, человек включает субъектов-людей, таких как "индивид", "субъект" или "пациент." Термин "отличные от человека животные" в соответствии с описанием включает всех других животных, включая позвоночных животных, например млекопитающих, таких как грызуны (например, мыши), отличные от человека приматы, овцы, собаки, крупный рогатый скот, и отличных от млекопитающих животных, включая птиц (например, кур), амфибий, рептилий.

Подразумевается, что фраза "имеющий риск бактериальной инфекции" включает субъекта, имеющего риск развития инфекции, или лицо, которое находится в состоянии ремиссии от инфекции, или лицо, которое может страдать от рецидива болезни, например субъекта, страдающего от иммуносупрессии, субъекта, который столкнулся с бактериальной инфекцией, лечащих врачей, медицинских сестер, субъекта, который путешествует в отдаленные области, которые, как известно, кишат бактериями, которые вызывают диарею путешественников, пожилого лица, индивида с повреждением печени и дополнительного индивида, идентифицируемого специалистом в данной области техники.

В некоторых воплощениях NSAID и рифаксимин и возможно антибиотик и/или ингибитор PXR могут быть введены парентерально, энтерально и предпочтительно перорально. Ингибитор секреции

кислоты желудочного сока, и в частности PPI, может быть введен перорально или парентерально, например перорально TID или перорально OD и парентерально BID. В воплощениях рифаксими́н может быть введен перорально или ректально, PPI может быть введен перорально, а NSAID может быть введено парентерально.

В воплощениях рифаксими́н может быть введен перорально или ректально, PPI может быть введен перорально или парентерально, а NSAID может быть введено перорально, или парентерально, или ректально.

В некоторых воплощениях вводимый NSAID представляет собой одно или более чем одно из диклофенака, кетопрофена, напроксена и ибупрофена. В некоторых воплощениях NSAID может быть приготовлено в гранулах (пример 7), а также в гранулах с быстрым высвобождением (примеры 5-6).

В некоторых воплощениях ингибитор секреции кислоты желудочного сока представляет собой омепразол и/или мизопропрост. В некоторых воплощениях ингибитор секреции кислоты желудочного сока, и в частности омепразол, может быть приготовлен в гастрорезистентных гранулах (примеры 3 и 4).

В некоторых воплощениях рифаксими́н представлен в форме с длительным высвобождением рифаксими́на в кишечнике, здесь также обозначенной как EIR, которая может представлять собой любую из композиций, описанных, например, в соответствии с описанием публикации заявки на патент США № 2009/011020. В некоторых воплощениях описанных здесь способов и систем EIR рифаксими́н вводят один раз в сутки (OD), дважды в сутки (BID), три раза в сутки (TID), четыре раза в сутки (QDS) или чаще в соответствии с необходимостью в дозе от 20 до 3300 мг в сутки, и в частности от 20 до 1200 мг в сутки и от 20 до 2400 мг в сутки. Более предпочтительно, в некоторых воплощениях доза от 100, 200, 400, 550, 600, 800 до 1100 мг, в частности от 100, 200, 400, 550, 600, 800 мг или более EIR рифаксими́на может быть введена OD, BID, TID, QDS или 1100 мг EIR рифаксими́на может быть введена OD, BID, TID или чаще в соответствии с необходимостью.

В некоторых из этих воплощений NSAID может быть введено один раз в сутки (OD), дважды в сутки (BID), три раза в сутки (TID), четыре раза в сутки (QDS) или чаще в соответствии с необходимостью в дозе, составляющей от 5 до 1500 мг в сутки в зависимости от выбранного NSAID.

В некоторых из этих воплощений ингибитор секреции кислоты желудочного сока может быть введен один раз в сутки (OD), дважды в сутки (BID), три раза в сутки (TID), четыре раза в сутки (QDS) или чаще в соответствии с необходимостью в дозе, составляющей от 5 до 2000 мг в сутки, в зависимости от выбранного ингибитора секреции кислоты желудочного сока.

В некоторых из этих воплощений в способах лечения состояния, представляющего собой боль или воспаление, осуществляют первое введение гастрорезистентного рифаксими́на (EIR рифаксими́на) и по меньшей мере одного NSAID и осуществляют второе введение рифаксими́на, по меньшей мере одного NSAID и по меньшей мере одного PPI или мизопростола.

В описанных здесь воплощениях, при которых вводят рифаксими́н, гастрорезистентный рифаксими́н может быть введен в количестве от 20 до 1200 мг/сутки, и NSAID вводят в количестве, зависящем от выбранного NSAID. В воплощениях, когда EIR рифаксими́н и NSAID вводят один раз в сутки, они могут быть введены в любой момент времени, а когда введение осуществляют два раза в сутки, тогда может быть выбрано введение утром и вечером.

В некоторых воплощениях в описанных здесь способах осуществляют введение в течение периода по меньшей мере от одной недели до двух месяцев эффективного количества гастрорезистентного рифаксими́на в сочетании по меньшей мере с одним NSAID, по меньшей мере одним PPI, где введение может быть осуществлено в отдельных лекарственных формах или стандартной лекарственной форме для однократного введения, содержащей NSAID и гастрорезистентный рифаксими́н, или стандартной лекарственной форме, содержащей NSAID, гастрорезистентный рифаксими́н и PPI.

В некоторых воплощениях описанных здесь способов осуществляют лечение субъекта, страдающего от состояния, при котором присутствуют воспаление и/или боль (например, артрита или сердечно-сосудистого заболевания), путем введения рифаксими́на и NSAID, осуществляемого в течение по меньшей мере одного раза в сутки.

В некоторых воплощениях один или более чем один ингибитор секреции кислоты желудочного сока ассоциирован с введением рифаксими́на и NSAID, и их вводят один раз в сутки. В воплощении рифаксими́н, NSAID и PPI вводят вечером.

В некоторых воплощениях активные ингредиенты, рифаксими́н, NSAID и ингибиторы секреции кислоты желудочного сока могут быть введены в отдельных дозах, например в трех отдельных таблетках, или капсулах, или саше, или в одной стандартной лекарственной форме, содержащей NSAID, рифаксими́н и PPI. В еще одном воплощении по меньшей мере два активных ингредиента вводят в стандартной лекарственной форме, а оставшиеся предназначены для введения в отдельной дозе.

Рифаксими́н может быть введен также в форме таблеток или гранул для суспензии. Гастрорезистентный рифаксими́н может быть использован в воплощениях, в которых желательно количественное высвобождение рифаксими́на в кишечнике.

В одном из воплощений в описании предложены способы лечения ревматических заболеваний у субъекта путем введения рифаксими́на и по меньшей мере одного NSAID.

В воплощении NSAID выбрано из группы, содержащей диклофенак, напроксен, аспирин и ибупрофен.

В одном из воплощений в описании предложены способы лечения ревматического заболевания у субъектов путем введения рифаксими́на и по меньшей мере одного NSAID и по меньшей мере одного PPI.

В воплощении PPI выбран из группы, содержащей омепразол, лансопразол, эзомепразол и пантопразол.

Одно из воплощений представляет собой способ, включающий введение эффективных количеств NSAID, выбранного из группы диклофенака, напроксена, аспирина и ибупрофена, с эффективным количеством рифаксими́на.

Одно из воплощений представляет собой способ, включающий введение эффективных количеств NSAID, выбранного из группы диклофенака, напроксена, аспирина и ибупрофена, с эффективным количеством рифаксими́на и эффективным количеством PPI.

PPI предпочтительно выбран из группы, состоящей из омепразола, лансопразола, эзомепразола и пантопразола, и вводят один из диклофенака, напроксена, аспирина и ибупрофена и по меньшей мере один из рифаксими́на или омепразола, лансопразола, эзомепразола и пантопразола.

В некоторых воплощениях рифаксимин может представлять собой необработанный рифаксимин, или полиморфный рифаксимин, или аморфный рифаксимин, или их смесь. В некоторых воплощениях рифаксимин представляет собой гастрорезистентный рифаксимин, и в частности гастрорезистентный рифаксимин (EIR рифаксимин).

В некоторых воплощениях описанные здесь способы включают введение диклофенака, рифаксими́на и омепразола; и введение диклофенака и по меньшей мере одного из рифаксими́на или омепразола.

Дополнительные воплощения изобретения представляют собой способы, включающие введение диклофенака, рифаксими́на и омепразола; и введение диклофенака и по меньшей мере рифаксими́на, представляющего собой гастрорезистентный рифаксимин, и в частности рифаксимин в гастрорезистентной грануле, как описано в патенте США № 8568782, включенном здесь путем ссылки (см. также пример 2), и любую дополнительную форму гастрорезистентного рифаксими́на (например, EIR рифаксимин).

В некоторых воплощениях описанные здесь способы и системы включают введение NSAID, по меньшей мере одного антибиотика и по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока; и введение одного NSAID и по меньшей мере одного из антибиотика и PPI субъекту, страдающему от всех степеней боли и воспаления в широком спектре состояний, включая (1) артритные состояния: ревматоидный артрит, остеоартрит, анкилозирующий спондилит, острая подагра, (2) острые скелетно-мышечные расстройства, такие как периаартрит (например, плечелопаточный периаартрит), тендинит, тендовагинит, бурсит, (3) другие болезненные состояния, возникающие в результате травмы, включая перелом, боль в нижней части спины, растяжения, напряжения, смещения, ортопедическую, зубную и другую малую операцию, любое сердечно-сосудистое заболевание, невропатическую боль (диабетическую невропатическую боль, невралгию тройничного нерва, поперечный миелит, ишиас), хроническую миофасциальную боль, мышечную боль, где субъект нуждается в длительной терапии, например в течение по меньшей мере одной недели. Дополнительные состояния включают различные сердечно-сосудистые заболевания, при которых NSAID, такое как ацетилсалициловая кислота, вводят для лечения или предупреждения заболевания в течение длительной терапии, и в частности в течение периода лечения по меньшей мере две недели (например, агрегация тромбоцитов, нестабильная стенокардия, предполагаемый или диагностированный острый инфаркт миокарда, профилактика повторного инфаркта миокарда, состояние после сосудистой хирургии (например, PTCA, CABG), профилактика транзиторных ишемических атак и инсульта в период первоначальных симптомов, профилактика коронарного тромбоза у пациентов с множественными факторами риска). Описанные здесь способы и системы особенно полезны для предупреждения или лечения энтеропатии, ассоциированной с введением NSAID, где NSAID вводят в течение периода времени лечения заболевания, которое вызывает конкретную энтеропатию. В частности, описанные здесь способы и системы могут быть полезны для лечения или предупреждения энтеропатии, типично ассоциированной с длительным введением NSAID.

В конкретном воплощении, при котором желательно лечение или предупреждение повреждения кишечника, описанные здесь способы и системы могут включать введение EIR рифаксими́на в комбинации с NSAID и возможно ингибитором секреции кислоты желудочного сока.

В некоторых воплощениях описанные здесь способы и системы включают введение NSAID, рифаксими́на, по меньшей мере одного агониста PXR и по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока; и введение одного NSAID, рифаксими́на и по меньшей мере одного из агониста PXR и PPI субъекту, страдающему от всех степеней боли и воспаления в широком спектре состояний, включая (1) артритные состояния: ревматоидный артрит, остеоартрит, анкилозирующий спондилит, острая подагра, (2) острые скелетно-мышечные расстройства, такие как периаартрит

(например, плечелопаточный периаартрит), тендинит, тендовагинит, бурсит, (3) другие болезненные состояния, возникающие в результате травмы, включая перелом, боль в нижней части спины, растяжения, напряжения, смещения, ортопедическую, зубную и другую малую операцию, невропатическую боль (диабетическую невропатическую боль, невралгию тройничного нерва, поперечный миелит, ишиас), хроническую миофасциальную боль, мышечную боль, где субъект нуждается в длительной терапии, например по меньшей мере в течение одной недели. Дополнительные состояния включают различные сердечно-сосудистые заболевания, где NSAID, такое как ацетилсалициловая кислота, вводят для лечения или предупреждения заболевания в течение длительной терапии, и в частности в течение периода времени лечения по меньшей мере две недели (например, агрегация тромбоцитов, нестабильная стенокардия, предполагаемый или диагностированный острый инфаркт миокарда, профилактика повторного инфаркта миокарда, состояние после сосудистой хирургии (например, PTCA, CABG), профилактика транзиторных ишемических атак и инсульта в период первоначальных симптомов, профилактика коронарного тромбоза у пациентов с множественными факторами риска).

В частности, в некоторых воплощениях способы лечения артрита или другого состояния, при котором присутствуют боль и/или воспаление, включают введение диклофенака в суточных дозах от 5 до 300 мг; или напроксена в суточных дозах от 100 до 1000 мг, или ибупрофена в суточных дозах от 200 до 2400 мг, или аспирина в суточных дозах от 25 до 3000 мг, с рифаксимин в суточных дозах от 20 до 3300 мг или от 20 до 2400 мг; и омепразола в суточной дозе от 5 до 100 мг, лансопризола в суточных дозах от 5 до 100 мг или эзомепразола в суточных дозах от 5 до 100 мг, или пантопризола в суточных дозах от 5 до 100 мг в течение периода времени от по меньшей мере одной недели до одного месяца, двух месяцев или в течение всего периода, в течение которого требуется лечение с использованием NSAID. Вводимая в сутки доза может быть одной и той же или отличаться между любыми двумя сутками лечения.

В частности, в некоторых из этих воплощений способы лечения ревматических заболеваний или другого состояния, при котором присутствуют боль и/или воспаление, включают введение диклофенака в суточной дозе от 5 до 200 мг; рифаксимины в суточной дозе от 20 до 3300 мг, возможно от 20 до 2000 мг; и омепразола в суточной дозе от 5 до 100 мг в течение периода времени от по меньшей мере одной недели до одного месяца, двух месяцев или в течение всего периода, для которого требуется лечение с использованием NSAID. В частности, в некоторых из этих воплощений способы лечения ревматических заболеваний или другого состояния, при котором присутствуют боль и/или воспаление, могут включать введение в количестве, выбранном из 100, 200, 400, 550, 600, 800 и 1100 мг, рифаксимины, и конкретней 200, 400, 550, 600, 800 мг, один раз в сутки, дважды в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки, и 1100 мг рифаксимины один раз в сутки, дважды в сутки, три раза в сутки или чаще в соответствии с необходимостью. В некоторых из этих воплощений рифаксимин и диклофенак или другое NSAID могут быть введены одновременно, будучи комбинированы в лекарственной форме для однократного введения, или в один и тот же момент времени или отличающиеся моменты времени в отдельных лекарственных формах. Вводимая в сутки доза может быть одной и той же или отличаться между любыми двумя сутками лечения.

В конкретном воплощении рифаксимин, и в частности EIR рифаксимин, диклофенак и омепразол вводят циклически. Циклическая терапия включает применение первой терапии (например, первого профилактического или терапевтического агента) в течение периода времени с последующим применением второй терапии (например, вторым профилактическим или терапевтическим агентом) в течение периода времени, возможно с последующим применением третьей терапии (например, профилактического или терапевтического агента) в течение периода времени и т.п., и повторение этого последовательного введения, например цикла для уменьшения развития резистентности к одной из терапий для того, чтобы избежать или уменьшить побочные действия одной из терапий и/или улучшить эффективность терапий.

В некоторых воплощениях введение одних и тех же соединений может быть повторено, и введения могут быть разделены по меньшей мере примерно 1 неделей, 2 неделями, 3 неделями, 4 неделями, 5 неделями, 6 неделями, 8 неделями, 10 неделями, 12 неделями, 14 неделями, 16 неделями, 18 неделями, 20 неделями, 22 неделями или по меньшей мере 24 неделями. В частности, в некоторых из этих воплощений способы лечения артрита или другого состояния, при котором присутствуют боль и/или воспаление, и/или сердечно-сосудистого заболевания, включают введение диклофенака дважды в сутки, омепразола один раз в сутки и рифаксимины дважды в сутки в течение периода времени от одной недели до двух месяцев.

В частности, в некоторых из этих воплощений способы лечения ревматических заболеваний или другого состояния, при котором присутствуют боль и/или воспаление, и в частности сердечно-сосудистого заболевания, включают введение рифаксимины в суточной дозе от 20 до 3300 мг одновременно или перед введением NSAID и ингибитора секреции кислоты желудочного сока, где рифаксимин вводят в течение периода, соответствующего периоду времени лечения с использованием NSAID, а также в течение периода времени от 1 до 10 суток после окончания лечения с использованием

NSAID. В воплощении композиция содержит рифаксимин в гастрорезистентной композиции (например, EIR рифаксимины), NSAID представляет собой диклофенак, а ингибитор секреции кислоты желудочного сока представляет собой омепразол. В конкретном воплощении диклофенак может быть введен в суточной дозе от 5 до 200 мг; омепразол в суточной дозе от 5 до 100 мг; а рифаксимин в суточной дозе от 20 до 2000 мг в течение периода времени от одной недели до двух месяцев.

Одно из воплощений представляет собой применение композиции, содержащей рифаксимин или гастрорезистентный рифаксимин в твердой композиции, содержащей рифаксимин в количестве от 20 до 1200 мг и диклофенак в количестве от 5 до 75 мг в форме таблеток, капсул или микрогранул в саше.

Одно из воплощений представляет собой применение композиции, содержащей рифаксимин или гастрорезистентный рифаксимин в твердой композиции, содержащей рифаксимин в количестве от 20 до 1200 мг, диклофенак в количестве от 5 до 75 мг и омепразол в количестве от 5 до 25 мг в форме таблеток, капсул или микрогранул в саше. Еще одно воплощение представляет собой способ лечения ревматоидного артрита, спондилоартрита, остеоартрита, подагры или других состояний, при которых присутствуют боль и/или воспаление, таких как сердечно-сосудистое заболевание, который может включать в некоторых воплощениях введение 1 дозы 75 мг NSAID диклофенак дважды в сутки (каждые 12 ч); 1 дозы 20 мг омепразола один раз в сутки (т.е. 24 ч); и 2 доз 400 мг рифаксимины дважды в сутки (каждые 12 ч) в течение периода времени от одной недели до двух месяцев.

Альтернативно, дозы комбинаций лекарственных средств, которые, как утверждается, должны вводиться утром и вечером, могут быть введены дважды в сутки, с промежутком одна от другой примерно 12 ч.

Еще одно воплощение представляет собой применение композиции, содержащей рифаксимин и NSAID в уникальной композиции для лечения ревматоидного артрита, спондилоартрита, остеоартрита, подагры или другого состояния, при котором присутствуют боль, и/или воспаление, и/или сердечно-сосудистое заболевание. В некоторых из этих воплощений рифаксимин находится в гастрорезистентной композиции, такой как EIR рифаксимин.

В еще одном воплощении рифаксимин или гастрорезистентный рифаксимин вводят в дозе от 20 до 400 мг дважды в сутки (каждые 12 ч), или три раза в сутки (каждые 8 ч) с дозой 75 мг NSAID диклофенака дважды в сутки (каждые 12 ч), или три раза в сутки (каждые 8 ч), где рифаксимин и диклофенак могут быть введены в уникальной твердой форме или в отдельных формах вместе с количеством омепразола 20 мг один раз в сутки (т.е. 24 ч). Другие воплощения представляют собой применение композиции, содержащей рифаксимин или гастрорезистентный рифаксимин в сочетании с дозой аспиринов и ингибитора секреции кислоты желудочного сока, где рифаксимин вводят в течение всего времени введения аспиринов.

Еще одно воплощение представляет собой способ, включающий введение 1 дозы диклофенака от 5 до 75 мг, 1 дозы омепразола от 5 до 20 мг и 2 доз рифаксимины, и в частности гастрорезистентного рифаксимины, от 20 до 600 мг (например, 400 мг) утром, где рифаксимин и диклофенак могут быть введены вместе в одном саше, таблетке или капсулах или в отдельных формах; и 1 дозы диклофенака от 5 до 75 мг и 2 доз рифаксимины, и в частности гастрорезистентного рифаксимины, от 20 до 600 мг (например, 400 мг), где рифаксимин и диклофенак могут быть введены вместе в одном саше, таблетке, капсуле или в отдельных формах вечером в течение периода времени от одной недели до двух месяцев.

Конкретное воплощение включает введение 1 дозы 75 мг диклофенака, 1 дозы 20 мг омепразола и 2 доз 400 мг рифаксимины утром, где рифаксимин, омепразол и диклофенак вводят в одном саше, таблетке или капсуле; 1 дозы 75 мг диклофенака и 2 доз по 400 мг рифаксимины, где рифаксимин и диклофенак могут быть введены вместе в одном саше, таблетке, капсуле или в отдельных формах вечером, в течение периода времени от одной недели до двух месяцев.

В конкретном воплощении композиция, содержащая рифаксимин в грануле или гастрорезистентных гранулах, омепразол в гастрорезистентных гранулах и диклофенак в гранулах, где диклофенак может высвобождаться контролируемо, как, например, высвобождаться быстро.

Введение рифаксимины NSAID и PPI может быть осуществлено в сочетании с другими сопутствующими терапиями.

В еще одном воплощении фармацевтическая композиция, содержащая рифаксимин или гастрорезистентный рифаксимин в дозе от 20 до 600 мг, диклофенак от 5 до 75 мг и омепразол, может быть применена в отношении лечения патологий, при которых требуется продолжительное введение NSAID.

В одном из воплощений рифаксимин или гастрорезистентный рифаксимин может быть полезен в лечении энтеропатий, вызванных введением NSAID. Рифаксимин и гастрорезистентный рифаксимин предупреждают поражение, образование язв и уменьшает кровотечение, которое вызывает уменьшение уровня гемоглобина и анемию.

Эффективность введения рифаксимины или гастрорезистентного рифаксимины индивидам, принимающим NSAID, и, в частности, когда терапии с использованием NSAID сопутствует терапия с использованием PPI, продемонстрирована в преclinical исследовании на животных (примеры 16 и 17) и клиническом исследовании на людях (см. примеры 18 и 19).

В частности, результаты преклинического исследования на животных, представленные в примерах 16 и 17, демонстрируют эффективность рифаксими́на и гастрорезистентного рифаксими́на при энтеропатии, индуцированной введением NSAID.

Результаты, выраженные в нанограммах МРО на миллиграмм ткани кишечника, и уровни МРО у животных, которые получали полиморф α рифаксими́на, уменьшались в процентной доле на примерно 22% относительно животных, которые не получали рифаксими́на, а у животных, которым осуществляли введение гастрорезистентного рифаксими́на, МРО уменьшалось примерно на 50%.

Крысы, которых лечили только индометацином, демонстрировали 40% уровень смертности, тогда как у крыс, которые получали рифаксими́н или гастрорезистентный рифаксими́н, смертей не было выявлено.

Анализ гемоглобина осуществляли на образцах крови крыс, собранных к концу периода лечения (14 суток), и результаты демонстрируют, что крысы, которые получали только индометацин, демонстрировали уменьшение уровней гемоглобина примерно на 20%; крысы, которые получали рифаксими́н, демонстрировали уменьшение уровня гемоглобина на 12%, тогда как у крыс, которые получали гастрорезистентный рифаксими́н, уровни гемоглобина не изменялись относительно контроля.

Кроме того, на фиг. 2 и 3 продемонстрировано, что приводится микроскопическая оценка повреждений кишечника, когда рифаксими́н и гастрорезистентный рифаксими́н вводят с NSAID. В частности, гастрорезистентный рифаксими́н значительно уменьшал поражения 2 типа по сравнению с индометацином самим по себе.

В описании продемонстрировано, что лечение с использованием 25 мг/кг гастрорезистентного рифаксими́на, 50 мг/кг гастрорезистентного рифаксими́на или 50 мг/кг полиморфа альфа-рифаксими́н BID эффективно для уменьшения поражений в подвздошной кишке и в тощей кишке, в частности поражений 1 и 2 типа.

Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что рифаксими́н более эффективен при энтеропатии, вызванной введением NSAID, в частности, воплощение гастрорезистентного рифаксими́на (EIR рифаксими́на) более эффективно, чем не гастрорезистентного рифаксими́на в лечении или предупреждении вызванного NSAID поражения кишечника.

Эффективные дозы рифаксими́на, использованные в модели животного (16 мг/кг), в пересчете на человеческие эквивалентные дозы, меньше чем доза, использованная в клиническом исследовании (27 мг/кг), при демонстрации того, что похожие результаты могут быть получены у людей в свете гистологических результатов в подвздошной кишке и тощей кишке и уровней гемоглобина, и результатов МРО, в качестве меры повреждения и воспаления и/или сердечно-сосудистого заболевания.

Соответственно, вышеприведенные данные в отношении крыс демонстрируют эффективность рифаксими́на, в частности, в отношении тяжелых энтеропатий, которые в исследовании, описанном в примерах 16 и 17, ассоциированы с обнаружением поражений 3 типа у крыс, с обнаружением МРО в количестве равном или больше чем 20 нг на мг ткани у крыс и/или с обнаружением НВО в количестве равном или меньше чем 13,5 г/дл.

Эффективность рифаксими́на, и в частности гастрорезистентного рифаксими́на, показана в клиническом исследовании в примерах 19 и 20. В соответствии с представленной здесь процедурой в фазе 2b, двойное слепое исследование, случайным образом распределенные здоровые добровольцы получали 75 мг диклофенака SR BID с 20 мг омепразола один раз в сутки с 800 мг рифаксими́на BID или без него в течение 14 суток, и кишечник анализировали путем применения многоцентриковой видеокапсульной эндоскопии (VCE).

Данное исследование имеет длительность приблизительно 5 недель и состоит из периода скрининга, который включает скрининговый визит потенциальных субъектов для осуществления клинических исследований и лабораторные тесты с последующей базовой VCE в визит 2.

Окончательный визит осуществляли в течение 36 ч после последнего введения лекарственного средства, и он включал VCE, клинические оценки и лабораторный тест. Критерии первичных конечных точек эффективности представляли собой процентную долю субъектов, у которых развивается по меньшей мере одно нарушение слизистой оболочки к окончательному визиту, оцениваемое при помощи VCE и в соответствии с валидированной балльной системой от 0 до 4.

Вторичные конечные точки эффективности представляли собой изменение относительно базового значения к окончательному визиту количества поражений слизистой оболочки тонкой кишки и изменение относительно базового значения к окончательному визиту количества поражений слизистой оболочки в тонкой кишке с/без кровотечений (видимая кровь).

Рассматриваемые параметры безопасности представляли собой неблагоприятные события (АЕ), клинические лабораторные параметры, такие как гематология, клиническая химия и общий анализ мочи, и показатели жизнедеятельности. К концу 2-недельного лечения диклофенаком плюс омепразол доля субъектов, у которых развивалось по меньшей мере одно поражение слизистой оболочки тонкой кишки, удваивалась в группе плацебо, 13 субъектов соответствовали 43,3% по сравнению с 6 субъектами рифаксими́новой группы, соответствующими 20%. В частности, доля субъектов, у которых развиваются поражения, по сравнению с субъектами, у которых не развиваются поражения, была гораздо меньше в

рифаксиминовой группе 20% по сравнению с 80%, чем в группе плацебо 43,3% по сравнению с 56,7%, уверенно указывая на защитное действие рифаксимины в отношении поражения слизистой оболочки, вызванного диклофенаком в течение 14-суточного лечения.

Изменение относительно базового значения в общем количестве поражений было выше в группе плацебо, чем в рифаксиминовой группе. Все поражения слизистой оболочки, обнаруженные при окончательной оценке, представляли собой поражения без кровотечения. Не обнаружены никакие поражения с кровотечением (табл. 30). Результаты статистического анализа путем отрицательной биномиальной регрессии ясно указывали на защитный эффект рифаксимины в отношении средних изменений относительно базового значения в общем количестве поражений и поражений без кровотечения. Эффект был статистически значимым в отношении общего количества поражений и поражений без кровотечения, соответственно.

К концу 2-недельного лечения к окончательному визиту значительные эрозии/язвы (категория 4) были обнаружены у субъектов только в группе плацебо, соответствуя величине больше 20%. Никаких значительных эрозий/поражений не было обнаружено в группе, получающей гастрорезистентный рифаксимин.

В группе плацебо эрозии могут быть отнесены к категории язв.

В клиническом исследовании ясно обнаружен защитный эффект рифаксимины в отношении индуцированных диклофенаком поражений слизистой оболочки. Первичные результаты эффективности продемонстрировали, что у меньшего количества субъектов в рифаксиминовой группе, чем в группе плацебо, развивалось по меньшей мере одно поражение слизистой оболочки в тонкой кишке во время исследования. Результаты вторичного анализа изменений относительно базового значения, с другой стороны, ясно демонстрировали статистически значимое различие в общем количестве поражений и поражений без кровотечения, таким образом, подтверждая защитное действие рифаксимины в отношении индуцированного диклофенаком повреждения желудочно-кишечного тракта.

В частности, в некоторых воплощениях применение рифаксимины или гастрорезистентного рифаксимины полезно для лечения энтеропатии, отягощенной сопутствующей терапией PPI с NSAID.

Когда рифаксимин или гастрорезистентный рифаксимин вводят в сопутствующей терапии с NSAID и/или NSAID плюс PPI, относительно плацебо без рифаксимины поражения кишечника, такие как кровотечение, анемия, уменьшались. Введение рифаксимины в сопутствующей NSAID терапии уменьшало воспалительный статус. Воспаление также уменьшалось, когда PPI вводили одновременно с NSAID (см. примеры 16-19).

В одном из воплощений композиции по настоящему изобретению полезны для предупреждения нарушений слизистой оболочки у индивидов при хроническом введении NSAID. Композиции по настоящему изобретению полезны для лечения нарушений слизистой оболочки у субъектов с хроническим введением NSAID. В одном из воплощений повреждения слизистой оболочки представляют собой пятно петехии. В еще одном воплощении эрозии составляют от 1 до 4. В еще одном воплощении эрозии превышают 4.

Еще одно воплощение представляет собой способ, включающий введение 1 таблетки 75 мг диклофенака, 1 капсулы 20 мг омепразола и 2 таблеток по 400 мг гастрорезистентного рифаксимины по утрам и 1 таблетки 75 мг диклофенака и 2 таблеток по 400 мг гастрорезистентного рифаксимины вечером.

Еще одно воплощение представляет собой способ лечения сердечно-сосудистого заболевания, включающий введение 1 дозы аспирина; 1 дозы ингибитора секреции кислоты желудочного сока и рифаксимины, который в некоторых воплощениях может включать EIR рифаксимин, в течение всей жизни индивида. В некоторых воплощениях доза аспирина может находиться в диапазоне 30-325 мг/сутки.

В некоторых воплощениях один или более чем один из рифаксимины (который может представлять собой в некоторых воплощениях EIR рифаксимин), NSAID и PPI вводят циклически. Циклическая терапия включает применение первой терапии в течение периода времени, а затем применение второй терапии в течение периода времени, возможно, с последующим применением третьей терапии в течение периода времени и повторение этого последовательного введения, т.е. цикла для уменьшения артрита.

Описание относится к фармацевтическим композициям, содержащим антибиотик, NSAID и PPI с фармацевтически приемлемым наполнителем. В частности, композиция, содержащая антибиотик, NSAID и PPI, может быть приготовлена в термически запаянных пакетах (примеры 8 и 11), таблетках (примеры 9, 13 и 14) и капсулах (примеры 10 и 15).

Описание относится к фармацевтическим композициям, содержащим антибиотик, NSAID с фармацевтически приемлемым наполнителем. Например, гастрорезистентные таблетки могут быть приготовлены из композиции, содержащей NSAID и антибиотик (см. пример 14, где описаны рифаксимин и натриевая соль диклофенака). Описание также относится к фармацевтическим композициям, содержащим агонист PXR, NSAID и PPI с фармацевтически приемлемым наполнителем.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция может содержать по меньшей мере один антибиотик и/или агонист PXR и возможно по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты

желудочного сока в фармацевтически эффективном количестве для лечения и/или предупреждения вызванной NSAID энтеропатии в соответствии с описанными здесь способами. В некоторых воплощениях энтеропатия представляет собой состояние кишечного тракта. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция изготовлена для перорального введения.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически эффективное количество 1) по меньшей мере одного NSAID и 2) по меньшей мере одного антибиотика и/или агониста PXR для лечения и/или предупреждения у индивида состояния, при котором присутствуют боль и/или воспаление, при лечении и/или предупреждении энтеропатии у индивида. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция изготовлена для перорального введения.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически эффективное количество по меньшей мере одного NSAID, по меньшей мере одного антибиотика и/или агониста PXR и возможно по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока в эффективном количестве для лечения и/или предупреждения состояния, при котором присутствуют боль и/или воспаление, при лечении и/или предупреждении энтеропатии, и в частности тяжелой энтеропатии, у индивида. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция изготовлена для перорального введения.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически эффективное количество по меньшей мере одного из 1) по меньшей мере одного NSAID и 2) возможно по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока в эффективном количестве для лечения и/или предупреждения состояния, при котором присутствуют боль и/или воспаление, при лечении и/или предупреждении энтеропатии, и в частности тяжелой энтеропатии, у индивида. В некоторых воплощениях рифаксимин находится в гастрорезистентной форме.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически эффективное количество EIR рифаксимины и фармацевтически эффективное количество по меньшей мере одного из 1) по меньшей мере одного NSAID и 2) возможно по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока в форме гранул или микрогранул для водных суспензий или многослойных твердых композиций в эффективном количестве для лечения и/или предупреждения состояния, при котором присутствуют боль и/или воспаление. Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемый" включает группировки или соединения, которые в объеме правильного медицинского заключения подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и т.п. и сопоставимы с рациональным соотношением польза/риск.

Фармацевтические препараты могут быть представлены в формах, подходящих для каждого пути введения. Например, эти препараты вводят в форме таблеток или капсул, путем инъекции, ингаляции, лосьона для глаз, глазных капель, мази, суппозитория и дополнительных форм, идентифицируемых специалистом в данной области техники, введение путем инъекции, инфузии или ингаляции; местное при помощи лосьона или мази; и ректальное при помощи суппозитория. Инъекция может представлять собой инъекцию болуса или может представлять собой непрерывную инфузию. В зависимости от пути введения специфический в отношении GI антибиотик может быть покрыт оболочкой или располагаться в выбранном веществе для его защиты от естественных состояний, которые могут пагубно повлиять на его способность выполнять свою соответствующую назначению функцию. Специфический в отношении GI антибиотик может быть введен сам по себе или в сочетании с любым другим агентом или агентами, описанными выше, или с фармацевтически приемлемым носителем, или с и тем и другим. Специфический в отношении GI антибиотик может быть введен до введения другого агента, одновременно с агентом или после введения агента. Кроме того, специфический в отношении GI антибиотик также может быть введен в виде пролекарства, которое превращается в его активный метаболит или более активный метаболит *in vivo*.

В некоторых воплощениях описаны фармацевтические композиции, содержащие один или более чем один антибиотик и одно или более чем одно NSAID. Композиции могут дополнительно содержать один или более чем один ингибитор секреции кислоты желудочного сока.

В некоторых воплощениях описаны фармацевтические композиции, содержащие один или более чем один агонист PXR и одно или более чем одно NSAID. Композиции могут дополнительно содержать один или более чем один ингибитор секреции кислоты желудочного сока.

Композиции могут быть представлены в виде одной фармацевтического препарата или в виде лекарственной формы, также называемой здесь многодозовой композицией. Эти композиции готовят таким образом, чтобы избежать ситуации, в которой активные ингредиенты взаимодействуют друг с другом, позволяя тем самым избежать разрушения.

Композиции по настоящему изобретению могут представлять собой пероральную композицию, и, в частности, пероральные композиции, высвобождающие активный ингредиент в кишечнике, также включены в объем описания настоящего изобретения. В одном из воплощений активный ингредиент в соответствии с описанием готовят в виде многослойных таблеток, шипучих таблеток, порошка, пилюль, гранул, твердых и мягких желатиновых капсул, содержащих множество гранул, капсул в капсуле (в

которой рифаксимин, NSAID и PPI разделены физически). Жидкие лекарственные формы, такие как растворы, эмульсии, пены и суспензии, также подходят для применения в раскрытых в настоящем описании изобретения композициях, способах и системах.

В соответствии с одним из воплощений настоящего изобретения твердая лекарственная форма содержит рифаксимин в дозе от 20 до 1200 мг и одно или более чем одно NSAID.

В одном из воплощений настоящего изобретения твердая лекарственная форма содержит рифаксимин в дозе от 20 до 1200 мг, одно или более чем одно NSAID и PPI. В воплощении рифаксимин представляет собой гастрорезистентный рифаксимин. В воплощении настоящего изобретения твердая лекарственная форма содержит рифаксимин в дозе от 20 до 1200 мг, и NSAID выбрано из группы, состоящей из диклофенака, напроксена, ибупрофена и аспирина. В некоторых воплощениях NSAID представляет собой диклофенак.

В некоторых воплощениях твердая лекарственная форма содержит рифаксимин в дозе от 20 до 1200 мг, NSAID и PPI, выбранный из группы, состоящей из омепразола, пантопразола, лансопразола и эзомепразола. В некоторых воплощениях PPI представляет собой омепразол.

В некоторых воплощениях твердая композиция содержит 400 мг рифаксими́на, 75 мг диклофенака. В некоторых воплощениях твердая композиция содержит 400 мг рифаксими́на, 75 мг диклофенака и 20 мг омепразола.

В некоторых воплощениях твердая композиция находится в термически запаянных пакетах.

В нескольких воплощениях твердая композиция может содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как разрыхлители, например, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия (кармеллоза натрия), поперечно сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия (кроскармеллоза натрия), поливинилпирролидон (повидон), поперечно сшитый поливинилполипирролидон (кросповидон), крахмал, прежелатинизированный крахмал и диоксид кремния; смазывающие вещества, например, такие как стеарат магния или кальция, стеарилфумарат натрия, растительные гидрогенизированные масла, минеральные масла, полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, глицериды, бензоат натрия, тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; разбавители, например, такие как целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, фосфат кальция, крахмал, каолин, дигидрат сульфата кальция, карбонат кальция, лактоза, сахароза, глюкоза, сорбит и маннит; связывающие вещества, такие как целлюлоза, производные целлюлозы, крахмалы, картофельный крахмал, кукурузный крахмал, смолы, синтетическая смола, карбоксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлоза натрия, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, желатин, полипропиленгликоль, альгиновая кислота, соли альгинаты, сахара; скользящие вещества, такие как коллоидный диоксид кремния, тальк; флюидизирующее вещество, например, такое как диоксид кремния или высокодисперсный диоксид кремния. Красители, замутняющие агенты, корригенты, антиоксиданты и подсластители также возможно могут быть добавлены к композициям.

Суспензии, в дополнение к активным соединениям (например, по меньшей мере одному антибиотику, по меньшей мере одному агонисту PXR, по меньшей мере одному NSAID, по меньшей мере одному PPI или любой их комбинации), могут содержать суспендирующие агенты, например этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксиды алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант или смеси этих веществ и т.п.

Воплощения изобретения представляют собой способы получения композиции, содержащей рифаксимин или гастрорезистентный рифаксимин, NSAID и возможно агент, ингибирующий секрецию кислоты желудочного сока.

Еще одно воплощение представляет собой способ получения композиции, содержащей эффективную дозу рифаксими́на или гастрорезистентного рифаксими́на, эффективную дозу NSAID, в частности диклофенака, в форме таблеток или термически запаянных пакетов.

Еще одно воплощение представляет собой способ получения композиции, содержащей эффективную дозу рифаксими́на или гастрорезистентного рифаксими́на, эффективную дозу NSAID, в частности диклофенака, и агента, ингибирующего секрецию желудочного сока, в частности омепразола, в форме термически запаянных пакетов, где агент находится в грануле или микрогрануле или гастрорезистентных грануле или микрогрануле.

Рифаксимин, диклофенак и омепразол могут быть приготовлены в микрогранулах, гранулах и/или гастрорезистентных гранулах или микрогранулах, где активный ингредиент представлен вместе с фармацевтической приемлемыми эксципиентами. Гастрорезистентные микрогранулы рифаксими́на могут быть приготовлены в соответствии с патентом США № 8568782.

Омепразол может быть приготовлен в гастрорезистентных гранулах, где активный ингредиент наносится на ядро из инертного эксципиента и затем покрывается гастрорезистентным веществом. Гастрорезистентные гранулы омепразола могут содержать омепразол в количестве от 1 до 20%

(мас./мас.) вместе с разбавителем, связывающим веществом, скользящим веществом и флюидизирующим веществом, но не ограничиваясь ими.

Диклофенак может быть приготовлен в гранулах с быстрым высвобождением, содержащих диклофенак вместе с эксципиентами, где количество гранул диклофенака составляет от 50 до 90% (мас./мас.).

В одном из воплощений композиция находится в форме термически запаянных пакетов, содержащих гастрорезистентные микрогранулы рифаксимины, где рифаксимин находится в количестве от 20 до 800 мг, в сочетании с гранулами диклофенака с быстрым высвобождением, где диклофенак находится в количестве от 5 до 75 мг, и возможно гастрорезистентными гранулами омепразола, где омепразол находится в количестве от 5 до 20 мг, вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

В одном из воплощений композиция представлена в форме термически запаянных пакетов, содержащих гастрорезистентные микрогранулы рифаксимины, где рифаксимин находится в количестве от 10 до 30%, в сочетании с гранулами диклофенака с быстрым высвобождением в количестве от 54 до 60% (мас./мас.) и возможно гастрорезистентными гранулами омепразола в количестве от 5 до 12% (мас./мас.) вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

В еще одном воплощении композиция представлена в форме термически запаянных пакетов, где рифаксимин в количестве от 20 до 1200 мг представлен в форме гастрорезистентных микрогранул в сочетании с диклофенаком в количестве от 5 до 75 мг и возможно гастрорезистентными гранулами омепразола, где омепразол представлен в количестве от 5 до 20 мг, вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

В еще одном воплощении композиция представлена в форме термически запаянных пакетов, где рифаксимин представлен в форме гастрорезистентных гранул в количестве от 20 до 800 мг в сочетании с порошком диклофенака в количестве от 5 до 75 мг и возможно гастрорезистентными гранулами омепразола от 5 до 20 мг вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

В одном из воплощений композиция представлена в форме таблеток, где гранулы рифаксимины в количестве от 50 до 60% (мас./мас.) представлены в сочетании с порошком диклофенака в количестве от 2,5 до 5% (мас./мас.) и возможно порошком омепразола в количестве от 0,1 до 2% (мас./мас.) вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, где получающиеся в результате таблетки покрыты гастрорезистентным веществом.

В одном из воплощений композиция представлена в форме таблеток, где гранулы рифаксимины в количестве от 50 до 60% (мас./мас.) представлены в сочетании с порошком диклофенака в количестве от 2,5 до 5% (мас./мас.) и возможно порошком омепразола в количестве от 0,1 до 2% (мас./мас.) вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, включающими разрыхлитель в количестве от 3 до 6%, смазывающее вещество в количестве от 0,5 до 1,5% (мас./мас.), связывающее вещество в количестве от 1,5 до 3% (мас./мас.) и разбавитель в количестве от 45 до 60% (мас./мас.), где получающиеся в результате таблетки покрыты гастрорезистентным веществом в количестве от 5 до 7% (мас./мас.).

В некоторых воплощениях таблетки могут быть образованы ядром диклофенака со слоем рифаксимины, и получающиеся в результате таблетки могут быть покрыты гастрорезистентным слоем.

В некоторых воплощениях таблетка может быть образована слоем диклофенака и слоем рифаксимины. В одном из воплощений композиция представлена в форме капсул, где порошок рифаксимины в количестве от 50 до 65% (мас./мас.) находится в сочетании с порошком диклофенака в количестве от 6 до 12% (мас./мас.) и возможно гастрорезистентными гранулами омепразола в количестве от 15 до 25% (мас./мас.) вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, относительно массы гранул.

В еще одном воплощении композиция представлена в форме капсул, где гастрорезистентные микрогранулы рифаксимины в количестве от 60 до 75% (мас./мас.) находятся в сочетании с порошком диклофенака в количестве от 6 до 12% (мас./мас.) и возможно гастрорезистентными гранулами омепразола в количестве от 15 до 25% (мас./мас.) вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

В одном из воплощений гастрорезистентные микрогранулы рифаксимины изготавливают, как описано в примере 2. Оболочка микрогранул содержит полимерные вещества, которые предпочтительно не растворимы при величинах pH примерно от 1,5 до 4,0 и которые растворимы при величинах pH от 5,0 до 7,5. Как правило, гастрорезистентная оболочка изготовлена из любого вещества, который не растворим в диапазоне pH от 1,5 до 4,0 и который растворим при более высоких величинах pH, предпочтительно при величинах pH от 5,0 до 7,5. Примеры конкретных полимеров, которые подходят для применения в описанных здесь способах, системах и композициях, выбраны из сополимеров акриловой кислоты, таких как сополимер метакриловой кислоты-этилакрилата 1:1 и сополимер метакриловой кислоты-метилметакрилата 1:2, фталат поливинилацетата, фталат гидроксипропил-метилцеллюлозы, фталат ацетата целлюлозы, имеющиеся в продаже, например, под товарными знаками Kollicoat®, Eudragit®, Aquateric®, Aqoat®.

Количество гастрорезистентного вещества, использованного для приготовления микрогранул для применения в описанных здесь способах и системах и соответствующих композициях, составляет примерно от 10 до 60% (мас./мас.), предпочтительно от 20 до 40% (мас./мас.), относительно общей массы гастрорезистентной гранулы. Гастрорезистентная оболочка, которую наносят на действующее начало в микрогрануле, может возможно также содержать пластификаторы, разбавители, антиадгезивные вещества, препятствующие агломерации вещества, скользящие вещества, пеногасители, красители и антиоксиданты.

Компоненты, используемые для покрытия микрогранул, могут быть солюбилизированы с использованием органических растворителей или содержаться в водной суспензии. Растворы или суспензии покрывающего вещества наносят путем распыления на порошки или гранулы или микрогранулы, которые движутся внутрь аппарата для нанесения покрытия или в воздушной суспензии в аппаратах с псевдооживленным слоем во время процесса нанесения.

Не ограничивающие объем изобретения примеры органических растворителей, которые могут быть использованы для солюбилизации покрывающего вещества, представляют собой метилхлорид, муравьиную кислоту, изопропиловый спирт, триэтилацетат и этиловый спирт.

В качестве альтернативы, гастрорезистентное полимерное вещество может быть нанесено в водных суспензиях, что представляет собой предпочтительный способ, поскольку для него не требуется применение растворителей с соблюдением соответствующих токсикологических соображений и соображений безопасности.

Гастрорезистентные микрогранулы также могут быть приготовлены при помощи других способов, известных в области фармацевтики. Такие способы могут включать, например, гранулирование действующего начала рифаксими́на вместе с разбавителями, скользящими веществами и лигандами, и путем расположения высушенных и просеянных микрогранул для последовательного способа нанесения гастрорезистентной оболочки.

Еще одна система, которая может быть использована для приготовления микрогранул, включает нанесение рифаксими́на при помощи соединений-лигандов, выбранных из группы, состоящей из целлюлозы, производных целлюлозы, крахмалов, картофельного крахмала, кукурузного крахмала, смол, синтетической смолы, поливинилпирролидона, карбоксиметилцеллюлозы натрия, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, полиэтиленгликоля, желатина, полипропиленгликоля, альгиновой кислоты, солей альгинатов, сахаров и их комбинаций, на гранулы микрокристаллической целлюлозы, имеющие диаметр примерно от 100 до 200 мкм, при этом получающиеся в результате микрогранулы подвергают последовательному способу нанесения гастрорезистентной пленочной оболочки.

Гастрорезистентная гранула оме́празола содержит оме́празол в количестве от 5 до 20% (мас./мас.), флюидизирующее вещество в количестве от 0,01 до 1% (мас./мас.), скользящее вещество в количестве от 1 до 10% (мас./мас.), связывающее вещество в количестве 0,5%-5% (мас./мас.) на инертном ядре в количестве от 64 до 97,5% (мас./мас.) относительно массы гранулы. Гранулу оме́празола покрывают гастрорезистентной оболочкой в количестве от 20 до 50% относительно массы гранулы. В конкретном воплощении связывающее вещество представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу, флюидизирующее вещество представляет собой высокодисперсный диоксид кремния, скользящее вещество представляет собой тальк, инертное ядро представляет собой микрокристаллические ядра. Гастрорезистентный полимер, подходящий для приготовления гранулы оме́празола, выбран из сополимеров акриловой кислоты, таких как сополимер метакриловой кислоты-этилакрилата 1:1 и сополимер метакриловой кислоты-метилметакрилата 1:2, фталат поливинилацетата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата ацетата целлюлозы, имеющееся в продаже, например, под товарными знаками Kollicoat[®], Eudragit[®], Aquateric[®], Aqoat[®], и природных полимеров.

NSAID, такое как диклофенак, может быть представлено в форме гранулы или гранулы с быстрым высвобождением. Гранула диклофенака с быстрым высвобождением может содержать 25 или 75 мг диклофенака, соответствующего процентному количеству от 1 до 5% (мас./мас.), разрыхлители в количестве от 0,5 до 5% (мас./мас.) и разбавители в количестве от 90 до 98,5% (мас./мас.), относительно массы гранулы. Гранулы диклофенака могут содержать диклофенак в количестве от 10 до 80% (мас./мас.), разбавители в количестве от 10 до 70% (мас./мас.), разрыхлители от 1 до 10% (мас./мас.), относительно общей массы гранулы. Фармацевтическая композиция, содержащая рифаксимин в гастрорезистентной грануле, гранулу диклофенака или гранулы диклофенака с быстрым высвобождением, и возможно гастрорезистентные гранулы оме́празола, может быть представлена в форме термически запаянных пакетов с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

В конкретном воплощении термически запаянные пакеты содержат гастрорезистентный рифаксимин (EIR рифаксимин), где рифаксимин представлен в количестве 400 мг, и диклофенак в гранулах с быстрым высвобождением представлен в количестве 75 мг. Термически запаянные пакеты также могут содержать подсластители, корригенты, консерванты и антиоксидант. Термически запаянные пакеты могут быть суспендированы в воде.

Твердая композиция может быть представлена в форме таблеток, где указанная таблетка может быть представлена в форме многослойных таблеток и может содержать гранулы рифаксими́на или гастрорезистентные гранулы рифаксими́на, гранулы диклофенака или гранулы диклофенака с быстрым высвобождением, возможно омепразол в гастрорезистентных гранулах и фармацевтически эксципиенты, и указанные таблетки могут быть покрыты пленочной оболочкой или гастрорезистентной оболочкой. В конкретном воплощении таблетки могут содержать рифаксимин в количестве от 20 до 600 мг и диклофенак от 5 до 75 мг.

Твердая композиция может быть представлена в форме желатиновых капсул, содержащих рифаксимин, гранулы диклофенака или гранулы диклофенака с быстрым высвобождением и фармацевтически приемлемые эксципиенты. Указанная капсула может содержать рифаксимин в количестве от 20 до 600 мг и диклофенак от 5 до 75 мг.

В соответствии с еще одним воплощением способы приготовления гастрорезистентных гранул омепразола включают стадию, при которой водный раствор связывающего вещества в количестве от 5 до 25% (мас./мас.) добавляют к водной суспензии, содержащей омепразол в количестве от 10 до 40% (мас./мас.), связывающее вещество в количестве от 2 до 50% (мас./мас.) и скользящее вещество в количестве от 5 до 20% (мас./мас.). Получающуюся в результате смесь распыляют на инертное ядро при скорости потока воздуха 10-60 м³/ч в псевдоожиженном слое при температуре от 30 до 80°C. Высушенные гранулы омепразола затем покрывают водной суспензией НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза) в количестве от 10 до 30% (мас./мас.) в аппарате с псевдоожиженным слоем при скорости потока от 30 до 70 м³/ч при температуре от 50 до 80°C. Высушенные гранулы затем покрывают гастрорезистентным полимером в том же самом аппарате, и гастрорезистентные гранулы сушат. Выход способа превышает 85%.

В соответствии с еще одним воплощением описан способ приготовления гранул диклофенака с быстрым высвобождением, где водный раствор, содержащий диклофенак от 10 до 50% (мас./об.), разрыхлители от 5 до 10% (мас./об.) и разбавители от 40 до 85% (мас./об.), распыляют в аппарате с псевдоожиженным слоем, и гранулы сушат до постоянной массы.

В соответствии с еще одним воплощением описан способ приготовления гранул диклофенака, где порошок диклофенака от 10 до 80% (мас./мас.), разбавители в количестве от 10 до 70%, разрыхлители от 5 до 10% (мас./мас.) смешивают и смесь гранулируют. Гранулы сушат и просеивают через сито примерно 1-1,5 мм.

В соответствии с еще одним воплощением описан способ изготовления термически запаянных пакетов, где гранулы диклофенака или гранулы диклофенака с быстрым высвобождением, содержащие цельное количество от 5 до 75 мг, смешивают с гранулами рифаксими́на или гранулами гастрорезистентного рифаксими́на, где рифаксимин составляет от 20 до 600 мг, и эксципиентами, такими как разбавители, смазывающее вещество и возможно подсластитель, корригент, консерванты. Омепразол в гастрорезистентной грануле может быть добавлен к смеси, и масса разбавителей уменьшена пропорционально количеству омепразола. В соответствии с еще одним воплощением описан способ приготовления таблетки, содержащей гранулы рифаксими́на или гастрорезистентные гранулы рифаксими́на, гранулы диклофенака или гранулы диклофенака с быстрым высвобождением, возможно омепразол в гастрорезистентной грануле и фармацевтические эксципиенты, где компонент смешивают в V-образном смесителе в течение периода времени от 10 до 30 мин, и смесь прессуют в таблетующей машине. Таблетки могут быть покрыты пленочной оболочкой или гастрорезистентной пленочной оболочкой, и получающуюся в результате таблетку сушат до постоянной массы.

В соответствии с еще одним воплощением описан способ приготовления желатиновых капсул, где смешивают гранулы рифаксими́на и диклофенак с эксципиентами, и смесь вводят в предварительно заполненную желатиновую капсулу. Возможно, омепразол может быть добавлен к смеси, а количество разбавителей пропорционально уменьшено.

Активные ингредиенты в соответствии с описанием настоящего изобретения также могут быть приготовлены в отдельных лекарственных формах, которые предложены в виде системы, которая может быть представлена в форме набора, содержащего любые из активных ингредиентов и любые из описанных здесь композиций.

В некоторых воплощениях система содержит антибиотик и ингибитор секреции кислоты желудочного сока для одновременного, комбинированного или последовательного применения в соответствующем описанном здесь способе для лечения и/или предупреждения вызванной NSAID энтеропатии у индивида при введении NSAID. В некоторых воплощениях энтеропатия представляет собой состояние кишечного тракта. В некоторых воплощениях длительность введения NSAID составляет по меньшей мере одну неделю, по меньшей мере 10 суток или по меньшей мере две недели. В некоторых воплощениях описанная здесь система содержит по меньшей мере один антибиотик и по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты желудочного сока в дозах, обеспечивающих при своевременном введении индивиду, предупреждение вызванного NSAID повреждения желудочно-кишечного тракта или энтеропатии у индивида.

В некоторых воплощениях система содержит NSAID, по меньшей мере один антибиотик и возможно по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты желудочного сока для одновременного, комбинированного или последовательного применения в соответствующем описанном здесь способе для лечения и/или предупреждения состояния у индивида, при котором присутствуют боль и/или воспаление. В некоторых воплощениях введение эффективного количества по меньшей мере одного NSAID может быть осуществлено в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере десяти суток или по меньшей мере двух недель. В частности, введение NSAID может быть осуществлено в течение по меньшей мере двух недель. В некоторых воплощениях описанные здесь системы содержат NSAID и по меньшей мере один антибиотик и ингибитор секреции кислоты желудочного сока в дозах, обеспечивающих при своевременном введении лечение и/или предупреждение ревматического состояния и/или другого болезненного и/или воспалительного состояния у индивида.

В конкретном воплощении наборы могут содержать разовые или множественные дозы одного или более чем одного активного ингредиента, каждая из которых упакована или приготовлена индивидуально, или разовые или множественные дозы двух или более чем двух активных ингредиентов, упакованные или приготовленные в комбинации. Таким образом, один или более чем один активный ингредиент может быть представлен в первом контейнере, и набор может возможно содержать один или более чем один активный ингредиент во втором контейнере. Контейнер или контейнеры помещены в упаковку, и упаковка может возможно содержать инструкции по введению или дозе в форме этикетки на упаковке или в форме вкладыша, включенного в упаковку набора.

В некоторых воплощениях набор по настоящему изобретению содержит в качестве активных ингредиентов терапевтически эффективные количества 1) рифаксимины, 2) по меньшей мере одного NSAID.

В некоторых воплощениях набор по настоящему изобретению содержит в качестве активных ингредиентов терапевтически эффективные количества 1) рифаксимины, 2) по меньшей мере одного NSAID.

В некоторых воплощениях набор по настоящему изобретению содержит в качестве активных ингредиентов терапевтически эффективные количества 1) агониста PXR, 2) по меньшей мере одного NSAID; и 3) по меньшей мере одного PPI.

В примере воплощения набора по настоящему изобретению антибиотик, по меньшей мере одно NSAID и PPI предложены в виде отдельных, независимых лекарственных форм, таких как по меньшей мере три лекарственных формы, но не ограничиваясь ими. Альтернативно, рифаксимин, NSAID и PPI комбинированы в стандартной лекарственной форме для однократного введения. Альтернативно, гастрорезистентный рифаксимин (и в частности EIR рифаксимин), NSAID и PPI комбинированы в стандартной лекарственной форме для однократного введения.

Твердые лекарственные формы выбраны из группы, состоящей из капсул, таблеток, многослойных таблеток, порошков, гранул и саше.

В некоторых воплощениях антибиотик и NSAID комбинированы в стандартной лекарственной форме для однократного введения, и по меньшей мере один PPI предложен в виде отдельной независимой лекарственной формы. Набор может содержать контейнер или упаковку, содержащую фармацевтические композиции, а также может содержать разделенные контейнеры, такие как разделенный флакон или разделенный пакет из фольги.

Контейнер может представлять собой, например, бумажную или картонную коробку, стеклянный или пластиковый флакон или сосуд, контейнер с возможностью повторного закрытия (например, для хранения "пополняемого запаса" таблеток, чтобы помещать их в другой контейнер) или блистерную упаковку с отдельными дозами для выдавливания из упаковки в соответствии с терапевтической схемой приема. Возможно, что больше чем один контейнер могут быть использованы вместе в одной упаковке для обеспечения лекарственной формы для однократного введения. Например, таблетки могут содержаться во флаконе, который в свою очередь содержится в коробке.

Пример набора представляет собой так называемую блистерную упаковку. Блистерные упаковки хорошо известны в промышленности в сфере упаковки и широко используются для упаковки фармацевтических стандартных лекарственных форм (таблеток, капсул и т.п.). Блистерные упаковки, как правило, состоят из листа относительно жесткого вещества, покрытого фольгой из предпочтительно прозрачного пластичного вещества. Во время процесса упаковывания в пластиковую фольгу образуются углубления. Углубления имеют размер и форму отдельных упаковываемых таблеток или капсул или могут иметь размер и форму, для того, чтобы вмещать множество упаковываемых таблеток и/или капсул. Затем таблетки или капсулы помещают в соответствующие углубления, и листом относительно жесткого вещества покрывают пластиковую фольгу со стороны, противоположной направлению, в котором образуются углубления. В результате таблетки или капсулы отдельно закупорены или коллективно закупорены в зависимости от того, что желательно, в углублениях между пластиковой фольгой и листом. Предпочтительно, прочность листа является такой, что таблетки или капсулы могут быть удалены из блистерной упаковки вручную путем приложения давления на углубления, вследствие чего образуются

отверстия в листе напротив углубления. Затем таблетка или капсула может быть извлечена через указанное отверстие.

В некоторых воплощениях может быть включена печатная памятка, содержащая информацию и/или инструкции для лечащего врача, фармацевта или субъекта в отношении того, когда следует принимать лекарственное средство. "Суточная доза" может представлять собой одну таблетку или капсулу или несколько таблеток или капсул, которые следует принимать в заданные сутки.

Набор может принимать форму дозатора, разработанного для дозирования суточных доз по одной в момент времени для намеченного их применения. Дозатор может быть оборудован памяткой, таким образом, чтобы дополнительно облегчить соблюдением пациентом схемы лечения. Пример такой памятки представляет собой механический счетчик, который указывает на количество суточных доз, которые были дозированы. Еще один пример такой памятки представляет собой памятку на основе микрочипа с батареей, соединенного с жидкокристаллическим дисплеем или акустическим напоминающим сигналом, который, например, считывает дату того, когда принимали последнюю суточную дозу, и/или напоминает, когда следует принимать следующую дозу.

Набор по настоящему изобретению может быть использован в описанных здесь способах в лечении, например, артрита.

Ожидают, что в некоторых воплощениях описанные здесь способы и системы и соответствующие композиции модулируют и/или уменьшают интенсивность состояний, которые лечат.

Термины "уменьшать интенсивность", "уменьшение интенсивности", "улучшение" и т.п. относятся, например, к обнаруживаемому улучшению или обнаруживаемому изменению, согласующемуся с улучшением, которое возникает у субъекта или у по меньшей мере меньшего числа субъектов, например у по меньшей мере примерно 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 98, 100% или в диапазоне между любыми двумя из этих значений. Такое улучшение или изменение может быть обнаружено у субъектов, которых лечат, при сравнении с субъектами, которых не лечат рифаксимном, где у субъектов, которых не лечат, имеется то же самое или похожее заболевание, состояние, симптом и т.п., или у них развивается то же самое или похожее заболевание, состояние, симптом и т.п. Уменьшение интенсивности заболевания, состояния, симптома или параметра исследования может быть определено субъективно или объективно, например самостоятельной оценкой индивидом, оценкой клинициста или путем проведения подходящего анализа или измерения, включающего, например, оценку качества жизни, замедленный прогресс состояния, уменьшенную тяжесть состояния, или подходящего анализа уровня или активности биомолекулы, клетки или путем обнаружения эпизодов BD (заболевания кишечника) у субъекта. Уменьшение интенсивности может быть временным, продолжительным или постоянным, или оно может варьировать в соответствующие моменты времени во время или после введения субъекту специфического для GI антибиотика, или используется в исследовании или другом описанном здесь способе или в цитированной ссылке, например, в пределах описанных ниже временных рамок или примерно через 1 час после введения или применения специфического для GI антибиотика до примерно 7 суток, 2 недель, 28 суток или 1, 3, 6, 9 месяцев или больше после получения индивидом такого лечения.

Термин "модулирование", например, симптома, уровня или биологической активности молекулы и т.п. обозначает, например, то, что симптом или активность и т.п. обнаружимо увеличивается или уменьшается. Такое увеличение или уменьшение может быть обнаружено у субъектов, которых лечат, при сравнении с субъектами, которых не лечат специфическим для GI антибиотиком, где у субъектов, которых не лечат, имеется то же самое или похожее заболевание, состояние, симптом и т.п., или у них развивается то же самое или похожее заболевание, состояние, симптом и т.п. Такие увеличения или уменьшения могут составлять по меньшей мере примерно 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% или больше или находятся в пределах диапазона между любыми двумя из этих значений. Модулирование может быть определено субъективно или объективно, например, самостоятельной оценкой индивидом, оценкой клинициста или путем проведения подходящего анализа или измерения, включающего, например, оценки качества жизни, или подходящих анализов уровня или активности молекул у субъекта. Модулирование может быть временным, продолжительным или постоянным, или оно может варьировать в соответствующие моменты времени во время или после введения субъекту специфического для GI антибиотика, или используется в исследовании или другом описанном здесь способе или в цитированной ссылке, например, в пределах описанных ниже временных рамок или примерно через 1 час после введения или применения специфического для GI антибиотика до примерно 2 недель, 28 суток, 3, 6, 9 месяцев или больше после получения субъектом(ами) специфического для GI антибиотика.

Термин "модулировать" также может относиться к увеличениям или уменьшениям активности клетки в ответ на воздействие специфического для GI антибиотика, например ингибирование пролиферации и/или индукция дифференцировки, по меньшей мере, субпопуляции клеток у животного, таким образом, что достигается желаемый конечный результат, например, терапевтический результат специфического для GI антибиотика, используемого для лечения, может увеличиваться или уменьшаться в процессе конкретного лечения.

Другие преимущества и характеристики настоящего изобретения станут понятны в большей степени из следующего подробного описания исключительно с целью иллюстрации со ссылкой на экспериментальный раздел.

Примеры

Описанные здесь композиции, способы и системы дополнительно проиллюстрированы в следующих примерах, которые приведены исключительно для цели иллюстрации и не предназначены для ограничения.

В частности, в следующих примерах проиллюстрированы примеры композиций и соответствующих способов и систем по настоящему изобретению. Специалисту в данной области техники понятна применимость и необходимые модификации для адаптации характеристик, подробно описанных в настоящем разделе, в отношении дополнительных композиций, способов и систем в соответствии с воплощениями настоящего изобретения.

В примере 1 описано клиническое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование. Исследование разработано для оценки эффективности и безопасности рифаксимины в таблетках 800 мг, содержащих гастрорезистентные микрогранулы, принимаемых дважды в сутки для предупреждения небольших поражений кишечника вследствие приема 75 мг диклофенака SR BID плюс 20 мг омепразола один раз в сутки здоровыми добровольцами.

Пример 1. Двойное слепое клиническое исследование.

Клиническое рандомизированное исследование, в которое были вовлечены 60 здоровых добровольцев, проводят в соответствии с нижеприведенным описанием. Данное исследование представляет собой многоцентровое исследование путем видеокапсульной эндоскопии (VCE), в котором сравнивается то, что обнаружено в тонкой кишке после лечения 75 мг диклофенака SR BID плюс 20 мг омепразола один раз в сутки с 800 мг рифаксимины BID или без него.

Основные критерии включения для включаемых в исследование добровольцев:

мужчина или не беременная, не кормящая грудью женщина в возрасте от 18 до 65 лет;

нормальные результаты врачебного осмотра и лабораторных исследований;

не больше чем 1 нарушение слизистой оболочки в момент проведения базовой VCE;

субъекты подписывают письменное информированное согласие.

Основные исключающие критерии:

применение перорально и системно вводимых стероидов, других NSAID (включая низкую дозу аспирина и аминосалицилатов), биологических препаратов, сульфасалазина, мизопростола и других защищающих слизистую оболочку соединений, бисфосфонатов в течение 4 недель до и во время скрининга;

применение пробиотиков, пребиотиков, рифаксимины и других антимикробных препаратов в течение 8 недель до и во время скрининга;

применение прокинетики лекарственных средств в течение 2 недель до и во время скрининга;

алкогольная зависимость;

риск беременности без соответствующей контрацепции;

признаки активной язвы пищевода и/или желудка, дивертикулита, инфекционного гастроэнтерита, закупорки кишечника или кишечной непроходимости;

значимое медицинское состояние, которое по мнению исследователя мешает участию в исследовании.

До 60 добровольцев рандомизировали в две подвергаемые лечению группы следующим образом:

Группа 1: одна таблетка 75 мг диклофенака SR, принимаемая каждые 12 ч, плюс одна капсула 20 мг омепразола один раз в сутки плюс две таблетки плацебо рифаксимины по 400 мг, вводимые каждые 12 ч пероральным путем.

Группа 2: одна таблетка 75 мг диклофенака SR, принимаемая каждые 12 ч, плюс одна капсула 20 мг омепразола один раз в сутки плюс две таблетки по 400 мг с гастрорезистентными микрогранулами рифаксимины (рифаксимин EIR) каждые 12 ч пероральным путем.

Ожидают, что общий период завершения исследования субъекта составляет 1 месяц и состоит из:

Периода скрининга. Потенциальные субъекты претерпевают скрининговый визит (V1) для осуществления исследования клинических данных и лабораторных тестов, а затем базовая VCE во второй визит (V2).

Период лечения. Подходящих субъектов рандомизировали на две подвергаемые лечению группы в течение рандомизирующего визита (V3). Каждые сутки в течение 14-суточного периода лечения каждый субъект получал одну капсулу 75 мг диклофенака SR каждые 12 ч плюс одну таблетку 20 мг омепразола один раз в сутки плюс две таблетки исследуемого лекарственного средства (рифаксимин-EIR или соответствующее плацебо) каждые 12 ч. Окончательный визит (V17) осуществляли не больше чем через 36 ч после последнего введения лекарственного средства, и он включал вторую VCE и оценки клинических и лабораторных тестов.

Критерии первичных конечных точек эффективности представляют собой процентную долю субъектов, у которых развивается по меньшей мере одно нарушение слизистой оболочки к

окончательному визиту, оцениваемое при помощи VCE и определяемое в соответствии с валидированной бальной системой.

Вторичные конечные точки эффективности представляют собой изменение относительно базового значения к окончательному визиту количества поражений слизистой оболочки тонкой кишки и изменение относительно базового значения к окончательному визиту количества поражений слизистой оболочки в тонкой кишке с/без кровотечений (видимая кровь).

Рассматриваемые параметры безопасности представляют собой неблагоприятные события (АЕ), клинические лабораторные параметры (гематология, клиническая химия и общий анализ мочи), и показатели жизнедеятельности.

Ожидаемый результат этого исследования заключается в том, что 60 рандомизированных здоровых добровольцев (30 субъектов на группу) обеспечивают 80% статистическую мощность для обнаружения уменьшения приблизительно на 55% доли субъектов с нарушениями слизистой оболочки в тонкой кишке относительно базового значения к окончательному визиту в группе диклофенак плюс омепразол плюс рифаксимин по сравнению с группой диклофенак плюс омепразол с односторонним уровнем значимости 0,05, предполагая уровень 58% в группе, которую лечили диклофенаком плюс омепразол, и 10% уровень для не подвергнутых лечению субъектов.

Пример 2. Приготовление рифаксими́на в гастрорезистентных гранулах: пролонгированное высвобождение рифаксими́на в кишечнике (EIR).

Микрогранулы рифаксими́на готовили, как описано в заявке на патент США № 11/814628, полностью включенной в данное описание посредством ссылки. В аппарат с псевдооживленным слоем Glatt GPC 30 с системой Вюрстера 18 дюймов с форсункой 1,8 мм загружали 25000 г порошка рифаксими́на и 125 г Aerosil в качестве флюидизирующего вещества. Одновременно в смесителе со встряхиванием готовили суспензию с использованием 48107 г деионизированной воды, 9281 г сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, имеющегося в продаже под товарным знаком Kollicoat® MAE 100 P, 1392 г 1,2-пропандиола, 2475 г талька, 557 г диоксида титана FU и 62 г оксида железа E 172. Твердые компоненты суспензии смешивали до гомогенного состояния в деионизированной воде с использованием высокоскоростного гомогенизатора (Ultra Turrax). Приготовленную суспензию загружали в аппарат Вюрстера с перистальтическим насосом и распыляли при давлении от 1,0 до 1,5 бар (от 100 до 150 кПа) через форсунку 1,8 мм на смесь порошка рифаксими́на и Aerosil® 200, поддерживаемую в суспензии в псевдооживленном слое потоком теплого воздуха.

Применяемые условия приведены в табл. 2.

Таблица 2

| Параметры процесса | Фаза предварительного нагрева | Нанесение раствора покрытия | Сушка |
|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------|
| Поток воздуха на входе (м³/час) | 400±100 | 550±100 | 350±50 |
| Температура воздуха на входе (°C) | 60±2 | 60±10 | 70±2 |
| Температура продукта (°C) | 32 | 25-27 | 30±2 |
| Давление струи (бар) (исходная фаза) | | 1-1,5±0,1 | |
| Скорость струи (г/мин) | | 150-200 | |

Полученные микрогранулы подвергали гранулометрическому анализу при помощи технологии светорассеяния с использованием аппарата Malvern Mastersizer 2000, что привело к тому, что больше чем 91% микрогранул имели размер меньше чем 300 мкм.

Композиция микрогранул, содержащая рифаксимин, представлена в табл. 3.

Таблица 3

| Композиция | Количество (грамм) | Количество (%) |
|--|--------------------|----------------|
| Рифаксимин | 25000 | 64,3 |
| Диоксид кремния (Aerosil® 200) | 125 | 0,3 |
| Сополимер метакриловой кислоты-метилметакрилата 1:1(Kollicoat® MAE 100P) | 9281 | 23,9 |
| 1,2-пропандиол | 1392 | 3,6 |
| Тальк | 2475 | 6,4 |
| Диоксид титана FU | 557 | 1,4 |
| Оксид железа E172 | 62 | 0,2 |

Полученные микрогранулы анализировали при помощи дифракции рентгеновских лучей. Дифрактограммы демонстрируют, что рифаксимин имеет пики, характеристические для β-формы, как они идентифицированы в Cryst. Eng. Comm. 10, 1074-1081 (2008).

Пример 3. Приготовление омепразола в гастрорезистентных гранулах.

Способ приготовления гастрорезистентных гранул омепразола включал три стадии:

распыление в аппарате с псевдооживленным слоем суспензии, содержащей омепразол, на ядра микрокристаллической целлюлозы;

нанесение на ядра с омепразолом покрытия из гидроксипропилметилцеллюлозы;

распыление в аппарате с псевдооживленным слоем водной суспензии гастрорезистентной пленочной оболочки на гранулы омепразола.

Водную суспензию готовили путем смешивания 600 г омепразола, 1,20 г высокодисперсного диоксида кремния и 60,0 г талька в 700 мл воды, и раствор поддерживали при 60°C при перемешивании до растворения компонентов, и затем добавляли 1312 г гидроксипропилметилцеллюлозы; получающуюся в результате суспензию распыляли в псевдооживленном слое.

1192,64 г ядер микрокристаллической целлюлозы загружали в аппарат с псевдооживленным слоем типа GPCG2, оборудованный придонной системой распыления и связанный линией с приготавливаемой суспензией, перемешиваемой при 300 об/мин. Нанесение на ядра покрытия осуществляли в условиях, представленных в следующей табл. 4.

Таблица 4

| | | | |
|---|------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| Форсунка | 1,2 мм | Поток воздуха на входе | 80 мс/ч |
| Распыление при давлении | 1,5 бар | Температура воздуха на входе | 58,0°C |
| Высота цилиндра | 30 мм | Подача насоса | 5,0-10,0 г/мин |
| Придонная пластина | Тип В | Давление на фильтре | 70-1875 ф./кв.дюйм (482,6-12930 кПа) |
| Фильтр для продукта, меш | 50 мкм | Давление на продукт | 750-1430 ф./кв.дюйм (5171-9860 кПа) |
| Фильтрование для продукта встряхивание/пауза (с) | 10/65 | Температура воздуха на выходе | 39,0-40,0°C |
| Длительность процесса | 4 ч 30 мин | Температура продукта | 42,5-44,5°C |

После стадии распыления гранулы сушили в течение 10 мин при 55°C, затем устанавливали температуру воздуха на входе 36°C, и оставляли массу охлаждаться до температуры $\leq 36^\circ\text{C}$, а затем процесс останавливали и продукт выгружали.

Композиция ядер с омепразолом, полученная после первой стадии, представлена в табл. 5.

Таблица 5

| Компоненты | Количество (мг) |
|----------------------------------|-----------------|
| Омепразол | 20 |
| Гидроксипропилметилцеллюлоза | 0,23 |
| Высокодисперсный диоксид кремния | 0,04 |
| Тальк | 2 |
| Микрокристаллическая целлюлоза | 43,73 |

Полученный высокогигроскопичный продукт немедленно упаковывали и хранили в запаянных контейнерах.

На второй стадии осуществляли нанесение покрытия гидроксипропилметилцеллюлозы на ядра с омепразолом в аппарате с псевдооживленным слоем.

Суспензию 88 г гидроксипропилметилцеллюлозы в 792 г воды наносили на 800 г гранул, полученных на стадии 1, в аппарате с псевдооживленным слоем GPCG2, оборудованным придонной системой распыления, и перемешиванием суспензии при 200 об/мин.

Параметры процесса приведены в табл. 6.

Таблица 6

| | | | |
|---|-------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Форсунка | 1,2 мм | Поток воздуха на входе | 70 мс/ч |
| Распыление при давлении | 1,5 бар (150 кПа) | Температура воздуха на входе | 65°C |
| Высота цилиндра | 15 мм | Подача насоса | 4,6-5,5 г/мин |
| Придонная пластина | Тип В | Давление на фильтре | 30-105 ф./кв.дюйм (206,8-723,9 кПа) |
| Фильтр для продукта, меш | 50 мкм | Давление на продукт | 650-815 ф./кв.дюйм (4482-5619 кПа) |
| Фильтрование для продукта встряхивание/пауза (с) | 10/65 | Температура воздуха на выходе | 35,0-42,0°C |
| Длительность процесса | 3 ч 10 мин | Температура продукта | 42,7-44,7°C |

Гранулы сушили в течение 30 мин при температуре 65°C.

Композиция с однородными гранулами после второй стадии приведена в табл. 7.

Таблица 7

| Компонент | Количество (мг) |
|------------------------------|-----------------|
| Гидроксипропилметилцеллюлоза | 6,6 |
| Гранулят со стадии 1 | 66,6 |

На третьей стадии осуществляли нанесение на гранулы омепразола гастрорезистентной пленочной оболочки. Суспензию гастрорезистентного покрытия, приготовленного путем смешивания 960 г AscyI-Eze 93F19255 в 2880 мл воды, профильтрованную через сито 500 мкм, распыляли на 800 г гранул со стадии 2 в аппарате с псевдоожиженным слоем, где параметры процесса приведены в табл. 8.

Таблица 8

| | | | |
|--|-------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Форсунка | 1,2 мм | Поток воздуха на входе | 70 м ³ /ч |
| Распыление при давлении | 1,5 бар (150 кПа) | Температура воздуха на входе | 48°C |
| Высота цилиндра | 15 мм | Подача насоса | 4,4-7,9 г/мин |
| Придонная пластина | Тип В | Давление на фильтре | 25-100 ф./кв.дюйм (172,4-689,5 кПа) |
| Фильтр для продукта, меш | 50 мкм | Давление на продукт | 820-1050 ф./кв.дюйм (5654-7239 кПа) |
| Фильтрация для продукта встряхивание/пауза (с) | 10/65 | Температура воздуха на выходе | 32,7-34,1°C |
| Длительность процесса | 12 ч 30 мин | Температура продукта | 33,8-35,7°C |

После стадии распыления гранулы омепразола поддерживали в течение 10 мин при 44°C и затем при 36°C для того, чтобы дать массе возможность охладиться до температуры выше 36°C. Полученный продукт поддерживали при 40°C в течение 12 ч в статическом нагревателе.

Композиция гастрорезистентных гранул омепразола приведена в табл. 9.

Таблица 9

| Компонент | Количество (мг) | Количество % |
|----------------------------------|-----------------|--------------|
| Омепразол | 20 | 17 |
| Гидроксипропилметилцеллюлоза | 0,23 | 0,2 |
| Высокодисперсный диоксид кремния | 0,04 | 0,03 |
| Тальк | 2 | 1,7 |
| Гидроксипропилметилцеллюлоза | 6,6 | 5,6 |
| Гастрорезистентная оболочка | 87,9 | 75 |
| Общая масса | 117,13 | |

Гастрорезистентная оболочка содержала сополимер метакриловой кислоты - этилакрилата, тальк, макрогол 800, безводный коллоидный диоксид кремния, карбонат натрия, лаурилсульфат натрия.

Пример 4. Приготовление омепразола в гастрорезистентных гранулах.

Способ приготовления гастрорезистентных гранул омепразола включал три стадии:

- приготовление ядер с омепразолом;
- приготовление покрытых оболочкой гранул омепразола;
- нанесение на гранулы омепразола покрытия из гастрорезистентного полимера.

Водный раствор готовили путем добавления 14 г НРМС к 170 мл воды, предварительно нагретой до 60°C, и добавления к водной суспензии, приготовленной путем добавления при перемешивании 500 мл воды, 80 г омепразола, 20 г диоксида кремния и 60 г талька, и выдерживания окончательной суспензии при перемешивании в течение 1,5 ч.

Суспензию распыляли на 1192,64 г ядер микрокристаллической целлюлозы в аппарате с псевдоожиженным слоем, тип GPCG2, оборудованном придонной системой распыления. Распыление осуществляли с потоком воздуха 45 м³/ч и температурой воздуха на входе 65°C. Полученные гранулы сушили при температуре 55°C в течение примерно 1 ч. Выход способа составил 96% с утратой при сушке (LOD) 2,10%.

Унитарная композиция ядер с омепразолом приведена в табл. 10.

Таблица 10

| Компонент | Количество/единица (мг) | Количество (%) |
|---|-------------------------|----------------|
| Омепразол | 20,00 | 5,94 |
| Коллоидный безводный диоксид кремния | 0,30 | 0,09 |
| Тальк | 15,00 | 4,45 |
| Гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) | 3,50 | 1,04 |
| Микрокристаллическая целлюлоза (Cellets® 350) | 298,16 | 88,49 |
| Итого | 339,96 | |

На второй стадии осуществляли нанесение на омепразол гидроксипропилметилцеллюлозы, где суспензию, приготовленную путем смешивания 88 г гидроксипропилметилцеллюлозы в 792 мл воды, распыляли на 800 г гранул, полученных на первой стадии, в аппарате с псевдоожиженным слоем типа GPCG2. Стадию распыления осуществляли с потоком воздуха на входе 45 м³/ч и температурой воздуха на входе 65°C, и полученные гранулы сушили в течение 30 мин при температуре 25°C. Композиция гранул после второй стадии приведена в табл. 11.

Таблица 11

| Компонент | Количество/единица (мг) | Количество (%) |
|-------------------------------------|-------------------------|----------------|
| Гранулы омепразола (стадия а) | 336,96 | 90,1 |
| Гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) | 37,07 | 9,9 |

На третьей стадии осуществляли нанесение на гранулы омепразола гастрорезистентной пленочной оболочки. Суспензию 660 г Acryl-Eze® 93F19255 в 2340 мл воды распыляли на 550 г гранул со стадии б) в аппарате с псевдоожиженным слоем с потоком воздуха на входе 50 м³/ч и температурой воздуха на входе 70°C, и получающиеся в результате гранулы омепразола сушили в течение 30 мин в потоке воздуха при 25°C.

Унитарная композиция гастрорезистентных гранул омепразола приведена в табл. 12.

Таблица 12

| Компонент | Количество/единица (мг) | Количество (%) |
|---|-------------------------|----------------|
| Гранулы омепразола (стадия 2) | 374,0 | 45,5 |
| Гастрорезистентная оболочка (Acryl-EZE) | 448,00 | 54,5 |
| Общая масса | 822,00 | |

Выход конечного способа составил 89,2%.

Пример 5. Приготовление гранул диклофенака с быстрым высвобождением.

Гранулы диклофенака с быстрым высвобождением готовили в аппарате с псевдоожиженным слоем. Раствор 270 г диклофенака в 1750 г воды, 126 г повидона и 3478 г сорбита распыляли в псевдоожиженном слое, куда ранее загрузили 10000 г сорбита. Гранулы сушили до тех пор, пока утрата при сушке (LOD) не составила примерно 2%.

Композиция гранулята, содержащая диклофенак, приведена в табл. 13.

Таблица 13

| Компонент | Количество (мг) | % (мас./мас.) |
|------------|-----------------|---------------|
| Диклофенак | 75 | 19 |
| Повидон | 35 | 0,7 |
| Сорбит | 3744 | 97,2 |

Пример 6. Приготовление гранул диклофенака с быстрым высвобождением.

Смесь 20 г кислоты диклофенака и 1165 г сорбита, предварительно просеянную через сито с меш 1 мм, загружали в аппарат с псевдоожиженным слоем, оборудованным системой верхнего распыления. Порошок гранулировали с 166 мл водного раствора, содержащего 133 г сорбита и 25 г PVP, с потоком воздуха на входе 60 м³/ч и температурой воздуха на входе 45°C.

Полученные гранулы сушили в течение 10 мин при температуре 45°C.
Унитарная композиция гранулята диклофенака приведена в табл. 14.

Таблица 14

| Компонент | Количество/единица (мг) | Количество (%) |
|---------------------------|----------------------------|----------------|
| Кислота диклофенак | 25,00 | 1,5 |
| Поливинилпирролидон (PVP) | 31,25 | 1,9 |
| Сорбит | 1622,50 | 96,6 |

Пример 7. Приготовление гранул диклофенака.

75 г диклофенака смешивали с 16 г микрокристаллической целлюлозы и 7 г гидроксипропилметилцеллюлозы в смесителе Hi Shear Mixer; 200 мл воды добавляли к смеси твердых веществ и массу гранулировали в течение 4 минут. Гранулы просеивали в вибрационном грануляторе с ситом 1,14 мм. Гранулы сушили в аппарате с псевдоожиженным слоем до тех пор, пока утрата при сушке (LOD) не составит примерно $\leq 1\%$. Композиция гранул диклофенака приведена в табл. 15.

Таблица 15

| Компоненты | Количество (мг) | Количество (%) |
|--------------------------------|-----------------|----------------|
| Диклофенак | 75 | 38,3 |
| Микрокристаллическая целлюлоза | 16 | 8,2 |
| Гидроксипропилметилцеллюлоза | 7 | 3,5 |
| Общая масса | 98 | 50 |

Пример 8. Приготовление композиций, содержащих рифаксимин и диклофенак, и композиций, содержащей рифаксимин, диклофенак и омепразол, в термически запаянных пакетах.

В табл. 16 приведены композиции суспензии для перорального введения, содержащей рифаксимин, диклофенак и рифаксимин, диклофенак и омепразол в грануле в термически запаянных пакетах.

Таблица 16

| Компоненты | Композиция | | | | |
|---|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 1 (мг) | 2 (мг) | 3 (мг) | 4 (мг) | 5 (мг) |
| Гастрорезистентная гранула рифаксимины (EIR) | 622,3 | 622,3 | | | 622,3 |
| Гастрорезистентная гранула омепразола (пример 3) | 160,6 | 160,6 | 160,6 | 160,6 | 160,6 |
| Коллоидный диоксид кремния | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Гранулы диклофенака с быстрым высвобождением (пример 5) | 3900 | | 3900 | | |
| Аспартам | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Вишневый корригент | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Сорбит | 187,1 | 4012,1 | 409,4 | 4234,4 | 3989,1 |
| Порошок диклофенака | | 75 | | 75 | |
| Гранулы диклофенака (пример 7) | | | | | 98 |
| Порошок рифаксимины | | | 400 | 400 | |
| Общая масса | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 |

Термически запаянные пакеты готовили без омепразола, где количество сорбита пропорционально увеличивалось.

Пример 9. Приготовление таблеток, содержащих омепразол, рифаксимин и диклофенак, и таблеток, содержащих рифаксимин и диклофенак.

Композиции таблеток 1-10 готовили путем смешивания всех компонентов, приведенных в табл. 17, в V-образном смесителе, и смесь прессовали в таблетировающей машине. Таблетки покрывали пленочной оболочкой или гастрорезистентной пленочной оболочкой, и покрытые оболочкой таблетки сушили до тех пор, пока утрата при сушке не составит примерно 5%. Унитарная композиция таблеток приведена в табл. 17.

Таблица 17

| Компонент | Композиция таблеток | | | | | | | | | |
|---|---------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| | 1 (мг) | 2 (мг) | 3 (мг) | 4 (мг) | 5 (мг) | 6 (мг) | 7 (мг) | 8 (мг) | 9 (мг) | 10 (мг) |
| Гастрорезистентная гранула омепразола (пример 3) | 161 | 161 | 161 | 161 | | | 80 | 80 | 161 | 161 |
| Микрокрист. целлюлоза | 238 | 228 | | | | | 334 | | 105 | |
| Диклофенак | 75 | 75 | | 75 | | 75 | 37,5 | | 75 | |
| кроскармеллоза натрия | 25 | 35 | | | | | 35 | | 35 | |
| Глицерилпальмито-стеарат | 1 | 1 | | | | | 1 | | 1 | |
| Рифаксимин | | 400 | 400 | 400 | 400 | 400 | | | | |
| Гранулы диклофенака (пример 7) | | | 98 | | 98 | | | 49 | | 98 |
| Прежелатинизированный крахмал | | | 340 | 363 | 281 | 304 | | 315 | | 275 |
| Коллоидный диоксид кремния | | | 0,8 | 0,8 | 0,6 | 0,6 | | 0,8 | | 0,8 |
| Стеарат магния | | | 0,8 | 0,8 | 0,6 | 0,6 | | 0,8 | | 0,8 |
| Омепразол | | | | | 20 | 20 | | | | |
| Гастрорезистентные гранулы рифаксимины (пример 2) | | | | | | | 311,2 | 311,2 | 622 | 622 |
| Пленочная оболочка | | | 43 | 43 | | | | 43 | | 43 |
| Гастрорезистентная пленочная оболочка | | | | | 120 | 120 | | | | |
| Общая масса (мг) | 500 | 900 | 1000 | 1000 | 800 | 800 | 800 | 800 | 1000 | 1200 |

Готовили композицию таблеток, как композиции 1-4 и 7-10 без омепразола, где количество микрокристаллической целлюлозы пропорционально увеличивалось.

Пример 10. Приготовление капсул, содержащих омепразол, диклофенак и рифаксимин, и капсул, содержащих рифаксимин и диклофенак.

В табл. 18 приведены композиции желатиновой капсулы, содержащей омепразол, диклофенак и рифаксимин, и капсулы, содержащей рифаксимин и диклофенак, где композиции 3 и 4 содержат 400 мг рифаксимины в гастрорезистентных гранулах, композиции 5 и 6 содержат 200 мг рифаксимины в гастрорезистентных гранулах.

Таблица 18

| Компонент | Композиция | | | | | |
|---|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 1 (мг) | 2 (мг) | 3 (мг) | 4 (мг) | 5 (мг) | 6 (мг) |
| Гастрорезистентные гранулы омепразола (пример 3) | 161 | 161 | 161 | 161 | 80,3 | 80,3 |
| Гранулы диклофенака с быстрым высвобождением (пример 5) | 98 | | 98 | | 49 | |
| Порошок рифаксимины | 400 | 400 | | | | |
| Тальк | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Диоксид титана | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Лактоза | 40 | 63,5 | 18 | 41 | 58,7 | 70,2 |
| Порошок диклофенака | | 75 | | 75 | | 37,5 |
| Гастрорезистентные гранулы рифаксимины | | | 622 | 622 | 311 | 311 |
| Общая масса | 700 | 700 | 900 | 900 | 500 | 500 |

Все компоненты смешивали в V-образном смесителе в течение 20 мин, и смешанный порошок вводили в желатиновую капсулу.

Пример 11. Приготовление композиций, содержащих рифаксимин, диклофенак и омепразол, в термически запаянных пакетах.

Рифаксимин в гастрорезистентных гранулах или в порошке смешивали в V-образном смесителе с диклофенаком в гранулах с быстрым высвобождением или порошком диклофенака или гранулами диклофенака, гастрорезистентными гранулами омепразола и эксципиентами. Все компоненты предварительно просеивали через сито с меш 0,5 мм.

Получающуюся в результате смесь разделяли в термически запаянных пакетах, содержащих 6,5 грамм продукта, где рифаксимин составляет 400 мг. В следующей табл. 19 приведены композиции пероральной суспензии, содержащие рифаксимин, диклофенак и омепразол.

Таблица 19

| Компонент | Композиция | | | | |
|---|------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| | 6 (мг) | 7 (мг) | 8 (мг) | 9 (мг) | 10 (мг) |
| Гастрорезистентная гранула рифаксимины (пример 2) | 622,3 | 622,3 | | | 622,3 |
| Порошок рифаксимины | | | 400 | 400 | |
| Гастрорезистентные гранулы омепразола (пример 4) | 822,5 | 822,5 | 822,5 | 822,5 | 822,5 |
| Гранулы диклофенака с быстрым высвобождением (пример 5) | 3854 | | 3854 | | |
| Порошок диклофенака | | 75 | | 75 | |
| Гранулы диклофенака (пример 7) | | | | | 98 |
| Корригент пассифлоры | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |
| Сахарин натрия | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 |
| Карбоксиметилцеллюлоза натрия | 961,7 | 4740,7 | 1184 | 4963 | 4717,7 |
| Общая масса | 6500 | 6500 | 6500 | 6500 | 6500 |

Также готовили термически запаянные пакеты, содержащие 800 мг рифаксимины или 1244,6 мг рифаксимины в гастрорезистентной грануле с пропорциональным уменьшением натриевой карбоксиметилцеллюлозы. Термически запаянные пакеты готовили также без омепразола, пропорционально увеличивая количество карбоксиметилцеллюлозы натрия.

Пример 12. Приготовление гранулятов рифаксимины.

Смесь 2669,5 г рифаксимины, 160,2 г глицерилпальмитостеарата, 8,8 г талька, 1161,2 г микрокристаллической целлюлозы, предварительно просеянную через сито с меш 1 мм, смешивали в V-образном смесителе в течение 10 мин при 14 об/мин.

Смесь гранулировали в грануляторе с высушиванием, оборудованном ситом с меш от 3,15 до 1,45 мм.

Пример 13. Приготовление таблеток, содержащих омепразол, рифаксимин и диклофенак.

Готовили таблетки при помощи способа, на первой стадии которого готовят ядро, а на второй стадии которого ядро покрывают гастрорезистентной пленочной оболочкой.

А) Приготовление ядер таблеток.

Смесь 20 г омепразола, 75 г диклофенака натрия, 80 г кроскармеллозы натрия, 20 г глицерилпальмитостеарата, 50 г коповидона и 556,3 г микрокристаллической целлюлозы или 556,3 г дигидрофосфата кальция просеивали через сито с меш 0,8 мм и смешивали с 1198,8 г гранул рифаксимины, приготовленных как в примере 6, в V-образном смесителе в течение 20 мин при 16 об/мин и затем прессовали с предварительным сжатием 394 мм и сжатием 280 мм.

Б) Нанесение на таблетки пленочной оболочки

Полученные таблетки загружали в котел, и нанесение покрытия осуществляли с 20% (мас./об.) водным раствором Acryl-EZE при температуре воздуха на входе 56°C, давлении воздуха на входе 200 м³/ч и расстоянием до форсунки 21 см.

Композиции таблеток приведены в табл. 20.

Таблица 20

| | Компонент | Количество/ единица (мг) | Количество/ единица (мг) |
|----------|---|---|---|
| | | Таблетка 1 | Таблетка 2 |
| Ядро | Гранулы рифаксимины, приготовленные как в примере 6 | 599,36 (соответствует 400 мг рифаксимины) | 599,36 (соответствует 400 мг рифаксимины) |
| | Омепразол | 10,00 | 10,00 |
| | Диклофенак натрия | 37,50 | 37,50 |
| | Кроскармеллоза натрия | 40,00 | 40,00 |
| | Глицерилпальмитостеарат | 10,00 | 10,00 |
| | Коповидон | 25,00 | 25,00 |
| | Микrokристаллическая целлюлоза | 278,14 | |
| | Двухосновный фосфат кальция | | 278,14 |
| Оболочка | Acryl-EZE Clear | 64,96 | 64,96 |
| Итого | | 1064,96 | 1064,96 |

Пример 14. Приготовление гастрорезистентных таблеток, содержащих рифаксимин и натриевую соль диклофенака.

Таблетки готовили в тех же самых условиях, что и в примере 8, но без омепразола.

А) Приготовление ядер таблеток.

Смесь 75 г диклофенака натрия, 80 г кроскармеллозы натрия, 20 г глицерилпальмитостеарата, 50 г коповидона и 576,3 г микrokристаллической целлюлозы или 576,3 г дигидрофосфата кальция просеивали через сито с меш 0,8 мм и смешивали с 1198,8 г гранул рифаксимины, приготовленных как в примере 6. Смесь оставляли в V-образном смесителе в течение 20 мин при 16 об/мин.

Получающуюся в результате смесь прессовали с предварительным сжатием 394 мм и сжатием 280 мм.

Б) Нанесение на таблетки пленочной оболочки.

Полученные таблетки загружали в котел, и нанесение покрытия осуществляли с 20% (мас./об.) водным раствором Acryl-EZE при температуре воздуха на входе 56°C, давлении воздуха на входе 200 м³/ч и расстоянием до форсунки 21 см.

Композиции таблеток 3 и 4 приведены в табл. 21.

Таблица 21

| | Компонент | Количество/единица (мг) | Количество/единица (мг) |
|------------------------|--|----------------------------|----------------------------|
| | | Композиция 3 | Композиция 4 |
| Ядро | Гранулы рифаксимины (пример 6) | 600 | 600 |
| | Диклофенак натриевая соль | 75 | 75 |
| | Кроскармеллоза натрия | 40 | 40 |
| | Глицерилпальмитостеарат | 10 | 10 |
| | Коповидон | 25 | 25 |
| | Микrokристаллическая целлюлоза | 250 | |
| | Двухосновный фосфат кальция | | 250 |
| Гастрорезист. оболочка | Acryl-EZE Clear (акрилатный сополимер) | 65 | 65 |
| Итого | | 1065 | 1065 |

Те же самые композиции таблеток готовили с пленочной оболочкой, содержащей гидроксипропилметилцеллюлозу, диоксид титана, динатрия эдетат, пропиленгликоль и красный оксид железа E172.

Пример 15. Приготовление капсул, содержащих рифаксимин, омепразол и диклофенак.

Желатиновую капсулу, содержащую омепразол, диклофенак и рифаксимин, и капсулу, содержащую рифаксимин и диклофенак, готовили при помощи способа, в котором все компоненты смешивали в V-образном смесителе в течение 20 мин, и смешанный порошок вводили в желатиновую капсулу.

В табл. 22 приведены унитарные композиции капсул.

Таблица 22

| | Композиции капсул | | | | | |
|---|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Компонент | Количество (мг) | | | | | |
| Гастрорезистентные гранулы омепразола (пример 4) | 822,5 | 822,5 | 822,5 | 822,5 | 822,5 | 822,5 |
| Порошок рифаксимины | 400 | 400 | | | | |
| Порошок диклофенака | | 75 | | 75 | | 75 |
| Гастрорезистентные гранулы рифаксимины (пример 2) | | | 622 | 622 | 622 | 622 |

Пример 16. Эффекты рифаксимины и гастрорезистентного рифаксимины при индуцированной индометацином энтеропатии у крыс.

Эффективность рифаксимины и гастрорезистентного рифаксимины при энтеропатии, индуцированной введением NSAID, оценивают в преклиническом исследовании на животных.

В общей сложности оценивали тридцать шесть (36) самцов крыс Albino Sprague Dawley с массой тела от 500 до 600 г (возраст 40 недель).

Энтеропатию индуцировали у тридцати одного (31) самца крыс Albino Sprague Dawley с использованием индометацина. Распределение по экспериментальным группам было следующим.

Группа 1: пять животных обрабатывали наполнителем для лекарственного средства в течение 14 суток (нормальные контрольные животные).

Группа 2: десять животных обрабатывали 1,5 мг/кг индометацина BID в течение 14 суток (контроли с язвами, вызванными индометацином).

Группа 3: семь животных с язвами, вызванными индометацином, одновременно обрабатывали 25 мг/кг гастрорезистентного рифаксимины BID в течение 14 суток.

Группа 4: семь животных с язвами, вызванными индометацином, одновременно обрабатывали 50 мг/кг гастрорезистентного рифаксимины BID в течение 14 суток.

Группа 5: семь животных с язвами, вызванными индометацином, одновременно обрабатывали 50 мг/кг полиморфа альфа-рифаксимины BID в течение 14 суток.

В частности, группы 1-5 обрабатывали следующим образом.

Группа 1 получала 1% метоцел (0,25 мл/крысу) и 1% метилцеллюлозу (1 мл/крысу) в течение 14 суток.

Группу 2 в течение 14 суток внутрижелудочным путем обрабатывали 1,5 мг/кг индометацина BID, суспендированного в 1% метоцеле, и вводимого в объеме 0,25 мл/крысу.

Группа 3 получала гастрорезистентный рифаксимин (25 мг/кг; 7 крыс/группу), суспендированный в 1% метилцеллюлозе (1 мл/крысу), вводимый два раза в течение суток за 1 ч до введения индометацина.

Группа 4 получала гастрорезистентный рифаксимин (50 мг/кг; 7 крыс/группу), суспендированный в 1% метилцеллюлозе (1 мл/крысу), вводимый два раза в течение суток за 1 ч до введения индометацина.

Группа 5 получала полиморф альфа-рифаксимины (50 мг/кг; 7 крыс/группу), суспендированный в 1% метилцеллюлозе (1 мл/крысу), вводимый два раза в течение суток за 1 ч до введения индометацина.

Через 24 ч после последней дозы крыс умерщвляли, и образцы крови собирали для оценки уровней гемоглобина.

Кишечный тракт целиком извлекали и использовали для оценки уровней тканевой миелопероксидазы (МРО) и для гистологического анализа повреждений кишечника в тощей и подвздошной кишке.

Гистологическую оценку поражений кишечника осуществляли в соответствии с описанным Anthony A, et al., "Early histological features of small intestinal injury induced by indomethacin", Aliment. Pharmacol. Ther. 1993; 7:29-39. После извлечения в кишечный тракт целиком немедленно инъецировали 10% формалин и оставляли в том же самом фиксирующем растворе. Через 30 мин кишечный тракт вскрывали вдоль края кишки, противоположного брыжее, очищали от фекального содержимого и фиксировали в 10% формалине в течение 24 ч. Образцы крови отбирали в соответствии с описанным ниже, и измеряли полную длину тонкой кишки.

В частности, отбирали следующие тканевые образцы.

Подвздошная кишка: 1 см ткани, проксимальной относительно илеоцекальной заслонки, удаляли, а два образца по 1,5-2 см подвздошной кишки отбирали с этого края, а также на расстоянии 5 см от первого образца подвздошной кишки.

Проксимальная тощая кишка: два образца по 1,5-2 см отбирали на расстоянии 5 см от как проксимального, так и дистального концов 37,5% общей длины тонкой кишки.

Дистальная тощая кишка: два образца по 1,5-2 см отбирали на расстоянии 5 см от как проксимального, так и дистального концов 81% общей длины тонкой кишки.

После фиксации образцы ткани заливали в парафиновые блоки и иссекали на последовательные серии срезов толщиной 3 мкм для окрашивания гематоксилином и эозином. Гистологические повреждения оценивались двумя исследователями, не обладающими информацией об обработке. Каждому срезу давалась оценка поражения (тип 1-3) (табл. 23).

Количественную оценку гистологического повреждения выражали в виде процентной доли общей длины поражений по всей длине гистологического среза.

Примеры изображений, демонстрирующих гистологическое проявление поражений 1, 2 и 3 типа тощей кишки и подвздошной кишки, представлены на фиг. 1.

Таблица 23

Степени индуцированного индометацином микроскопического повреждения кишечника

| Тип | Гистологическая характеристика |
|-----|---|
| 1 | <ul style="list-style-type: none"> Повреждения, ограниченные слизистой оболочкой Дезэпителизация Значимые морфологические изменения ворсинок |
| 2 | <ul style="list-style-type: none"> Воспалительная инфильтрация в подслизистую оболочку с утолщением мышечной пластинки слизистой оболочки или серозной оболочки Морфологическая архитектура слизистой оболочки сохраняется |
| 3 | <ul style="list-style-type: none"> Повреждение включает полное утолщение стенки кишечника Морфологические картины слизистой оболочки утрачиваются Воспалительная реакция широко распространяется в серозную оболочку со значимым увеличением толщины |

Тканевые уровни миелопероксидазы (МРО) рассматриваются как количественный индекс для оценки степени инфильтрации в слизистую оболочку полиморфноядерных клеток и, таким образом, тяжести энтеропатии, вызванной индометацином. Образцы кишечных тканей (30 мг) гомогенизировали на льду при помощи гомогенизатора Polytron (QIAGEN, Милан, Италия) в 0,6 мл охлажденного на льду лизирующего буфера (200 мМ NaCl, 5 мМ ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), 10 мМ Tris, 10% глицерин, 1 мМ PMSF (фенилметилсульфонилфторид), 1 мкг/мл лейпептин и 28 мкг/мл апротинин (pH 7,4). Гомогенат 2 раза центрифугировали при 4°C в течение 15 мин при 1500 g. Супернатант разбавляли 1:5 и использовали для определения концентрации МРО при помощи иммуноферментного анализа (ELISA) (Nycult Biotech, Уден, Голландия). Все образцы исследовали в течение 2 суток после забора. Результаты выражали в виде нанограм МРО на миллиграмм кишечной ткани.

Анализ гемоглобина проводили на образцах крови крыс, отобранных в соответствии с представленным выше, при помощи набора для анализа гемоглобина Quantichrom Hemoglobin assay kit (Bioassay System, Хейворд, Калифорния, США) и выражали в виде г/дл.

К концу периода обработки (14 суток) 4 крысы умерли в группе, обработанной индометацином (группа 2), таким образом, что демонстрирует 40% уровень смертности. Наоборот, одновременное введение 25 мг/кг и 50 мг/кг гастрорезистентного рифаксими́на или 50 мг/кг полиморфа альфа-рифаксими́на BID с индометацином не было ассоциировано со смертями. Процентную долю 100% выживших также регистрировали в контрольной группе, которой вводили наполнитель (группа 1).

На фиг. 2 и 3 приведены результаты микроскопической оценки повреждения кишечника. В образцах тощей кишки, полученных у контрольных животных (группа 1), микроскопическое исследование не выявило никакого поражения 1, 2 и 3 типа (фиг. 2). Введение индометацина (1,5 мг/кг BID) в течение 14 суток было ассоциировано с появлением различных степеней поражений 1, 2 и 3 типа (фиг. 2).

25 и 50 мг/кг гастрорезистентного рифаксими́на или 50 мг/кг полиморфа альфа-рифаксими́на BID уменьшали степень поражений 1 типа, хотя средние значения не отличались значимо от средних значений, вычисленных в индометациновой группе. Наоборот, рифаксимин значимо уменьшал поражения 2 типа по сравнению с индометацином самим по себе. В отношении поражений 3 типа не обнаружили никаких значимых отличий при сравнении экспериментальных групп, обработанных рифаксимином и индометацином самим по себе (фиг. 2).

В подвздошной кишке введение индометацина было ассоциировано с появлением поражений 1 и 2 типа, тогда как никакие значимые отличия не были обнаружены для поражений 3 типа по сравнению с контрольными животными (фиг. 3). Обработка 25 мг/кг гастрорезистентного рифаксими́на, 50 мг/кг гастрорезистентного рифаксими́на или 50 мг/кг полиморфа альфа-рифаксими́на BID вызывала значимое уменьшение поражений 1 типа, тогда как никакие значимые отличия не установлены в отношении

появления поражений 2 типа (фиг. 3). Поражения 3 типа не отличались значимо при сравнении контролей с другими группами, которых обрабатывали лекарственными средствами (фиг. 3).

Результаты для тканевых уровней миелопероксидазы (МРО) приведены на фиг. 4. Тканевые уровни миелопероксидазы (МРО), обнаруженные в образцах тощей кишки крыс, обработанных индометацином (1,5 мг/кг BID) в течение 14 суток, значимо увеличивались по сравнению с контролями (фиг. 4). В присутствии индометацина использование 25 или 50 мг/кг гастрорезистентного рифаксими́на BID вызывало значимое уменьшение уровней МРО, тогда как использование 50 мг/кг полиморфа альфа-рифаксими́на BID не вызывало какого-либо соответствующего действия (фиг. 4). В подвздошной кишке индометацин также вызывал значимое увеличение тканевых уровней МРО, которые уменьшались при использовании 25 мг/кг гастрорезистентного рифаксими́на, 50 мг/кг гастрорезистентного рифаксими́на или 50 мг/кг полиморфа альфа-рифаксими́на BID (фиг. 4).

Результаты для гемоглобина в крови приведены на фиг. 5. Животные, которых обрабатывали индометацином (1,5 мг/кг BID) в течение 14 суток, демонстрировали значимое уменьшение концентрации гемоглобина в крови. У животных, которых обрабатывали гастрорезистентным рифаксимином в обеих дозах, уровни гемоглобина не отличались значимо от уровней, которые зарегистрированы для контрольных животных, тогда как у крыс, которых обрабатывали 50 мг/кг полиморфа альфа-рифаксими́на BID, эти уровни уменьшались (фиг. 5).

В табл. 24 продемонстрированы действия самого индометацина или в комбинации с гастрорезистентным рифаксимином и полиморфом α рифаксими́на в отношении уровня смертности, уровня гемоглобина в крови и тканевых уровней миелопероксидазы.

Таблица 24

| Обрабатываемые группы | | | | | | |
|-----------------------|----------------------|---------------|------------------------------------|--|--|--|
| | | Конт- роль | 1,5 мг/кг индомета- цина BID | Индометацин + 25 мг/кг гастрорезис- тентного рифаксими́на (EIR) BID | Индометацин + 50 мг/кг гастрорезис- тентного рифаксими́на (EIR) BID | Индометацин + 50 мг/кг рифаксими́на альфа BID |
| | Смертность (%) | 0 (0/5) | 40 (4/10) | 0 (0/7) | 0 (0/7) | 0 (0/7) |
| | Гемоглобин (г/дл) | 16,1±0,2 | 13,5±0,7* | 15,8±0,1 | 16,1±0,7 | 14,0±0,4* |
| Тошая кишка | МРО (нг/мг ткани) | 3,1±0,1 | 22,0±0,9* | 11,8±0,9* ^a | 11,8±1,5* ^a | 17,4±4,0* |
| Подвздошная кишка | МРО (нг/мг ткани) | 2,8±0,1 | 26,8±0,5* | 9,8±1,3* ^a | 15,6±3,3* ^a | 12,0±3,2* ^a |

* = $P < 0,05$ по сравнению с контролем.

^a = $P < 0,05$ по сравнению с контролем.

В свете вышеприведенных результатов хроническое введение индометацина было ассоциировано с возникновением повреждений кишечника, тканевой инфильтрацией полиморфноядерных клеток и потерей крови в пищеварительной системе.

Введение 25 и 50 мг/кг гастрорезистентного рифаксими́на BID было ассоциировано с уменьшенной смертностью (смертность: 0%) по сравнению с крысами, обработанными индометацином (смертность: 40%), значимо уменьшало тканевые уровни МРО по сравнению с животными, обработанными индометацином, и в общем улучшало ситуацию в отношении гистологического повреждения, хотя в некоторых случаях значимое для каждого из типов (1, 2 и 3) повреждение описано в подвздошной кишке и тощей кишке.

Введение гастрорезистентного рифаксими́на (EIR рифаксими́н) оказалось в результате более эффективным, чем не гастрорезистентного рифаксими́на в лечении или предупреждении вызванного NSAID повреждения кишечника.

Рифаксими́н более эффективен по сравнению с контролем, в котором рифаксими́н отсутствует. Рифаксими́н альфа, по-видимому, является менее эффективным, чем гастрорезистентный рифаксими́н в противодействии индуцированной индометацином энтеропатии.

Гастрорезистентный рифаксимин является эффективным для предупреждения индуцированного индометацином повреждения. Можно сравнивать общую суточную дозу, использованную для животных, с дозой, используемой для людей, или дозу в мг/кг с использованием корректирующего фактора человеческой эквивалентной дозы. В случае, например, гастрорезистентного рифаксими́на (3 мг/кг каждые сутки в течение 14 суток, соответствующие человеческой эквивалентной дозе 0,5 мг/кг), его доза находится в диапазоне человеческих эквивалентных доз от 8 до 16 мг/кг.

Поскольку эффективная доза рифаксими́на, вводимая в модели животных, в пересчете на человеческие эквивалентные дозы меньше (8 мг/кг) или слегка ниже (16 мг/кг) относительно дозы, использованной в клиническом исследовании (27 мг/кг), и даже если оценивать у людей уровни гемоглобина, МРО и гистологическое повреждение, то ожидают таких же результатов.

Пример 17. Эффекты гастрорезистентного рифаксими́на при индуцированной индометацином и диклофенаком энтеропатии у крыс.

В общей сложности оценивали сто сорок два (142) самца крыс Albino Sprague Dawley с массой тела от 500 до 600 г (возраст 40 недель).

Энтеропатию индуцировали у шестидесяти шести (66) самцов крыс Albino Sprague Dawley с использованием индометацина и у пятидесяти четырех (54) самцов крыс Albino Sprague Dawley с использованием диклофенака в присутствии или отсутствии омепразола.

Энтеропатию, индуцированную с использованием индометацина, осуществляли в группах 1-7 следующим образом.

Группа 1: десять животных обрабатывали наполнителем для лекарственного средства в течение 14 суток (нормальные контроли).

Группа 2: пятнадцать животных обрабатывали 1,5 мг/кг индометацина BID в течение 14 суток (контроли с язвами, вызванными индометацином).

Группа 3: пятнадцать животных, обрабатываемых 1,5 мг/кг индометацина BID, одновременно обрабатывали 0,7 мг/кг омепразола один раз в сутки в течение 14 суток (контроли с язвами, вызванными индометацином и омепразолом).

Группа 4: двенадцать животных, обрабатываемых 1,5 мг/кг индометацина BID, одновременно обрабатывали гастрорезистентным рифаксими́ном (50 мг/кг BID) в течение 14 суток.

Группа 5: двенадцать животных, обрабатываемых индометацином (1,5 мг/кг BID) и омепразолом (0,7 мг/кг/сутки), одновременно обрабатывали гастрорезистентным рифаксими́ном (50 мг/кг BID) в течение 14 суток.

Группа 6: двенадцать животных, обрабатываемых омепразолом, одновременно обрабатывали гастрорезистентным рифаксими́ном (50 мг/кг BID) в течение 14 суток (омепразольные контроли).

Группа 7: у двенадцати животных за предварительной обработкой гастрорезистентным рифаксими́ном, 50 мг/кг BID, в течение 1 недели следовала одновременная обработка индометацином и гастрорезистентным рифаксими́ном в течение 14 суток (50 мг/кг BID).

Энтеропатию, индуцированную с использованием диклофенака, осуществляли в группах 8-11 следующим образом:

Группа 8: пятнадцать животных обрабатывали 4 мг/кг диклофенака BID (контроль с язвами, вызванными диклофенаком).

Группа 9: пятнадцать животных обрабатывали 4 мг/кг диклофенака BID и 0,7 мг/кг омепразола один раз в сутки (контроль с язвами, вызванными диклофенаком и омепразолом).

Группа 10: двенадцать животных, обрабатываемых диклофенаком, одновременно обрабатывали гастрорезистентным рифаксими́ном (50 мг/кг BID) в течение 14 суток.

Группа 11: двенадцать животных, обрабатываемых диклофенаком и омепразолом, одновременно обрабатывали гастрорезистентным рифаксими́ном (50 мг/кг BID) в течение 14 суток.

Группы 1-11 обрабатывали следующим образом:

Группа 1 получала 1% метилцеллюлозу (0,3 мл/крысу) и 1% метилцеллюлозу (1 мл/крысу) в течение 14 суток.

Группу 2 из не подвергнутых голоданию крыс внутрижелудочным путем обрабатывали в течение 14 суток 1,5 мг/кг индометацина BID, суспендированного в 1% метилцеллюлозе и вводимого в объеме 0,3 мл/крысу.

Группу 3 из не подвергнутых голоданию крыс один раз в сутки внутрижелудочным путем обрабатывали в течение 14 суток 1,5 мг/кг индометацина BID плюс 0,7 мг/кг омепразола, суспендированного в 1% метилцеллюлозе и вводимого в объеме 0,3 мл/крысу.

Группа 4 дважды в сутки за 1 ч до введения индометацина получала гастрорезистентный рифаксимин (50 мг/кг; 12 крыс/группу), суспендированный в 1% метилцеллюлозе (1 мл/крысу).

Группа 5 два раза в сутки за 1 ч до введения один раз в сутки индометацина плюс 0,7 мг/кг омепразола получала гастрорезистентный рифаксимин (50 мг/кг; 12 крыс/группу), суспендированный в 1% метилцеллюлозе (1 мл/крысу).

Группа 6 два раза в сутки за 1 ч до введения один раз в сутки 0,7 мг/кг омепразола получала гастрорезистентный рифаксимин (50 мг/кг; 12 крыс/группу), суспендированный в 1% метилцеллюлозе (1 мл/крысу).

В группе 7 осуществляли предварительную обработку 50 мг/кг гастрорезистентного рифаксимином BID в течение 1 недели, а затем совместную обработку индометацином с гастрорезистентным рифаксимином за 1 ч до введения индометацина в течение 14 суток.

Группу 8 из не подвергнутых голоданию крыс внутрижелудочным путем обрабатывали в течение 14 суток 4 мг/кг диклофенака BID, суспендированного в 1% метилцеллюлозе и вводимого в объеме 0,3 мл/крысу.

Группу 9 из не подвергаемых голоданию крыс один раз в течение суток внутрижелудочным путем обрабатывали в течение 14 суток 4 мг/кг диклофенака BID плюс 0,7 мг/кг омепразола, суспендированного в 1% метилцеллюлозе и вводимого в объеме 0,3 мл/крысу.

Группа 10 два раза в сутки получала гастрорезистентный рифаксимин (50 мг/кг; 12 крыс/группу), суспендированный в 1% метилцеллюлозе (1 мл/крысу), за 1 ч до введения диклофенака.

Группа 11 два раза в сутки получала гастрорезистентный рифаксимин (50 мг/кг; 12 крыс/группу), суспендированный в 1% метилцеллюлозе (1 мл/крысу), за 1 ч до введения диклофенака плюс 0,7 мг/кг омепразола один раз в сутки.

Через 24 ч после последней дозы крыс умерщвляли и образцы крови собирали для оценки уровней гемоглобина.

Кишечный тракт целиком извлекали, и образцы тканей кишечника обрабатывали для оценки уровней тканевой миелопероксидазы (MPO), индекса инфильтрации нейтрофилов в ткани, уровней тканевого малондиальдегида (MDA), индекса перекисного окисления липидов и гистологического анализа повреждений кишечника в тощей и подвздошной кишке.

Анализ гемоглобина проводили на образцах крови крыс, отобранных в соответствии с представленным выше, при помощи набора для анализа гемоглобина Quantichrom Hemoglobin assay kit (Bioassay System, Хейворд, Калифорния, США) и выражали в виде г/дл.

MPO оценивали в соответствии с описанным Fornai et al., NSAID-Induced Enteropathy: Are the Currently Available Selective COX-2 Inhibitors All the Same, J Pharmacol Exp Ther January 2014 348:86-95 и рассматривали как количественный индекс для оценки степени инфильтрации полиморфноядерных клеток в стенку кишечника.

Образцы 30 мг кишечных тканей гомогенизировали на льду при помощи гомогенизатора Polytron (QIAGEN, Милан, Италия) в 0,6 мл охлажденного на льду лизирующего буфера, состоящего из 200 mM NaCl, 5 mM ЭДТА, 10 mM Tris, 10% глицерина, 1 mM фенилметилсульфонилфторида, 1 мкг/мл лейпептина и 28 мкг/мл аprotинина при pH 7,4. Гомогенат 2 раза центрифугировали при 4°C в течение 15 мин при 1500 g. Супернатант разбавляли 1:5 и использовали для определения концентрации MPO при помощи иммуноферментного анализа (ELISA) (Hycult Biotech, Уден, Голландия). Все образцы исследовали в соответствии с примером 15. Результаты выражали в виде нанограмм MPO на миллиграмм кишечной ткани.

Концентрацию MDA в тканях кишечника определяли для получения количественных оценок перекисного окисления липидов в мембране в соответствии с описанным Fornai et al., NSAID-Induced Enteropathy: Are the Currently Available Selective COX-2 Inhibitors All the Same? J Pharmacol Exp Ther January 2014 348:86-95. Для этой задачи ткань кишечника иссекали, взвешивали, измельчали хирургическими щипцами, гомогенизировали в 2 мл охлажденного буфера, состоящего из 20 mM Tris-HCl при pH 7,4, с использованием гомогенизатора Polytron (QIAGEN, Милан, Италия) и центрифугировали при 1500 g в течение 10 мин при 4°C. Аликвоты супернатантов затем использовали для последующих аналитических процедур. Концентрации MDA в слизистой оболочке оценивали с использованием набора для колориметрического анализа (Cayman Chemical, Анн-Арбор, Мичиган, США). Результаты выражали в виде наномоль MDA на миллиграмм ткани кишечника.

Гистологическую оценку поражения кишечника осуществляли в соответствии с описанным ранее в Fornai et al., NSAID-Induced Enteropathy: Are the Currently Available Selective COX-2 Inhibitors All the Same? J Pharmacol Exp Ther January 2014 348:86-95.

После извлечения в кишечный тракт целиком немедленно инъецировали 10% формалин и оставляли в том же самом фиксирующем растворе. Через 30 мин кишечный тракт вскрывали вдоль края кишки, противоположного брыжейке, очищали от фекального содержимого и фиксировали в 10% формалине в течение 24 ч. Образцы крови отбирали в соответствии с описанным ниже для исключения каких-либо отклонений:

Измеряли полную длину тонкой кишки. В частности

проксимальная тощая кишка: два образца по 1,5-2 см отбирали на расстоянии 5 см от как проксимального, так и дистального концов 37,5% общей длины тонкой кишки;

дистальная тощая кишка: два образца по 1,5-2 см отбирали на расстоянии 5 см от как проксимального, так и дистального концов 81% общей длины тонкой кишки;

подвздошная кишка: 1 см ткани, проксимальной относительно илеоцекальной заслонки, удаляли, а два образца по 1,5-2 см подвздошной кишки отбирали с этого края, а также на расстоянии 5 см от первого образца подвздошной кишки.

Срезы тощей кишки и подвздошной кишки заливали в парафиновые блоки и иссекали на 3 последовательных серийных среза толщиной 7-8 мкм. Срезы готовили с двух отличающихся точек блока: два на поверхности и три на более глубоком уровне. Каждый срез помещали на предметное стекло для окрашивания гематоксилином и эозином. Гистологические повреждения оценивались двумя исследователями, не обладающими информацией об обработке в соответствии с системой оценок, предложенной Fornai et al., NSAID-Induced Enteropathy: Are the Currently Available Selective COX-2 Inhibitors All the Same? J Pharmacol Exp Ther January 2014 348:86-95.

Повреждение кишечника классифицировали в соответствии с представленным в табл. 27, в которой ссылаются на гистологическое проявление поражений 1, 2 и 3 типа тощей кишки и подвздошной кишки, представленные на фиг. 1.

Результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего значения (S.E.M.). Статистическую значимость данных оценивали при помощи одностороннего дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим апостериорным анализом при помощи теста Стьюдента-Ньюмана-Кейлса, и P-значения меньше чем 0,05 рассматривали как значимые. Все статистические процедуры выполняли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 3.0 (GraphPad Prism, Сан Диего, Калифорния, США).

К концу периода обработки группа, обрабатываемая индометацином, демонстрировала 13,3% уровень смертности, как представлено в табл. 25 и 26. В группах, обрабатываемых индометацином плюс омепразол (группа 3), индометацином и гастрорезистентным рифаксимином с предварительной обработкой в течение 1 недели гастрорезистентным рифаксимином (группа 7) или индометацином и гастрорезистентным рифаксимином (группа 4), уровень смертности был ниже 6,7, 8,3 и 8,3%, соответственно, тогда как отсутствие смертности было обнаружено у животных, которых обрабатывали индометацином плюс омепразол и гастрорезистентный рифаксимин (группа 5) или омепразол и гастрорезистентный рифаксимин (группа 6), как представлено в табл. 26. Наиболее выраженный уровень смертности, соответствующий 46,7%, обнаружен у животных, которых обрабатывали диклофенаком (группа 8), как представлено в табл. 25 и 26. У животных, которых обрабатывали диклофенаком и омепразолом (группа 9) или диклофенаком и гастрорезистентным рифаксимином (группа 10), уровень смертности был значимо ниже 6,7 и 13,3%, соответственно, по сравнению с группой, которую обрабатывали диклофенаком самим по себе, тогда как все животные, которых обрабатывали диклофенаком плюс омепразол и гастрорезистентный рифаксимин (группа 11), выжили (табл. 26).

Таблица 25

Эффекты индометацина и диклофенака на уровень смертности, уровень гемоглобина в крови и тканевые воспалительные и окислительные параметры

| Обрабатываемые группы | | | | |
|-----------------------|----------------------|----------|-------------|------------|
| | | Контроль | Индометацин | Диклофенак |
| | Смертность (%) | 0 | 13,3* | 46,7* |
| | Гемоглобин (г/дл) | 16 | 11,6* | 11,3* |
| Тошая кишка | MPO (нг/мг ткани) | 9,74 | 24,84* | 20,37* |
| | MDA (нмоль/мг ткани) | 28,23 | 66,15* | 69,44* |
| Подвздошная кишка | MPO (нг/мг ткани) | 7,48 | 21,42* | 19,35* |
| | MDA (нмоль/мг ткани) | 20,63 | 54,47* | 67,1* |

* P<0,05 по сравнению с контролем.

Таблица 26

Уровни смертности в обрабатываемых группах

| Обработка | Доза (мг/кг/сутки) | Количество животных | Смертность (%) |
|------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------|
| Контроль (группа 1) | - | 10 | (0/10) 0 |
| Индометацин (группа 2) | 3 | 15 | (2/15) 13,3 |

| | | | |
|--|-----------|----|-------------|
| Индометацин + омепразол (группа 3) | 3+0,7 | 15 | (1/15) 6,7 |
| Индометацин+ гастрорезистентный рифаксимин (предварительная обработка в течение 7 суток) (Группа 7) | 3+100 | 12 | (1/12) 8,3 |
| Индометацин + гастрорезистентный рифаксимин (группа 4) | 3+100 | 12 | (1/12) 8,3 |
| Индометацин + омепразол + гастрорезистентный рифаксимин (группа 5) | 3+0,7+100 | 12 | (0/12) 0 |
| Омепразол + гастрорезистентный рифаксимин (группа 6) | 0,7+100 | 12 | (0/12) 0 |
| Диклофенак (группа 8) | 8 | 15 | (7/15) 46,7 |
| Диклофенак + омепразол (группа 9) | 8+0,7 | 15 | (1/15) 6,7 |
| Диклофенак + гастрорезистентный рифаксимин (группа 10) | 8+100 | 12 | (2/12) 13,3 |
| Диклофенак + омепразол + гастрорезистентный рифаксимин (группа 11) | 8+0,7+100 | 12 | (0/12) 0 |

Животные, которых обрабатывали индометацином (1,5 мг/кг BID) или диклофенаком (4 мг/кг BID) в течение 14 суток, демонстрировали значимое уменьшение концентрации гемоглобина в крови (табл. 25).

Сопутствующее введение омепразола не влияло на уменьшенную концентрацию гемоглобина, как представлено на фиг. 6.

У животных, которых обрабатывали индометацином и гастрорезистентным рифаксимином с предварительной обработкой в течение 1 недели гастрорезистентным рифаксимином (группа 7), или индометацином и гастрорезистентным рифаксимином (группа 4), или индометацином плюс омепразол и гастрорезистентный рифаксимин (группа 5), уровни гемоглобина значимо увеличивались по сравнению с индометацином плюс омепразол (группа 3), тогда как у крыс, которых обрабатывали индометацином и гастрорезистентным рифаксимином, уровни гемоглобина также значимо отличались от уровней, обнаруженных в группе, которую обрабатывали только индометацином, как продемонстрировано на фиг. 6А и 6В. Аналогично, у животных, которых обрабатывали диклофенаком и гастрорезистентным рифаксимином (группа 10) или диклофенаком плюс омепразол и гастрорезистентный рифаксимин (группа 11), уровень концентрации гемоглобина был выше по сравнению с одним диклофенаком, как представлено на фиг. 6. У крыс, которых обрабатывали омепразолом и гастрорезистентным рифаксимином (группа 6), отсутствовало значимое изменение в уровнях гемоглобина в крови (фиг. 6А и 6В).

Уровни МРО в образцах тощей кишки, иссеченных у контрольных крыс, составляли 9,74 нг/мг ткани, как представлено в табл. 25. У животных, которых обрабатывали индометацином (1,5 мг/кг BID) или диклофенаком (4 мг/кг BID) в течение 14 суток, уровни МРО значимо увеличивались до 24,84 и 20,37 нг/мг ткани, соответственно, как представлено в табл. 25. В подвздошной кишке концентрация МРО у контрольных животных составляла 7,48 нг/мг ткани.

Введение 1,5 мг/кг индометацина BID или 4 мг/кг диклофенака BID в течение 14 суток было ассоциировано со значимым увеличением МРО до 21,42 и 19,35 нг/мг ткани, соответственно, как представлено в табл. 25.

В тощей кишке крыс, которых обрабатывали индометацином плюс омепразол, уровни МРО были ниже по сравнению с индометацином самим по себе, хотя они были значимо выше по сравнению с контрольными значениями.

У животных, которых обрабатывали индометацином и гастрорезистентным рифаксимином с предварительной обработкой в течение 1 недели гастрорезистентным рифаксимином (группа 7), или индометацином и гастрорезистентным рифаксимином (группа 4), или индометацином плюс омепразол и гастрорезистентный рифаксимин (группа 5), или омепразолом плюс гастрорезистентный рифаксимин,

уровни МРО в тощей кишке были близки уровням, которые обнаружены у контрольных крыс, как представлено на фиг. 7А.

В подвздошной кишке у крыс, которых обрабатывали индометацином и гастрорезистентным рифаксимином с предварительной обработкой в течение 1 недели гастрорезистентным рифаксимином (группа 7), или индометацином и гастрорезистентным рифаксимином (группа 4), или индометацином плюс омепразол и гастрорезистентный рифаксимин (группа 5), или омепразолом плюс гастрорезистентный рифаксимин, существовало значимое уменьшение концентрации МРО по сравнению с животными, которых обрабатывали одним индометацином, как представлено на фиг. 7В. У крыс, которых обрабатывали диклофенаком, совместное введение омепразола не вызывало какого-либо значимого изменения уровней МРО в тощей кишке, тогда как у животных, которых обрабатывали диклофенаком и гастрорезистентным рифаксимином, диклофенаком плюс омепразол и гастрорезистентный рифаксимин или омепразолом и гастрорезистентным рифаксимином, концентрации МРО были близки к обнаруженным у контрольных животных, как представлено на фиг. 7С. Аналогичные картины уровней МРО обнаружены в подвздошной кишке, как представлено на фиг. 7D.

В тощей кишке контрольных крыс концентрация MDA составляла 28,23 нмоль/мг ткани, как представлено в табл. 26. Животные, которых обрабатывали индометацином (1,5 мг/кг BID) или диклофенаком (4 мг/кг BID) в течение 14 суток, демонстрировали значимые приросты уровней MDA в тощей кишке на 66,15 и 69,44 нмоль/мг ткани, соответственно, как представлено в табл. 26.

В подвздошной кишке уровни MDA у контрольных животных составляли 20,63 нмоль/мг ткани, как продемонстрировано в табл. 26. Обработка индометацином или диклофенаком приводила в результате к значимому увеличению уровней MDA до 54,47 и 67,1 нмоль/мг ткани, соответственно, как представлено в табл. 26.

У крыс, которых обрабатывали индометацином, сопутствующее введение омепразола не модифицировало уровни MDA как в тощей кишке, так и подвздошной кишке (фиг. 8А и 8В). У животных, которых обрабатывали индометацином и гастрорезистентным рифаксимином с предварительной обработкой в течение 1 недели гастрорезистентным рифаксимином (группа 7), или индометацином и гастрорезистентным рифаксимином (группа 4), или индометацином плюс омепразол и гастрорезистентный рифаксимин (группа 5), или омепразолом плюс гастрорезистентный рифаксимин, обнаружено значимое уменьшение уровней MDA как в тощей, так и в подвздошной кишке, достигающее уровней, близких к уровням, обнаруженным в тканях кишечника контрольных животных, как представлено на фиг. 8А и В.

Уровни MDA, обнаруженные в тощей кишке и подвздошной кишке крыс, которых обрабатывали диклофенаком плюс омепразол, были близки уровням, обнаруженным у животных, которых обрабатывали диклофенаком самим по себе, как представлено на фиг. 8С и 8D. У крыс, которых обрабатывали диклофенаком и гастрорезистентным рифаксимином, диклофенаком плюс омепразол и гастрорезистентный рифаксимин, концентрации MDA в тощей кишке и подвздошной кишке уменьшались по сравнению со значениями, полученными в группе, которую обрабатывали диклофенаком, хотя были значимо выше, чем аналогичные значения у контрольных крыс, как представлено на фиг. 8С и D.

В тощей и подвздошной кишках, полученных у контрольных животных, микроскопическое исследование не выявило какого-либо поражения 1, 2 и 3 типа, как представлено в табл. 27. Введение 1,5 мг/кг индометацина BID или 4 мг/кг диклофенака BID в течение 14 суток было ассоциировано с проявлением различных степеней поражений 1, 2 и 3 типа как в тощей, так и подвздошной кишках, как представлено в табл. 27.

В тощей кишке крыс, которых обрабатывали индометацином, сопутствующее введение омепразола было ассоциировано со значимым уменьшением поражений, как 1, так и 2, так и 3 типа.

У животных, которых обрабатывали индометацином и гастрорезистентным рифаксимином с предварительной обработкой в течение 1 недели гастрорезистентным рифаксимином (группа 7), или индометацином и гастрорезистентным рифаксимином (группа 4), или индометацином плюс омепразол и гастрорезистентный рифаксимин (группа 5), или омепразолом плюс гастрорезистентный рифаксимин (группа 6), поражения тощей кишки значимо уменьшались или отсутствовали по сравнению с группой, которую обрабатывали одним индометацином, как представлено на фиг. 9.

В подвздошной кишке крыс, которых обрабатывали индометацином плюс омепразол, уровни поражений 1, 2 и 3 типа были близки к уровням, обнаруженным у животных, которых обрабатывали одним индометацином.

У крыс, которых обрабатывали индометацином и гастрорезистентным рифаксимином с предварительной обработкой в течение 1 недели гастрорезистентным рифаксимином (группа 7), или индометацином и гастрорезистентным рифаксимином (группа 4), или индометацином плюс омепразол и гастрорезистентный рифаксимин (группа 5), или омепразолом плюс гастрорезистентный рифаксимин (группа 6), поражения в подвздошной кишке значимо уменьшались или отсутствовали по сравнению с группой, которую обрабатывали одним индометацином, как представлено на фиг. 10.

У крыс, которых обрабатывали диклофенаком плюс омепразол, поражения 2 типа были значимо выше по сравнению с поражениями, обнаруженными у животных, которых обрабатывали одним диклофенаком, тогда как никаких различий не обнаружили для поражений 1 и 3 типа.

В группах, которых обрабатывали диклофенаком и гастрорезистентным рифаксимином (группа 10) или диклофенаком плюс омепразол и гастрорезистентный рифаксимин (группа 11), все типы поражений значимо уменьшались по сравнению с крысами, которых обрабатывали диклофенаком самим по себе, тогда как никакие поражения не были обнаружены в тощей кишке животных, которых обрабатывали омепразолом плюс гастрорезистентный рифаксимин, как представлено на фиг. 11.

Образцы подвздошной кишки, иссеченные у животных, которых обрабатывали диклофенаком плюс омепразол (группа 9), демонстрировали уровни поражений 1, 2 и 3 типа, близкие к обнаруженным у животных, которых обрабатывали только диклофенаком.

В группах, которых обрабатывали диклофенаком и гастрорезистентным рифаксимином (группа 10) или диклофенаком плюс омепразол и гастрорезистентный рифаксимин (группа 11), все типы поражений значимо уменьшались по сравнению с обнаруженными у крыс, которых обрабатывали одним диклофенаком, тогда как никакие поражения не обнаруживали в подвздошной кишке животных, которых обрабатывали омепразолом плюс гастрорезистентный рифаксимин, как изображено на фиг. 12.

Таблица 27

Микроскопический анализ индуцированного индометацином и диклофенаком повреждения тонкой кишки

| Обрабатываемые группы | | | | |
|-----------------------|-------------------|----------|-------------|------------|
| | Тип поражения (%) | Контроль | Индометацин | Диклофенак |
| Тощая кишка | Поражение 1 типа | 0 | 36* | 24,6* |
| | Поражение 2 типа | 0 | 18* | 4,2* |
| | Поражение 3 типа | 0 | 4,6* | 0,8* |
| Подвздошная кишка | Поражение 1 типа | 0 | 28,3* | 26* |
| | Поражение 2 типа | 0 | 11,8* | 8,8* |
| | Поражение 3 типа | 0 | 5,2* | 3* |

* $P < 0,05$ по сравнению с контролем.

Введение гастрорезистентного рифаксимины в дозе 50 мг/кг BID было ассоциировано со значимым улучшением тканевых воспалительных параметров и параметров окислительного стресса, а также гистологическими оценками поражения, вызванного NSAID самим по себе или в комбинации с PPI.

Использованная доза гастрорезистентного рифаксимины соответствует суточной человеческой эквивалентной дозе 16 мг/кг, т.е. является сравнимой с человеческой дозой, использованной в примере 18, составляющей 27 мг/кг.

Дозы диклофенака и омепразола, использованные в эксперименте на крысах для того, чтобы вызвать нарушение, соответствуют человеческой эквивалентной дозе 1,29 и 0,11 мг/кг, соответственно, т.е. сравнимы с человеческой дозой 2,5 и 0,33 мг/кг.

Результаты продемонстрировали, что введение гастрорезистентного рифаксимины (50 мг/кг, соответствующие суточной человеческой эквивалентной дозе 16 мг/кг) ассоциировано со значимым улучшением тканевых воспалительных параметров и параметров окислительного стресса, а также оценок гистологических поражений, вызванных индометацином, если его вводить с 1 недели до начала введения NSAID (в данном случае в отсутствие PPI) в момент времени, составляющий до 1 ч перед каждой суточной дозой NSAID. В клиническом исследовании рифаксимин вводили вместе с диклофенаком или с диклофенаком плюс омепразол.

Поскольку эффективная доза рифаксимины, использованная в примере 18, в пересчете на человеческую эквивалентную дозу немного ниже (16 мг/кг) относительно дозы, использованной в клиническом исследовании (27 мг/кг), то результаты исследования на крысах с точки зрения гистологических результатов в подвздошной кишке и тощей кишке и результатов уровней гемоглобина и МРО могут быть использованы для измерения повреждения и воспаления и/или сердечнососудистого заболевания у людей, свидетельствуя о том, что если эти тесты также проводятся в клиническом исследовании, то ожидают получение близких результатов.

Watanabe et al. (2013) недавно сообщил о том, что PPI усугубляет поражение тонкой кишки у пациентов, страдающих от ревматоидного артрита, принимающих NSAID в течение длительного времени. Кроме того, пациенты, страдающие от тяжелого повреждения, имели значимо меньшие уровни гемоглобина по сравнению с пациентами без поражений, что также обнаружено у крыс, у которых

применение диклофенака или диклофенака плюс PPI уменьшало уровни гемоглобина по сравнению с контрольной группой. Приведенное представляет собой первый случай, когда гастрорезистентный рифаксимин оказывается эффективным в предупреждении поражения слизистой оболочки, вызванного NSAID, вводимого в течение 14 суток в комбинации с PPI, который может даже усугубить повреждения кишечника. По-видимому, за некоторыми исключениями введение омепразола в комбинации с NSAID в примере 17 не влияет на оцениваемые параметры повреждения кишечника.

Пример 18. Эффективность рифаксими́на в предупреждении поражений тонкой кишки у здоровых добровольцев, вызванных таблетками 75 мг диклофенака SR BID плюс капсулы 20 мг омепразола один раз в сутки (OD).

60 здоровых добровольцев вовлечены в клиническое рандомизированное одноцентровое исследование для оценки эффективности и безопасности 800 мг гастрорезистентных микрогранул рифаксими́на (таблетки 2 x 400 мг) два раза в сутки (BID) в предупреждении поражений у здоровых добровольцев тонкой кишки, вызванных таблетками 75 мг диклофенака SR BID плюс капсулы 20 мг омепразола один раз в сутки (OD). Обнаруженное в тонкой кишке оценивали при помощи видеокапсульной эндоскопии (VCE). Демография и другие базовые данные для вовлеченных добровольцев приведены в табл. 28.

Таблица 28

Демография и другие базовые данные - модифицированная полная выборка для анализа (mFA), выборка для анализа по протоколу (PP) и выборка для анализа безопасности

| Демографические данные | Гастрорезистентный рифаксимин N=30 | Плацебо N=30 |
|--|--|----------------------|
| Пол | | |
| Мужчины - n (%) | 17 (56,7) | 18 (60,0) |
| Женщины - n (%) | 13 (43,3) | 12 (40,0) |
| Раса | | |
| Европейцы - n (%) | 29 (96,7) | 30 (100,0) |
| Азиаты - n (%) | 1 (3,3) | 0 (0,0) |
| Возраст (лет) | | |
| Среднее значение \pm SD (стандартное отклонение) | 27,7 \pm 7,8 | 26,9 \pm 4,4 |
| Медиана (диапазон) | 26,0 (18-50) | 26,0 (19-39) |
| Масса тела (кг) | | |
| Среднее значение \pm SD | 71,16 \pm 10,78 | 70,48 \pm 11,25 |
| Медиана (диапазон) | 69,75 (51,5-102,4) | 69,85 (52,6-91,3) |

Основные критерии для включения добровольцев в исследование:

мужчина или не беременная, не кормящая грудью женщина в возрасте от 18 до 64 лет включительно;

нормальные результаты врачебного осмотра и лабораторных исследований;

не больше чем 1 нарушение слизистой оболочки в момент проведения базовой VCE;

подписанное субъектами письменное информированное согласие.

Основные исключающие критерии:

применение перорально и системно вводимых стероидов, других NSAID (включая низкую дозу аспирина и аминосалицилатов), биологических препаратов, сульфасалазина, мизопростола и других защищающих слизистую оболочку соединений, бисфосфонатов в течение 4 недель до и во время скрининга;

применение пробиотиков, пребиотиков, рифаксими́на и других антимикробных препаратов в течение 8 недель до и во время скрининга;

применение прокинетических лекарственных средств в течение 2 недель до и во время скрининга;

алкогольная зависимость;

риск беременности без соответствующей контрацепции;

признаки активной язвы пищевода и/или желудка, дивертикулита, инфекционного гастроэнтерита, закупорки кишечника или кишечной непроходимости;

значимое медицинское состояние, которое, по мнению исследователя, мешает участию в исследовании.

Тридцать (30) здоровых субъектов рандомизировали в каждую из двух подвергаемых лечению групп.

Группа 1: одна таблетка 75 мг диклофенака SR, принимаемая каждые 12 ч, плюс одна капсула 20 мг омепразола один раз в сутки плюс две таблетки плацебо, соответствующего рифаксими́ну, вводимые каждые 12 ч пероральным путем в течение 14 суток.

Группа 2: одна таблетка 75 мг диклофенака SR, принимаемая каждые 12 ч, плюс одна капсула 20 мг омепразола один раз в сутки плюс две таблетки по 400 мг с гастрорезистентными микрогранулами рифаксими́на каждые 12 ч пероральным путем в течение 14 суток.

Данное исследование имело длительность приблизительно 5 недель и состояло из:

Периода скрининга: включал скрининговый визит потенциальными субъектами для осуществления исследования клинических данных и лабораторных тестов, а затем базовую VCE во второй визит.

Периода лечения: подходящих субъектов рандомизировали на две подвергаемые лечению группы во время рандомизирующего визита. Каждые сутки в течение 14-суточного периода лечения каждый субъект получал диклофенак и омепразол с рифаксими́ном или плацебо, соответствующим рифаксими́ну.

Окончательный визит: осуществляли в течение 36 ч после последнего введения лекарственного средства, и он включал VCE, клинические оценки и лабораторные тесты.

Телефонный последующий опрос осуществляли через одну неделю после окончательного визита.

Критерии первичных конечных точек эффективности представляли собой процентную долю субъектов, у которых развивается по меньшей мере одно нарушение слизистой оболочки к окончательному визиту, оцениваемое при помощи VCE и определяемое в соответствии с валидированной балльной системой, представленной в табл. 29.

Таблица 29

| Оценка категории | Описание категории |
|------------------|--|
| 0 | Норма |
| 1 | Петехия/красные пятна (разграниченные, обычно округлые, область малиновой слизистой оболочки с сохранением ворсинок) |
| 2 | Небольшое количество эрозий (n=1-4) |
| 3 | Большее количество эрозий (>4) |
| 4 | Крупные эрозии и/или язвы |

Вторичные конечные точки эффективности представляли собой изменение относительно базового значений к окончательному визиту количества поражений слизистой оболочки тонкой кишки и изменение относительно базового значения к окончательному визиту количества поражений слизистой оболочки в тонкой кишке с кровотечениями/без кровотечений (видимая кровь).

Рассматриваемые параметры безопасности представляли собой неблагоприятные события (АЕ), клинические лабораторные параметры, такие как гематология, клиническая химия и общий анализ мочи, и показатели жизнедеятельности.

К концу 2-недельного лечения диклофенаком плюс омепразол доля субъектов, у которых развивалось по меньшей мере одно поражение слизистой оболочки в тонкой кишке, вдвое увеличивалось в группе плацебо, 13 субъектов соответствовали 43,3% по сравнению с 6 субъектами в рифаксими́новой группе, соответствующими 20%. В частности, доля субъектов, у которых развиваются поражения, по сравнению с долей субъектов, у которых не развиваются поражения, была гораздо меньше в рифаксими́новой группе (20% по сравнению с 80%), чем в группе плацебо (43,3% по сравнению с 56,7%), уверенно указывая на защитное действие рифаксими́на против поражения слизистой оболочки, вызванного диклофенаком в течение 14-суточного лечения, как представлено в табл. 30.

Таблица 30

| | Гастрорезистентный рифаксими́н (N=30) | Плацебо (N=30) |
|--|---|-------------------|
| Субъекты, у которых развивалось \geq одно поражение слизистой оболочки [n (%)] | 6 (20,0) | 13 (43,3) |
| Субъекты, у которых не развивались поражения слизистой оболочки [n (%)] | 24 (80,0) | 17 (56,7) |

Логистический регрессионный анализ подтвердил тенденцию в отношении защиты при помощи рифаксими́на от индуцированных диклофенаком поражений слизистой оболочки с отношением шансов (OR) 0,3269 [95% (доверительный интервал) CI 0,1035, 1,0322] (p-значение хи-квадрат=0,0566). В анализе подгруппы, включающем пол в качестве фиксированного эффекта и возраст в качестве

независимой переменной, различие между лечениями было статистически значимым (OR 0,3074 [95% CI 0,0950, 0,9948]; p-значение=0,0490).

Изменение относительно базового значения в общем количестве поражений было выше в группе плацебо, чем в рифаксиминовой группе ($1,2 \pm 2,3$ по сравнению $0,3 \pm 0,7$). Все поражения слизистой оболочки, обнаруженные при окончательной оценке, представляли собой поражения без кровотечения. Не было обнаружено никаких поражений с кровотечением (табл. 31). Результаты статистического анализа при помощи отрицательной биномиальной регрессии ясно указывали на защитный эффект рифаксимины в соответствии со средней величиной изменений относительно базового значения в общем количестве поражений (эффект лечения OR -1,4137 [95% CI -2,4935, -0,3339]) и поражений без кровотечения (эффект лечения OR -1,4404 [95% CI -2,5266, -0,3541]). Действие было статистически значимым (p-значение=0,0103 и 0,0094 для общих поражений и поражений без кровотечения, соответственно).

Таблица 31

| Поражения слизистой оболочки - Среднее значение \pm SD (мин.-макс.) | | | | | |
|---|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| Общие поражения | | С кровотечением | | Без кровотечения | |
| Рифаксимин N=30 | Плацебо N=30 | Рифаксимин N=30 | Плацебо N=30 | Рифаксимин N=30 | Плацебо N=30 |
| $0,3 \pm 0,7$ (0-2) | $1,2 \pm 2,3$ (0-10) | $0,0 \pm 0,0$ (0-0) | $0,0 \pm 0,0$ (0-0) | $0,3 \pm 0,7$ (0-2) | $1,3 \pm 2,3$ (0-10) |

Примечательно, что к концу 2-недельного лечения при окончательном визите крупные эрозии/язвы (категория 4) были обнаружены только в группе плацебо у 9 субъектов, соответствуя 30%. Никаких крупных эрозий/поражений не было обнаружено в рифаксиминовой группе. Все крупные эрозии/язвы, обнаруженные в группе плацебо, представляли собой поражения без кровотечения.

Таблица 32

| Количество пациентов - n (%) | | | | |
|--|------------------------------------|---------------|------------------|---------------|
| Оценка категории | Гастрорезистентный рифаксимин N=30 | | Плацебо N=30 | |
| | Базовое значения | После лечения | Базовое значения | После лечения |
| 0 (норма) | 11 (37%) | 10 (33%) | 13 (43%) | 6 (20%) |
| 1 (петехия/красные пятна) | 17 (57%) | 14 (47%) | 14 (47%) | 11 (37%) |
| 2 (Небольшое количество эрозий; n=1-4) | 2 (7%) | 6 (20%) | 3 (10%) | 4 (13%) |
| 3 (Высокое количество эрозий; n >4) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| 4 (Крупные эрозии и/или язвы) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 9 (30%) |

В данном исследовании ясно обнаружен защитный эффект рифаксимины в отношении индуцированных диклофенаком поражений слизистой оболочки. Результаты первичной эффективности демонстрировали, что у меньшего количества субъектов в рифаксиминовой группе, чем в группе плацебо, развивалось по меньшей мере одно поражение слизистой оболочки в тонкой кишке во время исследования. С другой стороны, результаты вторичного анализа изменений относительно базового значения ясно демонстрировали статистически значимое различие в общем количестве поражений и поражений без кровотечения, таким образом, подтверждая защитный эффект рифаксимины в отношении индуцированного диклофенаком повреждения желудочно-кишечного тракта.

Пример 19. Безопасность гастрорезистентных микрогранул рифаксимины, совместно вводимых здоровым добровольцам с таблетками 75 мг диклофенака SR BID с капсулами 20 мг омепразола OD.

Тенденция в отношении защитного эффекта рифаксимины в отношении повреждения желудочно-кишечного тракта также отражалась в количестве вызванных лечением неблагоприятных событий (TEAE), о которых сообщали в рифаксиминовой группе и группе плацебо во время исследования. Фактически, чуть меньшее количество TEAE возникало в рифаксиминовой группе по сравнению с группой плацебо.

В общем, сообщали о 97 TEAE: с 44 TEAE столкнулся 21 субъект, соответствуя 67,7% в рифаксиминовой группе, а с 53 TEAE столкнулись 22 субъекта, соответствуя 73,3% в группе плацебо. Из шестидесяти шести TEAE, о которых сообщалось, 26 с рифаксимином у 14 субъектов и 40 с плацебо у 18 субъектов квалифицировались исследователем как связанные с лечением и представлены в табл. 33. В частности, желудочно-кишечные расстройства, представляющие собой наиболее обычный соответствующий системно-органный класс TEAE, сообщались для 11 субъектов, соответствуя 35,5% в группе с рифаксимином, и 16 субъектов, соответствуя 53,3% в группе с плацебо. Наиболее частые соответствующие TEAE (>5%) представляли собой тошноту, боль в верхней части живота, диарею и

вздутие живота. О головной боли сообщалось у 3 из 31 субъекта только в рифаксиминовой группе. О боли в животе, диспепсии и увеличении уровня аланинаминотрансферазы сообщали только в группе плацебо с частотой более 5%. Во время исследования отсутствовала смертность или SAE (серьезные нежелательные события). Не были обнаружены никакие клинически значимые изменения в показателях жизнедеятельности или лабораторных параметрах.

Таблица 33

| Системно-органный класс | Гастрорезистентный рифаксимин - N=31* | | Плацебо - N=30 | |
|---|--|--------------------|----------------|--------------------|
| Предпочтительный термин | N АЕ | N (%) субъектов | N АЕ | N (%) субъектов |
| Все соответствующие TEAE - все SOC | 26 | 14 (45,2) | 40 | 18 (60,0) |
| Желудочно-кишечные расстройства | 19 | 11 (35,5) | 28 | 16 (53,3) |
| Тошнота | 6 | 6 (19,4) | 8 | 6 (20,0) |
| Боль в верхней части живота | 6 | 5 (16,1) | 2 | 2 (6,7) |
| Диарея | 3 | 3 (9,7) | 4 | 3 (10,0) |
| Вздутие живота | 2 | 2 (6,5) | 2 | 2 (6,7) |
| Боль в животе | 0 | 0 (0,0) | 6 | 4 (13,3) |
| Диспепсия | 0 | 0 (0,0) | 2 | 2 (6,7) |
| Метеоризм | 1 | 1 (3,2) | 1 | 1 (3,3) |
| Аномальный звук в желудочно-кишечном тракте | 1 | 1 (3,2) | 1 | 1 (3,3) |
| Хейлит | 0 | 0 (0,0) | 1 | 1 (3,3) |
| Расстройство ротовой полости | 0 | 0 (0,0) | 1 | 1 (3,3) |
| Расстройства нервной системы | 4 | 3 (9,7) | 1 | 1 (3,3) |
| Головная боль | 4 | 3 (9,7) | 0 | 0 (0,0) |
| Головокружение | 0 | 0 (0,0) | 1 | 1 (3,3) |
| Общие расстройства и состояния, связанные с местом введения | 2 | 2 (6,5) | 1 | 1 (3,3) |
| Утомление | 2 | 2 (6,5) | 0 | 0 (0,0) |
| Отек | 0 | 0 (0,0) | 1 | 1 (3,3) |
| Исследования | 0 | 0 (0,0) | 4 | 3 (10,0) |
| Увеличение содержания аланинаминотрансферазы | 0 | 0 (0,0) | 2 | 2 (6,7) |
| Увеличение содержания аспаратаминотрансферазы | 0 | 0 (0,0) | 1 | 1 (3,3) |
| Увеличение содержания С-реактивного белка | 0 | 0 (0,0) | 1 | 1 (3,3) |
| Расстройства кожи и подкожной ткани | 1 | 1 (3,2) | 6 | 2 (6,7) |
| Экзема | 0 | 0 (0,0) | 3 | 1 (3,3) |
| Ночной пот | 1 | 1 (3,2) | 0 | 0 (0,0) |
| Мимолетная сыпь | 0 | 0 (0,0) | 3 | 1 (3,3) |

* Один субъект в группе плацебо по ошибке получил две таблетки рифаксимиона (вместо плацебо) в общей дозе рифаксимиона 800 мг. Этот субъект был включен в анализ безопасности, как для группы плацебо, так и для группы, получающей рифаксимин.

Тенденция в отношении защитного действия рифаксимиона в отношении повреждения желудочно-кишечного тракта также отражалась в количестве возникающих в процессе лечения неблагоприятных событий, о которых сообщали во время исследования. В частности, желудочно-кишечные расстройства возникали с большей частотой в группе плацебо, нежели чем в рифаксиминовой группе. В общем, результаты исследования безопасности подтвердили благоприятный профиль переносимости продукта в соответствии с настоящим изобретением.

Приведенные выше примеры приведены для того, чтобы предоставить специалисту в данной области техники полное раскрытие и описание того, как получать и применять воплощения веществ, композиций, систем и способов в соответствии с описанием, но не предполагается, что они ограничивают объем того, что авторы изобретения рассматривают как изобретение.

В этой связи, в общих словах в соответствии с первым воплощением описан способ лечения или предупреждения энтеропатии у индивида, принимающего NSAID, включающий введение индивиду эффективного количества по меньшей мере одного антибиотика и возможно эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока в комбинации с введением NSAID.

В соответствии со вторым воплощением описан способ в соответствии с первым воплощением, где энтеропатия представляет собой состояние кишечного тракта.

В соответствии с третьим воплощением описан способ в соответствии с первым воплощением или вторым воплощением, где введение NSAID имеет длительность по меньшей мере одну неделю, по меньшей мере 10 суток или по меньшей мере две недели.

В соответствии с четвертым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с первого по третье, где время приема и доза комбинированного введения по меньшей мере одного антибиотика и по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока выбраны таким образом, чтобы обеспечить индивида количеством антибиотика и/или ингибитора секреции кислоты желудочного сока, эффективным для предупреждения вызванной NSAID энтеропатии у индивида.

В соответствии с пятым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с первого по четвертое, где NSAID представляет собой одно или более чем одно из ацетаминофена, амоксицилина, бенорилата, холина, салицилата магния, дифунизала, фаисламина, метилсалицилата, ASA салицилата магния, салицилсалицилата, диклофенака, ацеклофенака, ацеклофенака, ацетаминина, бромфенака, этодолака, кеторолака, набуметона, сулиндака, толметина, ибупрофена, карпрофена, фенбуфена, фенпрофена, флурбипрофена, кетопрофена, локсопрофена, напроксена, тиапрофеновой кислоты, меклофенаминовой кислоты, меклофенаминовой кислоты, толфенаминовой кислоты, фенилбутазона, азапропазона, метамизола, оксифенбутазона, пироксикама, лорноксикама, мелоксикама, теносикама, цефекоксиба, эторикоксиба, лумиракоксиба, парекоксиба, нимесулида, ликофелона, индометацина, ингибитора COX-2 и их фармацевтически приемлемых солей и смесей.

В соответствии с шестым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с первого по четвертое, где NSAID представляет собой одно или более чем одно из диклофенака, кетопрофена, напроксена, ибупрофена и их смесей.

В соответствии с седьмым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с первого по четвертое, где NSAID представляет собой диклофенак.

В соответствии с восьмым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с первого по седьмое, где по меньшей мере один антибиотик выбран из аминокликозида, амфеникола, ансамицина, бета-лактама, карбапенема, цефамицина, монобактама, оксацифема, линкозамида, макролида, полипептида, тетрациклина, антибиотика 2,4-диаминопиримидинового класса, пенициллина, неомидина, метронидазола, ванкомицина, паромомицина, тимидазола, кларитромицина, амоксициллина, сульфасалазина, олсалазина, месаламина, преднизона, азатиоприна, меркаптопурина, метотрексата, ампициллина, клиндамицина, рифампицина, хлорамфеникола, спектиномицина, фторхинолонов и цефалоспоринов, рифамициновых антибиотиков и рифаксимицина.

В соответствии с девятым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с первого по седьмое, где по меньшей мере один антибиотик включает рифаксимин.

В соответствии с десятым воплощением описан способ в соответствии с девятым воплощением, где рифаксимин представляет собой гастрорезистентный рифаксимин.

В соответствии с одиннадцатым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с первого по десятое, где по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты желудочного сока представляет собой ингибитор протонного насоса и выбран из лансопразола, илапразола, омепразола, тенатопразола, рабепразола, эзомепразола, пантопразола, парипразола, леминопразола или непапразола или их свободного основания, свободной кислоты, соли, гидрата, сложного эфира, амида, энантиомера, изомера, таутомера, полиморфа, пролекарства или любого производного.

В соответствии с двенадцатым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с первого по десятое, где по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты желудочного сока представляет собой омепразол.

В соответствии с тринадцатым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с первого по четвертое, где по меньшей мере один антибиотик представляет собой рифаксимин, NSAID представляет собой диклофенак, и по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты желудочного сока представляет собой омепразол.

В соответствии с четырнадцатым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с первого по тринадцатое, где антибиотик и NSAID вводят два раза в сутки.

В соответствии с пятнадцатым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с первого по четырнадцатое, где ингибитор секреции кислоты желудочного сока вводят один раз в сутки.

В соответствии с шестнадцатым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с первого по четвертое, где введение включает введение рифаксими́на в количестве от 20 до 1200 мг один или два раза в сутки и омепразола от 5 до 50 мг один или два раза в сутки.

В соответствии с семнадцатым воплощением описан способ в соответствии с шестнадцатым воплощением, где количество рифаксими́на составляет 20, 50, 100, 200, 400, 550, 600, 800 или 1100 мг.

В соответствии с восемнадцатым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с первого по четвертое, где введение включает введение рифаксими́на в количестве от 20 до 1200 мг один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки.

В соответствии с девятнадцатым воплощением описан способ в соответствии с восемнадцатым воплощением, где количество рифаксими́на выбрано из 20, 50, 100, 200, 400, 550, 600, 800 или 1100 мг.

В соответствии с двадцатым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с первого по девятнадцатое, где введение NSAID осуществляют в течение времени лечения от по меньшей мере одной недели до одного месяца, двух месяцев или в течение всего периода, когда необходимо лечение при помощи NSAID.

В соответствии с двадцать первым воплощением описана система для лечения или предупреждения энтеропатии у индивида, принимающего NSAID, где система содержит по меньшей мере один антибиотик и по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты желудочного сока для одновременного, комбинированного или последовательного применения в способе в соответствии с любым из воплощений с первого по двадцатое.

В соответствии с двадцать вторым воплощением описана система в соответствии с двадцать первым воплощением, где антибиотик представляет собой антибиотик, обладающий низкой абсорбцией.

В соответствии с двадцать третьим воплощением описана система в соответствии с двадцать первым воплощением, где антибиотик представляет собой одно или более чем одно, выбранное из аминогликозида, амфеникола, ансамицина, бета-лактама, карбапенема, цефамицина, монобактама, оксацифема, линкозамида, макролида, полипептида, тетрациклина, антибиотика 2,4-диаминопиримидинового класса, пенициллина, неомицина, метронидазола, ванкомицина, паромомицина, тимидазола, кларитромицина, амоксициллина, сульфасалазина; олсалазина; месаламина; преднизона; азатиоприна; меркаптопурина; метотрексата, ампициллина, клиндамицина, рифампицина, хлорамфеникола, спектиномицина, фторхинолонов и цефалоспоринов, рифамициновых антибиотиков или рифаксими́на.

В соответствии с двадцать четвертым воплощением описана система в соответствии с двадцать первым воплощением, где антибиотик представляет собой рифаксими́н.

В соответствии с двадцать пятым воплощением описана система в соответствии с двадцать четвертым воплощением, где рифаксими́н представляет собой гастрорезистентный рифаксими́н.

В соответствии с двадцать шестым воплощением описана система в соответствии с любым из воплощений с первого по двадцать шестое, где ингибитор секреции кислоты желудочного сока представляет собой ингибитор протонного насоса или мизопростол.

В соответствии с двадцать седьмым воплощением описана система в соответствии с любым из воплощений с двадцать первого по двадцать пятое, где ингибитор секреции кислоты желудочного сока представляет собой ингибитор протонного насоса и представляет собой одно или более чем одно из лансопризола, илапризола, омепразола, тенатопразола, рабепразола, эзомепразола, пантопризола, парипризола, леминопризола или непапризола или их свободного основания, свободной кислоты, соли, гидрата, сложного эфира, амида, энантиомера, изомера, таутомера, полиморфа, пролекарства или любого производного.

В соответствии с двадцать восьмым воплощением описана система в соответствии с любым из воплощений с двадцать первого по двадцать пятое, где ингибитор секреции кислоты желудочного сока представляет собой омепразол.

В соответствии с двадцать девятым воплощением описана система в соответствии с любым из воплощений с двадцать первого по двадцать восьмое, где антибиотик и ингибитор секреции кислоты желудочного сока вводят в многодозовой композиции, такой как саше, гранулы, пилюли, капсулы и/или таблетки.

В соответствии с тридцатым воплощением описан способ лечения или предупреждения боли или воспаления у индивида, нуждающегося в этом, включающий введение индивиду эффективного количества по меньшей мере одного NSAID в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного антибиотика и эффективным количеством по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока.

В соответствии с тридцать первым воплощением описан способ в соответствии с тридцатым воплощением, где введение эффективного количества по меньшей мере одного NSAID осуществляют в

течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере десяти суток или по меньшей мере двух недель.

В соответствии с тридцать вторым воплощением описан способ в соответствии с тридцатым или тридцать первым воплощением, где введение осуществляют путем введения индивиду NSAID по меньшей мере два раза в сутки, где введение включает введение NSAID и первого антибиотика или ингибитора секреции кислоты желудочного сока по меньшей мере один раз в сутки и введение NSAID и второго антибиотика или ингибитора секреции кислоты желудочного сока по меньшей мере один раз в сутки.

В соответствии с тридцать третьим воплощением описан способ в соответствии с тридцать вторым воплощением, где первый антибиотик или второй антибиотик или они оба представляют собой неабсорбируемые антибиотики.

В соответствии с тридцать четвертым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с тридцатого по тридцать третье, где NSAID представляет собой один или более чем один из диклофенака, кетопрофена, напроксена, ибупрофена и их смесей.

В соответствии с тридцать пятым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с тридцатого по тридцать четвертое, где NSAID представляет собой диклофенак.

В соответствии с тридцать шестым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с тридцатого по тридцать пятое, где первый антибиотик или второй антибиотик или они оба представляют собой рифаксимин.

В соответствии с тридцать седьмым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с тридцатого по тридцать шестое, где по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты желудочного сока представляет собой омепразол.

В соответствии с тридцать восьмым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с тридцатого по тридцать седьмое, где введение включает:

введение рифаксимины в количестве от 20 до 1200 мг один или два раза в сутки;
диклофенака в количестве от 50 до 100 мг один или два раза в сутки и
омепразола от 10 до 40 мг один или два раза в сутки.

В соответствии с тридцать девятым воплощением описана система для лечения или предупреждения боли или воспаления, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного NSAID и эффективное количество по меньшей мере одного из антибиотика и ингибитора секреции кислоты желудочного сока для одновременного, комбинированного или последовательного применения в способе в соответствии с любым из воплощений с тридцатого по тридцать восьмое.

В соответствии с сороковым воплощением описана система в соответствии с тридцать девятым воплощением, где по меньшей мере один NSAID и эффективное количество по меньшей мере одного из антибиотика или ингибитора секреции кислоты желудочного сока вводят в многодозовой композиции.

В соответствии с сорок первым воплощением описана система в соответствии с тридцать четвертым воплощением, где по меньшей мере один NSAID, по меньшей мере один антибиотик и по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты желудочного сока вводят в многодозовой композиции в форме, выбранный из саше, гранул, пилюль, капсул или таблеток.

В соответствии с сорок вторым воплощением описана фармацевтическая композиция для лечения или предупреждения боли или воспаления у индивида, нуждающегося в этом, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного NSAID и эффективное количество по меньшей мере одного антибиотика.

В соответствии с сорок третьим воплощением описана фармацевтическая композиция в соответствии с сорок вторым воплощением, дополнительно содержащая по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты желудочного сока.

В соответствии с сорок четвертым воплощением описана фармацевтическая композиция в соответствии с любым из сорок второго по сорок третье воплощение, изготовленная для перорального введения.

В соответствии с сорок пятым воплощением описан способ лечения или предупреждения энтеропатии у индивида, принимающего NSAID, включающий введение индивиду эффективного количества рифаксимины при введении NSAID возможно в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором секреции кислоты желудочного сока.

В соответствии с сорок шестым воплощением описан способ в соответствии с сорок пятым воплощением, где эффективное количество рифаксимины составляет от 20 до 3300 мг в сутки.

В соответствии с сорок седьмым воплощением описан способ в соответствии с сорок пятым или сорок шестым воплощением, где введение осуществляют путем введения рифаксимины в количестве от 20 до 1200 мг один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки.

В соответствии с сорок восьмым воплощением описан способ в соответствии с сорок седьмым воплощением, где рифаксимин находится в количестве, выбранном из 20, 50, 100, 200, 400, 550, 600, 800 или 1100 мг.

В соответствии с сорок девятым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с сорок пятого по сорок восьмое, где введение осуществляют путем введения рифаксими́на в количестве от 100 до 1100 мг один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки или чаще.

В соответствии с пятидесятым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с сорок пятого по сорок девятое, где введение осуществляют путем введения рифаксими́на в количестве от 400 до 800 мг один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки или чаще.

В соответствии с пятьдесят первым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с сорок пятого по пятидесятое, где рифаксимин находится в гастрорезистентной форме.

В соответствии с пятьдесят вторым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с сорок пятого по пятьдесят первое, где способ дополнительно включает введение омепразола в количестве от 10 до 40 мг один или два раза в сутки.

В соответствии с пятьдесят третьим воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с тридцать восьмого по сорок пятое, где энтеропатия представляет собой состояние кишечника.

В соответствии с пятьдесят четвертым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с сорок пятого по пятьдесят третье, где длительность введения NSAID составляет по меньшей мере одну неделю, по меньшей мере 10 суток или по меньшей мере две недели.

В соответствии с пятьдесят пятым воплощением описана система для лечения или предупреждения энтеропатии у индивида, принимающего NSAID, где система содержит эффективное количество рифаксими́на и по меньшей мере одно из эффективного количества NSAID и эффективного количества ингибитора секреции кислоты желудочного сока для одновременного, комбинированного или последовательного применения в способе в соответствии с любым из воплощений с сорок пятого по пятьдесят четвертое.

В соответствии с пятьдесят шестым воплощением описана система в соответствии с пятьдесят пятым воплощением, где рифаксимин и NSAID содержатся в стандартной лекарственной форме для однократного введения.

В соответствии с пятьдесят седьмым воплощением описана система в соответствии с пятьдесят пятым воплощением, где рифаксимин и NSAID содержатся в отдельных лекарственных формах.

В соответствии с пятьдесят восьмым воплощением описана система в соответствии с любым из воплощений с пятьдесят пятого по пятьдесят седьмое, где рифаксимин содержится в одной или более чем одной дозе 200, 400, 550, 600, 800 или 1100 мг.

В соответствии с пятьдесят девятым воплощением описана система в соответствии с любым из воплощений с пятьдесят пятого по пятьдесят восьмое, где рифаксимин находится в гастрорезистентной форме.

В соответствии с шестидесятым воплощением описана система в соответствии с любым из воплощений с пятьдесят пятого по пятьдесят девятое, где по меньшей мере один NSAID содержится в дозе от 5 до 1500 мг.

В соответствии с шестьдесят первым воплощением описана система в соответствии с любым из воплощений с пятьдесят пятого по шестьдесят второе, где по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты желудочного сока содержит омепразол в одной или более чем одной дозе от 10 до 40 мг, где дозу вводят один или два раза в сутки.

В соответствии с шестьдесят вторым воплощением описан способ лечения или предупреждения энтеропатии у индивида, принимающего NSAID, включающий введение индивиду эффективного количества по меньшей мере одного агониста PXR и эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока в комбинации с введением NSAID.

В соответствии с шестьдесят третьим воплощением описан способ в соответствии с шестьдесят вторым воплощением, где энтеропатия представляет собой состояние кишечника.

В соответствии с шестьдесят четвертым воплощением описан способ в соответствии с шестьдесят вторым или шестьдесят третьим воплощением, где длительность введения NSAID составляет по меньшей мере одну неделю, по меньшей мере 10 суток или по меньшей мере две недели.

В соответствии с шестьдесят пятым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с шестьдесят второго по шестьдесят четвертое, где время приема и доза комбинированного введения по меньшей мере одного агониста PXR и по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока выбраны таким образом, чтобы обеспечить индивида количеством агониста PXR и/или ингибитора секреции кислоты желудочного сока, эффективным для предупреждения вызванной NSAID энтеропатии у индивида.

В соответствии с шестьдесят шестым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с шестьдесят второго по шестьдесят пятое, где NSAID представляет собой одно или более чем одно из ацетаминофена, амоксицилина, бенорилата, холина, салицилата магния, дифунизала, фаисламина, метилсалицилата, ASA салицилата магния, салицилата натрия, диклофенака, ацеклофенака, ацеклофенака, ацетатаина, бромфенака, этодолака, кеторолака, набуметона, сулиндака, толметина,

ибупрофена, карпрофена, фенбуфена, фенопрофена, флурбипрофена, кетопрофена, локсопрофена, напроксена, тиапрофеновой кислоты, мефенаминовой кислоты, меклофенаминовой кислоты, толфенаминовой кислоты, фенилбутазона, азапропазона, метамизола, оксифенбутазона, пироксикама, лорноксикама, мелоксикама, теноксикама, целекоксиба, эторикоксиба, лумиракоксиба, парекоксиба, нимесулида, ликофелона, индометацина, ингибитора COX-2 и их фармацевтически приемлемых солей.

В соответствии с шестидесятым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с шестидесятым вторым по шестидесятым шестое, где NSAID представляет собой одно или более чем одно из диклофенака, кетопрофена, напроксена, ибупрофена и их смесей.

В соответствии с шестидесятым восьмым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с шестидесятым вторым по шестидесятым седьмое, где NSAID представляет собой диклофенак.

В соответствии с шестидесятым девятым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с шестидесятым вторым по шестидесятым восьмое, где по меньшей мере один агонист PXR выбран из PCN, рифампицина, рифаксимины, RU486, SR12813, таксола, гиперфорина, 5 β -прегнан-3,20-диона, литохоловой кислоты, метирапона, клотримазола, фенобарбитала, спиронолактона, транс-нонахлора, нифедипина, ритонавира, тамоксифена, 4-гидрокситамоксифена, троглитазона, ловастатина, глутетимида, бисфенола А, диэтилгексилфталата, нонил-фенола, прегненолона, 17 α -гидроксилированного производного прененолона, прогестерона, 17 α -гидроксилированного производного прогестерона, эстрадиола и кортикостерона.

В соответствии с семидесятым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с шестидесятым вторым по шестидесятым девятое, где по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты желудочного сока представляет собой ингибитор протонного насоса и выбран из лансопразола, илапразола, омепразола, тенатопразола, рабепразола, эзомепразола, пантопразола, парипразола, леминопразола или непапразола, или свободного основания, свободной кислоты, соли, гидрата, сложного эфира, амида, энантиомера, изомера, таутомера, полиморфа, пролекарства или любого их производного.

В соответствии с семидесятым первым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с шестидесятым вторым по семидесятым, где по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты желудочного сока представляет собой омепразол.

В соответствии с семидесятым вторым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с шестидесятым вторым по семидесятым первое, где агонист PXR и NSAID вводят два раза в сутки.

В соответствии с семидесятым третьим воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с шестидесятым вторым по семидесятым второе, где ингибитор секреции кислоты желудочного сока вводят один раз в сутки.

В соответствии с семидесятым четвертым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с шестидесятым вторым по семидесятым третье, где введение NSAID осуществляют в течение времени лечения от одной недели до двух месяцев.

В соответствии с семидесятым пятым воплощением описана система для лечения или предупреждения энтеропатии у индивида, принимающего NSAID, где система содержит по меньшей мере один агонист PXR и по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты желудочного сока для одновременного, комбинированного или последовательного применения в способе в соответствии с любым из воплощений с шестидесятым первым по семидесятым третье.

В соответствии с семидесятым шестым воплощением описана система в соответствии с семидесятым пятым воплощением, где агонист PXR представляет собой один или более чем один агонист, выбранный из PCN, рифампицина, рифаксимины, RU486, SR12813, таксола, гиперфорина, 5 β -прегнан-3,20-диона, литохоловой кислоты, метирапона, клотримазола, фенобарбитала, спиронолактона, транс-нонахлора, нифедипина, ритонавира, тамоксифена, 4-гидрокситамоксифена, троглитазона, ловастатина, глутетимида, бисфенола А, диэтилгексилфталата, нонилфенола, прегненолона, 17 α -гидроксилированного производного прегненолона, прогестерона, 17 α -гидроксилированного производного прогестерона, эстрадиола и кортикостерона.

В соответствии с семидесятым седьмым воплощением описана система в соответствии с семидесятым четвертым или семидесятым пятым воплощением, где ингибитор секреции кислоты желудочного сока представляет собой ингибитор протонного насоса или мизопростол.

В соответствии с семидесятым восьмым воплощением описана система в соответствии с любым из воплощений с семидесятым пятым по семидесятым седьмое, где ингибитор секреции кислоты желудочного сока представляет собой ингибитор протонного насоса и представляет собой одно или более чем одно из лансопразола, илапразола, омепразола, тенатопразола, рабепразола, эзомепразола, пантопразола, парипразола, леминопразола или непапразола или их свободного основания, свободной кислоты, соли, гидрата, сложного эфира, амида, энантиомера, изомера, таутомера, полиморфа, пролекарства или любого производного.

В соответствии с семидесятым девятым воплощением описана система в соответствии с любым из воплощений с семидесятым пятым по семидесятым восьмое, где ингибитор секреции кислоты желудочного сока представляет собой омепразол.

В соответствии с восьмидесятым воплощением описана система в соответствии с любым из воплощений с семьдесят пятого по семьдесят девятое, где агонист PXR и ингибитор секреции кислоты желудочного сока вводят в многодозовой композиции, такой как саше, гранулы, пилюли, капсулы и/или таблетки.

В соответствии с восьмидесятым первым воплощением описан способ лечения или предупреждения боли или воспаления у индивида, нуждающегося в этом, включающий введение индивиду эффективного количества по меньшей мере одного NSAID в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного агониста PXR и эффективным количеством по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока.

В соответствии с восьмидесятым вторым воплощением описан способ в соответствии с восьмидесятым первым воплощением, где введение эффективного количества по меньшей мере одного NSAID осуществляют в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере десяти суток или по меньшей мере двух недель.

В соответствии с восьмидесятым третьим воплощением описан способ в соответствии с восьмидесятым первым или восьмидесятым вторым воплощением, где введение осуществляют путем введения индивиду NSAID по меньшей мере два раза в сутки, где введение включает введение NSAID и первого агониста PXR или ингибитора секреции кислоты желудочного сока по меньшей мере один раз в сутки и введение NSAID и второго агониста PXR и ингибитора секреции кислоты желудочного сока по меньшей мере один раз в сутки.

В соответствии с восьмидесятым четвертым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с восьмидесятым первым по восьмидесятым третьим, где NSAID представляет собой одно или более чем одно из диклофенака, кетопрофена, напроксена, ибупрофена и их смесей.

В соответствии с восьмидесятым пятым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с восьмидесятым первым по восьмидесятым четвертым, где NSAID представляет собой диклофенак.

В соответствии с восьмидесятым шестым воплощением описан способ в соответствии с любым из воплощений с восьмидесятым первым по восьмидесятым пятым, где по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты желудочного сока представляет собой омепразол.

В соответствии с восьмидесятым седьмым воплощением описана система для лечения или предупреждения боли или воспаления, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного NSAID и эффективное количество по меньшей мере одного из агониста PXR и ингибитора секреции кислоты желудочного сока для одновременного, комбинированного или последовательного применения в способе в соответствии с любым из воплощений с восьмидесятым первым по восьмидесятым шестым.

В соответствии с восьмидесятым восьмым воплощением описана система в соответствии с восьмидесятым седьмым воплощением, где по меньшей мере один NSAID и эффективное количество по меньшей мере одного из агониста PXR или ингибитора секреции кислоты желудочного сока вводят в многодозовой композиции.

В соответствии с восьмидесятым девятым воплощением описана система в соответствии с восьмидесятым седьмым или восьмидесятым восьмым воплощением, где многодозовая композиция находится в форме, выбранной из саше, гранул, пилюль, капсул или таблеток.

В соответствии с девяностым воплощением описана фармацевтическая композиция для лечения или предупреждения боли или воспаления у индивида, нуждающегося в этом, где композиция содержит эффективное количество по меньшей мере одного NSAID и эффективное количество по меньшей мере одного агониста PXR.

В соответствии с девяносто первым воплощением описана фармацевтическая композиция в соответствии с девяностым воплощением, дополнительно содержащая по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты желудочного сока.

В соответствии с девяносто вторым воплощением описана фармацевтическая композиция в соответствии с девяностым или девяносто первым воплощением, изготовленная для перорального введения.

В соответствии с девяносто третьим воплощением описан способ лечения или предупреждения энтеропатии у индивида, принимающего NSAID, включающий введение индивиду эффективного количества агониста PXR при введении NSAID возможно в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором секреции кислоты желудочного сока.

В соответствии с девяносто четвертым воплощением описана система для лечения или предупреждения энтеропатии у индивида, принимающего NSAID, содержащая агонист PXR и по меньшей мере один из эффективного количества NSAID и эффективного количества ингибитора секреции кислоты желудочного сока для одновременного комбинированного или последовательного применения в способе в соответствии с девяносто третьим воплощением.

В соответствии с девяносто пятым воплощением описана система в соответствии с девяносто четвертым воплощением, где агонист PXR и NSAID содержатся в стандартной лекарственной форме для однократного введения.

В соответствии с девяносто шестым воплощением описана система в соответствии с девяносто четвертым воплощением, где агонист PXR и NSAID содержатся в отдельных лекарственных формах.

В соответствии с девяносто седьмым воплощением описана система в соответствии с любым из воплощений с девяносто четвертого по девяносто шестое, где по меньшей мере один NSAID содержится в дозе от 5 до 1500 мг.

В соответствии с девяносто восьмым воплощением описана система в соответствии с любым из воплощений с девяносто четвертого по девяносто седьмое, где по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты желудочного сока содержит омепразол в одной или более чем одной дозе от 10 до 40 мг, где дозу вводят один или два раза в сутки.

В соответствии с девяносто девятым воплощением описан набор для лечения или предупреждения энтеропатии у индивида, принимающего NSAID, содержащий одну или более чем одну дозу, содержащую (1) терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного антибиотика, (2) терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного ингибитора секреции кислоты желудочного сока и (3) терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного NSAID.

В соответствии с сотым воплощением описан набор в соответствии с девяносто девятым воплощением, где по меньшей мере один NSAID представляет собой одно или более чем одно из ацетаминофена, амоксицилина, бенорилата, холина, салицилата магния, дифунизала, фаисламина, метилсалицилата, ASA салицилата магния, салицилсалицилата, диклофенака, ацеклофенака, ацеклофенака, ацетатаина, бромфенака, этодолака, кеторолака, набуметона, сулиндака, толметина, ибупрофена, карпрофена, фенбуфена, фенпрофена, флурбипрофена, кетопрофена, локсопрофена, напроксена, тиапрофеновой кислоты, мефенаминовой кислоты, меклофенаминовой кислоты, толфенаминовой кислоты, фенилбутазона, азапропазона, метамизола, оксифенбутазона, пироксикама, лорноксикама, мелоксикама, теноксикама, цефекоксиба, эторикоксиба, лумиракоксиба, парекоксиба, нимесулида, ликофелона, индометацина, ингибитора COX-2 и их фармацевтически приемлемых солей.

В соответствии со сто первым воплощением описан набор в соответствии с девяносто девятым или сотым воплощением, где NSAID представляет собой одно или более чем одно из диклофенака, кетопрофена, напроксена и ибупрофена.

В соответствии со сто вторым воплощением описан набор в соответствии с любым из девяносто девятого или сто первого воплощения, где по меньшей мере один антибиотик выбран из аминогликозида, амфеникола, ансамицина, бета-лактама, карбапенема, цефамицина, монобактама, оксацифема, линкозамида, макролида, полипептида, тетрациклина, антибиотика 2,4-диаминопиримидинового класса, пенициллина, неомицина, метронидазола, ванкомицина, паромомицина, тимидазола, кларитромицина, амоксициллина, сульфасалазина; олсалазина; месаламина; преднизона; азатиоприна; меркаптопурина; метотрексата, ампициллина, клиндамицина, рифампицина, хлорамфеникола, спектиномицина, фторхинолонов и цефалоспоринов, рифамициновых антибиотиков и рифаксимицина.

В соответствии со сто третьим воплощением описан набор в соответствии с любым из воплощений с девяносто девятого по сто второе, где по меньшей мере один антибиотик содержит рифаксимин.

В соответствии со сто четвертым воплощением описан набор в соответствии с любым из воплощений с девяносто девятого по сто третье, где по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты желудочного сока представляет собой ингибитор протонного насоса, выбранный из лансопразола, илапразола, омепразола, тенатопразола, рабепразола, эзомепразола, пантопразола, парипразола, леминопразола или непразола или их свободного основания, свободной кислоты, соли, гидрата, сложного эфира, амида, энантиомера, изомера, таутомера, полиморфа, пролекарства или любого производного.

В соответствии со сто пятым воплощением описан набор в соответствии с любым из воплощений с девяносто девятого по сто четвертое, где по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты желудочного сока представляет собой омепразол.

В соответствии со сто шестым воплощением описан набор в соответствии с любым из воплощений с девяносто девятого по сто пятое, где по меньшей мере один антибиотик представляет собой рифаксимин, по меньшей мере один NSAID представляет собой диклофенак, и по меньшей мере один ингибитор секреции кислоты желудочного сока представляет собой омепразол.

В соответствии со сто седьмым воплощением описан набор в соответствии с любым из воплощений с девяносто девятого по сто шестое, где набор дополнительно содержит инструкции по введению одной или более чем одной дозы одновременно или последовательно.

В соответствии со сто восьмым воплощением описан набор в соответствии со сто седьмым воплощением, где инструкции указывают на введение антибиотика и NSAID два раза в сутки.

В соответствии со сто девятым воплощением описан набор в соответствии со сто седьмым или сто восьмым воплощением, где инструкции указывают на введение ингибитора секреции кислоты желудочного сока один раз в сутки.

В соответствии со сто десятым воплощением описан набор в соответствии с любым из сто седьмого или сто девятого воплощения, где инструкции указывают на то, что введение включает введение

рифаксими́на в количестве от 20 до 1200 мг один или два раза в сутки и омепразола от 5 до 50 мг один или два раза в сутки.

В соответствии со сто одиннадцатым воплощением описан набор в соответствии с любым из сто седьмого или сто девятого воплощения, где антибиотик представляет собой рифаксимин в лекарственной форме, содержащей рифаксимин в количестве, выбранном из группы, состоящей из 20, 50, 100, 200, 400, 550, 600, 800 и 1100 мг.

В соответствии со сто двенадцатым воплощением описан набор в соответствии с любым из сто седьмого или сто одиннадцатого воплощения, где инструкции указывают на введение рифаксими́на в количестве от 20 до 1200 мг один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки.

В соответствии со сто тринадцатым воплощением описан набор в соответствии со сто двенадцатым воплощением, где количество рифаксими́на выбрано из 20, 50, 100, 200, 400, 550, 600, 800 или 1100 мг.

В соответствии со сто четырнадцатым воплощением описан набор в соответствии с любым из воплощений со сто седьмого по сто тринадцатое, где антибиотик, NSAID и ингибитор секреции кислоты желудочного сока представлены в виде отдельных независимых лекарственных форм.

В соответствии со сто пятнадцатым воплощением описан набор в соответствии с любым из воплощений со сто седьмого по сто тринадцатое, где по меньшей мере один NSAID и по меньшей мере один PPI представлены в виде лекарственной формы для однократного введения.

В соответствии со сто шестнадцатым воплощением описан набор в соответствии с любым из воплощений со сто седьмого по сто пятнадцатое, где лекарственная форма представляет собой твердую лекарственную форму, выбранную из группы, состоящей из капсул, таблеток, многослойных таблеток, порошков, гранул и саше.

Все патенты и публикации, упомянутые в описании изобретения, указывают на уровни квалификации специалистов в данной области техники, которых касается описание.

Полное описание каждого цитируемого документа (включая патенты, заявки на патенты, статьи из журналов, рефераты, лабораторные руководства, учебники или другие раскрытия) в разделах предшествующего уровня техники, краткого изложения сущности изобретения, подробного описания изобретения и примеров включено в данное описание посредством ссылки. Все ссылки, цитированные в этом описании, включены посредством ссылки в той же самой степени, как если бы каждая ссылка была полностью включена в данное описание отдельно. Тем не менее, если какая-либо несогласованность возникает между цитированной ссылкой и описанием настоящего изобретения, то описание настоящего изобретения имеет приоритет.

Использованные здесь термины и выражения используются в качестве терминов для описания, а не ограничения, и не предполагается применение таких терминов и выражений для исключения каких-либо эквивалентов представленных и описанных признаков или их частей, но понимают, что различные модификации возможны в заявленном здесь объеме раскрытия. Таким образом, понятно, что хотя изобретение специфически раскрыто при помощи воплощений, специалисты в данной области техники могут обратиться к примерам воплощений и возможным признакам, модификациям и вариациям раскрытых здесь концепций, и что такие модификации и вариации рассматривают, как находящиеся в пределах объема данного раскрытия, как определено в формуле изобретения.

Также понятно, что использованная здесь терминология приведена здесь исключительно для задачи описания конкретных воплощений, но не предполагается, что она будет ограничивать объем изобретения. Если ясно не указано иное, то использованные в этом описании и формуле изобретения формы единственного числа включают множественное число. Если ясно не указано иное, то термин "множество" включает два или более чем два объекта. Если не определено иное, то все использованные здесь технические и научные термины имеют то же самое значение, как обычно понимаемое специалистом в данной области техники, к которому относится данное описание изобретения.

Когда здесь используют группу Маркуша или другую группировку, то предполагается, что все отдельные члены группы и все комбинации и возможные субкомбинации группы отдельно включены в описание. Если не указано иное, то каждая комбинация компонентов или веществ, описанных здесь или примеры которых здесь приведены, могут быть использованы для практического применения описания. Специалисту в данной области техники понятно, что способы, элементы устройства и вещества, отличные от тех, примеры которых приведены конкретно, могут быть использованы при практическом применении описания без того, чтобы прибегать к чрезмерному экспериментированию. Предполагается, что все известные в области техники функциональные эквиваленты любых таких способов, элементов устройств и веществ включены в данное раскрытие. Предполагается, что какой бы диапазон не был приведен в описании изобретения, например температурный диапазон, частотный диапазон, временной диапазон или диапазон состава, все промежуточные диапазоны и все субдиапазоны, а также все индивидуальные значения, включенные в приведенные диапазоны, включены в раскрытие. Любой один или более чем один из отдельных членов раскрытого здесь диапазона или группы могут быть исключены из формулы изобретения. Иллюстративно приведенное здесь описание подходящим образом может быть реализовано практически при отсутствии какого-либо элемента или элементов, ограничения или ограничений, которые не раскрыты здесь специфическим образом.

Описано множество воплощений изобретения. Конкретные предложенные здесь воплощения представляют собой примеры полезных воплощений изобретения, и специалисту в данной области техники понятно, что изобретение может быть осуществлено с использованием большого количества вариаций устройств, компонентов устройств, стадий способов, изложенных в описании настоящего изобретения. В соответствии с тем, что будет очевидно для специалиста в данной области техники, способы и устройства, полезные для способов по настоящему изобретению, могут включать большое количество возможных элементов композиций и обрабатываемых элементов, и стадий.

В частности, понятно, что различные модификации могут быть произведены без отступления от сущности и объема настоящего изобретения. Соответственно, другие воплощения находятся в объеме формулы изобретения.

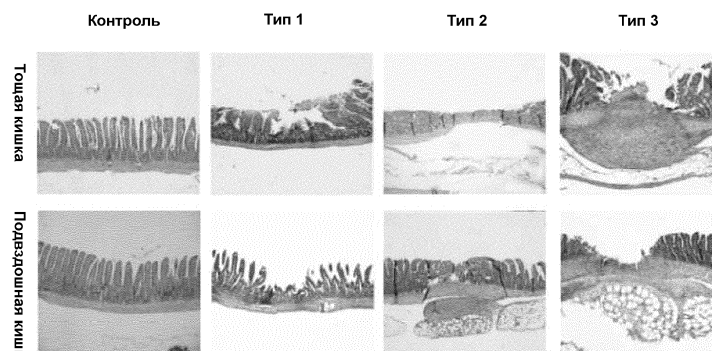
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или предупреждения энтеропатии у индивида, принимающего NSAID (нестероидное противовоспалительное лекарственное средство), где NSAID выбран из диклофенака, кетопрофена, напроксена, ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты и их смесей, включающий введение комбинации рифаксимина с ингибитором протонного насоса, где рифаксимин находится в форме гастрорезистентных микрогранул и его вводят перорально в количестве от 20 до 3300 мг в сутки.

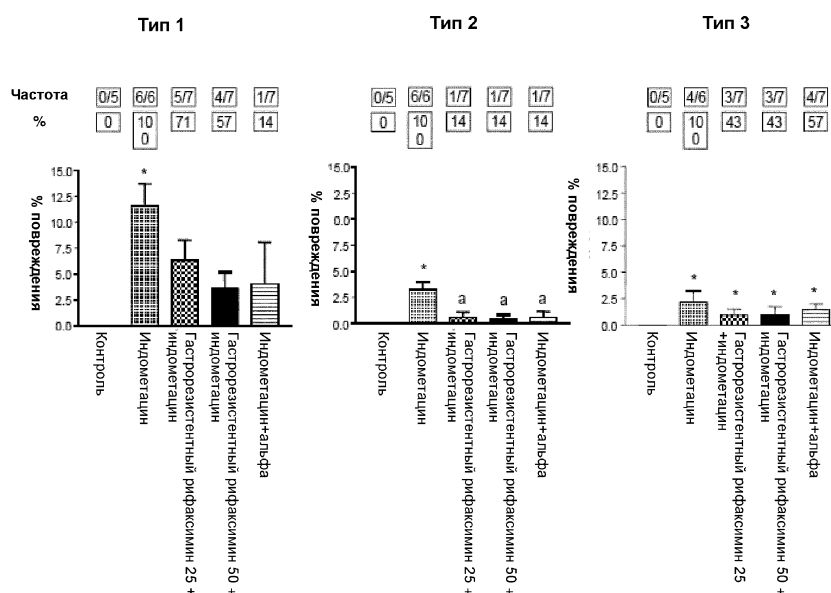
2. Способ по п.1, где индивид получает сопутствующее лечение дополнительным антибиотиком.

3. Способ по п.1, где NSAID представляет собой диклофенак.

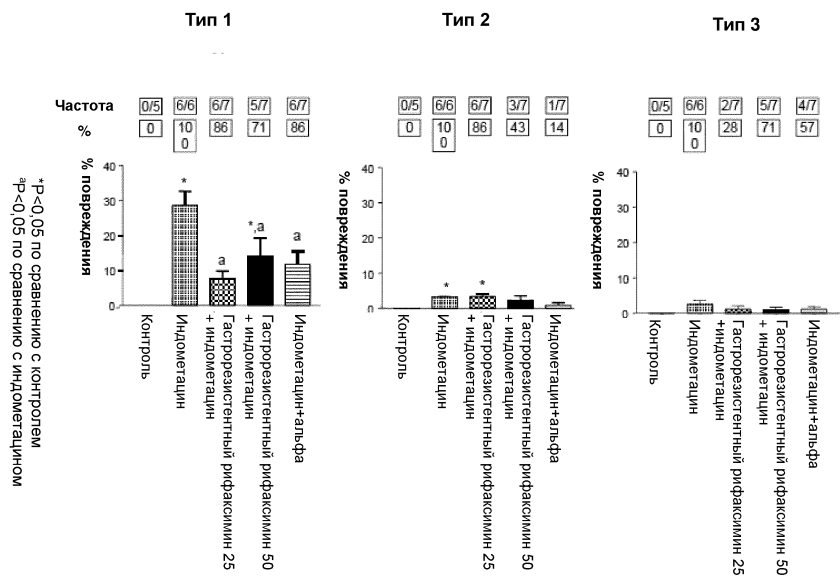
4. Способ по п.1, где рифаксимин вводят в количестве 800 мг один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки.



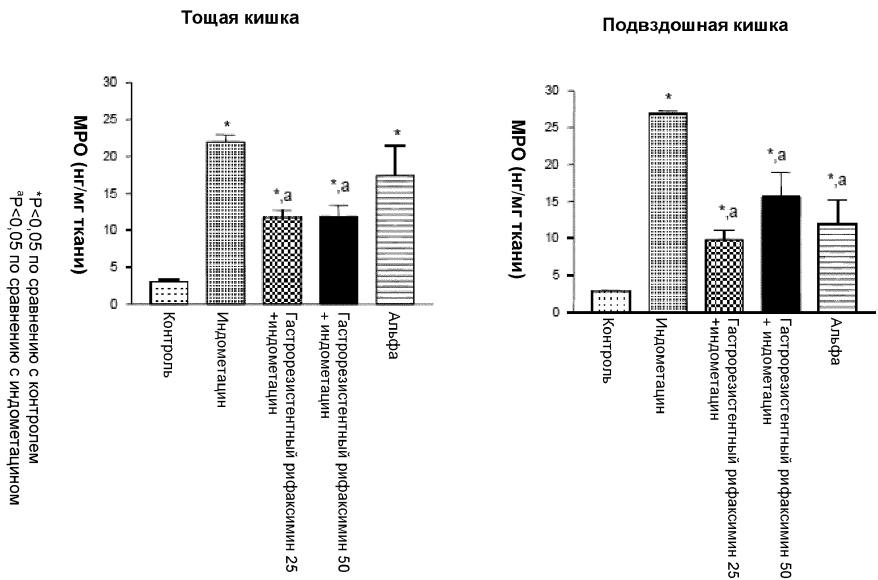
Фиг. 1



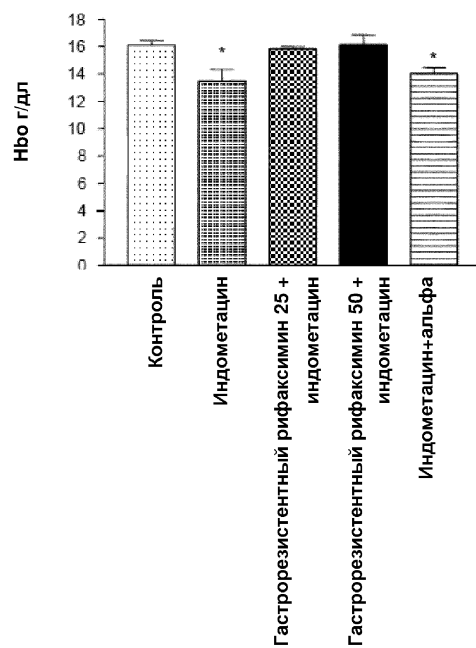
Фиг. 2



Фиг. 3

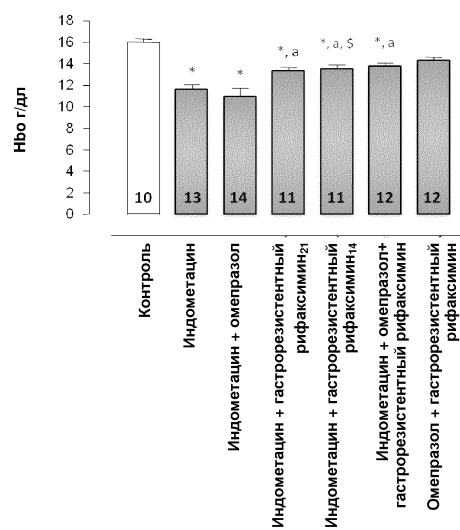


Фиг. 4



*P<0,05 по сравнению с контролем

Фиг. 5

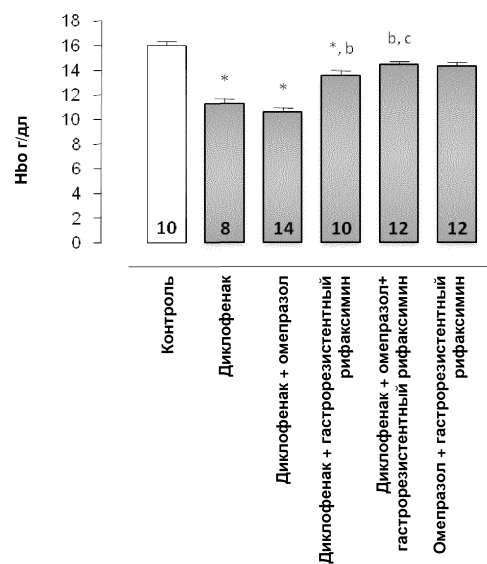


*P<0,05 по сравнению с контролем

^aP<0,05 по сравнению с индометацином + омепразол

^bP<0,05 по сравнению с индометацином

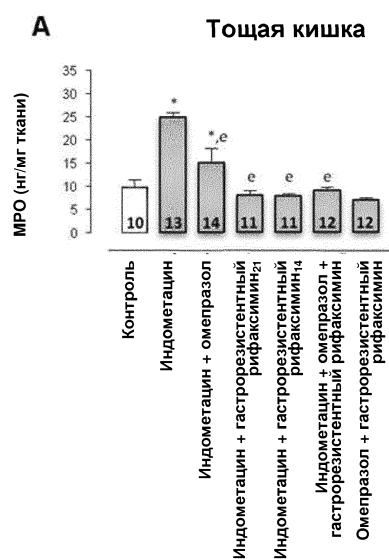
Фиг. 6А



^bP<0,05 по сравнению с диклофенаком

^cP<0,05 по сравнению с диклофенаком + омепразол

Фиг. 6В



*P<0,05 по сравнению с контролем

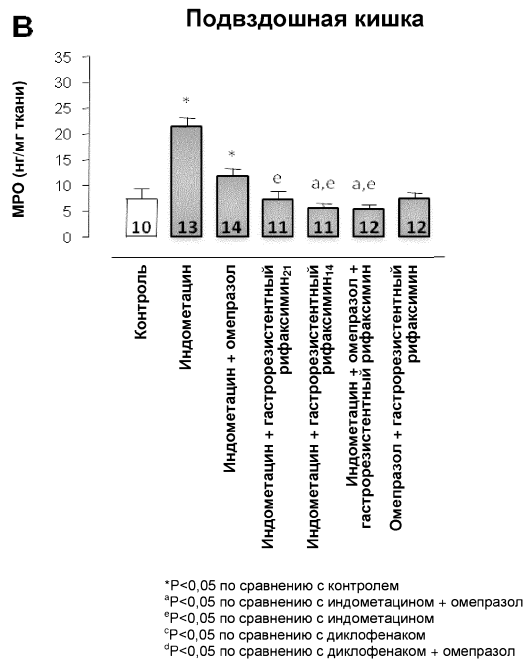
^aP<0,05 по сравнению с индометацином + омепразол

^bP<0,05 по сравнению с индометацином

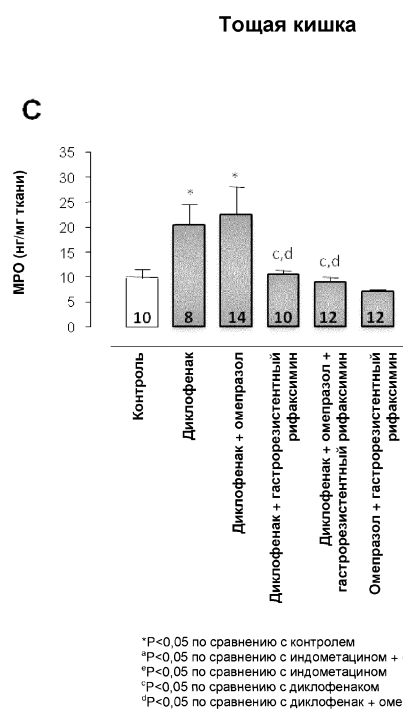
^cP<0,05 по сравнению с диклофенаком

^dP<0,05 по сравнению с диклофенаком + омепразол

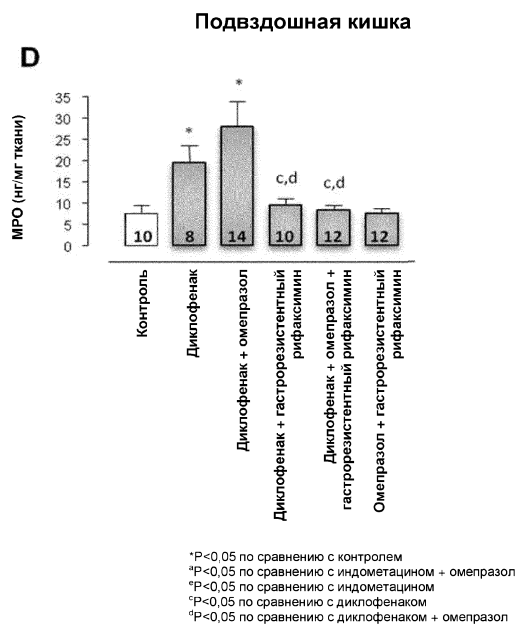
Фиг. 7А



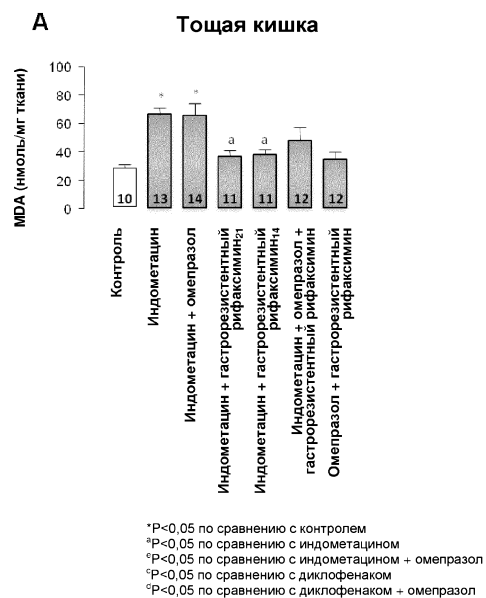
Фиг. 7В



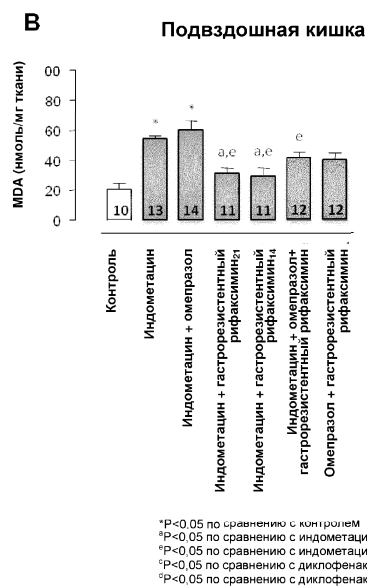
Фиг. 7С



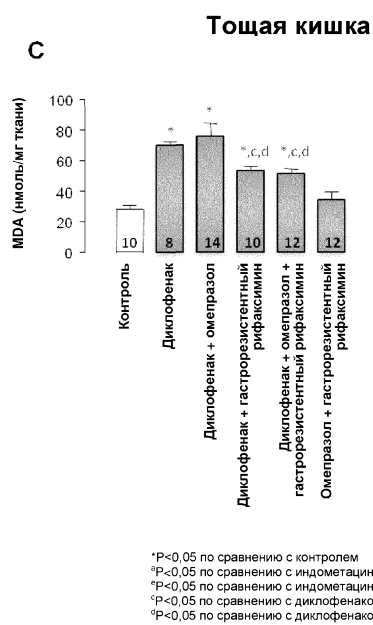
Фиг. 7D



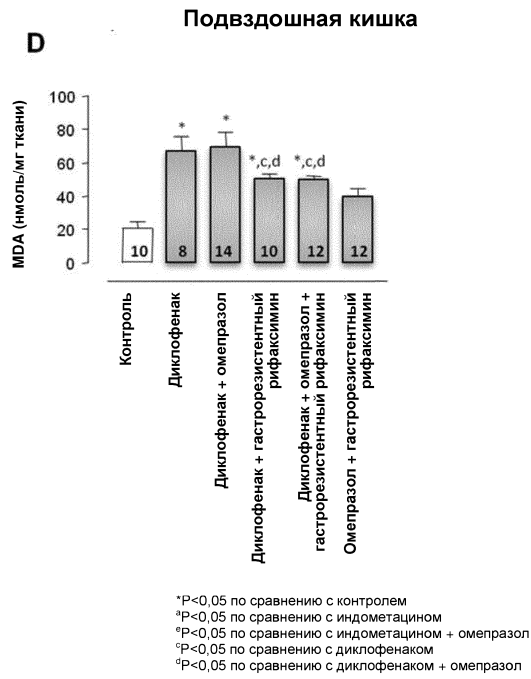
Фиг. 8A



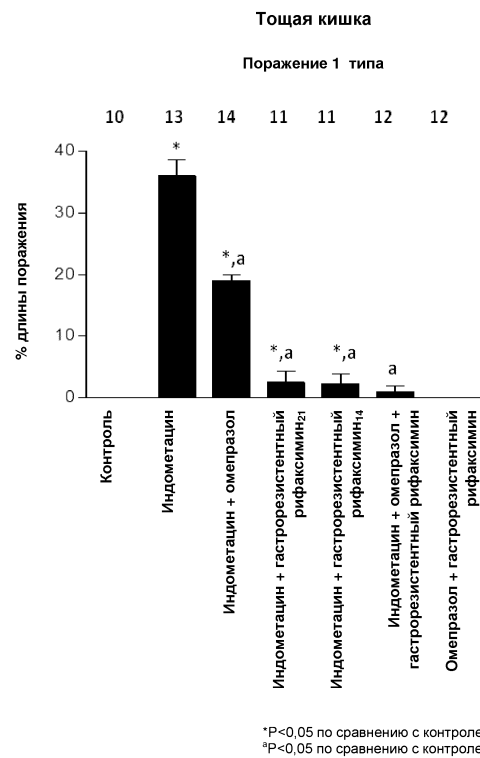
Фиг. 8В



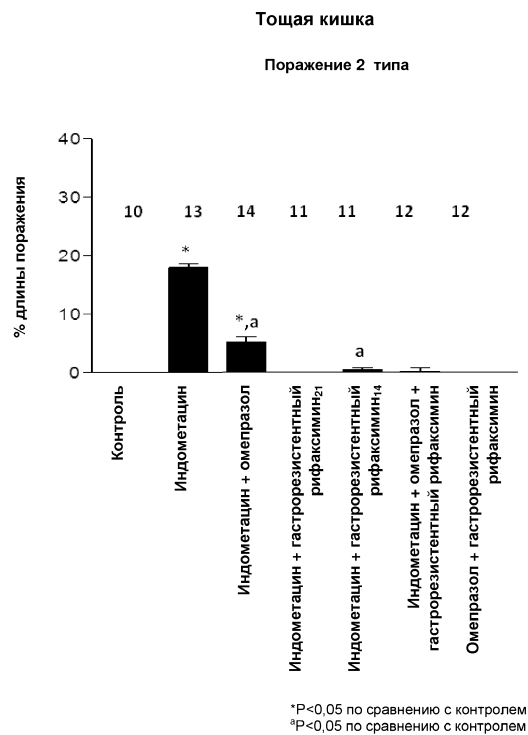
Фиг. 8С



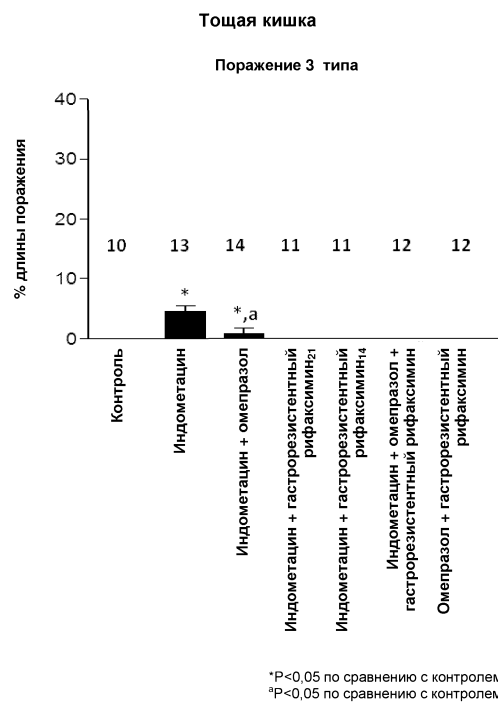
Фиг. 8D



Фиг. 9A

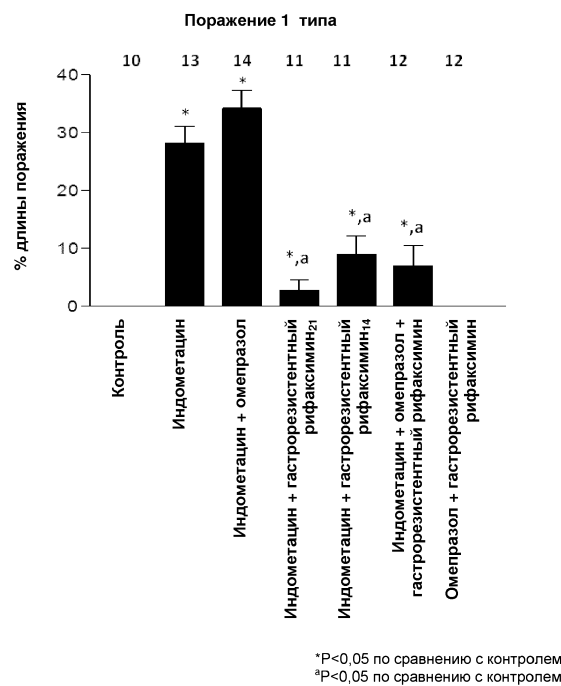


Фиг. 9В



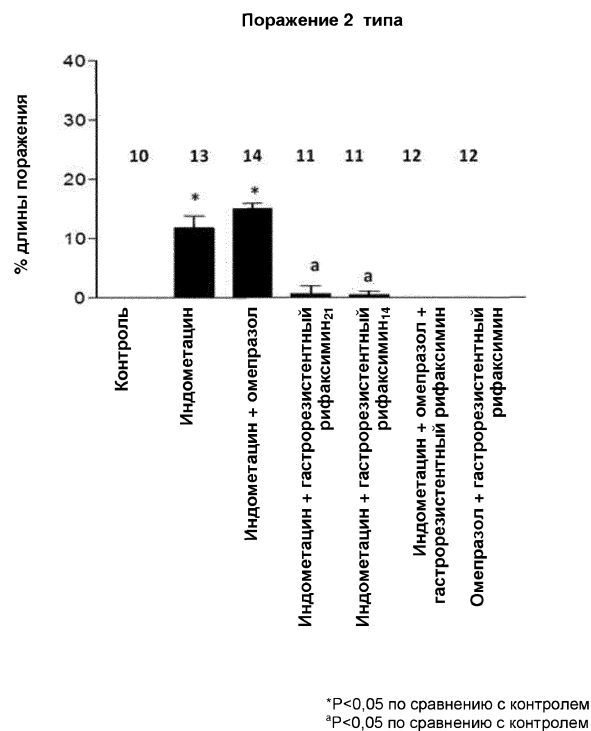
Фиг. 9С

Подвздошная кишка



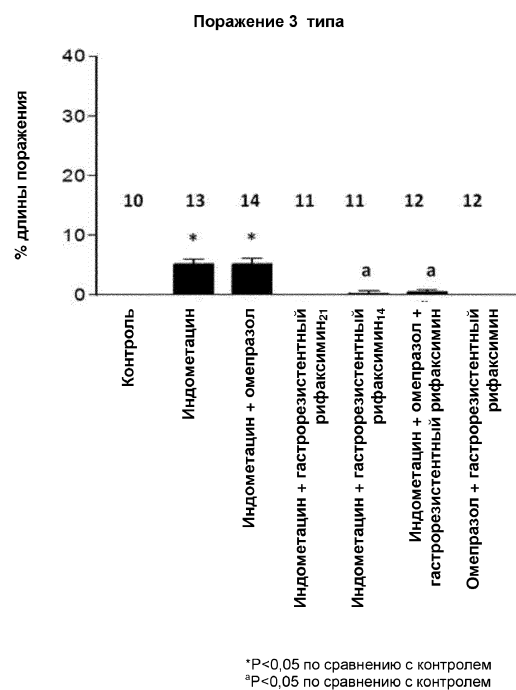
Фиг. 10А

Подвздошная кишка



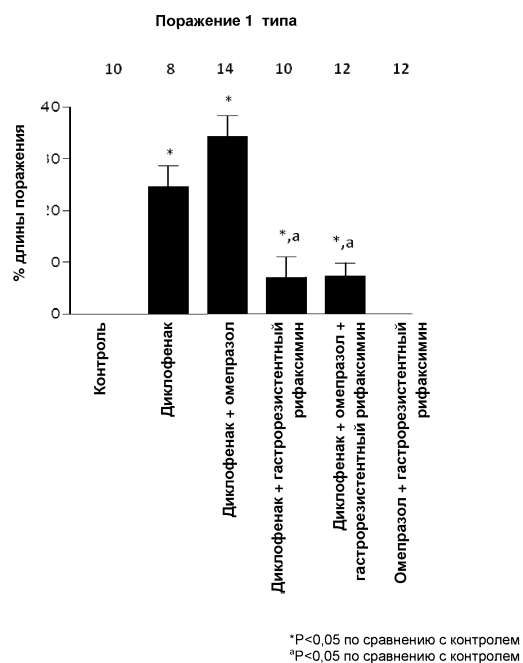
Фиг. 10В

Подвздошная кишка

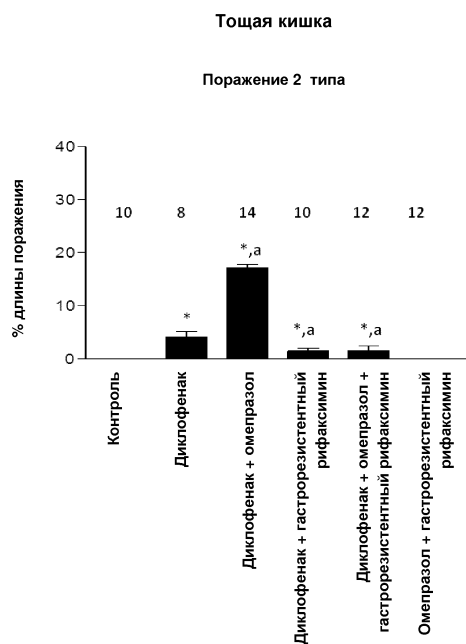


Фиг. 10С

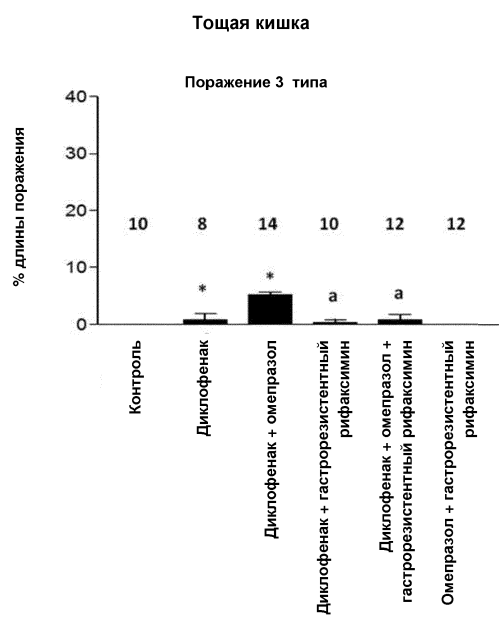
Тошная кишка



Фиг. 11А

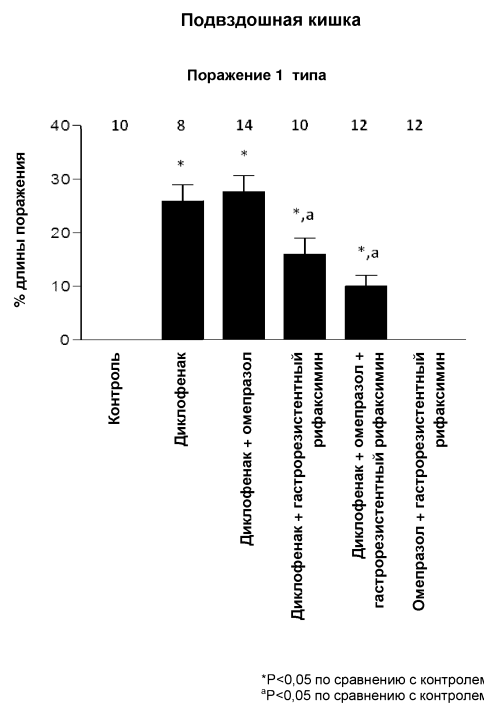


Фиг. 11В

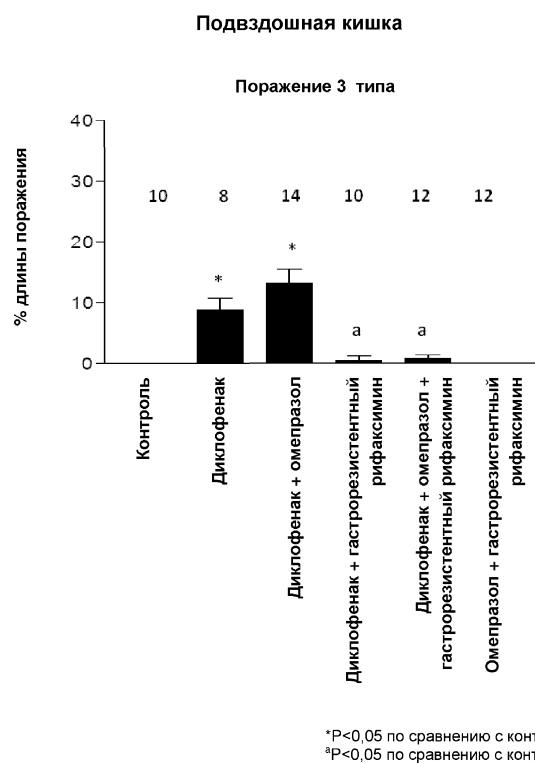


*P<0,05 по сравнению с контролем
 *P<0,05 по сравнению с контролем

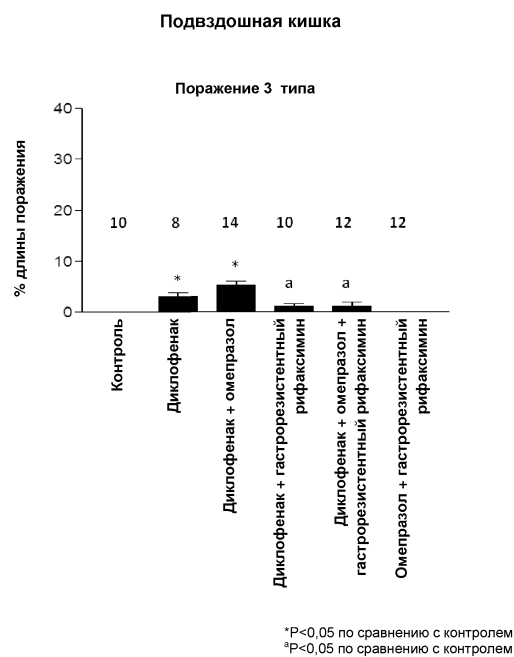
Фиг. 11С



Фиг. 12А



Фиг. 12В



Фиг. 12С

