

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 829 285**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.04.2014 PCT/IB2014/060640**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2014 WO14167533**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2014 E 14723122 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2020 EP 2983647**

(54) Título: **Administración de AINE y composiciones, métodos y sistemas relacionados**

(30) Prioridad:

**12.04.2013 US 201361811619 P
11.07.2013 US 201361845240 P**

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

31.05.2021

(73) Titular/es:

**ALFASIGMA S.P.A. (100.0%)
Via Ragazzi del '99 nº 5
40133 Bologna, IT**

(72) Inventor/es:

**VISCOMI, GIUSEPPE, CLAUDIO;
GRIMALDI, MARIA;
FOGLI, MARIA VITTORIA;
MAFFEI, PAOLA;
RENZULLI, CECILIA;
SFORZINI, ANNALISA;
BLANDIZZI, CORRADO y
SCARPIGNATO, CARMELO**

(74) Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 829 285 T3

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

DESCRIPCIÓN

Administración de AINE y composiciones, métodos y sistemas relacionados

5 Campo de la invención

Esta descripción se refiere a la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La presente descripción se refiere al tratamiento y/o prevención de efectos adversos que se asocian con la administración de los AINE.

10 Antecedentes

Los AINE se indican generalmente para el tratamiento de afecciones agudas o crónicas en donde se presentan dolor e inflamación. Continúan las investigaciones sobre su potencial para la prevención de varias enfermedades también 15 relacionadas con el cáncer, especialmente el cáncer colorrectal, la demencia tipo Alzheimer, y el tratamiento de otras afecciones, tal como enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, a pesar de los efectos beneficiosos que se asocian con la administración de los AINE, la minimización 20 de los eventos adversos de los fármacos en particular a nivel del tracto gastrointestinal aún es un desafío.

25 Resumen

En la presente descripción se proporcionan composiciones para el uso que en varias modalidades se pueden usar para reducir y posiblemente minimizar los efectos adversos, tales como los efectos adversos gastrointestinales, que 30 se asocian con la administración de los AINE y en particular, la administración de los AINE a largo plazo, en un individuo.

La invención se refiere a la rifaxima en combinación con al menos un inhibidor de la bomba de protones y 35 opcionalmente un antibiótico adicional para el uso en un método para tratar o prevenir la enteropatía en un individuo que se somete a la administración de AINE, en donde el AINE es diclofenaco, ketoprofeno, naproxeno, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico o mezclas de los mismos y en donde la rifaxima está en forma gastrorresistente o en forma de microgránulos gastrorresistentes y se administra por vía oral en una cantidad de 20 mg a 3300 mg por día.

Las composiciones para el uso que se describen en la presente descripción, se usan en conjunto con aplicaciones en 40 donde se desea la minimización de los eventos adversos y en particular los eventos adversos del tracto gastrointestinal, preferentemente del tracto intestinal, que se asocian con la administración de AINE al individuo.

Las aplicaciones ilustrativas adecuadas comprenden aplicaciones médicas y en particular clínicas en donde se desea 45 aliviar todos los grados de dolor e/o inflamación en un amplio intervalo de afecciones, y en particular con referencia a afecciones tales como (i) afecciones artríticas: artritis reumatoide, osteoartritis espondilitis anquilosante, gota aguda, (ii) trastornos musculoesqueléticos agudos tales como periartritis, tendinitis, tenosinovitis, bursitis, (iii) otras afecciones dolorosas que resultan de un trauma, que incluyen fracturas, lumbalgia, esguinces, distensiones, dislocaciones, dolor neuropático ortopédico, dental y de otro tipo de cirugía menor (por ejemplo, dolor neuropático diabético, neuralgia del trígemino, mielitis transversa y ciática) y dolor miofascial crónico, (iv) y/o enfermedad cardiovascular. Afecciones adicionales donde se implican dolor e/o la inflamación que se tratan con AINE comprenden varias enfermedades cardiovasculares como se entenderá por un experto.

Las aplicaciones médicas adicionales adecuadas se identificarán por un experto con particular referencia a las 50 aplicaciones en que se desea una terapia con AINE a largo plazo de al menos una semana. Las composiciones para el uso de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento y/o prevención de enteropatía grave y/o enteropatía que se asocian con el tratamiento con AINE a largo plazo de al menos diez días en el individuo.

Los detalles de una o más modalidades de la presente descripción se exponen en la descripción más abajo. Otras 55 características, objetivos, y ventajas serán evidentes de la descripción y de las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos, que se incorporan y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran una o más 60 modalidades de la presente descripción y, junto con la descripción de las modalidades ilustrativas, sirven para explicar los principios y las implementaciones de la descripción.

La Figura 1 muestra fotografías ilustrativas que muestran la apariencia de lesiones de tipo 1, 2 y 3 en el yeyuno y el 65 íleon de ratas que se tratan con indometacina 1,5 mg/kg BID por 14 días.

La Figura 2 muestra diagramas que ilustran los resultados del análisis microscópico del daño intestinal en muestras de yeyuno que se obtienen de ratas que se tratan con vehículo (control), o indometacina 1,5 mg/kg BID, ya sea sola o

en combinación con rifaximina gastrorresistente 25 mg/kg BID, 50 mg/kg BID o polimorfo alfa de rifaximina 50 mg/kg BID por 14 días. Los números anteriores a cada columna indican la tasa de ratas lesionadas que se detectaron en cada grupo de tratamiento (frecuencia) y el porcentaje respectivo. Cada columna representa la media de 5 a 7 animales ± S.E.M. *P<0,05, diferencia significativa frente al control; a P<0,05, diferencia significativa frente a indometacina.

5 La figura 3 muestra diagramas que ilustran los resultados del análisis microscópico del daño intestinal en muestras de íleon que se obtienen de ratas que se tratan con vehículo (control), o indometacina 1,5 mg/kg BID, ya sea sola o en combinación con rifaximina gastrorresistente 25 mg/kg BID, 50 mg/kg BID o polimorfo alfa de rifaximina 50 mg/kg BID por 14 días. Los números anteriores a cada columna indican la tasa de ratas lesionadas que se detectaron en cada grupo de tratamiento (frecuencia) y el porcentaje respectivo. Cada columna representa la media de 5 a 7 animales ± S.E.M. *P<0,05, diferencia significativa frente al control; a P<0,05, diferencia significativa frente a indometacina.

10 15 La Figura 4 muestra diagramas que ilustran los niveles de mieloperoxidasa en muestras de yeyuno e íleon que se obtienen de ratas que se tratan con vehículo (control), o indometacina 1,5 mg/kg BID, ya sea sola o en combinación con rifaximina gastrorresistente 25 mg/kg BID, rifaximina gastrorresistente 50 mg/kg BID o alfa 50 mg/kg BID por 14 días. Cada columna representa la media de 5 a 7 animales ± S.E.M. *P<0,05, diferencia significativa frente al control; a P<0,05, diferencia significativa frente a indometacina.

20 25 La Figura 5 muestra un diagrama que ilustra los resultados de los niveles de hemoglobina en sangre en ratas que se tratan con vehículo (control), o indometacina 1,5 mg/kg BID, ya sea sola o en combinación con rifaximina gastrorresistente 25 mg/kg BID, 50 mg/kg BID o polimorfo alfa de rifaximina 50 mg/kg BID por 14 días. Cada columna representa la media de 5 a 7 animales ± S.E.M. *P<0,05, diferencia significativa frente al control.

30 35 La Figura 6A muestra un diagrama que ilustra los resultados de los niveles de hemoglobina en sangre en ratas que se tratan con vehículo (control), o indometacina 1,5 mg/kg BID o indometacina 1,5 mg/kg BID más omeprazol 0,7 mg/kg/día o rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg BID) por 1 semana seguida de indometacina 1,5 mg/kg BID más rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg BID), o indometacina más rifaximina gastrorresistente (1,5 mg/kg BID + 50 mg/kg BID), o indometacina más omeprazol más rifaximina gastrorresistente (1,5 mg/kg BID + 0,7 mg/kg/día + 50 mg/kg BID). La Figura 6B muestra un diagrama que ilustra los resultados de los niveles de hemoglobina en sangre en ratas con vehículo (control), o diclofenaco (4 mg/kg BID), o diclofenaco más omeprazol (4 mg/kg BID + 0,7 mg/kg/día), diclofenaco más rifaximina gastrorresistente (4 mg/kg BID + 50 mg/kg BID) o diclofenaco más omeprazol más rifaximina gastrorresistente (4 mg/kg BID + 0,7 mg/kg + 50 mg/kg BID) u omeprazol más rifaximina gastrorresistente (0,7 mg/kg diarios + 50 mg/kg BID) por 14 días. Cada columna representa la media ± S.E.M que se obtiene de 8-14 animales. Los números que aparecen en cada columna indican el número de animales examinados al final del período de tratamiento.

40 45 La Figura 7A y la Figura 7C muestran diagramas que ilustran los resultados de los niveles de mieloperoxidasa intestinal (MPO) en yeyuno en ratas que se tratan con vehículo (control), o indometacina 1,5 mg/kg BID o indometacina 1,5 mg/kg BID más omeprazol 0,7 mg/kg/día o rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg BID) por 1 semana seguida de indometacina 1,5 mg/kg BID más rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg BID), o indometacina más rifaximina gastrorresistente (1,5 mg/kg BID + 50 mg/kg BID), o indometacina más omeprazol más rifaximina gastrorresistente (1,5 mg/kg BID + 0,7 mg/kg/día + 50 mg/kg BID), o diclofenaco (4 mg/kg BID), o diclofenaco más omeprazol (4 mg/kg BID + 0,7 mg/kg/día), diclofenaco más rifaximina gastrorresistente (4 mg/kg BID + 50 mg/kg BID), o diclofenaco más omeprazol más rifaximina gastrorresistente (4 mg/kg BID + 0,7 mg/kg + 50 mg/kg BID) u omeprazol más rifaximina gastrorresistente (0,7 mg/kg diarios + 50 mg/kg BID) por 14 días.

50 55 La Figura 7B y la Figura 7D muestran diagramas que ilustran los resultados de los niveles de mieloperoxidasa intestinal (MPO) en íleon (B, D) en las mismas ratas que se tratan. Cada columna representa la media ± S.E.M que se obtiene de 8-14 animales. Los números que aparecen en cada columna indican el número de animales examinados al final del período de tratamiento. La Figura 8A y la Figura 8C muestran diagramas que ilustran los resultados de los niveles de malondialdehído (MDA) en el yeyuno de ratas que se tratan con vehículo (control), o indometacina 1,5 mg/kg BID o indometacina 1,5 mg/kg BID más omeprazol 0,7 mg/kg/día o rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg BID) por 1 semana seguida de indometacina 1,5 mg/kg BID más rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg BID) o indometacina más rifaximina gastrorresistente (1,5 mg/kg BID + 50 mg/kg BID), o indometacina más omeprazol más rifaximina gastrorresistente (1,5 mg/kg BID + 0,7 mg/kg/día + 50 mg/kg BID), o diclofenaco (4 mg/kg BID), o diclofenaco más omeprazol (4 mg/kg BID + 0,7 mg/kg/día), diclofenaco más rifaximina gastrorresistente (4 mg/kg BID + 50 mg/kg BID), o diclofenaco más omeprazol más rifaximina gastrorresistente (4 mg/kg BID + 0,7 mg/kg + 50 mg/kg BID) u omeprazol más rifaximina gastrorresistente (0,7 mg/kg diarios + 50 mg/kg BID) por 14 días.

60 65 La Figura 8B y la Figura 7D muestran diagramas que ilustran los resultados de los niveles de mieloperoxidasa intestinal (MPO) en íleon (B, D) en las mismas ratas que se tratan. Cada columna representa la media ± S.E.M que se obtiene de 8-14 animales. Los números que aparecen en cada columna indican el número de animales examinados al final del período de tratamiento. La Figura 9A, la Figura 9B y la Figura 9C muestran diagramas que ilustran los resultados del análisis microscópico de daño en el yeyuno de ratas que se tratan con vehículo (control), o indometacina 1,5 mg/kg BID o indometacina 1,5 mg/kg BID más omeprazol 0,7 mg/kg/día o rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg BID) por 1 semana seguida de indometacina 1,5 mg/kg BID más rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg BID), o indometacina más

5 rifaximina gastrorresistente (1,5 mg/kg BID + 50 mg/kg BID), o indometacina más omeprazol más rifaximina gastrorresistente (1,5 mg/kg BID + 0,7 mg/kg/día + 50 mg/kg BID). La Figura 9A se refiere a la lesión de tipo 1, la Figura 9B se refiere a la lesión de tipo 2 y la figura 9C se refiere a la lesión de tipo 3. Cada columna representa la media ± S.E.M. que se obtiene de 10-14 animales. Los números que aparecen en la parte superior de cada columna indican el número de animales examinados al final del período de tratamiento.

10 La Figura 10A, la Figura 10B y la Figura 10C muestran diagramas que ilustran los resultados del análisis microscópico de daño en el ileón de ratas que se tratan con vehículo (control), o indometacina 1,5 mg/kg BID o indometacina 1,5 mg/kg BID más omeprazol 0,7 mg/kg/día o rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg BID) por 1 semana seguida de indometacina 1,5 mg/kg BID más rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg BID), o indometacina más rifaximina gastrorresistente (1,5 mg/kg BID + 50 mg/kg BID), o indometacina más omeprazol más rifaximina gastrorresistente (1,5 mg/kg BID + 0,7 mg/kg/día + 50 mg/kg BID). La Figura 10A se refiere a la lesión de tipo 1, la Figura 10B se refiere a la lesión de tipo 2 y la Figura 10C se refiere a la lesión de tipo 3. Cada columna representa la media ± S.E.M. que se obtiene de 10-14 animales. Los números que aparecen en la parte superior de cada columna indican el número de animales examinados al final del período de tratamiento.

15 La Figura 11A, la Figura 11B y la Figura 11C muestran diagramas que ilustran los resultados del análisis microscópico de daño en el yeyuno de ratas que se tratan con vehículo (Control), o diclofenaco (4 mg/kg BID), o diclofenaco más omeprazol (4 mg/kg BID + 0,7 mg/kg/día), diclofenaco más rifaximina gastrorresistente (4 mg/kg BID + 50 mg/kg BID), o diclofenaco más omeprazol más rifaximina gastrorresistente (4 mg/kg BID + 0,7 mg/kg + 50 mg/kg BID) u omeprazol más rifaximina gastrorresistente (0,7 mg/kg diarios + 50 mg/kg BID) por 14 días. La Figura 11A se refiere a la lesión de tipo 1, la Figura 11B se refiere a la lesión de tipo 2 y la Figura 11C se refiere a la lesión de tipo 3. Cada columna representa la media ± S.E.M. que se obtiene de 8-12 animales. Los números que aparecen en la parte superior de cada columna indican el número de animales examinados al final del período de tratamiento.

20 La Figura 12A, la Figura 12B y la Figura 12C muestran diagramas que ilustran los resultados del análisis microscópico de daño en el ileón de ratas que se tratan con vehículo (control), o diclofenaco (4 mg/kg BID), o diclofenaco más omeprazol (4 mg/kg BID + 0,7 mg/kg/día), diclofenaco más rifaximina gastrorresistente (4 mg/kg BID + 50 mg/kg BID), o diclofenaco más omeprazol más rifaximina gastrorresistente (4 mg/kg BID + 0,7 mg/kg + 50 mg/kg BID) u omeprazol más rifaximina gastrorresistente (0,7 mg/kg diarios + 50 mg/kg BID) por 14 días. La Figura 12A se refiere a la lesión de tipo 1, la Figura 12B se refiere a la lesión de tipo 2 y la Figura 12C se refiere a la lesión de tipo 3. Cada columna representa la media ± S.E.M. que se obtiene de 8-12 animales. Los números que aparecen en la parte superior de cada columna indican el número de animales examinados al final del período de tratamiento.

25 35 Descripción detallada

La presente invención se define en las reivindicaciones.

40 Esta descripción se refiere a composiciones para el uso para tratar y/o prevenir un efecto adverso que se asocia con la administración de AINE en un individuo.

45 El término "efecto adverso" o "reacción adversa" como se usa en la presente descripción con referencia a los AINE u otros fármacos indica una afección no deseada que resulta de la administración del fármaco. El término "afección" indica un estado físico del cuerpo de un individuo (en conjunto o como una o más de sus partes, por ejemplo, sistemas corporales), que no se ajusta a un estado físico estándar que se asocia con un estado de completo bienestar físico, mental y social para el individuo. Las afecciones que se describen en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a trastornos y enfermedades en donde el término "trastorno" indica una afección del individuo vivo que se asocia a una anomalía funcional del cuerpo o de cualquiera de sus partes, y el término "enfermedad" indica una afección del individuo vivo que perjudica el funcionamiento normal del cuerpo o de cualquiera de sus partes y se manifiesta típicamente mediante signos y síntomas característicos en un individuo.

50 El término "individuo" o "sujeto" o "paciente", como se usa en la presente descripción en el contexto del tratamiento incluye un único animal y en particular animales superiores y en particular vertebrados tales como mamíferos y en particular seres humanos. En general "individuo" de acuerdo con la presente descripción indica un animal que tiene un sistema gastrointestinal (en la presente descripción también GI) y que es susceptible a ulceraciones gástricas e intestinales.

55 En particular, las composiciones para el uso se describen para tratar y/o prevenir una enteropatía por AINE, en donde la enteropatía por AINE indica un efecto adverso del sistema gastrointestinal que se asocia con la administración de AINE a un individuo.

60 El término "tratamiento" como se usa en la presente descripción, indica cualquier actividad que sea parte de una atención médica, o que trate, una afección, médica o quirúrgicamente. Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a la reducción de la gravedad y/o la frecuencia de los síntomas, la eliminación de los síntomas y/o la causa subyacente, la prevención de la aparición de los síntomas y/o su causa subyacente, y la mejora o remedio del daño. Por tanto, por ejemplo, "tratar" un paciente implica la prevención de un síntoma o un evento fisiológico adverso en un

individuo susceptible, así como también la modulación y/o el alivio del estado de un individuo clínicamente sintomático mediante la inhibición o la regresión de un trastorno o enfermedad.

5 El término "prevención", como se usa en la presente descripción con referencia a una afección indica cualquier actividad que reduzca la carga de mortalidad o morbilidad de la afección en un individuo. Esto se lleva a cabo en los niveles de prevención primaria, secundaria y terciaria, en donde: a) la prevención primaria evita el desarrollo de una enfermedad; b) las actividades de prevención secundaria se dirigen al tratamiento temprano de la enfermedad, lo que aumenta de esta manera las oportunidades de intervenciones para prevenir la progresión de la enfermedad y la aparición de síntomas; y c) la prevención terciaria reduce el impacto negativo de una enfermedad ya establecida al restaurar la función y reducir las complicaciones relacionadas con la enfermedad.

10 El término "enteropatía", como se usa en la presente descripción, se refiere a una afección del sistema gastrointestinal de un individuo y se puede denominar particularmente una afección del intestino. En general, una enteropatía de acuerdo con la descripción identifica un trastorno o una enfermedad del tracto GI que presenta daño gastrointestinal ya sea en el tracto superior y/o inferior. Las enteropatías ilustrativas comprenden lesiones intestinales, particularmente en el intestino delgado, se exacerba posiblemente por disbiosis del intestino y/o por el uso de inhibidores del ácido gástrico, que, cuando se asocian con el uso de AINE, es uno de los principales factores que contribuyen al aumento de la susceptibilidad a lesión del intestino delgado inducida por la administración de AINE. Las enteropatías ilustrativas que se asocian con la administración de AINE son condiciones que se describen en Allison MC y otros en "Gastrointestinal damage associated with the use of non steroidial anti-inflammatory drugs" N. Engl. J. Med 1992; 327: 749-54; Lengeling y otros en "Ulcerative ileitis encountered at ileo-colonoscopy: likely role of nonsteroidal agents" Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2003; 1: 160-9; y Graham DY y otros en "Visible small-intestinal-mucosal injury in chronic NSAID users" Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005; 3: 5-9, Scarpignato C. y otros, en "NSAID-induced intestinal damage: are luminal bacteria the therapeutic target?" Gut Febrero 2008 Vol. 57 No 2, Wallace JL y otros, Gastroenterol. 2011, 141; p. 1314 y Thomas J. y otros, Clin. Rheumatol. (2006) 25 (Supl.): S22-S29.

15 Zwolinska - Wcislo M. y otros en Gastroenterology, 142, no. 5, Supp. 1, 2012, S46 describe el uso de rifaximina en la colitis inducida por la administración de ácido 2,4,6-trinitrobencenosulfónico (TNBS) en ratas, en donde el estrés se exacerba por AINE como aspirina. Este documento se refiere al efecto beneficioso de la rifaximina c en el daño intestinal que provoca la aspirina, sin mencionar el uso de rifaximina en combinación con antiinflamatorios ni el uso de rifaximina al mismo tiempo que la administración de antiinflamatorios.

20 Bonomi G. y otros, en Advances Inflammation Research 6, 103, 1984 describe el cambio de la flora fecal después del tratamiento con antibióticos en la evolución de la flora intestinal inducida por indometacina. Este documento reporta que seguido del tratamiento con antibacterianos, en particular la clindamicina para proteger la mucosa intestinal contra la lesión inducida por indometacina. Este documento no reporta un antibiótico preferido o un antibiótico que no se absorbe como la rifaximina, así como también la dosificación y el período de tratamiento y no menciona el uso del inhibidor del ácido gástrico en combinación con tratamiento antiinflamatorio.

25 30 35 40 Lanas A. y otros en Digestion, 73, 1, 136, 2006 describe el daño intestinal de los AINE y el posible uso de antibióticos de mala adsorción, como la rifaximina, pero no informa si realmente la rifaximina es eficaz en el tratamiento del daño inducido por AINE. Este documento solo supone la posibilidad de usar rifaximina y, además, no informa sobre el efecto del IBP en la terapia concomitante con AINE.

45 Scarpignato y otros en Chemotherapy 51, S1, 26, 2005 informa que el tratamiento con AINE causa deterioro en el íleon e hipnotiza que la rifaximina podría ser útil en la enteropatía, sin demostrar la dosificación eficaz, la enfermedad que se implica, la asociación de la rifaximina y los AINE con inhibidores del ácido gástrico.

50 55 También Gargallo C y otros en Journal Digestive Disease 14, 2, 55, 2013 describen el efecto del uso de los AINE que incluye el sistema gastrointestinal, cardiovascular, hepático renal y respiratorio, en particular las erosiones intestinales y úlceras que provocan la administración de los AINE.

60 El documento WO 2006/094737 describe formulaciones farmacéuticas que contienen rifaximina en forma de microgránulos hechos gastrorresistentes por un polímero insoluble a valores de pH entre 1,5 y 4,0 y solubles a valores de pH entre 5,0 y 7.

65 El documento WO 2012/038898 describe la eficacia de tabletas que contienen microgránulos gastrorresistentes de rifaximina para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

70 El documento WO 2009/108814 describe métodos para tratar la enfermedad intestinal (BD) mediante el uso de rifaximina.

75 Wallace JL y otros en Gastroenterology, vol. n. 141, no. 4, páginas 314-1322, 2011 establece que los IBP exacerban el daño intestinal inducido por AINE al menos en parte debido a cambios significativos en la población microbiana entérica. La disbiosis inducida por un PBI es un factor principal que contribuye al aumento de la susceptibilidad de la lesión del intestino delgado inducida por los AINE.

El término "AINE" o "fármaco antiinflamatorio no esteroideo" se refiere a uno o más agentes activos no esteroideos que, cuando se administran a un individuo, exhiben un efecto analgésico, un efecto antipirético y un efecto antiinflamatorio o cualquier combinación de los efectos antes mencionados.

5 "Administración de AINE" se refiere al tratamiento de un individuo mediante la administración de uno o más AINE solos o en combinación entre sí y con un principio activo adicional en donde el término "administración" se refiere a las vías de introducción de un compuesto o composición en un individuo para realizar la función que se pretende que comprende la administración sistémica o la administración tópica de acción local.

10 La expresión "administración sistémica" como se usa en la presente descripción indica una vía de administración por la que el principio activo se pone en contacto con el cuerpo del individuo de modo que el efecto que se desea no se limita necesariamente al tejido específico donde ocurre la inflamación y/o la enfermedad en general (por ejemplo, la enfermedad cardiovascular). La administración sistémica incluye la administración enteral y parenteral. La administración enteral es una vía de administración sistémica donde la sustancia se administra mediante del tracto digestivo, e incluye, pero no se limita a, administración oral, administración por sonda de alimentación gástrica, administración por sonda de alimentación duodenal, gastrostomía, nutrición enteral, y administración rectal. La administración parenteral es una vía de administración sistémica donde la sustancia se administra por una vía distinta del tracto digestivo e incluye, pero no se limita a la administración intravenosa, la administración intraarterial, la administración intramuscular, la administración subcutánea, la administración intradérmica, la administración intraperitoneal, e infusión intravesical. La expresión "administración tópica" como se usa en la presente descripción se refiere a una vía de administración en donde el agente activo generalmente se incluye en una formulación apropiada directamente a donde se desea su acción. La administración tópica incluye, pero no se limita a la administración epicutánea, la administración por inhalación (por ejemplo, en medicamentos para el asma), enema, gotas oculares (por ejemplo, sobre la conjuntiva), gotas óticas, vía intranasal (por ejemplo, atomizadores nasales descongestionantes), y administración vaginal, administración rectal y administración oral de agentes que no se absorben.

30 En particular, la administración de los AINE de acuerdo con la presente descripción se refiere a vías de administración en las que uno o más AINE entran en contacto con el tracto gastrointestinal de un individuo típicamente después de la administración oral, en donde una acción local persistente se debe a la recirculación enterohepática del compuesto, y el efecto sistémico que se lleva a cabo después de su absorción.

35 En algunas modalidades, la administración de AINE se refiere a la administración de uno o más AINE que se realiza para tratar y/o prevenir una afección de un individuo en donde se presentan dolor e/o inflamaciones, que incluye afecciones agudas o crónicas que presentan los síntomas anteriores. El término "dolor" como se usa en la presente descripción indica una experiencia sensorial y emocional desagradable que se asocia con un daño del tejido real o potencial, o que se describe en términos de dicho daño. Los términos "inflamación" y "respuesta inflamatoria" como se usan en la presente descripción indican la respuesta biológica compleja de los tejidos, que incluyen los tejidos vasculares de un individuo a estímulos dañinos, tales como patógenos, células dañadas, o irritantes, e incluye la secreción de prostaglandinas, citocinas y con mayor particularidad de citocinas proinflamatorias, es decir, citocinas que se producen predominantemente por células inmunes activadas tales como, por ejemplo, microglía y que se implican en la amplificación de reacciones inflamatorias. Las citocinas proinflamatorias ilustrativas comprenden IL-1, IL-6, TNF- α , IL-17, IL21, IL23 y TGF- β . Las inflamaciones ilustrativas incluyen inflamación aguda e inflamación crónica.

40 45 50 55 60 La expresión "inflamación aguda" como se usa en la presente descripción indica un proceso a corto plazo que se caracteriza por los signos clásicos de inflamación (hinchazón, enrojecimiento, dolor, calor y pérdida de función) que se debe a la infiltración de los tejidos por plasma y leucocitos. Una inflamación aguda ocurre típicamente siempre que el estímulo perjudicial esté presente y cesa una vez que el estímulo se ha retirado, descompuesto, o tapado por cicatrización (fibrosis). La expresión "inflamación crónica", como se usa en la presente descripción, indica una afección que se caracteriza por inflamación activa concurrente, destrucción de tejido e intentos de reparación. La inflamación crónica no se caracteriza por los signos clásicos de inflamación aguda enumerados anteriormente. En cambio, el tejido inflamado crónicamente se caracteriza por la infiltración de células inmunes mononucleares (monocitos, macrófagos, linfocitos, y células plasmáticas), destrucción de tejido, e intentos de curación, que incluyen angiogénesis y fibrosis. Una afección de inflamación se puede controlar de acuerdo con esta descripción al afectar y en particular inhibir cualquiera de los eventos que forman la respuesta biológica compleja que se asocia con una inflamación en un individuo. En algunas de aquellas modalidades, la administración de los AINE se puede realizar por un período de tiempo (o duración) de 1 semana hasta dos meses o más.

65 En algunas modalidades, la afección de un individuo en donde se presentan dolor e/o inflamaciones, es una enfermedad cardiovascular y en particular una enfermedad cardiovascular aguda o crónica. El término "enfermedad cardiovascular" como se usa en la presente descripción indica una clase de enfermedades que involucran al corazón, los vasos sanguíneos (arterias, capilares y venas) o ambos. Por consiguiente, enfermedad cardiovascular se refiere a cualquier enfermedad que afecte al sistema cardiovascular, principalmente enfermedad cardíaca, enfermedades vasculares del cerebro y riñón, y enfermedad arterial periférica. En particular, la inflamación y/o el dolor son comunes para los pacientes con enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares donde se cree que la inflamación en alguna instancia es un signo o una respuesta aterogénica. La enfermedad cardiovascular ilustrativa que se trata con

- la administración de los AINE comprende enfermedad arterial coronaria (también conocida como enfermedad cardíaca coronaria y enfermedad cardíaca isquémica), miocardiopatía (enfermedades del músculo cardíaco), enfermedad cardíaca hipertensiva (enfermedades del corazón secundarias a la presión arterial alta), insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas (anomalías del ritmo cardíaco), enfermedad cardíaca inflamatoria como endocarditis (inflamación de la capa interna del corazón, el endocardio; las estructuras más comúnmente implicadas son las válvulas cardíacas), cardiomegalia inflamatoria y miocarditis (inflamación del miocardio, la parte muscular del corazón), enfermedad cerebrovascular (enfermedad de los vasos sanguíneos que suministran sangre al cerebro como un accidente cerebrovascular) y enfermedad arterial periférica (enfermedad de los vasos sanguíneos que suministran sangre a los brazos y las piernas). Con mayor particularidad, los AINE tales como el ácido acetilsalicílico se administran para el tratamiento o la prevención de la agregación plaquetaria, angina de pecho inestable, sospecha o diagnóstico de infarto agudo de miocardio, profilaxis de infarto de miocardio repetido, afección después de cirugía vascular (por ejemplo, PTCA, CABG), profilaxis de ataques de isquemia transitoria y accidentes cerebrovasculares en el período de síntomas iniciales, profilaxis de la trombosis coronaria en pacientes con múltiples factores de riesgo.
- 15 La expresión "puede" como se usa en la presente descripción se usa indistintamente con la palabra "puede" para indicar operabilidad de un elemento referenciado, la capacidad de un elemento referenciado para realizar una o más funciones y/o actividades, y/o inclusión de un elemento referenciado dentro del alcance de la descripción, de acuerdo con el contexto relacionado como se entenderá por un experto tras la lectura de la descripción.
- 20 En algunas modalidades del uso de la descripción, la administración de AINE se realiza en combinación con la administración de rifaximina y al menos un inhibidor de la bomba de protones y opcionalmente un antibiótico adicional y la administración combinada se realiza para tratar y/o prevenir el daño gastrointestinal en la parte superior y/o inferior del tracto gastrointestinal que se asocia con la administración repetida de AINE que se requieren para el tratamiento del dolor e/o inflamación, y en particular para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad cardiovascular del individuo.
- 25 En algunas modalidades del uso de la descripción la administración de AINE se realiza en combinación con la administración de rifaximina, en asociación con AINE en una composición separada o única con al menos un inhibidor de la bomba de protones y opcionalmente un antibiótico adicional y la administración combinada se realiza para tratar y/o prevenir el daño gastrointestinal en la parte superior y/o inferior del tracto gastrointestinal que se asocia con la administración repetida de AINE.
- 30 El término "rifaximina" como se usa en la presente descripción indica un antibiótico semisintético que pertenece a la clase de rifampicinas, con mayor precisión es una pirido-imidazo rifamicina (INN, ver The Merck Index, XIII ed., 8304, CAS No. 80621-81-4), con nomenclatura de la IUPAC (2S, 16Z, 18E, 20S, 21S, 22R, 23R, 24R, 25S, 26S, 27S, 28E)-5, 6, 21, 23, 25 pentahidroxi-27-metoxi-2, 4, 11, 16, 20, 22, 24, 26-octametil-2,7-(epoxipentadeca-(1,11,13)trienimino)benzofuro (4,5-e) pirido (1,2-a bencimidazol-1,15(2H) diona, 25-acetato). La rifaximina está disponible actualmente bajo las marcas comerciales Normix®, Rifacol® y Xifaxan® (ver también IT 1154655 y EP 0161534 este último en particular que describe un proceso para la producción que parte de rifamicina O (The Merck Index XIII ed., 8301)).
- 35 "Rifaximina" en el sentido de la presente descripción incluye solvatos y formas polimorfas, que incluyen por ejemplo, Forma α , Forma β , Forma γ , Forma δ , Forma ϵ , Forma ζ , Forma η , Forma ι , Forma β -1, Forma β -2, Forma ϵ -seca, forma mesilato, forma amorfa y cualquier mezcla de las mismas. El documento IT 1 349 654 describe la Forma α , la Forma β y la Forma γ ; el documento EP 1 698 630 describe la Forma δ y la Forma ϵ ; los documentos WO 2008/035109, WO 2008/155728, US 7,709,634 describen una forma amorfa; el documento WO 2009/108730 describe la Forma ζ ; Forma γ -1; Forma η ; Forma ι (iota); Forma β -1; Forma β -2; y la Forma amorfa; el documento WO 2011/156897 describe la Forma APO-I y la Forma APO-II; el documento WO 2011/153444 describe la Forma kappa y la Forma theta; el documento WO 2011/103120 describe la Forma ζ ; Forma η ; Forma ι (iota); Forma ι -seco; y la Forma B; el documento WO 2012/155981 describe una forma pseudocristalina; el documento WO2012/156951 describe la Forma K; el documento WO 2012/150561 describe un solvato de dimetilformamida. Se describen varios polimorfos de rifaximina en las patentes de los Estados Unidos: 7,045,620 (Forma α , Forma β , Forma γ), 8,217,054 (Forma estabilizada β) 8,193,196 (Forma δ y Forma ϵ) 8,067,429 (Forma ζ , Forma η , Forma α -seca, Forma ι y amorfa y 8,227,482 (Forma Mu, Forma Pi, Forma Omicrón, Forma Xi, Forma Zeta, Forma Zeta y Forma Iota).
- 40 Los términos "polimorfo" "forma polimorfa" o "polimorfismo", como se usan en la presente descripción, se refiere a la aparición de diferentes formas cristalinas de un único compuesto en estado de hidrato o solvente definido, por ejemplo, una propiedad de algunos compuestos y complejos. Por tanto, los polimorfos son sólidos definidos que comparten la misma fórmula molecular, aunque cada polimorfo puede tener propiedades físicas definidas. Por lo tanto, un único compuesto puede dar lugar a una variedad de formas polimórficas donde cada forma tiene propiedades físicas diferentes y definidas, tales como perfiles de solubilidad, temperaturas de punto de fusión, higroscopidad, forma de partículas, densidad, fluidez, compatibilidad y/o picos de difracción de rayos X. La solubilidad de cada polimorfo puede variar, por tanto, identificar la existencia de polimorfos farmacéuticos es esencial para proporcionar productos farmacéuticos con perfiles de solubilidad predecibles. Es deseable investigar todas las formas de un fármaco en estado sólido, que incluye todas las formas polimórficas, y determinar la estabilidad, la disolución y las propiedades de flujo de cada forma polimórfica. Las formas polimórficas de un compuesto se pueden distinguir en un laboratorio por espectroscopía de difracción de rayos X y por otros métodos tal como, la espectrometría infrarroja. Para una revisión
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

general de los polimorfos y las aplicaciones farmacéuticas de los polimorfos ver G. M. Wall, Pharm Manuf. 3, 33 (1986); J. K. Halebian y W. McCrone, J. Pharm. Sci., 58, 911 (1969); y J. K. Halebian, J. Pharm. Sci., 64, 1269 (1975). Como se usa en la presente descripción, el término polimorfo se usa ocasionalmente como un término general en referencia a las formas de rifaximina e incluye dentro del contexto, formas polimórficas y amorfas de sal e hidrato de rifaximina como se describe en la presente descripción. Este uso depende del contexto y será evidente para un experto en la técnica. Las características adicionales del antibiótico rifaximina que se pueden usar en las composiciones, métodos y sistemas que se describen en la presente descripción se identificarán por un experto tras la lectura de la presente descripción. Como se usa en la presente descripción, los términos "antibiótico" y "antibacteriano" se usan indistintamente y se refieren a uno o más agentes activos que inhiben el crecimiento bacteriano (bacteriostático) o matan las bacterias (bactericida).

Los documentos WO 2006/094737, WO 2012/038898 y WO 2009/108814 describen el uso de rifaximina en composiciones gastrorresistentes y no gastrorresistentes en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, pero estos documentos no mencionan el uso de rifaximina en el tratamiento del daño intestinal que se produce por la administración de AINE.

El término "inhibidor del ácido gástrico" como se usa en la presente descripción se refiere a cualquier compuesto que tenga el efecto de reducir el contenido de ácido del estómago o inhibir la producción de ácido en el estómago.

En las modalidades que se describen en la presente descripción, uno o más de un AINE, rifaximina y opcionalmente al menos un antibiótico y/o al menos un inhibidor del ácido gástrico se administran en combinación para obtener tratamiento de las afecciones que presentan dolor e/o inflamación y en particular el tratamiento de enfermedad cardiovascular mientras se trata y/o se previene el efecto adverso que se asocia con la administración de AINE y en particular, los efectos adversos en el tracto gastrointestinal, en donde la "administración combinada" de un agente terapéutico, o la administración de un agente terapéutico "en combinación con" uno o más agentes terapéuticos adicionales de acuerdo con la presente descripción comprenden la administración simultánea (concurrente) y consecutiva (secuencial) de los agentes activos referenciados (AINE, antibiótico, y/o inhibidor del ácido gástrico) que se realiza en cualquier orden.

En algunas modalidades que se describen en la presente descripción en donde se desea el tratamiento y/o la prevención de una enteropatía por AINE, se puede administrar una cantidad efectiva de al menos un antibiótico al individuo por un período seleccionado de al menos una semana, 10 días, dos semanas o más de dos semanas, por ejemplo, hasta dos meses en combinación con al menos un AINE, y al menos un inhibidor de la bomba de protones. En algunas de aquellas modalidades, se puede administrar una combinación de al menos un AINE, al menos un inhibidor de la bomba de protones y al menos un antibiótico por dos semanas o más.

En algunas modalidades que se describen en la presente descripción la administración de al menos un antibiótico y el inhibidor de la bomba de protones se realiza en conjunto con un tratamiento con AINE que se asocia con la aparición de una enteropatía grave en el individuo.

Una enteropatía grave en el sentido de la presente descripción es una enteropatía que se asocia con signos y síntomas que pueden tener un impacto grave en la capacidad de los pacientes para llevar una vida cotidiana normal, tales como las enteropatías que se asocian con la presencia de lesiones del intestino delgado de categorías (3) y (4) de acuerdo con la categorización de enteropatía por AINE que se asigna por Graham DY et al en Clin Gastr. Hepatol. 2005, 3, 55 que asigna la lesión del intestino delgado en 4 categorías: (1) manchas rojas, que se definen como un área demarcada, generalmente circular, de 1-3 mm de mucosa carmesí con preservación del patrón vellosos; (2) ulceración/erosión, que se define como una mancha roja con clara pérdida de vellosidades en el área de la lesión, <5 mm de diámetro con un borde que se define; (3) úlceras, que se definen como una lesión penetrante de la mucosa con un diámetro de >5 mm; y categoría (4), grandes úlceras erosivas. Se hace referencia a la sección de Ejemplos y en particular a. Los ejemplos 18 y 19 que muestran modalidades ilustrativas en donde el uso de rifaximina de acuerdo con la presente descripción demuestra ser particularmente efectivo en relación con el tratamiento y/o la prevención de enteropatías graves. En particular las enteropatías graves se asocian típicamente con un tratamiento a largo plazo de AINE de al menos dos semanas, al menos dos meses, dos a seis meses o un año y más, que incluye la administración crónica y tratamientos de por vida como se entenderá por un experto.

En algunas modalidades que se describen en la presente descripción, durante el tratamiento con AINE, el AINE se puede administrar una vez al día (OD), dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QDS) o tan a menudo como sea necesario a una dosificación de 5 a 1500 mg al día, en dependencia del AINE elegido, como se entenderá por un experto en la técnica.

El momento de administración de la rifaximina para tratar y/o prevenir la enteropatía puede variar en dependencia del individuo que se trata, el efecto a alcanzar (tratamiento y/o prevención de la enteropatía) y la severidad de la enteropatía como se entenderá por un experto.

La rifaximina se puede administrar una vez al día (OD), dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QDS) o con tan a menudo como sea necesario en dosificaciones de 20 a 3300 mg al día, o de 20 a 2400 mg al

día en dependencia del antibiótico elegido como se entenderá por un experto en la técnica.

En una modalidad particular, la rifaxima se puede administrar una vez al día (OD), dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QDS) o tan a menudo como sea necesario en dosificaciones de 200 a 3300 mg al día en dependencia del antibiótico elegido como se entenderá por un experto en la técnica.

Con mayor particularidad, en algunas modalidades, la rifaxima se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo en una dosificación diaria en un intervalo que comprende 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg o más al día dentro del intervalo de dosificaciones anterior.

En algunas modalidades, la rifaxima se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo a una dosificación diaria de 50 mg, 100 mg, 150 mg, a 200 mg o más al día dentro del intervalo de dosificaciones anterior.

En algunas modalidades, la rifaxima se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo a una dosificación diaria de 100 mg, 200 mg, 300 mg, a 400 mg o más al día dentro del intervalo de dosificaciones anterior.

En algunas modalidades, la rifaxima se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo a una dosificación diaria de 200 mg, 400 mg, 600 mg, a 800 mg o más al día dentro del intervalo de dosificaciones anterior.

En algunas modalidades, la rifaxima se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo a una dosificación diaria de 400 mg, 800 mg, 1200 mg, a 1600 mg o más al día dentro del intervalo de dosificaciones anterior.

En algunas modalidades, la rifaxima se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo a una dosificación diaria de 550 mg, 1100 mg, 1650 mg, a 2200 mg o más al día dentro del intervalo de dosificaciones anterior.

En algunas modalidades, la rifaxima se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo a una dosificación diaria de 600 mg, 1200 mg, 1800 mg, a 2400 mg o más al día dentro del intervalo de dosificaciones anterior.

En algunas modalidades, la rifaxima se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo a una dosificación diaria de 800 mg, 1600 mg, 2400 mg, a 3200 mg o más al día dentro del intervalo de dosificaciones anterior.

En algunas modalidades, la rifaxima se puede administrar OD, BID, TID o más a menudo en una dosificación diaria de 1100 mg, 2200 mg, a 3300 mg.

En algunas modalidades uno o más de un inhibidor de la bomba de protones también se pueden administrar una vez al día (OD), dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QDS) o tan a menudo como sea necesario en dosificaciones de 5 a 2000 mg al día, en dependencia del inhibidor de la bomba de protones elegido como se entenderá por un experto.

En algunas modalidades, el momento y la dosificación de un uso y administración combinados de rifaxima y al menos un inhibidor de la bomba de protones se pueden seleccionar para proporcionar al individuo una cantidad de rifaxima y el inhibidor de la bomba de protones que sea efectivo para prevenir el daño gastrointestinal por AINE en el individuo bajo administración de AINE. Cada uno de los AINE, rifaxima e inhibidor de la bomba de protones se administra mediante el uso de una dosificación y un intervalo de tiempo para cada clase de fármaco para ejercer su efecto terapéutico, específico para su clase de acción. En particular, en las modalidades que se describen en la presente descripción, cada uno de los AINE, rifaxima e inhibidor de la bomba de protones se puede administrar en combinación al menos OD, en cualquier momento del día. En algunas de aquellas modalidades, se puede administrar un AINE, rifaxima e inhibidor de la bomba de protones en combinación OD en la noche.

En algunas modalidades, un AINE y la rifaxima se pueden administrar en combinación BID, por ejemplo, en una primera administración y una segunda administración que se realiza en una combinación en un intervalo de aproximadamente 12 horas entre administraciones. En algunas de aquellas modalidades, la administración de AINE y la administración de rifaxima se pueden realizar OD, BID o TID en combinación con una OD que se administra con un inhibidor de la bomba de protones. En algunas de aquellas modalidades, se puede realizar una primera administración de al menos un AINE y/o al menos un antibiótico que se administra en combinación en la mañana y se puede realizar una segunda administración de al menos un AINE y/o rifaxima que se administra en combinación en la noche. En algunas de aquellas modalidades, también se puede administrar un inhibidor de la bomba de protones en la noche en combinación con el AINE y opcionalmente rifaxima.

En algunas modalidades, el AINE se puede administrar al individuo al menos BID, en donde la administración comprende administrar el AINE y una primera rifaxima o uno o más inhibidores de la bomba de protones al menos una vez al día y administrar el AINE y una segunda rifaxima y uno o más inhibidores de la bomba de protones al menos una vez al día.

En algunas modalidades, el antibiótico y el AINE se pueden administrar simultáneamente, que se combinan en una única forma de dosificación (por ejemplo, rifaxima y AINE en una única tableta o cápsula, o antibiótico y AINE en un

único vehículo tal como rifaximina y granulados de AINE que se disuelven en agua).

En algunas modalidades, la rifaximina y el AINE se pueden administrar en el mismo o en diferentes momentos en formas de dosificación separadas, en donde el antibiótico se puede administrar antes o después del AINE.

En particular, en algunas modalidades que se describen en la presente descripción, la rifaximina se puede administrar una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce horas o más, ya sea antes o después de la administración del AINE. Dosificaciones ilustrativas y regímenes de dosificación y regímenes de los tres agentes activos de acuerdo con las modalidades se describen en la presente descripción se ilustran más abajo.

Tabla 1

AINE (por ejemplo, intervalo de dosis de 5-1500 mg)	Inhibidor de la bomba de protones	Rifaximina
OD	OD en la mañana	OD (x1), dosificación, por ejemplo, 20, 50, 100, 200, 400, 550, 600, 800, 1100 mg
BID TID	OD en la noche BID en la mañana y en la noche	Dosificación BID (x2), por ejemplo, dosificación de 20, 50, 100, 200, 400, 550, 600, 800, 1100 mg BID (32), por ejemplo, 400
OD, BID o TID	Ninguno, OD o TID	Dosificación TID (x3), por ejemplo, 20, 50, 100, 200, 400, 550, 600, 800 o 1100 mg
OD, BID o TID	Ninguno, OD o BID	Dosificación QDS (x4), por ejemplo, 20, 50, 100, 200, 400, 550 600 u 800 mg
OD, BID o TID	Ninguna	Dosificación OD (x1), BID (x2), TID (x3) o QDS (x4), por ejemplo, 100, 200, 400, 550, 600, 800 o 1100 mg

En la Tabla 1 se reportan dosificaciones ilustrativas para AINE y para rifaximina cuando el antibiótico es rifaximina. Un experto podrá comprender las dosificaciones adicionales en relación con el momento de la administración tras la lectura de la presente descripción.

Por ejemplo, en algunas modalidades, ilustraciones de uso de AINE para afecciones artríticas y/o trastornos musculoesqueléticos agudos y/u otras afecciones dolorosas y/o enfermedad cardiovascular, se tratan o previenen con la administración de AINE que comprende dosificaciones diarias de 20 a 1500 mg por un período de al menos una semana hasta dos meses o más.

Dosificaciones adicionales y el momento de administración del AINE, un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y rifaximina se identificarán por un experto en base al AINE, el inhibidor de la bomba de protones y la rifaximina seleccionados y la afección específica o más afecciones que se tratan como se entenderá por un experto. De manera similar, en base a la información que se describe en la presente descripción, las formulaciones específicas del AINE, el inhibidor de la bomba de protones y la rifaximina también se pueden determinar por un experto en base al AINE, el inhibidor de la bomba de protones y la rifaximina seleccionados y la afección específica o más afecciones que se tratan.

En algunas modalidades, la administración del AINE, rifaximina y el inhibidor de la bomba de protones se puede realizar en formas de dosificación separadas o en una única forma de dosificación unificada que comprende un AINE y rifaximina o una forma de dosificación unificada que comprende AINE, antibiótico e inhibidor de la bomba de protones. El AINE se puede administrar una vez al día (OD), dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día o tan a menudo como sea necesario en dosificaciones que comprenden de 5 a 1500 mg al día, en dependencia del AINE elegido.

En algunas modalidades, el AINE que se administra se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en: diclofenaco, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno y sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. En algunas de estas modalidades, los AINE se administran una vez al día (OD), dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día o tan a menudo como sea necesario en dosificaciones de 5 a 1500 mg al día, en dependencia del AINE elegido. La rifaximina se puede administrar una vez al día (OD), dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día o tan a menudo como sea necesario en dosificaciones de 20 a 3300 mg al día y de 20 a 2400 mg al día.

Los inhibidores de la bomba de protones se pueden administrar una vez al día (OD), dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día o tan a menudo como sea necesario en dosificaciones de 5 a 2000 mg al día, en dependencia del inhibidor de la bomba de protones elegido.

- En algunas modalidades, el inhibidor de la bomba de protones se puede elegir entre IBP tal como lansoprazol, ilaprazol, omeprazol, tenatoprazol, rabeprazol, esomeprazol, pantoprazol, pariprazol, leminoprazol o nepaprazol o una base libre, un ácido libre, una sal, un hidrato, un éster, una amida, un enantiómero, un isómero, un tautómero, un polimorfo, un profármaco o cualquier derivado de los mismos.
- 5 En varias modalidades, las dosis de AINE, rifaximina e inhibidor de la bomba de protones por día se pueden administrar a la misma hora (o horas) diaria, o en diferentes horas (o horas) diarios.
- 10 Se pueden usar dosificaciones adicionales que proporcionen al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad profilácticamente efectiva de acuerdo con las modalidades relacionadas de la descripción. En particular, el término "cantidad efectiva" de uno o más ingredientes activos se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente de uno o más fármacos para proporcionar el efecto que se desea. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" que se asocia con tratar y/o prevenir (también en la presente descripción "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad farmacéuticamente efectiva") por al menos un AINE, una afección en el individuo en la que se presenta dolor e/o inflamación, se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente de al menos un AINE para proporcionar el tratamiento y/o la prevención de tal afección en el individuo. Como otro ejemplo, una "cantidad efectiva" de al menos un antibiótico y un inhibidor de la bomba de protones que se asocia con tratar y/o prevenir de una enteropatía por AINE en el individuo se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente del al menos un antibiótico y/o al menos un inhibidor de la bomba de protones para proporcionar el tratamiento y/o la prevención de la enteropatía por NSAID en el individuo.
- 15
- 20 Por consiguiente, en algunas modalidades que se describen en la presente descripción, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un antibiótico y al menos un inhibidor de la bomba de protones indica cantidades capaces de tratar y/o prevenir el daño gastrointestinal en el individuo. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un AINE indica cantidades capaces de tratar y/o prevenir una afección en la que se presentan dolor e/o inflamación en el individuo. Por consiguiente, una cantidad terapéuticamente efectiva de, al menos un antibiótico, al menos un AINE y al menos un inhibidor de la bomba de protones, comprende, por ejemplo, las dosis y formulaciones (por ejemplo, en una o más composiciones farmacéuticas que comprenden los ingredientes activos) necesarias para tratar y/o prevenir la afección mencionada en el individuo, y particularmente la artritis u otras afecciones dolorosas y/o inflamatorias mientras se trata y/o se previene el daño gastrointestinal que se asocia con el uso de AINE, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.
- 25
- 30
- 35 En modalidades ilustrativas, una cantidad terapéuticamente efectiva del antibiótico se puede comprender entre 20 y 800 mg OD, BID, TID, QDS hasta el final del tratamiento con AINE. En algunas modalidades el antibiótico se puede administrar por un período de tratamiento que sigue el final del tratamiento con AINE, por ejemplo, por al menos una semana o por al menos dos semanas.
- 40 En algunas modalidades de las composiciones para el uso que se describe en la presente, la rifaximina se puede administrar en combinación con al menos un antibiótico, en combinación con el AINE y al menos un inhibidor de la bomba de protones. En particular, en algunas modalidades el antibiótico puede ser uno o más de un antibiótico que tiene efecto en el tracto GI y/o que tiene una baja absorción sistémica. La absorción sistémica baja incluye, por ejemplo, menos del 10 % de absorción, menos del 5 % de absorción, menos del 1 % de absorción y menos del 0,5 % de absorción. La absorción sistémica baja también incluye, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 % de absorción, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1 % de absorción, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 % de absorción, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % de absorción o de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 % de absorción.
- 45
- 50 Más en particular, en algunas modalidades el antibiótico es uno o más de un "antibiótico específico GI" y "antibiótico GI" cuyos términos, como se usan en la presente descripción, incluyen un antibiótico conocido o que se ha determinado que tiene un efecto sobre la enfermedad GI. Por ejemplo, un antibiótico de la clase rifamicina (por ejemplo, rifaximina), neomicina, metronidazol, teicoplanina, ciprofloxacina, doxiciclina, tetraciclina, augmentina, cefalexina, penicilina, ampicilina, kanamicina, rifamicina, vancomicina y combinaciones específicas de los mismos son antibióticos específicos GI útiles. En una modalidad el antibiótico puede ser un antibiótico específico GI que tenga baja absorción.
- 55
- 60 En las modalidades que se describen en la presente descripción, el antibiótico se administra mediante el uso de una dosificación y un intervalo de tiempo para que cada clase de fármaco ejerza su efecto terapéutico, específico para su clase de acción. En particular, en las modalidades que se describen en la presente descripción, al menos un antibiótico se puede administrar en combinación con cada uno de los AINE, rifaximina e inhibidor del ácido gástrico, al menos OD, en cualquier momento del día. En algunas de aquellas modalidades, un AINE, rifaximina, un inhibidor de la bomba de protones y el al menos un antibiótico se pueden administrar en combinación OD en la noche.
- En algunas modalidades, al menos un antibiótico se puede administrar una vez al día (OD), dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día o tan a menudo como sea necesario en dosificaciones de 20 a 3300 mg al día y de 20 a 2400 mg al día en dependencia del antibiótico elegido
- 65 En algunas modalidades, al menos un antibiótico se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en: antibióticos de la clase de rifamicina aminoglucósido, anfenicol, ansamicina, beta-lactama, carbapenem, cefamicina,

monobactama, oxacefem, lincosamida, macrólido, polipéptido, tetraciclina, un antibiótico de la clase 2,4-diaminopirimidina, penicilina, neomicina, metronidazol, vancomicina, paromomicina, timidazol, claritromicina, amoxicilina, sulfasalazina; olsalazie; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptoperina; metotrexato, ampicilina, clindamicina, rifampicina, rifamicina, vancomicina, cloranfenicol, espectinomicina, fluoroquinolonas y cefalosporinas.

5 El antibiótico fluoroquinolona puede ser al menos uno seleccionado del grupo de: balofloxacina, ciprofloxacina, difloxacina, enrofloxacina, fleroxacina, gatifloxacina, grepafloxacina, levofloxacina, lomefloxacin, marbofloxacina, moxifloxacina, paz nadifloxacina, orifloxacina, orifloxacina, esparfloxacina, temafloxacina y tosufloxacina. El antibiótico de cefalosporina puede ser al menos uno seleccionado del grupo de: cefacetilo, cefaclomezina, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefaloglicina, cefalonio, cefaloram, cefaloridina, cefalotina, cefaparole, cefapirina, cefatrizina, 10 cefapezolinflur cefcaeno, cefclidina, cefdaloxima, cefdinir, cefditoren, cefedrolor, cefotrizona, cefepoxima, cefetamet, ceftrizol, cefetanazina, cefaloxima, cefmeprenam, cefalozol, cefminox, cefodizoxima, cefonicamida, cefoperazona, cefprozina, cefazolidina, cefoxitina, cefprozil, cefquinotomo, cefetanolina, ceftazidima, cefsumida, ceftarolina, ceftazidime, cefteram, ceftezol, ceftiteno, ceftiofur, ceftiolen, ceftióxido, ceftizoxima, ceftriaxona, cefestona, 15 cefuraxima, cefotrofam, y loracarbef. En algunas de aquellas modalidades, el antibiótico se puede administrar por vía enteral o parenteral, OD o BID con dosis y horarios identificables por un experto tras la lectura de la presente descripción en relación con el efecto del que se desea tratar y/o prevenir una afección del tracto GI, particularmente del tracto intestinal.

20 Con mayor particularidad, en algunas modalidades, al menos un antibiótico se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo a una dosificación diaria en un intervalo que comprende 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg o más al día.

En algunas modalidades, al menos un antibiótico se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo a una dosificación diaria de 50 mg, 100 mg, 150 mg, a 200 mg o más al día.

25 En algunas modalidades, al menos un antibiótico se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo a una dosificación diaria de 100 mg, 200 mg, 300 mg, a 400 mg o más al día.

En algunas modalidades, al menos un antibiótico se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo a una dosificación diaria de 200 mg, 400 mg, 600 mg, a 800 mg o más al día.

30 En algunas modalidades, al menos un antibiótico se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo a una dosificación diaria de 400 mg, 800 mg, 1200 mg, a 1600 mg o más al día.

En algunas modalidades, al menos un antibiótico se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo a una dosificación diaria de 550 mg, 1100 mg, 1650 mg, a 2200 mg o más al día.

35 En algunas modalidades, al menos un antibiótico se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo a una dosificación diaria de 600 mg, 1200 mg, 1800 mg, a 2400 mg o más al día.

En algunas modalidades, al menos un antibiótico se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo a una dosificación diaria de 800 mg, 1600 mg, 2400 mg, a 3200 mg o más al día.

40 En algunas modalidades, al menos un antibiótico se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo a una dosificación diaria de 1100 mg, 2200 mg a 3300 mg o más al día.

En algunas modalidades, al menos un antibiótico se puede administrar OD, BID, TID o más a menudo a una dosificación diaria de 1100 mg, 2200 mg a 3300 mg o más al día.

45 En modalidades donde se administra más de un antibiótico, los antibióticos que se administran se pueden administrar en el mismo momento o en un momento diferente en dependencia de cada clase de fármaco y la dosificación relacionado y el intervalo de tiempo que se identifica para ejercer su efecto terapéutico, específico para su clase de acción. En algunas modalidades, al menos un antibiótico se puede administrar junto con rifaximina de acuerdo con los 50 regímenes de rifaximina de las varias modalidades que se describen en la presente descripción. Por ejemplo, en algunas modalidades, dosificaciones ilustrativas y regímenes ilustrativos de dosis y regímenes del al menos un antibiótico son los mismos que se indican para la rifaximina en la ilustración de la Tabla 1 que se puede aplicar también a al menos un antibiótico.

55 Las enterobacterias y las citocinas desempeñan funciones en la fisiopatología de la enteropatía inducida por AINE. En el intestino delgado, los AINE potencian la permeabilidad intestinal e inducen inflamación de la mucosa. Una vez que la barrera de la mucosa se ha afectado por los AINE, las bacterias gramnegativas luminales pueden ingresar a la célula y activar el receptor tipo Toll (TLR) 4, que reconoce el lipopolisacárido (LPS), un componente importante de la pared celular de las bacterias gramnegativas, lo que resulta en la activación de una cascada inflamatoria. El factor nuclear kB (NF- κ B) es la molécula efectora final de la vía de señalización de TLR4. Promueve el desarrollo de muchas enfermedades intestinales y también juega un papel fundamental en la traducción y transcripción de mediadores inflamatorios.

60 En el sistema gastrointestinal, PXR tiene un papel como modulador de la inflamación en la barrera de la mucosa intestinal. El PXR es un receptor nuclear que regula los genes implicados en el metabolismo xenobiótico y la deposición y desintoxicación limitadas de antibióticos. Los mecanismos del efecto protector de la activación de PXR en la

inflamación intestinal se deben en parte a la atenuación de la señalización del factor nuclear kappa B (NF-KB) que resulta en una expresión inferior de citocinas proinflamatorias. Por ejemplo, la rifaximina, además de su actividad antibacteriana, es un agonista de PXR específico del intestino, que suprime la expresión de genes que se regulan por NF-Kappa B y es un regulador negativo de la inflamación y las respuestas inmunológicas en el intestino humano.

- 5 Por consiguiente, en algunas modalidades de las composiciones para el uso que se describen en la presente descripción, la administración de AINE se realiza en combinación con la administración de rifaximina posiblemente en combinación con al menos un agonista de PXR, al menos un inhibidor de la bomba de protones y/o al menos un antibiótico, en donde se realiza para tratar y/o prevenir el daño gastrointestinal en el tracto GI superior y/o inferior que se asocia con administraciones repetidas de AINE que se requieren para el tratamiento del dolor e/o inflamación y/o afecciones relacionadas en el individuo. En aquellas modalidades, se espera que al menos PXR aumente el efecto terapéutico con la rifaximina para tratar o prevenir la enteropatía en el individuo. En algunas modalidades, el agonista de PXR es un antibiótico.
- 10 15 Como se usa en la presente descripción, el término "agonista de PXR" se refiere a uno o más agentes activos que pueden activar el receptor X de pregnano ("PXR"). La activación de PXR puede resultar en inhibir, reducir o prevenir la inflamación del intestino y los tejidos y órganos relacionados. Los agonistas de PXR ilustrativos comprenden PCN, rifampicina, RU486, SR12813, taxol, hiperforina, 5β-pregnane-3,20-diona, ácido litocólico, metirapona, clotrimazol, fenobarbital, espironolactona, trans-nonaclor, nifedipina, ritonax 4-hidroxifenoxifeno, troglitazona, lovastatina, glutetimida, bisfenol A, dietilhexilftalato, nonilfenol, pregnenolona, derivado 17α-hidroxilado de pregnenolona, progesterona, derivado 17α-hidroxilado de progesterona, estradiol y corticosterona. Otros agonistas de PXR se identificarán por los expertos en la técnica.
- 20 25 En las modalidades que se describen en la presente descripción, se administran en combinación un AINE, rifaximina, al menos un agonista de PXR, un inhibidor de la bomba de protones y/o al menos un antibiótico para obtener el tratamiento de las afecciones que presentan dolor e/o inflamación (por ejemplo, afecciones artríticas, enfermedades agudas), trastornos músculo-esqueléticos, afecciones que resultan de un trauma, dolor miofascial crónico y enfermedades cardiovasculares) mientras se trata y/o se previene el efecto adverso que se asocia con la administración de AINE y, en particular, el efecto adverso en el tracto gastrointestinal, en donde la "administración combinada" de un agente terapéutico, o la administración de un agente terapéutico "en combinación con" uno o más agentes terapéuticos adicionales de acuerdo con la presente descripción comprende la administración simultánea (concurrente) y consecutiva de los principios referenciados que se realiza en cualquier orden. Los diversos agentes terapéuticos para usar con la descripción se pueden administrar por lo tanto en cualquier orden para lograr el tratamiento o la prevención de la afección subyacente para la que se administran uno o más AINE y se minimiza el desarrollo o el tratamiento de enteropatías causadas por los AINE mediante la administración de una combinación apropiada de antibiótico e inhibidor del ácido gástrico, por separado o juntos, y los AINE.
- 30 35 40 En algunas modalidades que se describen en la presente descripción en donde se desea el tratamiento y/o la prevención de una enteropatía por AINE y/o de una afección que presenta dolor e/o inflamación, se puede administrar al individuo una cantidad efectiva de rifaximina en combinación con al menos un agonista de PXR para un período seleccionado de al menos una semana, 10 días, dos semanas o más de dos semanas hasta dos meses o más tarde en combinación con al menos un AINE y al menos un inhibidor de la bomba de protones. En algunas de aquellas modalidades, se puede administrar una combinación de al menos un AINE, al menos un inhibidor de la bomba de protones y al menos un agonista de PXR por dos semanas o más.
- 45 50 En algunas modalidades que se describen en la presente descripción, el AINE se puede administrar una vez al día (OD), dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día o tan a menudo como sea necesario a una dosificación que comprende de 5 a 1500 mg al día, en dependencia del AINE elegido, como se entenderá por un experto.
- 55 60 En algunas modalidades, al menos un agonista de PXR se puede administrar una vez al día (DO), dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QDS) o tan a menudo como sea necesario en dosificaciones suficientes para activar la actividad PXR. Las dosificaciones suficientes para activar la actividad de PXR variará de acuerdo con el agonista de PXR seleccionado y se entenderá por un experto. Por ejemplo, una dosificación suficiente puede comprender de 20 mg a 5000 mg por día, o de 100 a 2500 mg por día.
- 65 En algunas modalidades, se pueden administrar uno o más inhibidores de la bomba de protones una vez al día (OD), dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QDS) o tan a menudo como sea necesario en las dosificaciones que comprenden de 5 a 2000 mg al día, en dependencia del inhibidor de la bomba de protones elegido como se entenderá por un experto.
- En particular, en las modalidades que se describen en la presente descripción, cada uno de los AINE, rifaximina, agonista de PXR, inhibidor de la bomba de protones y antibiótico se pueden administrar en combinación al menos OD, en cualquier momento del día. En algunas de aquellas modalidades, se pueden administrar un AINE, rifaximina, agonista de PXR, inhibidor de la bomba de protones y antibiótico en combinación OD en la noche.

- En algunas modalidades, se puede administrar un AINE, rifaximina y agonista de PXR en combinación BID, por ejemplo, en una primera administración y una segunda administración que se realiza en combinación en un intervalo de aproximadamente 12 horas entre administraciones. En algunas de aquellas modalidades, la administración de AINE y rifaximina y la administración de agonista de PXR se pueden realizar OD, BID o TID en combinación con un inhibidor de la bomba de protones que se administra OD. En algunas de aquellas modalidades, se puede realizar una primera administración de al menos un AINE, rifaximina y/o al menos un agonista de PXR que se administran en combinación en la mañana y se puede realizar una segunda administración de al menos un AINE, rifaximina y/o al menos un agonista de PXR que se administran en combinación en la noche. En algunas de aquellas modalidades, también se puede administrar un inhibidor de la bomba de protones en la noche en combinación con el AINE y opcionalmente rifaximina y/o el agonista de PXR.
- En algunas modalidades, el AINE se puede administrar al individuo al menos BID en donde la administración comprende administrar el AINE y una primera rifaximina en combinación con uno o más agonistas de PXR o uno o más inhibidores de la bomba de protones al menos una vez al día y administrar el AINE y una segunda rifaximina en combinación con uno o más agonistas de PXR y uno o más inhibidores de la bomba de protones al menos una vez al día.
- En algunas modalidades, la rifaximina, el agonista de PXR y el AINE se pueden administrar simultáneamente, combinados en una única forma de dosificación (por ejemplo, rifaximina, agonista de PXR y AINE en una única tableta o cápsula, o rifaximina, agonista de PXR y AINE en un único vehículo tal como agonista de PXR y granulados de AINE que se disuelven en agua).
- En algunas modalidades, la rifaximina, el agonista de PXR y el AINE se pueden administrar en el mismo o en diferentes momentos en formas de dosificación separadas, en donde el agonista de PXR se puede administrar antes o después del AINE.
- En particular, en algunas modalidades que se describen en la presente descripción, el agonista de PXR se puede administrar una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce horas o más, ya sea antes o después de la administración del AINE.
- Como será fácilmente evidente para un experto en la técnica, la dosificación útil *in vivo* a administrar y el modo de administración particular variarán en dependencia de la edad, el peso y la especie de mamífero que se trata, los compuestos particulares que se emplean y/o el uso específico para los que se emplean estos compuestos. La determinación de los niveles de dosificación efectivos, es decir, los niveles de dosificación necesarios para alcanzar el resultado que se desea, se pueden lograr por un experto en la técnica mediante el uso de métodos farmacológicos de rutina. Por lo general, las aplicaciones clínicas humanas de los productos comienzan a niveles de dosificación inferiores, con aumento del nivel de dosificación hasta alcanzar el efecto y la durabilidad de la respuesta que se desea (por ejemplo, en la práctica clínica donde se busca un efecto terapéutico o un estudio clínico de búsqueda de intervalo de dosis donde se busca seleccionar la dosis que se asocia a un efecto conjunto).
- Como se usa en la presente descripción, "durabilidad de la respuesta" incluye por ejemplo, un alivio adecuado de los síntomas después de retirar el tratamiento, un alivio adecuado continuo de los síntomas después de retirar el tratamiento, o una respuesta que es mayor que o superior a la respuesta al placebo. La respuesta se puede medir, por ejemplo, mediante el uso de uno o más de los métodos que se describen más abajo, que incluyen, por ejemplo, el análisis subjetivo de un sujeto de sus síntomas o la evaluación de un proveedor de atención médica o cuidador de los síntomas de un sujeto.
- En determinadas modalidades, uno o más AINE se pueden administrar cíclicamente con una o más rifaximina y opcionalmente un antibiótico, agonista de PXR y/o inhibidores de la bomba de protones. La terapia cíclica implica la administración de una primera terapia (por ejemplo, un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, seguido de la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, opcionalmente, seguido de la administración de una tercera terapia (por ejemplo, agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo y así sucesivamente, y la repetición de esta administración secuencial, por ejemplo, el ciclo con el fin de reducir el desarrollo de resistencia a una de las terapias, para evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o para mejorar la eficacia de las terapias. En particular en algunas modalidades, el primer agente profiláctico o terapéutico puede comprender uno o más AINE y el segundo agente profiláctico o terapéutico puede comprender uno o más antibióticos, y en particular rifaximina. En algunas modalidades, el primer agente profiláctico o terapéutico puede comprender rifaximina opcionalmente en combinación con uno o más antibióticos y el segundo agente profiláctico o terapéutico puede ser uno o más AINE. En algunas modalidades, el primer agente profiláctico o terapéutico puede comprender uno o más AINE y el segundo agente profiláctico o terapéutico puede comprender rifaximina opcionalmente en combinación con uno o más agonistas de PXR. En algunas modalidades, el primer agente profiláctico o terapéutico puede comprender rifaximina opcionalmente en combinación con uno o más agonistas de PXR, y el segundo agente profiláctico o terapéutico puede ser uno o más AINE. En algunas de aquellas modalidades, el tercer agente profiláctico o terapéutico puede comprender un inhibidor de la bomba de protones. En algunas de aquellas modalidades, el primer agente profiláctico o terapéutico y el segundo agente profiláctico o terapéutico se pueden administrar simultáneamente o en momentos diferentes. En

5 algunas modalidades, el primer y segundo agente profiláctico o terapéutico se pueden administrar en una única forma de dosificación unificada. En algunas modalidades, el primer y segundo agente profiláctico o terapéutico se pueden administrar en formas de dosificación separadas. En algunas modalidades, la administración de los mismos compuestos se puede repetir y las administraciones se pueden separar por al menos aproximadamente 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 10 semanas, 12 semanas, 14 semanas, 16 semanas, 18 semanas, 20 semanas, 22 semanas o al menos aproximadamente de 24 semanas.

10 Al igual que con otros productos farmacéuticos, se entenderá que el uso diario total de una o más composiciones farmacéuticas de la presente descripción lo decidirá el médico de cabecera de un paciente dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis específico terapéuticamente efectivo o profilácticamente efectivo para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico que se emplea; la composición específica que se emplea; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico que se emplea; la duración del tratamiento; los fármacos que se usan en combinación o coincidentes con el compuesto específico que se emplea; y otros factores conocidos por los expertos en las técnicas médicas.

15 En algunas modalidades de las composiciones para el uso de la descripción, la administración de AINE se realiza en combinación con la administración de rifaximina, en asociación con AINE en una composición única o separada, opcionalmente con al menos un inhibidor de la bomba de protones y/o al menos un antibiótico y la administración combinada se realiza para tratar y/o prevenir el daño gastrointestinal en el tracto GI superior y/o inferior que se asocia con la administración repetida de AINE en pacientes ancianos.

20 Por consiguiente, la cantidad de fármaco que es "efectiva" variará de un sujeto a otro, en dependencia de la edad y el estado general del individuo, el fármaco o fármacos particulares y similares y una "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad profilácticamente efectiva" en cualquier caso individual se puede determinar por un experto en la técnica.

25 En algunas modalidades de las composiciones para el uso que se describe en la presente descripción, la administración de AINE en combinación con rifaximina y/o un antibiótico, y/o un agonista de PXR y/o un inhibidor de la bomba de protones se puede realizar preferentemente mediante administración oral y parenteral de los ingredientes activos relacionados que se incluyen opcionalmente en formulaciones y kits adecuados, como se entenderá por un experto.

30 En las modalidades, que se describen en la presente descripción la administración de rifaximina en combinación con un AINE y/o un inhibidor de la bomba de protones se puede realizar en particular mediante la administración oral y parenteral de los ingredientes activos relacionados que se incluyen opcionalmente en formulaciones adecuadas, como se entenderá por un experto.

35 En las modalidades, que se describen en la presente descripción la administración de rifaximina, inhibidor de la bomba de protones en combinación con un AINE y/o antibiótico se puede realizar en particular mediante la administración oral y parenteral de los ingredientes activos relacionados que se incluyen opcionalmente en formulaciones adecuadas como se entenderá por un experto.

40 En algunas modalidades, las lesiones intestinales inducidas por diferentes AINE que se exacerbaban por disbiosis inducida por IBP, pueden ser el objetivo efectivo de la terapia antimicrobiana para reducir y curar las lesiones gastrointestinales inferiores que se asocian con el uso de AINE.

45 En algunas modalidades, la rifaximina puede prevenir, reducir y curar las lesiones gastrointestinales inferiores, mientras que la administración del inhibidor de la bomba de protones protege la mucosa del tracto gastrointestinal superior del bien reconocido daño inducido por AINE.

50 En algunas modalidades, se espera que la administración combinada de rifaximina, al menos un AINE, al menos un antibiótico y al menos un inhibidor de la bomba de protones resulte en un tratamiento exitoso para el sujeto que padece una afección que presenta dolor e/o inflamación tal como enfermedades reumatólogicas para lo que necesita una terapia a largo plazo con AINE.

55 En las modalidades que se describen en la presente descripción, la administración de rifaximina, en combinación con un AINE y opcionalmente un inhibidor de la bomba de protones y/o un agonista de PXR se puede realizar mediante la administración oral y parenteral de los ingredientes activos relacionados que se incluyen opcionalmente en formulaciones adecuadas como se entenderá por un experto.

60 En las modalidades que se describen en la presente descripción, la administración de un inhibidor de la bomba de protones en combinación con un AINE y opcionalmente el agonista de PXR se puede realizar mediante administración oral y parenteral de los ingredientes activos relacionados que se incluyen opcionalmente en formulaciones adecuadas como se entenderá por un experto.

En algunas modalidades, las lesiones intestinales inducidas por diferentes AINE que se exacerban por la disbiosis inducida por IBP, pueden ser el objetivo efectivo de la activación de PXR para reducir y curar las lesiones gastrointestinales inferiores que se asocian con el uso de AINE.

- 5 En algunas modalidades, el agonista de PXR puede prevenir, reducir y curar las lesiones gastrointestinales inferiores, mientras que la administración del inhibidor de la bomba de protones protege la mucosa del tracto gastrointestinal superior del bien reconocido daño inducido por AINE.
- 10 En algunas modalidades, la administración combinada de al menos un AINE, rifaximina, al menos un agonista de PXR y al menos un inhibidor de la bomba de protones puede resultar en un tratamiento exitoso para sujetos que padecen una afección que presenta dolor e/o inflamación como enfermedades reumatólogicas o enfermedad cardiovascular para la que se necesita una terapia a largo plazo con AINE. En particular, en varias modalidades, la administración combinada se puede usar en relación con una terapia con AINE de al menos diez días y en particular de al menos un mes, de uno a seis meses, de al menos un año y/o un tratamiento más largo hasta un tratamiento de por vida.
- 15 En algunas modalidades, la administración combinada de al menos un AINE, rifaximina, al menos un agonista de PXR y al menos un inhibidor de la bomba de protones se puede realizar en un individuo que es un sujeto de edad avanzada que padece de una afección que presenta dolor e/o inflamación y en particular para el tratamiento de enfermedad cardiovascular.
- 20 Por consiguiente, en algunas modalidades, los métodos que se describen en la presente descripción para tratar y/o prevenir una enteropatía por AINE en un individuo bajo administración de AINE comprenden administrar rifaximina al individuo bajo administración de AINE, en combinación con al menos un inhibidor de la bomba de protones y/o un antibiótico y/o agente PXR, en donde la rifaximina se reviste con uno o más materiales poliméricos que se disponen preferentemente en una composición multicapa, para conferir o aumentar uno o más bioadhesividad, gastrorresistencia y/o liberación controlada de la rifaximina que se administra.
- 25 En algunas modalidades, la rifaximina puede revestir con un material polimérico bioadhesivo para conferir o aumentar la bioadhesividad a la formulación de rifaximina. En algunas de aquellas modalidades, el material polimérico bioadhesivo puede ser hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (KLUCEL®, Hercules Corp.), hidroxipropilmetylcelulosa (METHOCEL®, Dow Chemical Corp.), polivinilpirrolidona (AVICEL®), hidroxipropilmetylcelulosa y polímeros adicionales identificables por un experto.
- 30 En particular, en algunas modalidades las composiciones farmacéuticas pueden tener propiedades bioadhesivas o mucoadhesivas para adherirse a la mucosa intestinal.
- 35 Ejemplos de polímeros, oligómeros o sus mezclas que pueden conferir propiedades bioadhesivas se eligen en el grupo que comprende: pectinas, zeínas, caseína, gelatina, albúmina, colágeno, quitosano, oligosacáridos y polisacáridos como, por ejemplo, celulosa, dextrano, polisacáridos de tamarindo, semillas, goma xantana, goma arábiga, ácido hialurónico, ácido algínico, alginato de sodio.
- 40 En algunas modalidades, el polímero bioadhesivo es un polímero sintético, el polímero se elige entre poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicos, óxidos de polialquieno, tereftalatos de polialquieno, alcoholes polivinílicos, éteres polivinílicos, ésteres polivinílicos, polivinilpirrolidona, polisiloxanos, poliuretanos, poliestirenos, polímeros de ácido acrílico y ésteres metacrílicos, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, polilactidas, poliácidos barbitúricos, polianhídridos, poliortoésteres y sus mezclas.
- 45 Otros polímeros adecuados para el uso en la invención incluyen, pero no se limitan a, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa de sodio, celulosa sulfato sal, polimetacrilato de metilo, acrilato de poliisobutilo, acrilato de polioctadecilo, polipropileno, polietilenglicol, óxido de polietileno, tereftalato de polietileno, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo, poliestireno, polivinilpirrolidona, polivinilfenol y sus mezclas.
- 50 En algunas modalidades, el polímero bioadhesivo es un polímero sintético, el polímero se elige entre poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicos, óxidos de polialquieno, tereftalatos de polialquieno, alcoholes polivinílicos, éteres polivinílicos, ésteres polivinílicos, polivinilpirrolidona, polisiloxanos, poliuretanos, poliestirenos, polímeros de ácido acrílico y ésteres metacrílicos, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, polilactidas, poliácidos barbitúricos, polianhídridos, poliortoésteres y sus mezclas.
- 55 Otro grupo de polímeros útiles en la obtención de bioadhesividad son los polímeros que tienen una ramificación con al menos un grupo hidrofóbico enlazado, en donde los grupos hidrofóbicos generalmente son grupos no polares. Los ejemplos de dichos grupos hidrofóbicos comprenden alquilos, alquenilos y grupos alquilo. Preferentemente, los grupos hidrofóbicos se eligen para aumentar la bioadhesividad de los polímeros. Otros polímeros se caracterizan por ramificaciones hidrofóbicas con al menos un grupo hidrofílico, tales como ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos fosfónicos, aminas neutras y cargadas positivamente, amidas e iminas, en donde los grupos hidrofílicos son tales que aumentan la bioadhesividad del polímero.
- 60 En algunas modalidades, la rifaximina se puede recubrir con un material polimérico entérico insoluble a valores de pH entre 1,5 y 4,0 y soluble a valores de pH entre 5,0 y 7,5 para conferir gastrorresistencia a la formulación de rifaximina. En particular, en algunas modalidades, el material polimérico entérico se selecciona de polímeros acrílicos, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico con un éster acrílico o metacrílico, acetato ftalato

- de celulosa, acetato ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ácido metacrílico copolímero y copolímero de metilmetacrilato de ácido metacrílico, ftalato de acetato de polivinilo, copolímero de acrilato de etilo de ácido metacrílico, copolímeros de ácido acrílico, tal como el copolímero ácido metacrílico-acrilato de etilo 1:1, copolímero de ácido metacrílico con un éster metacrílico o metacrílico tal como el copolímero metacrílico ácido-acrilato de etilo 1:1 y el copolímero ácido metacrílico-metacrilato de metilo 1:2, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmelcelulosa y ftalato de acetato de celulosa, productos disponibles comercialmente, por ejemplo con las marcas comerciales KOLlicoat®, EUDRAGIT®, AQUATERIC®, AQUAT®; polímeros naturales como goma laca, disponibles comercialmente con la marca comercial AQUAGOLD® (goma laca al 25 %) y etilcelulosa.
- En algunas modalidades, la rifaximina puede recubrirse con un polímero semipermeable al agua posiblemente sobre el material polimérico entérico para controlar la liberación de rifaximina en la formulación de rifaximina. En algunas de estas modalidades, el polímero semipermeable al agua se selecciona de uno o más de acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, etilcelulosa, ácidos grasos y sus ésteres, ceras, zeína, EUDRAGIT RS y RL 30D, EUDRAGIT® NE 30D, EUDRAGIT® 40, AQUACOAT®, SURELEASE® y látex de acetato de celulosa.
- En algunas modalidades, el polímero semipermeable al agua puede estar en combinación con uno o más polímeros hidrofílicos. En algunas de aquellas modalidades, el uno o más polímeros hidrofílicos comprenden hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, polivinilpirrolidona. En algunas de aquellas modalidades, uno o más polímeros hidrofílicos comprenden hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, polivinilpirrolidona.
- En algunas modalidades, el material polimérico bioadhesivo, el material polimérico entérico y el material semipermeable al agua se pueden disponer en una composición multicapa en donde la rifaximina revestida se reviste por el material polimérico entérico, el material polimérico entérico se reviste por el polímero semipermeable al agua y el material semipermeable al agua se reviste por el material polimérico bioadhesivo.
- En algunas modalidades la rifaximina revestida es una mezcla en base a rifaximina que comprende uno o más de un diluyente, un plastificante, un agente antiaglomerante, un agente antiadherente, un deslizante, un agente antiespumante y una sustancia colorante. En algunas modalidades, el plastificante se puede seleccionar del grupo que consiste en monoglicéridos acetilados, butil ftalil butil glicolato, dibutil tartrato, dietil ftalato, dimetil ftalato, etil ftalil etil glicolato, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, citrato de triacetina, triacetina, tripropinoína, diacetina ftalato, monoglicérido de acetilo, polietilenglicoles, aceite de ricino, citrato de trietilo, alcoholes polihídricos, ésteres de acetato, triacetato de glicerol, citrato de acetiltriethilo, ftalato de dibencilo, ftalato de dihexilo, ftalato de butilo octilo, ftalato de diisoonil tallado, ftalato de butilo, octilato de butilo trimelitato de triisooctilo, ftalato de dietilhexilo, ftalato de di-n-octilo, ftalato de di-1-octilo, ftalato de di-1-decilo, ftalato de di-n-undecilo, ftalato de di-n-tridecilo, trimelitato de tri-2-ethylhexilo, adipato de di-2-ethylhexilo, sebacato de di-2-ethylhexilo, azelato de di-2-ethylhexilo, sebacato de dibutilo, monocaprilato de glicerilo, monocaprato de glicerilo y mezclas de los mismos.
- En algunas modalidades, la rifaximina revestida comprende una o más formas polimorfas de rifaximina, una forma cruda de rifaximina o una combinación de las mismas en combinación con al menos un excipiente.
- En algunas de las modalidades, en donde la rifaximina revestida está en una composición multicapa, la pluralidad de capas comprende adicionalmente una capa de película de revestimiento sobre la capa de revestimiento de barrera que comprende uno o más de celulosa y sus sustituyentes tales como hidropipolcelulosa hidrometilcelulosa, hidropipol-etylcelulosa.
- En algunas modalidades, los usos que se describen en la presente descripción para tratar y/o prevenir una enteropatía por AINE en un individuo bajo administración de AINE comprenden rifaximina y, en particular, rifaximina revestida, y al menos uno de i.) al menos un AINE y ii.) al menos un inhibidor de la bomba de protones y/o al menos un antibiótico, para el uso simultáneo, combinado o secuencial en el uso que se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, la enteropatía es una afección del trato intestinal. En algunas modalidades, el tratamiento con AINE tiene una duración de al menos una semana, al menos 10 días o al menos dos semanas. En algunas modalidades, la rifaximina está en forma gastrorresistente.
- En algunas modalidades, la rifaximina y en particular la rifaximina revestida se pueden formular en microgránulos gastrorresistentes revestidos, en composiciones sólidas que contienen microgránulos gastrorresistentes (por ejemplo, la rifaximina de liberación intestinal prolongada (EIR) como se describe en la patente de los Estados Unidos 8,568,782) (ver también los Ejemplos 2 y 12).
- En algunas modalidades los gránulos, microgránulos, tabletas o tabletas multicapa se pueden revestir con una película de revestimiento que puede comprender agentes de revestimiento, opacificante, plastificante estabilizador, colorante, edulcorante, agentes hidrofóbicos y agentes enmascaradores del sabor. En algunas modalidades, la rifaximina puede ser el producto que se comercializa marcado con el nombre comercial NORMIX®, FLONORM®, XIFAXAN® y RIFACOL®.

En una modalidad, la rifaximina gastrorresistente revestida se administra a una dosificación diaria de 20 a 3300 mg. En una modalidad, la rifaximina gastrorresistente revestida se administra a una dosificación diaria de 20 a 2400 mg.

5 Con mayor particularidad, en algunas modalidades, la rifaximina gastrorresistente revestida se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo en una dosificación diaria en un intervalo que comprende 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 550 mg, 600 mg, 800 mg, 1000 mg, 1200 mg, 1600 mg, 2400 mg, 3300 mg al día.

10 En algunas modalidades, la rifaximina gastrorresistente revestida se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo en una forma de dosificación de 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 550 mg, 600 mg, 800 mg. En algunas modalidades de rifaximina gastrorresistente, la rifaximina se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo a una dosificación diaria de 20 mg a 3300 mg al día.

15 En algunas modalidades, la rifaximina revestida y en particular la rifaximina gastrorresistente se pueden administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo en una dosificación diaria de 400 mg, 800 mg, 1200 mg, a 1600 mg o más al día.

20 En algunas modalidades, la rifaximina gastrorresistente revestida se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo a una dosificación diaria de 600 mg, 1200 mg, 1800 mg, 2400 mg a 3300 mg al día.

25 En algunas modalidades, la rifaximina gastrorresistente revestida se puede administrar OD, BID, TID, QDS o más a menudo a una dosificación diaria de 800 mg, 1600 mg, 2400 mg, a 3300 mg al día.

30 En algunas modalidades, la rifaximina gastrorresistente revestida se puede administrar en asociación con otros antibióticos.

35 Como se usa en la presente descripción, el término "inhibidor de la bomba de protones" o IBP, que se usan indistintamente en la presente descripción, se refiere a cualquier agente activo lábil en ácido que posee actividad farmacológica como inhibidor de la bomba H/K.

40 Un IBP puede, si se desea, estar en forma de base libre, ácido libre, sal, éster, hidrato, anhidrato, amida, enantiómero, isómero, tautómero, profármaco, polimorfo, derivado o similar, siempre que la base libre, sal, éster, hidrato, amida, enantiómero, isómero, tautómero, profármaco o cualquier otro derivado farmacológicamente adecuado sea terapéuticamente activo o se somete a conversión dentro o fuera del cuerpo a una forma terapéuticamente activa.

45 En algunas modalidades de la descripción, el IBP que se puede usar en la presente descripción es uno o más seleccionado del grupo que consiste en: lansoprazol, ilaprazol, omeprazol, tenatoprazol, rabeprazol, esomeprazol, pantoprazol, pariprazol, leminoprazol o nepaprazol o un base, un ácido libre, una sal, un hidrato, un éster, una amida, un enantiómero, un isómero, un tautómero, un polimorfo, un profármaco o cualquier derivado del mismo.

50 45 Las "sales farmacéuticamente aceptables" o "sales" de un inhibidor de la bomba de protones incluyen, pero no se limitan a, la sal de un inhibidor de la bomba de protones que se prepara a partir de fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, mágico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantotulfénico, toluenosulfónico, 2 toluensulfónico - hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexil-aminosulfónico, algénico, B-hidroxibutírico, galactárico y galacturónico.

55 50 Las sales de adición de ácido de los inhibidores de la bomba de protones se pueden preparar a partir de las formas de base libre mediante el uso de una metodología convencional, por ejemplo, que implica la reacción de una base libre con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados para preparar sales de adición de ácido incluyen ambos ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido mágico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares, así como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Una sal de adición de ácido se puede reconvertir en la base libre mediante tratamiento con una base adecuada. A continuación, también se contemplan en la presente descripción las sales de adición de ácido de los inhibidores de la bomba de protones que son sal de haluro y que se pueden preparar mediante el uso de ácidos clorhídrico o bromhídrico. Adicionalmente, las sales básicas pueden ser sales de metales alcalinos, por ejemplo, sal de sodio.

60 65

Las formas de sal de los inhibidores de la bomba de protones incluyen, pero no se limitan a, una forma de sal de sodio tal como esomeprazol de sodio, rabeprazol de sodio, pantoprazol de sodio; o una forma de sal de magnesio tal como esomeprazol magnésico u omeprazol magnésico; una forma de sal de calcio; o una forma de sal de potasio tal como la sal de potasio de esomeprazol.

- 5 La preparación de ésteres de inhibidores de la bomba de protones implica funcionalizar grupos hidroxilo y/o carboxilo que pueden estar presentes dentro de la estructura molecular del fármaco. Alternativamente, los ésteres son derivados sustituidos con acilo de grupos alcohol libres, por ejemplo, porciones que se derivan de ácidos carboxílicos de fórmula $RCOOR_1$ donde R_1 es un grupo alquilo inferior. Un grupo alquilo inferior puede tener menos de 20 carbonos, preferentemente menos de 10 o 5 carbonos. Los ésteres se pueden reconvertir en ácidos libres, si se desea, mediante el uso de procedimientos convencionales tales como hidrogenólisis o hidrólisis.
- 10 Las "amidas" o inhibidores de la bomba de protones se puede preparar mediante el uso de técnicas conocidas por los expertos en la técnica o que se describen en la literatura pertinente. Por ejemplo, las amidas se pueden preparar a partir de ésteres, mediante el uso de reactivos amínicos adecuados, o se pueden preparar a partir de un anhídrido o un cloruro de ácido por reacción con un grupo amino tal como amoniaco o una amina de alquilo inferior.
- 15 Los "tautómeros" de arilimidazoles bicíclicos sustituidos incluyen, por ejemplo, tautómeros de omeprazol tales como aquellos. Un ejemplo de un "isómero" de un arilimidazol bicíclico sustituido es el isómero de omeprazol.
- 20 20 Como se usa en la presente descripción, "misoprostol" es un análogo sintético de prostaglandina E1 (PGE1) que se usa para la prevención de úlceras gástricas inducidas por AINE. Actúa sobre las células parietales gástricas, que inhibe la secreción de ácido gástrico mediante de la inhibición de la adenilato ciclase mediada por el receptor acoplado a proteína G, lo que conduce a una disminución de los niveles de AMP cíclico intracelular y una disminución de la actividad de la bomba de protones en la superficie apical de la célula parietal.
- 25 25 En algunas modalidades, la administración de AINE, antibióticos e inhibidores de la bomba de protones se puede realizar en individuos que padecen, son capaces de, o corren el riesgo de padecer una enfermedad intestinal u otro trastorno que se trata con un antibiótico de la clase de la rifamicina (por ejemplo, rifaximina) o que se podrían de cualquier otra manera beneficiar de la administración de un antibiótico de la clase de la rifamicina (por ejemplo, rifaximina) como se describe en la presente descripción, tales como humanos y animales no humanos. En particular los animales humanos incluyen sujetos humanos tales como "un individuo", "una persona" o "un paciente". El término "animales no humanos" de la descripción incluye todos los demás animales, que incluye vertebrados, por ejemplo, mamíferos tales como roedores (por ejemplo, ratones) primates no humanos, ovejas, perros, ganado y no mamíferos, que incluye aves (por ejemplo, gallinas) anfibios, reptiles.
- 30 30 La frase "en riesgo de una infección bacteriana" pretende incluir un sujeto en riesgo de desarrollar una infección o una persona que está en remisión de una infección o una persona que puede recaer, por ejemplo, un sujeto que padece inmunosupresión, un sujeto que ha estado expuesto a una infección bacteriana, médicos, enfermeras, un sujeto que viaja a áreas remotas que se sabe que albergan bacterias que causan diarrea en los viajeros, una persona de edad avanzada, un individuo con daño hepático y un individuo adicional identificable por un experto.
- 35 35 En algunas modalidades, el AINE y la rifaximina y opcionalmente el antibiótico y/o el inhibidor de PXR se pueden administrar por vía parenteral, enteral y preferentemente por vía oral. El-IBP se puede administrar por vía oral o parenteral, por ejemplo, por vía oral TID o por vía oral OD y por vía parenteral BID. En modalidades la rifaximina se puede administrar por vía oral o rectal, el IBP se puede administrar por vía oral y el AINE se puede administrar por vía parenteral.
- 40 40 La rifaximina se administra por vía oral, los IBP se pueden administrar por vía oral o parenteral y los AINE se pueden administrar por vía oral, parenteral o rectal.
- 45 45 En algunas modalidades, el AINE que se administra es uno o más de diclofenaco, ketoprofeno, naproxeno e ibuprofeno. En algunas modalidades, el AINE se puede formular en gránulos (Ejemplo 7) y también en gránulos de liberación rápida (Ejemplo 5-6).
- 50 50 En algunas modalidades, el inhibidor de la bomba de protones es omeprazol. En algunas modalidades, el inhibidor de la bomba de protones, y en particular el omeprazol, se pueden formular en gránulos gastrorresistentes (Ejemplos 3 y 4).
- 55 55 En algunas modalidades, la rifaximina está en la rifaximina de liberación intestinal prolongada que también se indica en la presente descripción como EIR, que puede ser cualquiera de las composiciones que se describen por ejemplo de acuerdo con la descripción de solicitud de los Estados Unidos No. 2009/011020. En algunas modalidades de las composiciones para el uso que se describe en la presente descripción, la rifaximina EIR se administra una vez al día (OD), dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QDS) o tan a menudo como sea necesario en dosificaciones de 20 a 3300 mg al día y en particular de 20 a 1200 mg al día y de 20 a 2400 mg al día. Con mayor preferencia en algunas modalidades se puede administrar una dosificación de 100, 200, 400, 550, 600, 800 hasta

1100 mg, en particular de 100, 200, 400, 550, 600, 800 mg o más rifaximina EIR OD, BID, TID, QDS o se pueden administrar 1100 mg de rifaximina EIR OD, BID, TID o tan a menudo como sea necesario.

- 5 En algunas de aquellas modalidades se puede administrar un AINE una vez al día (OD), dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QDS) o tan a menudo como sea necesario en dosificaciones que comprenden de 5 a 1500 mg al día, de acuerdo con el AINE elegido.
- 10 En algunas de aquellas modalidades, el inhibidor de la bomba de protones se puede administrar una vez al día (OD), dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QDS) o tan a menudo como sea necesario en dosificaciones que comprenden de 5 a 2000 mg al día, en dependencia del inhibidor de la bomba de protones elegido.
- 15 En algunas de aquellas modalidades, las composiciones para el uso en tratar una afección que presenta dolor o inflamación comprenden realizar una primera administración de rifaximina gastrorresistente (rifaximina EIR) y al menos un AINE y; realizar una segunda administración de rifaximina, al menos un AINE y al menos un IBP.
- 20 En las modalidades, que se describen en la presente descripción en donde se administra rifaximina, la rifaximina gastrorresistente se puede administrar en una cantidad de 20 a 1200 mg/día y los AINE se administran en una cantidad que depende del AINE elegido. En las modalidades, cuando la rifaximina EIR y el AINE se administran una vez al día, se pueden administrar en cualquier momento y cuando la administración es dos veces al día, se puede elegir la administración en la mañana y en la noche.
- 25 En algunas modalidades los usos que se describen en la presente descripción comprenden administrar por un período de al menos una semana hasta dos meses de una cantidad efectiva de rifaximina gastrorresistente en asociación con al menos un AINE, al menos un IBP, en donde la administración se puede realizar en formas de dosificación separadas o una única forma de dosificación unificada que comprende AINE y rifaximina gastrorresistente o una forma de dosificación unificada que comprende AINE, rifaximina gastrorresistente e IBP.
- 30 En algunas modalidades, los usos que se describen en la presente descripción comprenden tratar a un sujeto que padece una afección en donde se presentan inflamación y/o dolor (por ejemplo, artritis o enfermedad cardiovascular) con la administración de rifaximina y AINE que se realiza al menos una vez al día.
- 35 En algunas modalidades, uno o más inhibidores de la bomba de protones se asocian con la administración de rifaximina y AINE y se administran una vez al día. En una modalidad, la rifaximina, el AINE y el IBP se administran en la noche.
- 40 En algunas modalidades, los ingredientes activos, rifaximina, AINE e inhibidores de la bomba de protones se pueden administrar en dosis separadas, por ejemplo, en tres tabletas o cápsulas o sobres separados, o en una forma de dosificación unificada que comprende AINE, rifaximina e IBP. En una modalidad adicional, se administran al menos dos ingredientes activos en una forma de dosificación unificada y el resto se administra en una dosis separada.
- 45 La rifaximina se puede administrar también en forma de tabletas o gránulos para suspensión. La rifaximina gastrorresistente se puede usar en modalidades en las que se desea una liberación cuantitativa de rifaximina en el intestino.
- 50 En una modalidad la descripción proporciona usos para el tratamiento de enfermedades reumáticas en un sujeto, mediante la administración de rifaximina y al menos un AINE.
- 55 En una modalidad el AINE se seleccionan en el grupo que comprende diclofenaco, naproxeno, aspirina e ibuprofeno.
- 60 En una modalidad la descripción proporciona usos para el tratamiento de una enfermedad reumática en sujetos, mediante la administración de rifaximina y al menos un AINE y al menos un IBP.
- 65 En una modalidad, el IBP se selecciona del grupo que comprende omeprazol, lansoprazol, esomeprazol y pantoprazol.
- Una modalidad es un uso que comprende administrar cantidades efectivas de un AINE seleccionado en el grupo de diclofenaco, naproxeno, aspirina e ibuprofeno con una cantidad efectiva de rifaximina.
- El IBP se selecciona preferentemente del grupo que consiste en omeprazol, lansoprazol, esomeprazol y pantoprazol, y la administración de uno entre diclofenaco, naproxeno, aspirina e ibuprofeno y al menos uno entre rifaximina u omeprazol, lansoprazol, esomeprazol y pantoprazol.

- En algunas modalidades la rifaximina puede ser una rifaximina cruda o una rifaximina polimórfica, o rifaximina amorfa o su mezcla. La rifaximina es rifaximina gastrorresistente, y en particular la rifaximina gastrorresistente (rifaximina EIR).
- 5 En algunas modalidades los usos que se describen en la presente descripción comprenden administrar diclofenaco, rifaximina y omeprazol; y administrar diclofenaco y al menos uno entre rifaximina u omeprazol.
- 10 Modalidades adicionales de la descripción son usos que comprenden la administración de diclofenaco, rifaximina y omeprazol; y administrar diclofenaco y al menos rifaximina, en donde la rifaximina es rifaximina gastrorresistente, y en particular rifaximina en gránulos gastrorresistentes como se describe en el documento de los Estados Unidos 8,568,782 (ver también el Ejemplo 2) y cualquier forma adicional de rifaximina gastrorresistente (por ejemplo, rifaximina EIR).
- 15 En algunas modalidades, los usos que se describen en la presente descripción comprenden administrar AINE, al menos un antibiótico y al menos un inhibidor de la bomba de protones; y la administración de un AINE y al menos uno entre antibióticos e IBP a un sujeto que padece todos los grados de dolor e inflamación en una amplia gama de afecciones, que incluyen: (i) afecciones artríticas: artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, gota aguda, (ii) trastornos musculoesqueléticos agudos como periartritis (por ejemplo, hombro congelado), tendinitis, tenosinovitis, bursitis, (iii) otras afecciones dolorosas que resultan de un traumatismo, que incluyen fracturas, lumbalgia, esguinces, distensiones, dislocaciones, ortopedia, cirugía dental y otra cirugía menor, cualquier enfermedad 20 cardiovascular, dolor neuropático (dolor neuropático diabético, neuralgia del trigémino, mielitis transversa, ciática) dolor miofascial crónico, dolor muscular en donde el sujeto necesita una terapia a largo plazo, por ejemplo, de al menos una semana. Las afecciones adicionales comprenden varias enfermedades cardiovasculares en donde se administra un AINE tal como el ácido acetilsalicílico para el tratamiento o la prevención de la enfermedad por una terapia a largo plazo y en particular por un período de tratamiento de al menos dos semanas (por ejemplo, agregación plaquetaria, 25 angina de pecho inestable, sospecha de o infarto agudo de miocardio diagnosticado, profilaxis de infarto de miocardio repetido, afección posterior a cirugía vascular (por ejemplo, PTCA, CABG), profilaxis de ataques isquémicos transitorios e ictus en el período de síntomas iniciales, profilaxis de trombosis coronaria en pacientes con múltiples factores de riesgo). Los usos que se describen en la presente descripción son particularmente útiles para prevenir o 30 tratar la enteropatía que se asocia con la administración de AINE en donde el AINE se administra por un período de tiempo para tratar la enfermedad que causa la enteropatía específica. Los usos que se describen en la presente descripción son útiles para el tratamiento o la prevención de la enteropatía que se asocia típicamente con la administración de AINE a largo plazo.
- 35 En una modalidad particular, en donde se desea el tratamiento o la prevención del daño intestinal, los usos que se describen en la presente descripción pueden comprender la administración de rifaximina EIR en combinación con AINE y el inhibidor de la bomba de protones.
- 40 En algunas modalidades, los usos que se describen en la presente descripción comprenden administrar AINE, rifaximina, al menos un agonista de PXR y al menos un inhibidor de la bomba de protones; y la administración de un AINE, rifaximina y al menos uno entre el agonista de PXR y el IBP a un sujeto que padece todos los grados de dolor e inflamación en una amplia gama de afecciones, que incluyen: (i) afecciones artríticas: artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, gota aguda, (ii) trastornos musculoesqueléticos agudos como periartritis (por ejemplo, hombro congelado), tendinitis, tenosinovitis, bursitis, (iii) otras afecciones dolorosas que resultan de un traumatismo, como fracturas, lumbalgia, esguinces, distensiones, dislocaciones, ortopedia, cirugía dental y otras 45 cirugías menores, dolor neuropático (dolor neuropático diabético, neuralgia del trigémino, mielitis transversa, ciática) dolor miofascial crónico, dolor muscular en donde el sujeto necesita una terapia a largo plazo, por ejemplo, de al menos una semana. Las afecciones adicionales comprenden varias enfermedades cardiovasculares en donde se administra un AINE tal como el ácido acetilsalicílico para el tratamiento o la prevención de la enfermedad por una terapia a largo plazo y en particular por un período de tratamiento de al menos dos semanas (por ejemplo, agregación plaquetaria, 50 angina de pecho inestable, sospecha de o infarto agudo de miocardio diagnosticado, profilaxis de infarto de miocardio repetido, afección posterior a cirugía vascular (por ejemplo, PTCA, CABG), profilaxis de ataques isquémicos transitorios e ictus en el período de síntomas iniciales, profilaxis de trombosis coronaria en pacientes con múltiples factores de riesgo).
- 55 En particular, en algunas modalidades de los usos para tratar la artritis u otra afección que presenta dolor e/o inflamación comprenden administrar diclofenaco en dosificaciones diarias de 5 a 300 mg; o naproxeno en dosificaciones diarias de 100 mg a 1000 mg, o ibuprofeno en dosificaciones diarias de 200 a 2400 mg, o aspirina en dosificaciones diarias de 25 a 3000 mg, con rifaximina en dosificaciones diarias de 20 a 3300 mg o de 20 a 2400 mg; y omeprazol en una dosificación diaria de 5 a 100 mg, lansoprazol en dosificaciones diarias de 5 a 100 mg o esomeprazol en dosificaciones diarias de 5 a 100 mg, o pantoprazol en dosificaciones diarias de 5 a 100 mg por un período de tiempo de al menos de una semana a un mes, dos meses o por todo el período en donde se requiera tratamiento con AINE. La dosificación por día puede ser la misma o diferente entre dos días cualquiera que se administra el tratamiento.
- 60 65 En particular, en algunas de estas modalidades los usos para tratar enfermedades reumáticas u otra afección que presenta dolor e/o inflamación comprenden la administración de: diclofenaco en una dosis diaria de 5 a 200 mg;

- 5 rifaximina en una dosis diaria de 20 a 3300 mg, opcionalmente de 20 a 2000; y omeprazol en una dosificación diaria de 5 a 100 mg por un período de tiempo de al menos una semana a un mes, dos meses o por todo el período en donde se requiere tratamiento con AINE. En particular, en algunas de estas modalidades los usos para tratar enfermedades reumáticas u otra afección que presente dolor e/o inflamación pueden comprender administrar en una cantidad seleccionada entre 100, 200, 400, 550, 600, 800 y 1100 mg de rifaximina, y con mayor particularidad, 200, 400, 550, 600, 800 mg, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día y 1100 mg de rifaximina una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o tan a menudo como sea necesario. En algunas de aquellas modalidades, la rifaximina y el diclofenaco u otro AINE se pueden administrar simultáneamente combinados en una única forma de dosificación o en el mismo o en diferentes momentos en formas de dosificación separadas. La dosificación por día puede ser la misma o diferente entre dos días cualquiera que se administra el tratamiento.
- 10 En una modalidad particular, se administran cíclicamente rifaximina, y en particular rifaximina EIR, diclofenaco y omeprazol. La terapia cíclica implica la administración de una primera terapia (por ejemplo, un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, seguido de la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, opcionalmente, seguido de la administración de una tercera terapia (por ejemplo, agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo y así sucesivamente, y la repetición de esta administración secuencial, por ejemplo, el ciclo con el fin de reducir el desarrollo de resistencia a una de las terapias, para evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o para mejorar la eficacia de las terapias.
- 15 20 En determinadas modalidades, la administración de los mismos compuestos se puede repetir y las administraciones se pueden separar por al menos aproximadamente 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 10 semanas, 12 semanas, 14 semanas, 16 semanas, 18 semanas, 20 semanas, 22 semanas o al menos 24 semanas. En particular, en algunas de estas modalidades, los métodos para tratar la artritis u otra afección que presenta dolor e/o inflamación y/o enfermedad cardiovascular comprenden la administración de diclofenaco dos veces al día, omeprazol una vez al día y rifaximina dos veces al día por un período de tiempo de una semana a dos meses.
- 25 30 En particular, en algunas de estas modalidades de usos para tratar de enfermedades reumáticas u otra afección que presenta dolor e/o inflamación, y en particular enfermedad cardiovascular, comprenden rifaximina en una dosificación diaria de 20 a 3300 mg simultáneamente o antes de administrar: AINE e inhibidor de la bomba de protones, en donde la rifaximina se administra por un período que corresponde al período de tiempo del tratamiento con AINE y también por un tiempo de 1 a 10 días después del final del tratamiento con AINE. En una modalidad, la composición comprende rifaximina en una composición gastrorresistente (por ejemplo, rifaximina EIR), el AINE es diclofenaco y el inhibidor de la bomba de protones es omeprazol. En una modalidad particular, el diclofenaco se puede administrar en una dosificación diaria de 5 a 200 mg; omeprazol en una dosis diaria de 5 a 100 mg; y rifaximina en una dosis diaria de 20 a 2000 mg por un período de tiempo de una semana a dos meses.
- 35 40 En una modalidad se usa una composición que comprende rifaximina gastrorresistente en una composición sólida que comprende una cantidad de rifaximina de 20 a 1200 mg y diclofenaco en una cantidad de 5 a 75 mg en forma de tabletas, cápsulas o microgránulos en sobres.
- 45 50 En otra modalidad está el uso de una composición que comprende rifaximina gastrorresistente en una composición sólida que comprende una cantidad de rifaximina de 20 a 1200 mg, diclofenaco en una cantidad de 5 a 75 mg y omeprazol en una cantidad de 5 a 25 mg en forma de tabletas, cápsulas o microgránulos en sobres. Otra modalidad es un uso para tratar la artritis reumatoide, espondiloartritis, osteoartritis, gota u otras afecciones que presentan dolor e/o inflamación, como enfermedad cardiovascular, que puede comprender en algunas modalidades administrar 1 dosificación de AINE de diclofenaco 75 mg dos veces al día (cada 12 horas); 1 dosificación de omeprazol 20 mg una vez al día (es decir, 24 horas); y 2 dosificaciones de rifaximina 400 mg dos veces al día (cada 12 horas) por un período de tiempo de una semana hasta dos meses.
- 55 Alternativamente, las dosificaciones de las combinaciones de fármacos que se indican administrar en la mañana y en la noche se pueden administrar dos veces diarias, aproximadamente con 12 horas de diferencia entre sí.
- 60 65 En otra modalidad está el uso de una composición que comprende rifaximina y AINE en una composición única para tratar la artritis reumatoide, espondiloartritis, osteoartritis, gota u otras afecciones que presentan dolor e/o inflamación y/o enfermedad cardiovascular. En algunas de aquellas modalidades, la rifaximina gastrorresistente se encuentra en una composición gastrorresistente como rifaximina EIR.
- 65 En otra modalidad la rifaximina gastrorresistente se administra en una dosificación de 20 a 400 mg dos veces al día (cada 12 horas), o tres veces al día (cada 8 horas) con una dosificación de AINE de diclofenaco 75 mg dos veces al día (cada 12 horas) o tres veces al día (cada 8 horas), en donde la rifaximina y el diclofenaco se pueden administrar en una forma sólida única o en formas separadas junto con una cantidad de omeprazol de 20 mg una vez al día (es decir, 24 horas). Otra modalidad es la composición para el uso que se reivindica que comprende rifaximina o rifaximina gastrorresistente en asociación con una dosificación de aspirinas y un inhibidor de la bomba de protones, en donde la rifaximina se administra por todo el tiempo de la administración de aspirinas.

- Otra modalidad es un uso que comprende administrar 1 dosificación de diclofenaco de 5 a 75 mg, 1 dosificación de omeprazol de 5 a 20 mg y 2 dosificaciones de rifaximina gastrorresistente de 20 a 600 mg (por ejemplo, 400 mg) en la mañana en donde la rifaximina y el diclofenaco se pueden administrar juntos en un único sobre, tableta o cápsula o en formas separadas; y 1 dosificación de diclofenaco de 5 a 75 mg y 2 dosificaciones de rifaximina gastrorresistente de 20 a 600 mg (por ejemplo, 400 mg) en donde la rifaximina y el diclofenaco se pueden administrar juntos en un único sobre, tableta o cápsula o en formas separadas en la noche por un período de tiempo de una semana a dos meses.
- 5 Una modalidad particular que comprende administrar 1 dosis de diclofenaco 75 mg, 1 dosis de omeprazol 20 mg y 2 dosis de rifaximina 400 mg en la mañana, en la que rifaximina omeprazol y diclofenaco se administran en una única bolsita, tableta o cápsula; 1 dosis de diclofenaco 75 mg y 2 dosis de rifaximina 400 mg en la que la rifaximina y el diclofenaco se pueden administrar juntos en un solo sobre, tableta, cápsula o en formas separadas en la noche, por un período de tiempo de una semana a dos meses.
- 10 En una modalidad particular la composición comprende rifaximina en gránulos gastrorresistentes, omeprazol en gránulos gastrorresistentes y diclofenaco en gránulos, en donde el diclofenaco puede ser de liberación controlada, como liberación rápida.
- 15 La administración de AINE de rifaximina e IBP se puede administrar en asociación con otras terapias concomitantes.
- 20 En otra modalidad, la composición farmacéutica que comprende rifaximina gastrorresistente en dosificaciones de 20 a 600 mg, diclofenaco de 5 a 75 mg y omeprazol se puede usar en relación con el tratamiento de patologías en donde se requiere la administración prolongada de AINE.
- 25 En una modalidad la rifaximina gastrorresistente se puede usar en el tratamiento de enteropatías causadas por la administración de AINE. La rifaximina y la rifaximina gastrorresistente previenen lesiones, ulceraciones y reducen el sangrado que causa disminución de hemoglobina y anemia.
- 30 La eficacia de la administración de rifaximina (referencial) o rifaximina gastrorresistente (invención) en individuos que se someten a la administración de AINE y en particular en donde la terapia con AINE es concomitante con la terapia con IBP se ha demostrado en un estudio preclínico en animales (Ejemplos 16 y 17) y en un estudio clínico en humanos (ver Ejemplos 18 y 19).
- 35 En particular, los resultados del estudio preclínico en animales mostrados en los Ejemplos 16 y 17 demuestran la eficacia de la rifaximina (referencial) y la rifaximina gastrorresistente (invención) en la enteropatía inducida por la administración de AINE.
- 40 Los resultados se expresan como nanogramos de MPO por miligramo de tejido intestinal y los niveles de MPO en animales que recibieron el polimorfo alfa de rifaximina se redujeron en un porcentaje de aproximadamente 22 % con respecto a los animales que no recibieron administración de rifaximina (referencial) y en animales que recibieron administración de rifaximina gastrorresistente (invención) redujo la MPO en un porcentaje de aproximadamente 50 %.
- 45 Las ratas que se trataron solo con indometacina mostraron un porcentaje de tasa de mortalidad del 40 %, mientras que las ratas que recibieron rifaximina (referencial) o rifaximina gastrorresistente (invención) no mostraron muerte.
- 50 El análisis de hemoglobina se realizó en muestras de sangre de rata que se recogieron al final del período de tratamiento (14 días), y los datos que resultan muestran que las ratas que recibieron solo indometacina mostraron una reducción en los valores de hemoglobina de aproximadamente un 20 %; las ratas que recibieron rifaximina (referencial) mostraron una reducción de hemoglobina del 12 %, mientras que las ratas que recibieron rifaximina gastrorresistente (invención) no cambian los valores de hemoglobina con respecto al control.
- 55 También las Figuras 2 y 3 demuestran que el análisis microscópico del daño intestinal se reporta cuando se administra rifaximina (referencial) y rifaximina gastrorresistente (invención) con AINE. En particular, la rifaximina gastrorresistente redujo significativamente las lesiones de tipo 2, en comparación con la indometacina sola.
- 60 La descripción demuestra que el tratamiento con rifaximina gastrorresistente 25 mg/kg, rifaximina gastrorresistente 50 mg/kg o polimorfo alfa de rifaximina 50 mg/kg BID son efectivos en la reducción de lesiones en el íleon y el yeyuno, en particular en lesiones de tipo 1 y 2.
- 65 Los datos anteriores indican que la rifaximina es más efectiva en la enteropatía causada por la administración de AINE, en una modalidad particular de la rifaximina gastrorresistente (rifaximina EIR) es más eficaz que la rifaximina no gastrorresistente en el tratamiento o prevención del daño intestinal por AINE.
- Las dosis efectivas de rifaximina que se usaron en el modelo animal (16 mg/kg) en términos de dosis equivalentes en humanos son menores que la dosis que se usan en el ensayo clínico (27 mg/kg), lo que demuestra que se pueden

obtener resultados similares en humanos en términos de resultados histológicos en íleon y yeyuno y niveles de hemoglobina y resultados de MPO, como medida de daño e inflamación y/o enfermedad cardiovascular.

- 5 Por consiguiente, los datos anteriores en ratas muestran la eficacia de la rifaximina en particular en relación con enteropatías graves que en el estudio que se describe en los Ejemplos 16 y 17 se asocian con la detección de lesiones de tipo 3 en ratas, con una detección de MPO en una cantidad igual superior a 20 ng por mg de tejido en ratas, y/o detección de HBO en una cantidad igual o inferior a 13,5 g/dl.
- 10 La eficacia de la rifaximina y en particular de la rifaximina gastrorresistente (invención) se ha mostrado en el ensayo clínico de los Ejemplos 19 y 20. De acuerdo con el procedimiento que se reporta en la descripción, en un estudio de fase 2b, doble ciego, voluntarios sanos aleatorizados recibieron diclofenaco SR 75 mg BID más omeprazol 20 mg una vez al día con o sin rifaximina 800 mg BID por 14 días y se analizó el intestino mediante el uso de endoscopia con cápsula de video (VCE) multicéntrico.
- 15 Este estudio tuvo una duración de aproximadamente 5 semanas y consistió en un período de cribado que incluyó una visita de cribado para sujetos potenciales, para realizar investigaciones clínicas y pruebas de laboratorio, seguida de un VCE de referencia en la visita 2.
- 20 La visita final se realizó dentro de las 36 horas después de la última administración del fármaco e incluyó VCE, análisis clínico y pruebas de laboratorio. El criterio primario de valoración de la eficacia es el porcentaje de sujetos que desarrollan al menos una ruptura de la mucosa en la visita final que se evalúan por VCE y se analizan de acuerdo con un sistema de puntuación validado que se reporta de 0 a 4.
- 25 Los criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron los cambios de la referencia a la visita final en el número de lesiones de la mucosa en el intestino delgado y el cambio de la referencia a la visita final en el número de lesiones de la mucosa en el intestino delgado con/sin hemorragia (sangre visible).
- 30 Los parámetros de seguridad que se consideran son: eventos adversos (EA), parámetros de laboratorio clínico tales como hematología, química clínica y análisis de orina, y signos vitales. Al final de 2 semanas de tratamiento con diclofenaco más omeprazol, la tasa de sujetos que desarrollaron al menos una lesión de la mucosa en el intestino delgado fue el doble en el grupo placebo, 13 sujetos que corresponden al 43,3 % en comparación con 6 sujetos del grupo de rifaximina que corresponden a un 20 %. En particular, la proporción de sujetos que desarrollaron las lesiones en comparación con la proporción de sujetos que no desarrollaron las lesiones fue muy inferior en el grupo de rifaximina 20 % frente a 80 % que en el grupo placebo 43,3 % frente a 56,7 %, lo que sugiere fuertemente una acción protectora de la rifaximina sobre el daño de las mucosas causado por diclofenaco durante el tratamiento de 14 días.
- 35 El cambio de la referencia en el número total de lesiones fue superior en el grupo placebo que en el grupo de rifaximina. Todas las lesiones de la mucosa que se detectaron en el análisis final fueron lesiones sin hemorragia. No se observaron lesiones con hemorragia (Tabla 30). Los resultados del análisis estadístico mediante regresión binomial negativa indicaron claramente un efecto protector de la rifaximina sobre los cambios medios de la referencia en el número total de lesiones y lesiones sin hemorragia. El efecto fue estadísticamente significativo para el total de lesiones y las lesiones sin hemorragia, respectivamente).
- 40 Al final del tratamiento de 2 semanas en la visita final, solo se detectaron grandes erosiones/úlceras (categoría 4) en el grupo placebo en los sujetos que corresponden a un valor superior al 20 %. No se observaron grandes erosiones/lesiones en el grupo de rifaximina gastrorresistente.
- 45 En el grupo placebo las erosiones se pueden categorizar como úlceras.
- 50 Mediante el estudio clínico, se observa claramente un efecto protector de la rifaximina sobre las lesiones de la mucosa inducidas por diclofenaco. Los resultados primarios de eficacia mostraron que menos sujetos en el grupo de rifaximina que en el grupo placebo desarrollaron al menos una lesión de la mucosa en el intestino delgado durante el estudio. Los resultados del análisis secundario sobre los cambios de la referencia, por otra parte, mostraron claramente una diferencia estadísticamente significativa en el número total de lesiones y lesiones sin hemorragia, lo que confirma por tanto una acción protectora de la rifaximina sobre el daño gastrointestinal inducido por diclofenaco.
- 55 En particular, en algunas modalidades, el uso de rifaximina o rifaximina gastrorresistente (invención) es útil para tratar enteropatías que se exacerban por la terapia concomitante del IBP con AINE.
- 60 Cuando se administra rifaximina o rifaximina gastrorresistente (invención) en terapia concomitante con AINE y/o AINE más IBP, con respecto al placebo sin rifaximina se redujeron las lesiones intestinales tales como hemorragia, anemia. La administración de rifaximina en una terapia concomitante con AINE reduce el estado de inflamación. La inflamación también se reduce cuando los IBP se administran concomitante con AINE. (ver, por ejemplo, los Ejemplos 16 a 19).
- 65 En una modalidad las composiciones para el uso de la presente descripción son útiles para la prevención de roturas de la mucosa en individuos bajo administración crónica de AINE. Las composiciones de la presente descripción son

útiles para el tratamiento de roturas de la mucosa en sujetos bajo administración crónica de AINE. En una modalidad las roturas de la mucosa son petequias. En otra modalidad las erosiones comprenden entre 1 y 4. En otra modalidad las erosiones son superiores a 4.

- 5 Una modalidad adicional es un uso que comprende administrar 1 tableta de diclofenaco 75 mg, 1 cápsula de omeprazol 20 mg y 2 tabletas de rifaximina gastrorresistente 400 mg en la mañana y 1 tableta de diclofenaco 75 mg y 2 tabletas de rifaximina gastrorresistente 400 mg en la noche.
- 10 Otra modalidad es un uso para tratar enfermedades cardiovasculares que comprende administrar 1 dosificación de aspirinas; 1 dosificación de inhibidor de la bomba de protones y rifaximina que en algunas modalidades puede comprender rifaximina EIR, por toda la vida del individuo. En algunas modalidades la dosificación de aspirina puede estar dentro del intervalo de 30-325 mg/día.
- 15 En determinadas modalidades, se administran cíclicamente una o más rifaximina (que puede ser en algunas modalidades rifaximina EIR), AINE e IBP. La terapia cíclica implica la administración de una primera terapia por un período de tiempo, seguida de la administración de una segunda terapia por un período de tiempo, opcionalmente, seguida de la administración de una tercera terapia por un período de tiempo y se repite esta administración secuencial, es decir, el ciclo con el fin de reducir la artritis.
- 20 La descripción se refiere también a composiciones farmacéuticas para el uso que se reivindica que comprende antibiótico, AINE e IBP con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En particular, se puede preparar una composición que incluye el antibiótico, AINE e IBP en bolsas termosoldadas (Ejemplos 8 y 11), tabletas (Ejemplos 9, 13 y 14), y cápsulas (Ejemplos 10 y 15).
- 25 La descripción se refiere también a composiciones farmacéuticas para el uso que se reivindica que comprende antibiótico y AINE con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, las tabletas gastrorresistentes se pueden hacer de una composición que comprende el AINE y el antibiótico (ver el Ejemplo 14, en donde la rifaximina y la sal de sodio de diclofenaco se describen). La descripción se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden un agonista de PXR, AINE e IBP con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender al menos un antibiótico y/o agonista de PXR y al menos un inhibidor de la bomba de protones en una cantidad farmacéuticamente efectiva para tratar y/o prevenir una enteropatía por AINE de acuerdo con los usos que se describen en la presente descripción. En algunas modalidades, la enteropatía es una afección del tracto intestinal. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se formula para la administración oral.
- 35 En algunas variantes, la composición farmacéutica puede comprender una cantidad farmacéuticamente efectiva de i) al menos un AINE y de ii) al menos un antibiótico y/o agonista de PXR para tratar y/o prevenir una afección en donde se presenta dolor e/o inflamación en un individuo mientras se trata y/o se previene la enteropatía en el individuo. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se formula para la administración oral.
- 40 En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un AINE, al menos un antibiótico y/o agonista de PXR y al menos un inhibidor de la bomba de protones en una cantidad efectiva para tratar y/o prevenir una afección en donde el dolor e/o inflamación mientras se trata y/o se previene una enteropatía y en particular una enteropatía grave en el individuo. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se formula para la administración oral.
- 45 En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos uno de i) al menos un AINE y ii) al menos un inhibidor de la bomba de protones en una cantidad efectiva para tratar y/o prevenir una afección en donde se presenta dolor e/o la inflamación mientras se trata y/o se previene una enteropatía y en particular una enteropatía grave en el individuo. La rifaximina está en forma gastrorresistente.
- 50 En algunas modalidades, la composición farmacéutica para el uso que se reivindica puede comprender una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos uno de i) al menos un AINE y ii) al menos un inhibidor de la bomba de protones en una cantidad efectiva para tratar y/o prevenir una afección en donde se presenta dolor e/o la inflamación mientras se trata y/o se previene una enteropatía y en particular una enteropatía grave en el individuo. La rifaximina está en forma gastrorresistente.
- 55 En algunas modalidades, la composición farmacéutica para el uso que se reivindica puede comprender una cantidad farmacéuticamente efectiva de rifaximina EIR y una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos uno de i) al menos un AINE y ii) al menos un inhibidor de la bomba de protones en forma de gránulos o microgránulos para suspensiones acuosas o composiciones sólidas multicapa en una cantidad efectiva para tratar y/o prevenir una afección en donde se produce dolor e/o inflamación. Como se usa en la presente descripción, el término "farmacéuticamente aceptable" incluye porciones o compuestos que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para el uso en contacto con los tejidos humanos y de animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidos, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.
- 60 Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar mediante formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, estas preparaciones se administran en forma de tabletas o cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción ocular, gotas oculares, ungüento, suppositorio y formas adicionales identificables por un experto, administración mediante inyección, infusión o inhalación; tópico mediante loción o ungüento; y rectal mediante supositorios. La
- 65

- inyección puede ser en bolo o puede ser en infusión continua. En dependencia de la vía de administración, un antibiótico específico GI se puede revestir o colocar en un material seleccionado para protegerlo de las condiciones naturales que pueden afectar negativamente su capacidad para realizar la función que se pretende. Un antibiótico específico GI se puede administrar solo, o junto con ya sea otro agente o agentes como se describe anteriormente o con un portador farmacéuticamente aceptable, o ambos. Se puede administrar un antibiótico específico GI antes de la administración del otro agente, simultáneamente con el agente, o después de la administración del agente. Además, también se puede administrar un antibiótico específico GI en un profármaco que se convierte en su metabolito activo, o metabolito más activo *in vivo*.
- 10 En algunas modalidades, se describen composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más antibióticos, y uno o más AINE. Las composiciones pueden comprender adicionalmente uno o más inhibidores de la bomba de protones.
- 15 En algunas modalidades, se describen composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más agonistas de PXR y uno o más AINE. Las composiciones pueden comprender adicionalmente uno o más inhibidores de la bomba de protones.
- 20 Las composiciones pueden ser como una única formulación farmacéutica o forma de dosificación, que también se denominan en la presente descripción composiciones multidosis. Estas composiciones se preparan para evitar la circunstancia en la que los ingredientes activos interactúen entre sí, evitando de esta manera la degradación.
- 25 Las composiciones de acuerdo con la descripción pueden ser una composición oral y, en particular, composiciones orales que liberan el ingrediente activo en el intestino también se incluyen en el alcance de la presente descripción. En una modalidad el ingrediente activo de la descripción se formula como tabletas multicapa, tabletas efervescentes, polvo, agregados, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda que comprenden múltiples microesferas, cápsulas dentro de una cápsula (en las que la rifaximina, los AINE y los IBP se separan físicamente). Las formas de dosificación líquidas tales como soluciones, emulsiones, espumas y suspensiones también son adecuadas para el uso con las composiciones, métodos y sistemas que se describen actualmente.
- 30 De acuerdo con una modalidad de la presente descripción, la forma de dosificación sólida comprende rifaximina en una dosificación de 20 a 1200 mg, y uno o más AINE.
- 35 En una modalidad de la presente descripción, la forma de dosificación sólida comprende rifaximina en una dosificación de 20 a 1200 mg, uno o más AINE y un IBP. La rifaximina es rifaximina gastrorresistente. En una modalidad de la presente descripción, la forma de dosificación sólida comprende rifaximina en una dosificación de 20 a 1200 mg, y el AINE se selecciona del grupo que consiste en diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno y aspirina. En algunas modalidades, el AINE es diclofenaco.
- 40 En algunas modalidades, la forma de dosificación sólida comprende rifaximina en una dosificación de 20 a 1200 mg, un AINE y un IBP seleccionado del grupo que consiste en omeprazol, pantoprazol, lansoprazol y esomeprazol. En algunas modalidades el IBP es omeprazol.
- 45 En algunas modalidades, la composición sólida comprende 400 mg de rifaximina, 75 mg de diclofenaco. En algunas modalidades, la composición sólida comprende 400 mg de rifaximina, 75 mg de diclofenaco y 20 mg de omeprazol.
- 50 En varias modalidades la composición sólida puede comprender excipientes farmacéuticamente aceptables como desintegrantes, por ejemplo, tales como carboximetilcelulosa de sodio (carmelosa de sodio), carboximetilcelulosa de sodio reticulada (o croscarmelosa de sodio), polivinilpirrolidona (povidona), polivinilpolipirrolidona reticulada, (crosvidona), almidón, almidón pregelatinizado y sílice; lubricantes, por ejemplo, tales como estearato de magnesio o calcio, estearilfumarato de sodio, aceites hidrogenados vegetales, aceites minerales, polietilenglicoles, lauril sulfato de sodio, glicéridos, benzoato de sodio, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos; diluyentes, por ejemplo, tal como celulosa, celulosa microcristalina, fosfato cálcico, almidón, caolín, sulfato cálcico dihidratado, carbonato cálcico, lactosa, sacarosa, glucosa, sorbitol y manitol; 55 aglutinantes tales como celulosa, derivados de celulosa, almidones, almidón de patata, almidón de maíz, gomas, goma sintética, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, etilcelulosa, polietilenglicol, gelatina, polipropilenglicol, ácido algínico, sales de alginato, azúcares; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal, tal; fluidificante, por ejemplo, tal como sílice o sílice pirógena. También se pueden añadir opcionalmente a las formulaciones colorantes, agentes opacificantes, aromatizantes, antioxidantes y edulcorantes.
- 60 Las suspensiones, además de los compuestos activos (por ejemplo, al menos un antibiótico, al menos un agonista de PXR, al menos un AINE, al menos un IBP o cualquier combinación de los mismos), pueden contener agentes suspensores, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietileno de sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, hidróxidos de aluminio metálico, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Se describen los procesos para obtener la composición que comprende rifaximina o rifaximina gastrorresistente, AINE y opcionalmente un agente inhibidor gástrico.

- 5 Otra variante es el proceso para obtener la composición que comprende la dosificación efectiva de rifaximina o rifaximina gastrorresistente, dosificación efectiva de AINE, en particular diclofenaco en forma de tabletas o bolsas termosoldadas.
- 10 Otra variante es el proceso para obtener la composición que comprende la dosificación efectiva de rifaximina o rifaximina gastrorresistente, dosificación efectiva de AINE, en particular diclofenaco y un agente inhibidor gástrico, en particular omeprazol en forma tabletas o en bolsas termosoldadas, en donde el agente está en gránulo o microgránulo o gránulo o microgránulo gastrorresistente.
- 15 La rifaximina, el diclofenaco y el omeprazol se pueden formular en microgránulos, gránulos y/o gránulos o microgránulos gastrorresistentes en donde el ingrediente activo está junto con los excipientes farmacéuticamente aceptables. Los microgránulos gastrorresistentes de rifaximina se pueden preparar de acuerdo con la patente de los Estados Unidos 8,568,782.
- 20 El omeprazol se puede formular en gránulos gastrorresistentes en donde el ingrediente activo se carga en un núcleo de excipiente inerte y luego se reviste con un material gastrorresistente. Los gránulos gastrorresistentes de omeprazol pueden comprender una cantidad de omeprazol entre 1 % y 20 % (p/p) junto pero que no se limita con un diluyente, un aglutinante, un deslizante y un fluidificante.
- 25 El diclofenaco se puede formular en gránulos de liberación rápida que comprenden el diclofenaco junto con excipientes en donde la cantidad de gránulos de diclofenaco comprenden entre el 50 % y el 90 % (p/p).
- 30 En una modalidad la composición para el uso que se reivindica está en forma de bolsas termosoldadas en donde los microgránulos gastrorresistentes de rifaximina, en donde la rifaximina está en una cantidad de 20 mg a 800 mg en asociación con los gránulos de diclofenaco de liberación rápida, en donde el diclofenaco está en un cantidad de 5 a 75 mg y opcionalmente los gránulos gastrorresistentes de omeprazol, en donde el omeprazol está en una cantidad de 5 a 20 mg junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 35 En una modalidad la composición para el uso que se reivindica está en forma de bolsas termosoldadas en donde los microgránulos gastrorresistentes de rifaximina, en donde la rifaximina está en una cantidad del 10 % al 30 % en asociación con los gránulos de diclofenaco de liberación rápida en una cantidad del 54 % al 60 % (p/p), en donde y opcionalmente los gránulos gastrorresistentes de omeprazol están en una cantidad del 5 % al 12 % (p/p) mg junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 40 En otra modalidad la composición para el uso que se reivindica está en forma de bolsas termosoldadas en donde la rifaximina en una cantidad de 20 a 1200 mg está en forma de microgránulos gastrorresistentes en asociación con el diclofenaco en una cantidad de 5 a 75 mg y opcionalmente los gránulos gastrorresistentes de omeprazol en donde el omeprazol está en una cantidad de 5 a 20 mg junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 45 En otra modalidad la composición para el uso que se reivindica está en forma de bolsas termosoldadas en donde la rifaximina está en gránulos gastrorresistentes en una cantidad de 20 a 800 mg en asociación con el polvo de diclofenaco en una cantidad de 5 a 75 mg y opcionalmente los gránulos gastrorresistentes de omeprazol de 5 a 20 mg junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 50 En una modalidad la composición para el uso que se reivindica está en forma de tabletas en donde los gránulos de rifaximina en una cantidad del 50 % al 60 % (p/p) se asocian al polvo de diclofenaco en una cantidad del 2,5 % al 5 % (p/p) y opcionalmente el polvo de omeprazol en una cantidad del 0,1 % al 2 % (p/p) junto con excipientes farmacéuticamente aceptables en donde las tabletas que resultan se revisten con material gastrorresistente.
- 55 En una modalidad la composición para el uso que se reivindica está en forma de tabletas en donde los gránulos de rifaximina en una cantidad del 50 % al 60 % (p/p) se asocian al polvo de diclofenaco en una cantidad del 2,5 al 5 % (p/p) y opcionalmente el polvo de omeprazol en una cantidad del 0,1 % al 2 % (p/p) junto con excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden un desintegrante en una cantidad de 3 a 6 %, un lubricante en una cantidad de 0,5 % a 1,5 % (p/p) un aglutinante en una cantidad de 1,5 % a 3 % (p/p) y un diluyente en una cantidad del 45 % al 60 % (p/p), en donde las tabletas que resultan se revisten con material gastrorresistente en una cantidad del 5 % al 7 % (p/p).
- 60 En algunas modalidades, las tabletas se pueden formar mediante un núcleo de diclofenaco con una capa de rifaximina y las tabletas que resultan se pueden revestir con una capa gastrorresistente.
- 65 En algunas modalidades, la tableta se puede formar por una capa de diclofenaco y una capa de rifaximina. En una modalidad la composición está en forma de cápsulas en donde el polvo de rifaximina en una cantidad del 50 % al 65

% (p/p) se asocia con el polvo de diclofenaco en una cantidad del 6 % al 12 % (p/p) y opcionalmente gránulos gastrorresistentes de omeprazol en una cantidad del 15 % al 25 % (p/p) junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, con respecto al peso de los gránulos.

- 5 En otra modalidad la composición para el uso que se reivindica está en forma de cápsulas en donde los microgránulos gastrorresistentes de rifaximina en una cantidad del 60 % al 75 % (p/p) se asocian con el polvo de diclofenaco en una cantidad del 6 % al 12 % (p/p) y opcionalmente gránulos gastrorresistentes de omeprazol en una cantidad del 15 % al 25 % (p/p) junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 En una modalidad se preparan los microgránulos gastrorresistentes de rifaximina como se describe en el Ejemplo 2. El revestimiento de los microgránulos comprende materiales poliméricos que son preferentemente insolubles a valores de pH entre aproximadamente 1,5 y 4,0 y que son solubles a valores de pH entre 5,0 y 7,5. En general, el revestimiento gastrorresistente se hace de cualquier material que es insoluble en un intervalo de pH entre 1,5 y 4,0 y que es soluble a valores de pH superiores, preferentemente a valores de pH entre 5,0 y 7,5. Se eligen ejemplos de polímeros particulares que son adecuados para el uso con los sistemas de métodos y composiciones que se describen en la presente descripción entre los copolímeros de ácido acrílico, tales como el copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo 1:1 y el copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo 1:2, polivinilo ftalato de acetato, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, disponibles comercialmente, por ejemplo, con las marcas comerciales Kollicoat®, Eudragit®, Aquateric®, Aqoat®.
- 15 20 La cantidad de material gastrorresistente que se usa para fabricar los microgránulos para el uso con el uso y las composiciones para el uso que se describen en la presente descripción es aproximadamente entre el 10 % y el 60 % (p/p), preferentemente entre el 20 % y el 40 % (p/p), si se compara al peso total del gránulo gastrorresistente. El revestimiento gastrorresistente que se aplica sobre el principio activo en microgránulos puede contener también opcionalmente plastificantes, diluyentes, antiadherentes, antiaglomerantes, deslizantes, antiespumantes, colorantes y antioxidantes.
- 25 30 Los componentes que se usan para el revestimiento de microgránulos, se pueden solubilizar mediante el uso de solventes orgánicos o mantenerse en suspensión acuosa. Las soluciones o suspensiones de material de revestimiento se aplican por nebulización sobre polvos o gránulos o microgránulos que se mantienen en movimiento dentro de un recipiente de revestimiento o en suspensión de aire en aparatos de lecho fluido durante el proceso de aplicación.
- 35 Ejemplos no limitantes de solventes orgánicos se pueden usar para solubilizar el material de revestimiento son cloruro de metileno, ácido metílico, alcohol isopropílico, acetato de trietilo y alcohol etílico.
- 40 45 Como alternativa, el material polimérico gastrorresistente se puede aplicar a través de suspensiones acuosas, que es la técnica preferida porque no requiere el uso de solventes con los problemas toxicológicos y de seguridad relacionados.
- 50 55 Los microgránulos gastrorresistentes también se pueden preparar con otros procesos conocidos por aquellos especialistas en la técnica farmacéutica. Tales técnicas pueden incluir, por ejemplo, granular el principio activo de rifaximina junto con diluyentes, deslizantes y ligandos, y someter los microgránulos que se secan y se tamizan al proceso de revestimiento sucesivo con un revestimiento gastrorresistente.
- 60 65 Otro sistema que se puede usar para la preparación de los microgránulos implica la aplicación de rifaximina por medio un ligando de compuestos seleccionados del grupo que consiste en celulosa, derivados de celulosa, almidones, almidón de patata, almidón de maíz, gomas, goma sintética, polivinilpirrolidona, sodio. carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, etilcelulosa, polietilenglicol, gelatina, polipropilenglicol, ácido algínico, sales de alginato, azúcares y combinaciones de los mismos a gránulos de celulosa microcristalina que tienen un diámetro entre aproximadamente 100 y 200 micrones y someter los microgránulos que resultan al proceso de revestimiento sucesivo con la película gastrorresistente.
- 70 75 Los gránulos gastrorresistentes de omeprazol comprenden omeprazol en una cantidad del 5 % al 20 % (p/p), fluidificante en una cantidad del 0,01 % al 1 % (p/p), deslizante en una cantidad del 1% al 10% (p/p), aglutinante en una cantidad del 0,5 % al 5 % (p/p) sobre un núcleo inerte en una cantidad del 64 % al 97,5 % (p/p) con respecto al peso del gránulo. Los gránulos de omeprazol se revisten con un revestimiento gastrorresistente en una cantidad del 20 % al 50 % con respecto al peso del gránulo. En una modalidad particular el aglutinante es hidroxipropilmetylcelulosa, el fluidificante es sílice pirógena, el deslizante es talco, el núcleo inerte son núcleos microcristalinos. El polímero gastrorresistente útil para preparar gránulos de omeprazol se eligen entre los copolímeros de ácido acrílico, tales como el copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo 1:1 y el copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo 1:2, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, disponible comercialmente, por ejemplo, con las marcas comerciales Kollicoat®, Eudragit®, Aquateric®, Aqoat® y polímeros naturales.
- 80 85 90 95 98 Los AINE tal como el diclofenaco se pueden presentar en forma de gránulos o de gránulos de liberación rápida. Los gránulos de liberación rápida de diclofenaco pueden comprender 25 mg o 75 mg de diclofenaco correspondiente a

- una cantidad porcentual del 1 % al 5 % (p/p), disgregantes en una cantidad del 0,5 al 5 % (p/p) y diluyentes en una cantidad del 90 % al 98,5 % (p /p) con respecto al peso de los gránulos. Los gránulos de diclofenaco pueden comprender diclofenaco en una cantidad del 10 % al 80 % (p/p), diluyentes en una cantidad del 10 % al 70 % (p/p), disgregantes del 1 % al 10 % (p/p), con respecto al peso total del gránulo. La composición farmacéutica que comprende 5 rifaximina en gránulos gastrorresistentes, gránulos de diclofenaco o gránulos de liberación rápida de diclofenaco y opcionalmente gránulos gastrorresistentes de omeprazol puede estar en forma de bolsas termosoldadas con excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 En una modalidad particular del uso que se reivindica, las bolsas termosoldadas comprenden rifaximina gastrorresistente (rifaximina EIR), en donde la rifaximina está en una cantidad de 400 mg y los gránulos de liberación rápida de diclofenaco están en una cantidad de 75 mg. Las bolsas termosoldadas también pueden contener edulcorantes, aromatizantes, conservantes y agentes antioxidantes. Las bolsas termosoldadas se pueden suspender en agua.
- 15 La composición sólida puede estar en forma de tabletas, en donde dicha tableta puede estar en forma de tabletas multicapa que puede comprender gránulos de rifaximina o gránulos gastrorresistentes de rifaximina, gránulos de diclofenaco o gránulos de liberación rápida de diclofenaco, opcionalmente gránulos gastrorresistentes de omeprazol y excipientes farmacéuticos, y dichas tabletas se pueden ser revestir con una película de revestimiento o revestimiento gastrorresistente. En una modalidad particular las tabletas pueden comprender rifaximina en una cantidad de 20 a 600 20 mg y diclofenaco de 5 mg a 75 mg.
- 25 La composición sólida puede estar en forma de cápsulas de gelatina, en donde dichas cápsulas comprenden rifaximina, gránulos de diclofenaco o gránulos de liberación rápida de diclofenaco y excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichas cápsulas pueden comprender rifaximina en una cantidad de 20 a 600 mg y diclofenaco de 5 mg a 75 mg.
- 30 De acuerdo con otra variante el proceso de preparación de gránulos gastrorresistentes de omeprazol comprende una etapa en donde se añade una solución acuosa de aglutinante en una cantidad del 5 % al 25 % (p/p) a una suspensión acuosa que comprende una cantidad de omeprazol del 10 % al 40 % (p/p), un aglutinante del 2 % al 50 % (p/p) y un deslizante del 5 % al 20 % (p/p). La mezcla que resulta sobre un núcleo inerte con un flujo de aire de 10-60 m³/h se pulveriza en un lecho fluido a una temperatura de 30 °C a 80 °C. Los gránulos de omeprazol secos se revisten sucesivamente con una suspensión acuosa de HPMC en una cantidad del 10 % al 30 % (p/p) en un aparato de lecho fluido con un flujo de aire de 30 a 70 m³/h a una temperatura de 50 °C a 80 °C. Los gránulos secos se revistieron con éxito con un polímero gastrorresistente en el mismo aparato y los gránulos gastrorresistentes se secaron. El 35 rendimiento del proceso es superior al 85 %.
- 40 De acuerdo con otra variante se describe el proceso para obtener gránulos de liberación rápida de diclofenaco, en donde una solución acuosa que comprende diclofenaco del 10 % al 50 % (p/v), disgregantes del 5 % al 10 % (p/v) y diluyentes del 40 % al 85 % (p/v) se pulveriza en un aparato de lecho fluido y el gránulo se seca hasta peso constante.
- 45 De acuerdo con otra variante se describe el proceso para obtener gránulos de diclofenaco, en donde el polvo de diclofenaco del 10 % al 80 % (p/p), diluyentes en una cantidad del 10 % al 70 %, disgregantes del 5 % al 10 % (p/p) se mezclan y la mezcla se granula. El gránulo se seca y se tamiza a aproximadamente 1-1,5 mm de tamiz.
- 50 De acuerdo con otra variante se describe el proceso para obtener bolsas termosoldadas, en donde el gránulo de diclofenaco o el gránulo de liberación rápida que comprende una cantidad unitaria de 5 a 75 mg se mezcla con gránulo de rifaximina o gránulo gastrorresistente de rifaximina en donde la rifaximina es de 20 mg a 600 mg y excipientes tales como diluyentes, lubricantes y opcionalmente edulcorantes, aromatizantes, conservantes. Se puede añadir omeprazol en gránulos gastrorresistentes a la mezcla y reducir proporcionalmente el peso de los diluyentes a la cantidad de omeprazol. De acuerdo con otra modalidad se describe un proceso para obtener tabletas, que comprende gránulos de rifaximina o gránulos gastrorresistentes de rifaximina, gránulos de diclofenaco o gránulos de diclofenaco de liberación rápida, opcionalmente omeprazol en gránulos gastrorresistentes y excipientes farmacéuticos, en donde el componente se mezcla en un mezclador en V por un tiempo de 10 a 30 minutos y la mezcla se comprime en una máquina para tabletas. Las tabletas se pueden revestir con una película de revestimiento o una película de revestimiento gastrorresistente y las tabletas que resultan se secan hasta peso constante.
- 55 De acuerdo con otra variante se describe el proceso de obtención de cápsulas de gelatina, en donde se mezclan gránulos de rifaximina y diclofenaco con excipientes y la mezcla se introduce en cápsulas de gelatina precargadas. Opcionalmente se puede añadir omeprazol a la mezcla y la cantidad de diluyentes se reduce proporcionalmente.
- 60 Los ingredientes activos de la presente descripción para el uso que se reivindica también se pueden formular en formas de dosificación separadas que se proporcionan como un sistema que puede estar en forma de un kit de partes que comprenden cualquiera de los ingredientes activos y cualquiera de las formulaciones que se describen en la siguiente descripción.
- 65

- En algunas modalidades, el sistema para el uso que se reivindica comprende un antibiótico y un inhibidor de la bomba de protones, para el uso simultáneo, combinado o secuencial en un método relacionado que se describe en la siguiente descripción para tratar y/o prevenir una enteropatía por AINE en un individuo bajo administración de AINE. En algunas modalidades, la enteropatía es una afección del tracto intestinal. En algunas modalidades, la duración de la administración de AINE es de al menos una semana, al menos 10 días o al menos dos semanas. En algunas modalidades, el sistema que se describe en la presente descripción para el uso que se reivindica comprende al menos un antibiótico y al menos un inhibidor de la bomba de protones en dosificaciones que proporcionan, tras la administración oportuna al individuo, prevención del daño gastrointestinal o enteropatía por AINE en el individuo.
- 10 En algunas modalidades, el sistema para el uso que se reivindica comprende un AINE, al menos un antibiótico y opcionalmente al menos un inhibidor de la bomba de protones para el uso simultáneo, combinado o secuencial en un uso relacionado que se describe en la presente descripción para tratar y/o prevenir una afección de un individuo en donde se presentan dolor e/o inflamación. En algunas modalidades una cantidad efectiva de al menos un AINE se puede realizar por al menos una semana, al menos diez días o al menos dos semanas. En particular la administración de AINE se puede realizar por al menos dos semanas. En algunas modalidades, los sistemas que se describen en la presente descripción para el uso que se reivindica comprenden el AINE y al menos uno del antibiótico y el inhibidor de la bomba de protones en dosificaciones que permiten, tras la administración oportuna, el tratamiento y/o la prevención de una afección reumática y/u otras afecciones dolorosas y/o inflamatorias en el individuo.
- 15 20 En una modalidad particular, los kits para el uso que se reivindica pueden incluir dosis únicas o múltiples de uno o más ingredientes activos, cada uno empaquetado o formulado individualmente, o dosis únicas o múltiples de dos o más ingredientes activos empaquetados o formulados en combinación. Por tanto, uno o más ingredientes activos pueden estar presentes en un primer envase, y el kit puede incluir opcionalmente uno o más ingredientes activos en un segundo envase. El envase o envases se colocan dentro de un empaque, y el empaque puede incluir opcionalmente instrucciones de administración o dosificación en forma de una etiqueta en el empaque o en forma de un prospecto incluido en el kit del empaque.
- 25 30 En algunas modalidades, el kit de la presente descripción para el uso que se reivindica comprende como ingredientes activos cantidades terapéuticamente efectivas de i) rifaximina, ii) al menos un AINE.
- 35 40 En algunas modalidades, el kit de la presente descripción para el uso que se reivindica comprende como ingredientes activos cantidades terapéuticamente efectivas de i) rifaximina, ii) al menos un AINE.
- 45 45 En algunas modalidades, el kit de la presente descripción para el uso que se reivindica comprende como ingredientes activos cantidades terapéuticamente efectivas de i) un agonista de PXR, ii) al menos un AINE; y iii) al menos un IPB.
- 50 55 En una modalidad de kit ilustrativa de la presente descripción para el uso que se reivindica, el antibiótico, al menos un AINE y el BPI se proporcionan como formas de dosificación separadas e independientes, tales como, pero que no se limitan a, al menos tres formas de dosificación. Alternativamente, la rifaximina, los AINE y los IPB se combinan en una única forma de dosificación unificada. Alternativamente, la rifaximina gastrorrresistente (y en particular la rifaximina EIR), los AINE y los IPB se combinan en una única forma de dosificación unificada.
- 60 65 Las formas de dosificación sólidas seleccionadas del grupo que consiste en cápsulas, tabletas, tabletas multicapa, polvos, gránulos, y sobres.
- 65 70 En algunas modalidades, el antibiótico y los AINE se combinan en una única forma de dosificación unificada y al menos un IPB se proporciona como una forma de dosificación separada e independiente. Un kit puede incluir un envase o empaque para contener las composiciones farmacéuticas y también puede incluir envases divididos tales como una botella dividida o un empaque de aluminio dividido.
- 75 80 El envase puede ser, por ejemplo, una caja de papel o cartón, una botella o frasco de vidrio o plástico, una bolsa resellable (por ejemplo, para contener un "relleno" de tabletas para colocarlas en un envase diferente) o un blíster con dosis individuales para presionar fuera del envase de acuerdo con un horario terapéutico. Es factible que más de un envase se puedan usar juntos en un único empaque para comercializar una única forma de dosificación. Por ejemplo, las tabletas se pueden contener en una botella que a su vez está contenida dentro de una caja.
- 85 90 Un ejemplo de kit es el llamado blíster. Los envases tipo blíster son bien conocidos en la industria del empaque y se usan ampliamente para el empaque de formas de dosificación de unidades farmacéuticas (tabletillas, cápsulas y similares). Los blíster generalmente consisten en una hoja de material relativamente rígido que se cubre con una lámina de un material plástico preferentemente transparente. Durante el proceso de empaque, se forman hendiduras en la lámina de plástico. Las hendiduras tienen el tamaño y la forma de tabletillas o cápsulas individuales a empacar o pueden tener el tamaño y la forma para acomodar múltiples tabletillas y/o cápsulas a empaque. A continuación, las tabletillas o cápsulas se colocan en las hendiduras por consiguiente y la hoja de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico en la cara de la lámina que está opuesta a la dirección en la que se formaron las hendiduras. Como resultado, las tabletillas o cápsulas se sellan individualmente o se sellan colectivamente, como se desea, en las hendiduras entre la lámina de plástico y la hoja. Preferentemente la resistencia de la hoja es tal que las

tabletas o cápsulas se pueden retirar del blíster aplicando manualmente presión sobre las hendiduras en las que se forma una abertura en la hoja en el lugar de la hendidura. La tableta o cápsula se puede retirar luego mediante dicha abertura.

5 En algunas modalidades, una ayuda para la memoria escrita que contiene información y/o instrucciones para el médico, el farmacéutico o el sujeto se pueden comprender con respecto a cuándo se debe tomar la medicación. Una "dosis diaria" puede ser una única tableta o cápsula o varias tabletas o cápsulas para tomar en un día determinado.

10 Un kit puede tomar la forma de un dispensador que se diseña para dispensar las dosis diarias una a la vez en el orden del uso que se pretende. El dispensador se puede equipar con una ayuda para la memoria, para facilitar adicionalmente el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de tal ayuda para la memoria es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de tal ayuda para la memoria es una memoria de microchip que se alimenta por batería acoplado con una lectura de cristal líquido, o una señal de recordatorio audible que, por ejemplo, lee la fecha en que se tomado la última dosis diaria y/o recuerda a uno cuando se debe tomar la siguiente dosis.

15 El kit de la presente descripción se puede usar en los métodos que se describen en la presente descripción en el tratamiento de, por ejemplo, artritis.

20 En algunas modalidades, se espera que los usos y sistemas para el uso que se describe en la presente descripción y las composiciones relacionadas modulen y/o alivien las condiciones que se tratan.

25 El término "aliviar", "alivio", "mejora" o similares se refieren, por ejemplo, a una mejora detectable o un cambio detectable consistente con la mejora que ocurre en un sujeto o en al menos una minoría de los sujetos, por ejemplo, en al menos aproximadamente 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 100 % o en un intervalo entre cualquiera de los dos de estos valores. Tal mejora o cambio se puede observar en sujetos que se tratan en comparación con sujeto que no se tratan con rifaximina, donde los sujetos no que se tratan tienen, o están sujetos a desarrollar, la misma o una enfermedad similar, afección, síntoma o similar. El alivio de una enfermedad, afección, síntoma o parámetro de ensayo se puede determinar subjetivamente u objetivamente, por ejemplo, el autoanálisis de un individuo, mediante el análisis de un médico o mediante la realización de un ensayo o medición apropiado, que incluye, por ejemplo, un análisis de la calidad de vida, una progresión lenta de una afección, una gravedad reducida de una afección o un ensayo adecuado para el nivel o la actividad de una biomolécula, célula o mediante la detección de episodios de BD en un sujeto. El alivio puede ser transitorio, prolongado o permanente o puede ser variable en momentos relevantes durante o después de que se administra un antibiótico específico GI a un sujeto o se usa en un ensayo u otro método que se describe en la presente descripción o en una referencia que se cita, por ejemplo, dentro de los plazos de tiempo que se describen más adelante, o aproximadamente 1 hora después de la administración o uso de un antibiótico específico GI a aproximadamente 7 días, 2 semanas, 28 días, o 1, 3, 6, 9 meses o más después de que un individuo recibe tal tratamiento.

40 La "modulación" de, por ejemplo, un síntoma, nivel o actividad biológica de una molécula, o similar, se refiere a, por ejemplo, que el síntoma o actividad, o similar aumenta o disminuye detectablemente. Tal aumento o disminución se puede observar en sujetos que se tratan en comparación con sujetos que no se tratan con un antibiótico específico GI, donde los sujetos que no se tratan tienen, o están sujetos a desarrollar, la misma o similar enfermedad, afección, síntoma o similar. Tales aumentos o disminuciones pueden ser de al menos aproximadamente 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 100 %, 150 %, 200 %, 250 %, 300 %, 400 %, 500 %, 1000 % o más o dentro de cualquier intervalo entre cualquiera de los dos de estos valores. La modulación se puede determinar subjetivamente u objetivamente, por ejemplo, mediante el autoanálisis de un individuo, mediante el análisis de un médico o mediante la realización de un ensayo o medición apropiado, que incluye, por ejemplo, un análisis de la calidad de vida o un ensayo adecuado para el nivel o la actividad de una molécula dentro de un sujeto. La modulación puede ser transitoria, prolongada o permanente o puede ser variable en momentos relevantes durante o después de que se administra un antibiótico específico GI a un sujeto o se usa en un ensayo u otro método que se describe en la presente descripción o en una referencia que se cita, por ejemplo, dentro de los tiempos que se describen más adelante, o aproximadamente 1 hora de la administración o uso de un antibiótico específico GI a aproximadamente 2 semanas, 28 días, 3, 6, 9 meses o más después de que un sujeto (s) haya recibido un antibiótico específico GI.

45 El término "modular" también se puede referir a aumentos o disminuciones en la actividad de una célula en respuesta a la exposición a un antibiótico específico GI, por ejemplo, la inhibición de la proliferación y/o la inducción de la diferenciación de al menos una subpoblación de células en un animal de manera que se alcance un resultado final que se desea, por ejemplo, un resultado terapéutico del antibiótico específico GI que se usa para el tratamiento puede aumentar o disminuir en el transcurso de un tratamiento particular.

50 Ventajas y características adicionales de la presente descripción resultarán más evidentes en lo adelante a partir de la siguiente descripción que se detalla a modo de ilustración solo con referencia a una sección experimental.

55

Ejemplos

Las composiciones, métodos y sistemas que se describen en la presente descripción se ilustran adicionalmente en los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes.

5 El Ejemplo 1 describe un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y clínico. El estudio se diseña para evaluar la eficacia y seguridad de la rifaximina en tabletas de microgránulos gastrorresistentes de 800 mg dos veces al día en la prevención de lesiones del intestino delgado que se deben a diclofenaco SR 75 mg BID más Omeprazol 20 mg una vez al día en voluntarios sanos.

10 Ejemplo 1: Estudio clínico doble ciego

Se realizará un estudio clínico aleatorizado, en donde se inscribieron 60 voluntarios sanos, de acuerdo con la descripción más abajo. El estudio es un estudio de endoscopia con cápsula de video (VCE) multicéntrico que compara los hallazgos del intestino delgado después del tratamiento con diclofenaco SR 75 mg BID más Omeprazol 20 mg una vez al día con o sin rifaximina 800 mg BID.

15 Los principales criterios de inclusión para inscribir voluntarios en el estudio comprenden:

- 20 - sujetos masculinos o femeninos no embarazados, no lactantes de 18 años a 65 años de edad;
- hallazgos normales en el examen físico y las evaluaciones de laboratorio;
 - no más de 1 ruptura de la mucosa en el VCE de referencia;
 - los sujetos firmaron por escrito el consentimiento informado.

25 Los principales criterios de exclusión comprenden:

- 30 - uso de esteroides orales y sistémicos, otros AINE (que incluye aspirina en dosis bajas y aminosalicilatos), compuestos biológicos, sulfasalazina, misoprostol y otros compuestos protectores de las mucosas, bisfosfonatos, dentro de las 4 semanas antes y durante el cribado;
- uso de probióticos, prebióticos, rifaximina y otros antimicrobianos, dentro de las 8 semanas antes y durante el cribado;
 - uso de fármacos procinéticos dentro de las 2 semanas antes y durante el cribado;
 - abuso de alcohol;
 - riesgo de embarazo sin anticoncepción adecuada;
 - evidencia de úlcera duodenal y/o gástrica activa, diverticulitis, gastroenteritis infecciosa, estenosis u obstrucción intestinal;
 - una afección médica significativa que, en opinión del investigador impide la participación en el estudio.

35 Hasta 60 voluntarios aleatorizados en dos grupos de tratamiento de la siguiente manera:

40 Grupo 1: una tableta de diclofenaco SR 75 mg cada 12 horas más una cápsula de omeprazol 20 mg una vez al día más dos tabletas placebo de rifaximina de 400 mg se administrarán cada 12 horas, por vía oral.

45 Grupo 2: una tableta de diclofenaco SR 75 mg que se toma cada 12 horas más una cápsula de omeprazol 20 mg una vez al día más dos tabletas de microgránulos gastrorresistentes de rifaximina 400 mg (rifaximina EIR) cada 12 horas, por vía oral.

50 Se espera que el período total para completar el estudio por materia sea de 1 mes, que consiste en:
Período de cribado: los sujetos potenciales se someten a una visita de cribado (V1) para realizar una investigación sobre datos clínicos y pruebas de laboratorio, seguida de un VCE de referencia en la visita 2 (V2).

55 Período de tratamiento: Los sujetos elegibles se aleatorizaron en dos grupos de tratamiento en la visita de aleatorización (V3). Cada día durante el período de tratamiento de 14 días, cada sujeto recibió una cápsula de diclofenaco SR 75 mg cada 12 horas más una tableta de omeprazol 20 mg una vez al día más dos tabletas del fármaco en investigación (rifaximina-EIR o el placebo que corresponde) cada 12 horas. La visita final (V17) se realizó no más de 36 horas después de la última administración del fármaco e incluyó un segundo VCE y análisis de pruebas clínicas y de laboratorio.

60 El criterio primario de valoración de la eficacia es el porcentaje de sujetos que desarrollan al menos una ruptura de la mucosa en la visita final que se evalúan por VCE y se analizan de acuerdo con un sistema de puntuación validado.

65 Los criterios secundarios de valoración de la eficacia son el cambio de la referencia a la visita final en el número de lesiones de la mucosa en el intestino delgado y el cambio de la referencia a la visita final en el número de lesiones de la mucosa en el intestino delgado con/sin hemorragia (sangre visible).

Los parámetros de seguridad que se consideran son: eventos adversos (EA), parámetros de laboratorio clínico (hematología, química clínica y análisis de orina), signos vitales.

El resultado que se espera de este estudio es que los 60 voluntarios sanos aleatorizados (30 sujetos por grupo) proporcionen un poder del 80 % para detectar una reducción de aproximadamente el 55 % en la tasa de sujetos con roturas de la mucosa en el intestino delgado de la referencia a la visita final en el grupo de diclofenaco más omeprazol más rifaximina con respecto al grupo de diclofenaco más omeprazol a un nivel de significación unilateral de 0,05, que asume una tasa del 58 % en el grupo que se trata con diclofenaco más omeprazol y una tasa del 10 % de sujetos no evaluables.

Ejemplo 2: Preparación de rifaximina en gránulos gastrorresistentes: Rifaximina de Liberación Intestinal Extendida (EIR) (referencial)

Se prepararon microgránulos de rifaximina como se describe en la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 11/814,628. En un aparato de lecho fluido, Glatt GPC 30, con un sistema Wurster de 18 pulgadas con un chorro de pulverización de 1,8 mm, se cargaron 25 000 g de polvo de rifaximina y 125 g de Aerosil como fluidizador. Al mismo tiempo en un mezclador bajo agitación se preparó una suspensión mediante el uso de 48 107 g de agua desmineralizada, 9 281 g de copolímero de acrilato de etilo de ácido metacrílico que se comercializa bajo la marca comercial Kollicoat® MAE 100 P, 1392 g 1,2 propanodiol, 2475 g de talco, 557 g de dióxido de titanio de FU y 62 g de óxido de hierro E 172. Los componentes sólidos de la suspensión se mezclaron homogéneamente en agua desmineralizada con un homogeneizador de alta velocidad (Ultra Turrax). La suspensión que se prepara se carga en el aparato tipo Wurster con una bomba peristáltica y se nebuliza, a una presión de 1,0 a 1,5 bar, a través de una boquilla de 1,8 mm sobre la mezcla de polvo de rifaximina y Aerosil® 200 que se mantuvo en suspensión en el lecho fluido mediante un flujo de aire caliente.

Las condiciones que se aplican se describen en la Tabla 2:

Tabla 2

Parámetros de proceso	Fase de precalentamiento	Aplicación de la solución de revestimiento	Secado
Flujo de aire en la entrada (m ³ /hora)	400 ± 100	550 ± 100	350 ± 50
Temperatura del aire en la entrada (°C)	60 ± 2	60 ± 10	70 ± 2
Temperatura del producto (°C)	32	25 - 27	30 ± 2
Presión de chorro (bar) (fase inicial)		1-1,5 ± 0,1	
Velocidad de chorro (g/min)		150 - 200	

Los microgránulos que se obtienen se someten a análisis de granulometría mediante tecnología de dispersión de luz mediante el uso de un aparato Malvern Mastersizer 2000 resulta mayor del 91 % de los microgránulos que tienen una dimensión inferior a 300 micrómetros.

La composición de microgránulos que comprende rifaximina se describe en la Tabla 3.

Tabla 3

Composición	Cantidad (gramos)	Cantidad (%)
Rifaximina	25 000	64,3
Sílice (Aerosil ® 200)	125	0,3
Copolímero de ácido metacrílico - metacrilato de metilo 1:1 (Kollicoat® MAE 100P)	9281	23,9
1,2 propanodiol	1392	3,6
Talco	2475	6,4
Dióxido de titanio de FU	557	1,4
Óxido de hierro E172	62	0,2

Los microgránulos que se obtienen se analizan mediante difracción de rayos X. Los difractogramas muestran que la rifaximina tiene picos característicos de la forma β, como se identifica en Cryst. Eng. Comm. 10, 1074-1081 (2008).

Ejemplo 3: Preparación de omeprazol en gránulos gastrorresistentes (referencial)

El proceso para la preparación de gránulos gastrorresistentes de omeprazol comprende tres etapas:

- 5 - pulverización en un aparato de lecho fluido sobre una suspensión que contiene omeprazol sobre núcleos de celulosa microcristalina;
- 10 - revestimiento de los núcleos que se cargan con omeprazol con una película de revestimiento de hidroxipropilmetilcelulosa;
- 15 - pulverización en un aparato de lecho fluido de una suspensión acuosa de película de revestimiento gastrorresistente sobre gránulos de omeprazol.

Se preparó una suspensión acuosa mezclando 600 g de omeprazol, 1,20 g de sílice pirógena y 60,0 g de talco en 700 ml de agua y la solución se mantuvo a 60 °C bajo agitación hasta la solubilización de los componentes y luego se añadieron 1312 g de hidroxipropilmetilcelulosa; la suspensión que resulta se pulveriza en un lecho fluido.

15 Se cargaron 1192,64 g de núcleos de celulosa microcristalina en un aparato de lecho fluido tipo GPCG2 preparado con un sistema de pulverización inferior y revestido con la suspensión compuesta que se agita a 300 rpm. El revestimiento del núcleo se realiza con las siguientes condiciones de la Tabla 4.

20 Tabla 4

Boquilla	1,2 milímetros	Flujo de entrada del aire	80 mc/h
Pulverización a presión	1,5 bar	Temperatura de entrada del aire	58,0 °C
Altura del cilindro	30 mm	Flujo de bomba	5,0 - 10,0 g/min
Placa inferior	Tipo B	Presión del filtro	70 - 1875 psi
Malla de filtro del producto	50 µm	Presión del producto	750- 1430 psi
Agitación/pausa del filtro del producto (s)	10/65	Temperatura de salida del aire	39,0 °C - 40,0 °C
Tiempo de procesamiento	4 h 30 min	Temperatura del producto	42,5 °C - 44,5 °C

Después de la etapa de pulverización, los gránulos se secaron por 10 minutos a 55 °C, luego se fijó la temperatura de entrada de aire a 36 °C y se dejó enfriar la masa a la temperatura ≤ 36 °C, antes de detener el proceso y descargar el producto.

40 La composición de los núcleos que se cargan con omeprazol que se obtienen en la primera etapa se reporta en la Tabla 5.

45 Tabla 5

Componentes	Cantidad (mg)
Omeprazol	20
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,23
Sílice pirógena	0,04
Talco	2
Celulosa microcristalina	43,73

El producto altamente higroscópico que se obtiene se envasa y almacena inmediatamente en envases sellados.

60 La segunda etapa comprende el revestimiento de núcleos que se cargan con omeprazol en un aparato de lecho fluido con hidroxipropilmetilcelulosa.

65 Se aplica una suspensión de 88 g de hidroxipropilmetilcelulosa en 792 g de agua sobre 800 g de gránulos que se obtienen de la etapa 1 en un aparato de lecho fluido tipo GPCG2, preparado con sistema de pulverización de fondo y la suspensión se agita a 200 rpm.

Los parámetros del proceso se reportan en la Tabla 6.

Tabla 6

5	Boquilla	1,2 milímetros	Flujo de entrada del aire	70 mc/h
10	Pulverización a presión	1,5 bar	Temperatura de entrada del aire	65 °C
15	Altura del cilindro	15 mm	Flujo de bomba	4,6-5,5 g/min
20	Placa inferior	Tipo B	Presión del filtro	30-105 psi
25	Malla de filtro del producto	50 µm	Presión del producto	650-815 psi
30	Agitación/pausa del filtro del producto (s)	10/65	Temperatura de salida del aire	35,0 °C-42,0 °C
35	Tiempo de procesamiento	3 h 10 min	Temperatura del producto	42,7 °C-44,7 °C

Los gránulos se secaron por 30 minutos a una temperatura de 65 °C. La composición unitaria de gránulos después de la segunda etapa se reporta en la Tabla 7.

Tabla 7

Componente	Cantidad (mg)
Hidroxipropilmetylcelulosa	6,6
Granulado de la etapa 1	66,6

La tercera etapa comprendió el revestimiento de los gránulos de omeprazol con una película gastrorresistente. Se preparó una suspensión de revestimiento gastrorresistente mezclando 960 g de Acryl-Eze 93F19255 en 2880 ml de agua, se filtró en un tamiz de 500 µm y se pulverizó sobre 800 g de los gránulos de la etapa 2 en un aparato de lecho fluido, con el parámetro del proceso que se reporta en la Tabla 8.

Tabla 8

40	Boquilla	1,2 milímetros	Flujo de entrada del aire	70 m3/h
45	Pulverización a presión	1,5 bar	Temperatura de entrada del aire	48 °C
50	Altura del cilindro	15 mm	Flujo de bomba	4,4-7,9 g/min
55	Placa inferior	Tipo B	Presión del filtro	25-100 psi
60	Malla de filtro del producto	50 µm	Presión del producto	820-1050 psi
65	Agitación/pausa del filtro del producto (s)	10/65	Temperatura de salida del aire	32,7 °C-34,1 °C
70	Tiempo de procesamiento	12 h 30 min	Temperatura del producto	33,8 °C-35,7 °C

Después de la etapa de pulverización, los gránulos de omeprazol se mantuvieron por 10 minutos a 44 °C, y luego a 36 °C para permitir que la masa se enfriara a una temperatura de aproximadamente 36 °C. El producto que se obtuvo se mantuvo a 40 °C por 12 horas en calentador estático.

La composición del contenido de los gránulos gastrorresistentes de omeprazol se reporta en la Tabla 9.

Tabla 9

Componente	Cantidad (mg)	Cantidad %
Omeprazol	20	17
Hidroxipropilmetylcelulosa	0,23	0,2
Sílice pirógena	0,04	0,03

(continuación)

	Componente	Cantidad (mg)	Cantidad %
5	Talco	2	1,7
	Hidroxipropilmelcelulosa	6,6	5,6
10	Revestimiento gastrorresistente	87,9	75
	Peso total	117,13	

El revestimiento gastrorresistente comprende un copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo, talco, macrogol 800, sílice coloidal anhidro, carbonato de sodio, lauril sulfato de sodio.

15 Ejemplo 4: Preparación de omeprazol en gránulos gastrorresistentes (referencial)

El proceso para la preparación de gránulos gastrorresistentes de omeprazol comprende tres etapas:

- 20 a. Preparación de núcleos cargados de omeprazol;
b. Preparación de gránulos de omeprazol revestidos;
c. Revestimiento de los gránulos de omeprazol con polímero gastrorresistente.

25 Se preparó una solución acuosa mediante la adición de 14 g de HPMC a 170 ml de agua que se calienta previamente a 60 °C y se agregó a una suspensión acuosa que se prepara mediante la adición a 500 ml de agua bajo agitación, 80 g de omeprazol, 20 g de sílice y 60 g de talco y la suspensión final se mantuvo bajo agitación durante 1,5 horas.

30 La suspensión se esparció sobre 1192,64 g de núcleos de celulosa microcristalina en un aparato de lecho fluido, tipo GPCG2 equipado con un sistema de pulverización inferior. La pulverización se llevó a cabo con un flujo de aire de 45 m³/hora, y una temperatura del aire en la entrada de 65 °C. Los gránulos que se obtienen se secaron a una temperatura de 55 °C por aproximadamente 1 hora. El rendimiento del proceso fue del 96 % con una pérdida por secado (LOD) del 2,10 %.

La composición unitaria de los núcleos cargados de omeprazol se reporta en la Tabla 10.

35 Tabla 10

	Componente	Cantidad/Unidad (mg)	Cantidad (%)
40	Omeprazol	20,00	5,94
	Sílice coloidal anhidro	0,30	0,09
45	Talco	15,00	4,45
	Hidroxipropilmelcelulosa (HPMC)	3,50	1,04
	Celulosa microcristalina (Cellets® 350)	298,16	88,49
	Total	339,96	

50 La segunda etapa comprende el revestimiento de omeprazol con hidroxipropilmelcelulosa en donde se prepara una suspensión mezclando 88 g de hidroxipropilmelcelulosa en 792 ml de agua se pulverizó sobre 800 g de gránulos que se obtienen en la primera etapa en un aparato de lecho fluido tipo GPCG2. La etapa de pulverización se llevó a cabo con un flujo de aire en la entrada de 45 m³/hora y una temperatura del aire en la entrada de 65 °C y los gránulos que se obtienen se secan por 30 minutos a una temperatura de 25 °C. La composición de los gránulos después de la

55 segunda etapa se reporta en la Tabla 11.

Tabla 11

	Componente	Cantidad/Unidad (mg)	Cantidad (%)
60	Gránulos de omeprazol (etapa a)	336,96	90,1
	Hidroxipropilmelcelulosa (HPMC)	37,07	9,9

65 La tercera etapa comprende el revestimiento de los gránulos de omeprazol con una película de revestimiento gastrorresistente. Una suspensión de 660 g de Acryl-Eze® 93F19255 en 2340 ml de agua se pulverizó sobre 550 g

de gránulos de la etapa b) en un aparato de lecho fluido con un flujo de aire en la entrada de 50 m³/hora y una temperatura del aire en la entrada de 70 °C y los gránulos de omeprazol que resultaron se secaron por 30 minutos con un flujo de aire de 25 °C.

- 5 La composición unitaria de los gránulos gastrorresistentes de omeprazol se reporta en la Tabla 12.

Tabla 12

Componente	Cantidad/Unidad (mg)	Cantidad (%)
Gránulos de omeprazol (etapa 2)	374,0	45,5
Revestimiento gastrorresistente (Acryl-EZE)	448,00	54,5
Peso total	822,00	

10 El rendimiento del proceso final fue del 89,2 %.

20 Ejemplo 5: Preparación de gránulos de diclofenaco de liberación rápida (referencial)

25 Los gránulos de diclofenaco de liberación rápida se prepararon en un aparato de lecho fluido. Una solución de 270 g de diclofenaco en 1750 g de agua, 126 g de povidona y 3478 g de sorbitol se pulverizó en un lecho fluido en donde se cargaron previamente 10000 g de sorbitol. Los gránulos se secaron hasta que la pérdida de secado (LOD) fue de aproximadamente 2 %.

30 La composición de granulado que contiene diclofenaco se reporta en la Tabla 13.

Tabla 13

Componente	Cantidad (mg)	% (p/p)
Diclofenaco	75	19
Povidona	35	0,7
Sorbitol	3744	97,2

40 Ejemplo 6: Preparación de gránulos de diclofenaco de liberación rápida (referencial)

45 Una mezcla de 20 g de diclofenaco ácido y 1165 g de sorbitol, que se tamiza previamente sobre una malla de 1 mm, se cargó en un aparato de lecho fluido preparado con un sistema de pulverización superior. El polvo se granuló con 166 ml de solución acuosa que contenía 133 g de sorbitol y 25 g de PVP, con un flujo de aire en la entrada de 60 m³/hora y una temperatura del aire en la entrada de 45 °C.

50 Los gránulos que se obtiene se secan por 10 minutos a una temperatura de 45 °C.

55 La composición unitaria del granulado de diclofenaco se indica en la Tabla 14.

Tabla 14

Componente	Cantidad/Unidad (mg)	Cantidad (%)
Diclofenaco ácido	25,00	1,5
Polivinilpirrolidona (PVP)	31,25	1,9
Sorbitol	1622,50	96,6

60 Ejemplo 7: Preparación de gránulos de diclofenaco, (referencial)

65 Se mezclaron 75 g de diclofenaco con 16 g de celulosa microcristalina y 7 g de hidroxipropilmetilcelulosa en el mezclador Hi Shear Mixer; se añadieron 200 ml de agua a la mezcla sólida y la masa se granuló por 4 minutos. Los gránulos se tamizaron en un granulador oscilante con un tamiz de 1,14 mm. Los gránulos se secaron en un aparato

de lecho fluido hasta una pérdida de secado (LOD) de aproximadamente ≤1 %. La composición de los gránulos de diclofenaco se reporta en la Tabla 15.

Tabla 15

Componentes	Cantidad (mg)	Cantidad (%)
Diclofenaco	75	38,3
Celulosa microcristalina	16	8,2
Hidroxipropilmetilcelulosa	7	3,5
Peso total	98	50

Ejemplo 8: Preparación de composiciones que comprenden rifaximina y diclofenaco y la composición que comprende rifaximina, diclofenaco y omeprazol en bolsas termosoldadas. (referencial)

La Tabla 16 reporta las composiciones para suspensión oral que comprenden rifaximina, diclofenaco y rifaximina, diclofenaco y omeprazol en gránulos en bolsas termosoldadas.

Tabla 16

COMPOSICIÓN					
COMPONENTES	1 (mg)	2 (mg)	3 (mg)	4 (mg)	5 (mg)
Rifaximina	622,3	622,3			622,3
Omeprazol	160,6	160,6	160,6	160,6	160,6
Sílice Coloidal	10	10	10	10	10
Diclofenaco	3900		3900		
Aspartamo	20	20	20	20	20
Sabor a cereza	100	100	100	100	100
Sorbitol	187,1	4012,1	409,4	4234,4	3989,1
Polvo de diclofenaco		75		75	
Diclofenaco					98
Polvo de rifaximina			400	400	
Peso total	5000	5000	5000	5000	5000

Se prepararon bolsas termosoldadas sin omeprazol, en donde proporcionalmente se aumentó proporcionalmente la cantidad de sorbitol.

Ejemplo 9: Preparación de tabletas que comprenden omeprazol, rifaximina y diclofenaco y tabletas que comprenden rifaximina y diclofenaco (referencial)

Las composiciones de tabletas 1-10 se obtienen mezclando todos los componentes como se reporta en la Tabla 17 en un mezclador en V y la mezcla se comprime en una máquina de tabletas. Las tabletas se revistieron con una película de revestimiento o una película de revestimiento gastrorresistente y las tabletas que se revistieron se secaron hasta una pérdida de secado de aproximadamente 5 %. Las composiciones unitarias de tabletas se reportan en la Tabla 17.

Tabla 17

Componente	Composiciones de tabletas									
	1 (mg)	2 (mg)	3 (mg)	4 (mg)	5 (mg)	6 (mg)	7 (mg)	8 (mg)	9 (mg)	10 (mg)
Gránulos gastrorresistentes de omeprazol (Ejemplo 3)	161	161	161	161			80	80	161	161

(continuación)

	Composiciones de tabletas									
	1 (mg)	2 (mg)	3 (mg)	4 (mg)	5 (mg)	6 (mg)	7 (mg)	8 (mg)	9 (mg)	10 (mg)
5 Celulosa microcristalina	238	228					334		105	
10 Diclofenaco	75	75		75		75	37,5		75	
15 Croscarmelosa de sodio	25	35					35		35	
20 Palmitoestearato de glicerilo	1	1					1		1	
25 Rifaximina		400	400	400	400	400				
30 Gránulos de diclofenaco (Ejemplo 7)			98		98			49		98
35 Almidón pregelatinizado			340	363	281	304		315		275
40 Sílice coloidal			0,8	0,8	0,6	0,6		0,8		0,8
45 Esteárate de magnesio			0,8	0,8	0,6	0,6		0,8		0,8
50 Omeprazol					20	20				
55 Gránulos gastrorresistentes de rifaximina (Ejemplo 2)							311,2	311,2	622	622
60 Película de revestimiento			43	43				43		43
65 Gástrorresistente Película de revestimiento					120	120				
Peso total (mg)	500	900	1000	1000	800	800	800	800	1000	1200

40 Se prepararon tabletas de composición como las composiciones 1-4 y 7-10 sin omeprazol en donde se aumentó proporcionalmente la cantidad de celulosa microcristalina.

45 Ejemplo 10: Preparación de cápsulas que comprenden omeprazol, diclofenaco y rifaximina y cápsulas que comprenden rifaximina y diclofenaco. (referencial)

50 La Tabla 18 reporta las composiciones de la cápsula de gelatina que comprende omeprazol, diclofenaco y rifaximina y cápsulas que comprenden rifaximina y diclofenaco, en donde las composiciones 3 y 4 comprenden 400 mg de rifaximina en gránulos gastrorresistentes y la composición 5 y 6 comprende 200 mg de rifaximina en gránulos gastrorresistentes.

Tabla 18

Componente	Composición					
	1 (mg)	2 (mg)	3 (mg)	4 (mg)	5 (mg)	6 (mg)
55 Gránulos gastrorresistentes de omeprazol (Ejemplo 3)	161	161	161	161	80,3	80,3
60 Gránulos de liberación rápida de diclofenaco (Ejemplo 5)	98		98		49	
65 Polvo de rifaximina	400	400				
Talco	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Dióxido de titanio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Talco	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Dióxido de titanio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

(continuación)

5	Componente	Composición					
		1 (mg)	2 (mg)	3 (mg)	4 (mg)	5 (mg)	6 (mg)
10	Lactosa	40	63,5	18	41	58,7	70,2
15	Polvo de diclofenaco		75		75		37,5
20	Gránulos gastrorresistentes de rifaximina			622	622	311	311
25	Peso total	700	700	900	900	500	500

Todos los componentes se mezclaron en un mezclador en V por 20 minutos y el polvo que se mezcló se introdujo en las cápsulas de gelatina.

15 Ejemplo 11: Preparación de composiciones que comprenden rifaximina, diclofenaco y omeprazol en bolsas termosoldadas (referencial)

20 Se mezcló rifaximina en gránulos gastrorresistentes o en polvo en un mezclador en V con diclofenaco en gránulos de liberación rápida o polvo de diclofenaco o gránulos de diclofenaco, gránulos gastrorresistentes de omeprazol y los excipientes. Todos los componentes se tamizaron previamente en tamiz de malla de 0,5 mm.

25 La mezcla que resulta se dividió en bolsas termosoldadas que contenían 6,5 gramos de producto, en donde la rifaximina es 400 mg. En la siguiente Tabla 19, se reportan las composiciones para suspensión oral que comprenden rifaximina, diclofenaco y omeprazol.

Tabla 19

30	Composición					
	Componente	6 (mg)	7 (mg)	8 (mg)	9 (mg)	10 (mg)
35	Gránulo gastrorresistente de rifaximina (Ejemplo 2)	622,3	622,3			622,3
40	Polvo de rifaximina			400	400	
45	Gránulos gastrorresistentes de omeprazol (Ejemplo 4)	822,5	822,5	822,5	822,5	822,5
50	Gránulos de liberación rápida de diclofenaco (Ejemplo 5)	3854		3854		
	Polvo de diclofenaco		75		75	
	Gránulos de diclofenaco (Ejemplo 7)					98
	Sabor a Maracuyá	200	200	200	200	200
	Sacarina de sodio	40	40	40	40	40
	Carboximetilcelulosa de sodio	961,7	4740,7	1184	4963	4717,7
	Peso total	6500	6500	6500	6500	6500

Se prepararon también las bolsas termosoldadas que comprenden rifaximina 800 mg o 1244,6 mg de rifaximina en gránulos gastrorresistentes, con reducción proporcional de carboximetilcelulosa de sodio. Las bolsas termosoldadas se prepararon también sin omeprazol aumentando proporcionalmente la cantidad de carboximetilcelulosa de sodio.

55 Ejemplo 12: Preparación de granulados de rifaximina (referencial)

Una mezcla de 2669,5 g de rifaximina, 160,2 g de palmitoestearato de glicerilo, 8,8 g de talco, 1161,2 g de celulosa microcristalina, que se tamizó previamente sobre una malla de 1 mm, se mezcló en un mezclador en V por 10 minutos a 14 rpm.

La mezcla se granuló en un granulador seco equipado con una malla de 3,15 y 1,45 mm.

Ejemplo 13: Preparación de tabletas que comprenden omeprazol, rifaximina y diclofenaco (referencial)

Las tabletas se prepararon con un proceso con una primera etapa de preparación del núcleo y una segunda etapa en donde el núcleo se revistió con una película de revestimiento gastrorresistente.

5 A) Preparación de los núcleos de las tabletas

10 Se tamizó una mezcla de 20 g de omeprazol, 75 g de diclofenaco de sodio, 80 g de croscarmelosa de sodio, 20 g de palmitoestearato de glicerilo, 50 g de copovidona y 556,3 g de celulosa microcristalina o 556,3 g de dihidrogenofosfato de calcio sobre una malla de 0,8 mm y se mezclaron con 1198,8 g de gránulos de rifaximina, que se preparan como en el Ejemplo 6 en un mezclador en V por 20 minutos a 16 rpm, y luego se comprimieron con una precompresión de 394 mm y una compresión de 280 mm.

15 B) Revestimiento de tabletas con una película de revestimiento

20 Las tabletas que se obtienen se cargaron en un recipiente y el revestimiento se llevó a cabo con una solución acuosa al 20 % (p/v) de Acryl-EZE con una temperatura de aire en la entrada de 56 °C, una presión de aire en la entrada de 200 m³/hora y una distancia de boquilla de 21 cm.

25 Las composiciones de tabletas se reportan en la Tabla 20.

20 Tabla 20

	Componente	Cantidad/unidad (mg)	Cantidad/unidad (mg)
		Tableta 1	Tableta 2
25 Núcleo	Gránulos de rifaximina que se obtienen como en el Ejemplo 6	599,36 (que corresponde a 400 mg de rifaximina)	599,36 (que corresponde a 400 mg de rifaximina)
	Omeprazol	10,00	10,00
	Diclofenaco de sodio	37,50	37,50
	Croscarmelosa de sodio	40,00	40,00
	Palmitoestearato de glicerilo	10,00	10,00
	Copovidona	25,00	25,00
	Celulosa microcristalina	278,14	
30 Revestimiento	Fosfato de calcio bibásico		278,14
	Acryl-EZE Clear	64,96	64,96
35 Total		1064,96	1064,96

40 Ejemplo 14: Preparación de tabletas gastrorresistentes que comprenden rifaximina y sal de sodio de diclofenaco (referencial)

45 Las tabletas se prepararon en las mismas condiciones del Ejemplo 8, en donde se omitió el omeprazol.

50 A) Preparación de los núcleos de las tabletas

55 Se tamizó una mezcla de 75 g de diclofenaco de sodio, 80 g de croscarmelosa de sodio, 20 g de palmitoestearato de glicerilo, 50 g de copovidona y 576,3 g de celulosa microcristalina o 576,3 g de fosfato de calcio bifásico sobre una malla de 0,8 mm y se mezclaron con 1198,8 g de gránulos de rifaximina que se prepara como en el Ejemplo 6. La mezcla se mantuvo en un mezclador en V por 20 minutos a 16 rpm.

60 La mezcla que resulta se comprime con una precompresión de 394 mm y una compresión de 280 mm.

65 B) Revestimiento de tabletas con una película de revestimiento

65 Las tabletas que se obtienen se cargaron en un recipiente y el revestimiento se llevó a cabo con una solución acuosa al 20 % (p/v) de Acryl-EZE con una temperatura de aire en la entrada de 56 °C, una presión de aire en la entrada de 200 m³/h y una distancia de boquilla de 21 cm. Las composiciones de tabletas 3 y 4 se reportan en la Tabla 21.

Tabla 21

5	Núcleo	Componente	Cantidad/unidad (mg)	Cantidad/unidad (mg)
			Composición 3	Composición 4
10		Gránulos de rifaximina (Ejemplo 6)	600	600
15		Sal de diclofenaco de sodio	75	75
20		Croscarmelosa de sodio	40	40
		Palmitoestearato de glicerilo	10	10
		Copovidona	25	25
		Celulosa microcristalina	50	
		Fosfato de calcio bibásico		250
25	Gastrorresistente Revestimiento	Acryl-EZE Clear (copolímero de acrilato)	65	65
30	Total		1065	1065

Se prepararon las mismas composiciones de tabletas con una película de revestimiento que comprende hidroxipropilmethylcelulosa, dióxido de titanio, disodio edentato, propilenglicol y óxido de hierro rojo E172.

Ejemplo 15: Preparación de cápsulas que comprenden rifaximina, omeprazol y diclofenaco. (referencial)

Se prepararon cápsulas de gelatina que comprenden omeprazol, diclofenaco y rifaximina y cápsulas que comprenden rifaximina y diclofenaco, con un proceso en donde todos los componentes se mezclaron en un mezclador en V por 20 minutos y el polvo que se mezcló se introdujo en las cápsulas de gelatina.

La Tabla 22 reporta las composiciones unitarias de cápsulas.

Tabla 22

35	Componente	Composiciones de cápsulas					
		1	2	3	4	5	6
40	Gránulos gastrorresistentes de omeprazol (Ejemplo 4)	822,5	822,5	822,5	822,5	822,5	822,5
45	Polvo de rifaximina	400	400				
50	Polvo de diclofenaco		75		75		75
	Gránulos gastrorresistentes de rifaximina (Ejemplo 2)			622	622	622	622

Ejemplo 16: Efectos de la rifaximina y la rifaximina gastrorresistente en la enteropatía inducida por indometacina en ratas (referencial)

La eficacia de la rifaximina y la rifaximina gastrorresistente en la enteropatía inducida por la administración de AINE se ha evaluado en un estudio preclínico en animales.

Se analizaron un total de treinta y seis (36) ratas macho Albino Sprague Dawley, de 500 a 600 g de peso corporal (40 semanas de edad).

Se indujo la enteropatía en treinta y un (31) ratas macho Albino Sprague Dawley, mediante el uso de indometacina. Los grupos experimentales se organizaron de la siguiente manera:

- Grupo 1: cinco animales que se tratan con vehículo de fármaco por 14 días (controles normales).
- Grupo 2: diez animales que se tratan con indometacina 1,5 mg/kg BID por 14 días (controles ulcerados con indometacina).
- Grupo 3: siete animales ulcerados con indometacina que se tratan conjuntamente con rifaximina gastrorresistente 25 mg/kg BID por 14 días.

- Grupo 4: siete animales ulcerados con indometacina que se tratan conjuntamente con rifaximina gastrorresistente 50 mg/kg BID por 14 días.
- Grupo 5: siete animales ulcerados con indometacina que se tratan conjuntamente con polimorfo alfa de rifaximina 50 mg/kg BID por 14 días.

5 En particular los grupos 1 a 5 se trajeron de la siguiente manera:

- El grupo 1 recibió metocel al 1 % (0,25 ml/rata) y metilcelulosa al 1 % (1 ml/rata) por 14 días.
- El grupo 2 se trató por 14 días con indometacina 1,5 mg/kg BID de vía intragástrica, que se suspendió en metocel al 1 % y se administra en un volumen de 0,25 ml/rata.
- El grupo 3 recibió rifaximina gastrorresistente (25 mg/kg; 7 ratas/grupo) que se suspendió en metilcelulosa al 1 % (1 ml/rata), que se administra dos veces diarias, 1 hora antes de la administración de indometacina.
- El grupo 4 recibió rifaximina gastrorresistente (50 mg / kg; 7 ratas / grupo) que se suspendió en metilcelulosa al 1 % (1 ml/rata), que se administra dos veces diarias, 1 hora antes de la administración de indometacina.
- El grupo 5 recibió polimorfo alfa de rifaximina (50 mg/kg, 7 ratas/grupo), que se suspendió en metilcelulosa al 1 % (1 ml/rata), que se administra dos veces diarias, 1 hora antes de la administración de indometacina.

20 Veinticuatro horas después de la última dosis, las ratas se sacrificaron y se recogieron muestras de sangre para analizar los niveles de hemoglobina.

25 Se retiró y procesó todo el tracto intestinal para la evaluación de los niveles de mieloperoxidasa del tejido (MPO) y el análisis histológico del daño intestinal en el yeyuno y el íleon.

30 La evaluación histológica de la lesión intestinal se llevó a cabo como se describe por Anthony A, y otros, "Early histological features of small intestinal injury induced by indomethacin," *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1993; 7:29-39. Tras retirarlo, todo el tracto intestinal se inyectó inmediatamente con formalina al 10 % y se dejó en la misma solución fijadora. Después de 30 min, se abrió a lo largo del borde anti-mesentérico, se limpió de contenido fecal y se fijó en formalina al 10 % por 24 h. Se tomaron muestras de tejido como se describe más abajo y se midió la longitud completa del intestino delgado.

35 En particular se tomaron las siguientes muestras de tejido

- Íleon: se descartó 1 cm de tejido proximal a la válvula ileocecal y se tomaron dos muestras de 1,5-2 cm de íleon en este borde así como también a 5 cm de distancia de la primera muestra de íleon.
- Yeyuno proximal: se tomaron dos muestras de 1,5-2 cm a 5 cm de distancia tanto del extremo proximal como distal del 37,5 % de la longitud total del intestino delgado.
- Yeyuno distal: se tomaron dos muestras de 1,5-2 cm a 5 cm de distancia tanto del extremo proximal como distal del 81 % de la longitud total del intestino delgado.

40 Despues de la fijación, los tejidos se incrustaron en bloques de parafina y se cortaron en secciones consecutivas de 3 mm en serie para teñir con hematoxilina y eosina. El daño histológico se analizó por dos observadores, ciegos al tratamiento. A cada sección se le asignó una puntuación de lesión (Tipo 1 a 3) (Tabla 23).

45 El análisis cuantitativo del daño histológico se expresó como porcentaje de la longitud total de las lesiones sobre la longitud total de la sección histológica.

50 Se muestran en la Figura 1, fotografías ilustrativas que muestran la apariencia histológica de las lesiones de tipo 1, 2 y 3 del yeyuno y el íleon.

Tabla 23

Etapas del daño intestinal microscópico inducido por indometacina	
Tipo	Característica histológica
1	Daños confinados a la túnica mucosa Desepitelización • Alteraciones morfológicas significativas de las vellosidades
2	Infiltración inflamatoria en la submucosa, con engrosamiento de la túnica muscular o serosa • Se conserva la arquitectura morfológica de la túnica mucosa
3	El daño implica todo el grosor de la pared intestinal Se pierden los patrones morfológicos de las túnicas • La reacción inflamatoria que se extiende ampliamente a la túnica serosa con un aumento significativo del grosor

- Los niveles de mieloperoxidasa del tejido (MPO) se asumieron como un índice cuantitativo para estimar el grado de infiltración de la mucosa por células polimorfonucleares y, de esta manera la gravedad de la enteropatía que se provoca por indometacina. Se homogeneizaron muestras de tejidos intestinales (30 mg) en hielo con un homogeneizador Polytron (QIAGEN, Milán, Italia) en 0,6 ml de tampón de lisis helado (NaCl 200 mM, EDTA 5 mM, 5 Tris 10 mM, glicerina al 10 %, PMSF 1 mM, 1 µg/ml de leupeptina y 28 µg/ml de aprotinina (pH 7,4). El homogeneizado se centrifugó 2 veces a 4 °C por 15 min a 1500 g. El sobrenadante se diluyó 1:5 y se usó para la determinación de la concentración de MPO por medio de un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) (Hycult Biotech, Uden, Holanda). Todas las muestras se analizaron dentro de los 2 días después de la recolección. Los resultados se expresaron como nanogramos de MPO por miligramo de tejido intestinal.
- 10 El análisis de hemoglobina se realizó en muestras de sangre de rata que se recogieron como se reporta anteriormente por medio del kit de ensayo Quantichrom Hemoglobin (Bioassay Systems, Hayward, CA, EE.UU.) y se expresó como g/dl.
- 15 Al final del período de tratamiento (14 días), 4 ratas murieron en el grupo que se trata con indometacina (Grupo 2), mostrando por tanto una tasa de mortalidad del 40 %. Por el contrario, la administración conjunta de rifaxima gastrorresistente 25 mg/kg y 50 mg/kg o polimorfo alfa de rifaxima 50 mg/kg BID con indometacina no se asoció con muertes. También se registró un porcentaje del 100 % de los supervivientes en el grupo control del vehículo (Grupo 1).
- 20 En la Figura 2 y la Figura 3, se reportan los resultados del análisis microscópico del daño intestinal. En muestras de yeyuno que se obtienen de animales control (Grupo 1), el examen microscópico no reveló ninguna lesión de tipo 1, 2 y 3 (Figura 2). La administración de indometacina (1,5 mg/kg BID) por 14 días se asoció con la aparición de diversos grados de lesiones de tipo 1, 2 y 3 (Figura 2).
- 25 La rifaxima gastrorresistente 25 mg/kg y 50 mg/kg o el polimorfo alfa de rifaxima 50 mg/kg BID redujeron el grado de las lesiones de tipo 1, aunque los valores medios no fueron significativamente diferentes de aquellos que se estiman en el grupo de indometacina. Por el contrario, la rifaxima redujo significativamente las lesiones de tipo 2, en comparación con la indometacina sola. En cuanto a las lesiones de tipo 3, no se detectaron diferencias significativas 30 cuando se comparan los grupos experimentales que se tratan con rifaxima con indometacina sola (Figura 2).
- 35 En el íleon, la administración de indometacina se asoció con la aparición de lesiones de tipo 1 y 2, mientras que no se detectaron diferencias significativas para las lesiones de tipo 3, en comparación con los animales control (Figura 3). El tratamiento con rifaxima gastrorresistente 25 mg/kg, rifaxima gastrorresistente 50 mg/kg o polimorfo alfa de rifaxima 50 mg/kg BID provoca una reducción significativa de las lesiones de tipo 1, mientras que no se apreciaron diferencias significativas en la aparición de lesiones de tipo 2 (Figura 3). Las lesiones de tipo 3 no difirieron significativamente mediante la comparación de los controles con los otros grupos de tratamiento con fármacos (Figura 3).
- 40 Los resultados de los niveles de mieloperoxidasa del tejido (MPO) se reportan en la Figura 4. Los niveles de mieloperoxidasa del tejido (MPO) que se detectan en muestras de yeyuno de ratas que se tratan con indometacina (1,5 mg/kg BID) por 14 días aumentaron significativamente, en comparación con los controles (Figura 4). En presencia de indometacina, la rifaxima gastrorresistente 25 mg/kg o 50 mg/kg BID provoca una reducción significativa de los niveles de MPO, mientras que el polimorfo alfa de rifaxima 50 mg/kg BID no ejerce ningún efecto relevante (Figura 45). En el íleon, la indometacina también causó un aumento significativo en los niveles de MPO del tejido, que se mitigó por rifaxima gastrorresistente 25 mg/kg, rifaxima gastrorresistente 50 mg/kg o polimorfo alfa de rifaxima 50 mg/kg BID (Figura 4).
- 50 Los resultados de la hemoglobina en sangre se reportan en la Figura 5. Los animales que se tratan con indometacina (1,5 mg/kg BID) por 14 días mostraron una disminución significativa en la concentración de hemoglobina en sangre. En animales que se tratan con rifaxima gastrorresistente a ambas dosis, los niveles de hemoglobina no difirieron significativamente de aquellos que se registraron en animales control, mientras que en ratas que se tratan con polimorfo alfa de rifaxima 50 mg/kg BID, estos niveles disminuyeron (Figura 5).
- 55 La Tabla 24 muestra los efectos de la indometacina, sola o en combinación con rifaxima gastrorresistente y polimorfo alfa de rifaxima sobre la tasa de mortalidad, la hemoglobina en sangre y los niveles de mieloperoxidasa del tejido.
- 60
- 65

Tabla 24

Grupos de tratamiento						
		Control	Indometacina 1,5 mg/kg BID	Indometacina Rifaximina gastrorresistente (EIR) 25 mg/kg BID	+Indometacina Rifaximina gastrorresistente (EIR) 50 mg/kg BID	+Indometacina + Rifaximina alfa 50 mg/kg BID
5						
10	Mortalidad (%)	0 (0/5)	40 (4/10)	0 (0/7)	0 (0/7)	0 (0/7)
15	Hemoglobina (g/dl)	16,1±0,2	13,5±0,7*	15,8±0,1	16,1±0,7	14,0±0,4*
20	Yeyuno	MPO (ng/mg de tejido)	3,1±0,1	22,0±0,9*	11,8±0,9*,a	11,8±1,5*,a
25	Íleon	MPO (ng/mg de tejido)	2,8±0,1	26,8±0,5*	9,8±1,3*,a	15,6±3,3*,a
30						
35						
40						
45						
50						
55						
60						

*=P<0,05 frente al control

a=P<0,05 frente al control

En vista de los resultados anteriores, la administración crónica de indometacina se asoció con la aparición de daño intestinal, infiltrado de células polimorfonucleares del tejido y pérdida de sangre digestiva.

La administración de rifaximina gastrorresistente tanto a 25 como a 50 mg/kg BID se asoció con una reducción de la mortalidad (mortalidad: 0 %) con respecto a las ratas que se tratan con indometacina (mortalidad: 40 %), niveles de MPO del tejido significativamente reducidos con respecto a los animales que se tratan con indometacina y una mejoría general del daño histológico, aunque en algunos casos significativo para cada Tipo (1, 2 y 3) de daño que se describe en íleon y yeyuno.

La administración de rifaximina gastrorresistente (EIR rifaximina) resultó más eficaz que la rifaximina no gastrorresistente en el tratamiento o prevención del daño intestinal por AINE.

La rifaximina es más efectiva que el control en donde la rifaximina no está presente. La alfa rifaximina parece ser menos efectiva que la rifaximina gastrorresistente para contrarrestar la enteropatía inducida por indometacina.

La rifaximina gastrorresistente es efectiva en la prevención del daño inducido por indometacina, es posible comparar o la dosis diaria total que se usa en animales frente a humanos o la dosis en mg/kg mediante el uso del factor de corrección de dosis equivalente en humanos. En el caso, por ejemplo, de rifaximina gastrorresistente (3 mg/kg diarios por 14 días correspondiente a una dosis equivalente en humanos de 0,5 mg/kg) en un intervalo de dosis equivalentes en humanos entre 8 mg/kg y 16 mg/kg.

La dosificación efectiva de rifaximina que se administra en el modelo animal en términos de dosis equivalentes en humanos es menor que (8 mg/kg) o ligeramente menor (16 mg/kg) con respecto a la dosis que se usa en el ensayo clínico (27 mg/kg) e incluso si se evalúan los niveles de hemoglobina, MPO y daño histológico en humanos, se esperan los mismos resultados.

Ejemplo 17: Efectos de la rifaximina gastrorresistente en la enteropatía inducida por indometacina y diclofenaco en ratas

Se analizaron un total de ciento cuarenta y dos (142) ratas macho Albino Sprague Dawley, de 500 a 600 g de peso corporal (40 semanas de edad).

Se indujo la enteropatía en sesenta y seis (66) ratas macho Albino Sprague Dawley, mediante el uso de indometacina y en cincuenta y cuatro (54) ratas macho Albino Sprague Dawley mediante el uso de diclofenaco, en presencia o ausencia de omeprazol.

La enteropatía inducida mediante el uso de indometacina se llevó a cabo en los grupos 1 a 7 de la siguiente manera: (referencial)

Grupo 1: diez animales que se tratan con vehículo de fármaco por 14 días (controles normales).

Grupo 2: quince animales que se tratan con 1,5 mg/kg BID de indometacina por 14 días (controles ulcerados con indometacina).

5 Grupo 3: quince animales que se tratan con indometacina, 1,5 mg/kg BID, que se tratan conjuntamente con 0,7 mg/kg de omeprazol una vez diaria por 14 días (controles ulcerados con indometacina más omeprazol).

10 Grupo 4: doce animales que se tratan con indometacina, 1,5 mg/kg BID, que se tratan conjuntamente con rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg BID) por 14 días.

15 Grupo 5: doce animales que se tratan con indometacina (1,5 mg/kg BID) y omeprazol (0,7 mg/kg/día), que se tratan conjuntamente con rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg BID) por 14 días.

20 Grupo 6: doce animales que se tratan con omeprazol que se tratan conjuntamente con rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg BID) por 14 días (controles de omeprazol).

25 Grupo 7: doce animales que se tratan previamente con rifaximina gastrorresistente, 50 mg/kg BID, por 1 semana, seguido de indometacina con tratamiento conjunto con rifaximina gastrorresistente por 14 días (50 mg/kg BID).

La enteropatía inducida mediante el uso de diclofenaco se llevó a cabo en los grupos 8 a 11 de la siguiente manera: (invención)

30 Grupo 8: quince animales que se tratan con diclofenaco 4 mg/kg BID (control ulcerado de diclofenaco).

35 Grupo 9: quince animales que se tratan con diclofenaco 4 mg/kg BID y omeprazol 0,7 mg/kg una vez diaria (control ulcerado de diclofenaco y omeprazol).

40 Grupo 10: doce animales que se tratan con diclofenaco que se tratan conjuntamente con rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg BID) por 14 días.

45 Grupo 11: doce animales que se tratan con diclofenaco y omeprazol que se tratan conjuntamente con rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg BID) por 14 días.

Los grupos 1 a 11 se trataron de la siguiente manera:

50 25 El grupo 1 recibió metilcelulosa al 1 % (0,3 ml/rata) y metilcelulosa al 1 % (1 ml/rata) por 14 días.

30 Se trataron las ratas del grupo 2 sin ayuno por 14 días con 1,5 mg/kg BID de indometacina por vía intragástrica, se suspendió en metilcelulosa al 1 % y se administró en un volumen de 0,3 ml/rata.

35 Se trataron las ratas del grupo 3 sin ayuno por 14 días con indometacina 1,5 mg/kg BID, más omeprazol 0,7 mg/kg una vez diaria, por vía intragástrica, se suspendieron en metilcelulosa al 1 % y se administraron en un volumen de 0,3 ml/rata.

40 El grupo 4 recibió rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg; 12 ratas/grupo) que se suspendió en metilcelulosa al 1 % (1 ml/rata), dos veces diarias, 1 hora antes de la administración de indometacina.

45 El grupo 5 recibió rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg; 12 ratas/grupo) que se suspendió en metilcelulosa al 1 % (1 ml/rata), dos veces diarias, 1 hora antes de la administración de indometacina más omeprazol 0,7 mg/kg una vez diaria.

50 El grupo 6 recibió rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg; 12 ratas/grupo) que se suspendió en metilcelulosa al 1 % (1 ml/rata), dos veces diarias, 1 hora antes de omeprazol 0,7 mg/kg una vez diaria.

55 El grupo 7 recibió tratamiento previo con rifaximina gastrorresistente 50 mg/kg BID por 1 semana seguido de un tratamiento conjunto con indometacina con rifaximina gastrorresistente 1 hora antes de la administración de indometacina por 14 días.

60 Se trataron las ratas del grupo 8 sin ayuno por 14 días con diclofenaco 4 mg/kg BID por vía intragástrica, que se suspendió en metilcelulosa al 1 % y se administraron en un volumen de 0,3 ml/rata.

65 Se trataron las ratas del grupo 9 sin ayuno por 14 días con diclofenaco 4 mg/kg BID, más omeprazol 0,7 mg/kg una vez diaria, por vía intragástrica, se suspendieron en metilcelulosa al 1 % y se administraron en un volumen de 0,3 ml/rata.

70 El grupo 10 recibió rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg; 12 ratas/grupo) que se suspendió en metilcelulosa al 1 % (1 ml/rata), dos veces diarias, 1 hora antes de la administración de diclofenaco.

75 El grupo 11 recibió rifaximina gastrorresistente (50 mg/kg; 12 ratas/grupo) que se suspendió en metilcelulosa al 1 % (1 ml/rata), dos veces diarias, 1 hora antes de la administración de diclofenaco más omeprazol 0,7 mg/kg una vez diaria.

80 Veinticuatro horas después de la última dosis, las ratas se sacrificaron y se recogieron muestras de sangre para analizar los niveles de hemoglobina.

85 55 Se retiró todo el tracto intestinal y se procesaron muestras de tejido intestinal para la evaluación de los niveles de mieloperoxidasa del tejido (MPO), un índice de infiltración de neutrófilos en los tejidos, de los niveles de malondialdehído del tejido (MDA), un índice de peroxidación lipídica y un análisis histológico del daño intestinal en el yeyuno y el ileon.

90 60 El análisis de hemoglobina se realizó en muestras de sangre que se recogieron como se reporta anteriormente, mediante el uso de un kit de ensayo Quantichrom Hemoglobin (Bioassay Systems, Hayward, CA, EE.UU.) y se expresó como g/dl.

95 65 La MPO se analizó como se describe por Fornai y otros, NSAID-Induced Enteropathy: Are the Currently Available Selective COX-2 Inhibitors All the Same, J Pharmacol Exp Ther enero del 2014 348:86-95 y se asumió como un índice cuantitativo para estimar el grado de infiltración de la pared intestinal por células polimorfonucleares.

- Se homogeneizaron muestras de 30 mg de tejidos intestinales en hielo con un homogeneizador Polytron (QIAGEN, Milán, Italia) en 0,6 ml de tampón de lisis helado que consiste en NaCl 200 mM, EDTA 5 mM, Tris 10 mM, glicerina al 10 %, fluoruro de fenilmetsulfonilo 1 mM, 1 µg/ml de leupeptina y 28 µg/ml de aprotinina a pH 7,4. El homogeneizado se centrifugó 2 veces a pH 41 mM 15 min a 1500 g. El sobrenadante se diluyó 1:5 y se usó para la determinación de la concentración de MPO por medio de un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (Hycult Biotech, Uden, Holanda). Todas las muestras se analizaron como se describe en el Ejemplo 15. Los resultados se expresaron como nanogramos de MPO por miligramo de tejido intestinal.
- La concentración de MDA en los tejidos intestinales se determinó para obtener estimaciones cuantitativas de la peroxidación de los lípidos de la membrana de acuerdo como se describe por Fornai y otros, NSAID-Induced Enteropathy: Are the Currently Available Selective COX-2 Inhibitors All the Same? *J Pharmacol Exp Ther* enero del 2014 348:86-95. Para este propósito, se extrajo tejido intestinal, se pesó, se trituró con pinzas, se homogeneizó en 2 ml de tampón frío que consiste en Tris-HCl 20 mM, a pH 7,4, mediante el uso de un homogeneizador polytron (QIAGEN, Milán, Italia), y se centrifugó a 1500 g durante 10 min a 4 °C. Luego se usaron alícuotas de sobrenadantes para los procedimientos de ensayo subsecuentes. Las concentraciones de MDA en las mucosas se estimaron mediante el uso un kit de ensayo colorimétrico (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, EE.UU.). Los resultados se expresaron como nanomoles de MDA por miligramo de tejido intestinal.
- La evaluación histológica de la lesión intestinal se llevó a cabo como se describe previamente por Fornai y otros, NSAID- Induced Enteropathy: Are the Currently Available Selective COX-2 Inhibitors All the Same? *J Pharmacol Exp Ther* enero del 2014 348:86-95.
- Tras retirarlo, todo el tracto intestinal se inyectó inmediatamente con formalina al 10 % y se dejó en la misma solución fijadora. Después de 30 min, se abrió a lo largo del borde anti-mesentérico, se limpió de contenido fecal y se fijó en formalina al 10 % por 24 h. Se tomaron muestras de tejido como se describe a más abajo para descartar cualquier sesgo:
- Se midió la longitud completa del intestino delgado. En particular:
- Yeyuno proximal: se tomaron dos muestras de 1,5-2 cm a 5 cm de distancia ya sea del extremo proximal como distal del 37,5 % de la longitud total del intestino delgado.
 - Yeyuno distal: se tomaron dos muestras de 1,5-2 cm a 5 cm de distancia ya sea del extremo proximal como distal del 81 % de la longitud total del intestino delgado.
 - Íleon: se descartó 1 cm de tejido proximal a la válvula ileocecal y se tomaron dos muestras de 1,5-2 cm de íleon en este borde así como también a 5 cm de distancia de la primera muestra de íleon.
- Las secciones del yeyuno y el íleon se incrustaron en bloques de parafina y se cortaron en 3 secciones consecutivas de 7-8 mm en serie. Las láminas se cortaron en dos puntos diferentes del bloque: dos en la superficie y tres en un nivel más profundo. Cada lámina se colocó en el portaobjetos para teñir con hematoxilina y eosina. El daño histológico se analizó por dos observadores, ciegos al tratamiento, de acuerdo con el sistema de puntuación que se propone por Fornai y otros, NSAID-Induced Enteropathy: Are the Currently Available Selective COX-2 Inhibitors All the Same? *J Pharmacol Exp Ther* enero del 2014 348:86-95.
- El daño intestinal se clasificó como se reporta en la Tabla 27, en donde se hace referencia con respecto a la apariencia histológica de las lesiones de tipo 1, 2 y 3 del yeyuno y el íleon a la ilustración de la Figura 1.
- Los resultados se presentaron como media ± error estándar de la media (SEM). La significación estadística de los datos se evaluó mediante un análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguido de un análisis post hoc mediante la prueba de Student-Newman-Keuls, y los valores de P inferiores a 0,05 se consideraron significativos. Todos los procedimientos estadísticos se realizaron mediante el uso del software GraphPad Prism 3.0 (GraphPad Prism, San Diego, CA, EE.UU.).
- Al final del período de tratamiento, el grupo que se trata con indometacina mostró una tasa de mortalidad del 13,3 % como se reporta en las Tablas 25 y 26. En los grupos que se tratan con indometacina más omeprazol (Grupo 3), indometacina y rifaximina gastrorresistente, con 1 semana de tratamiento previo con rifaximina gastrorresistente (Grupo 7) o indometacina y rifaximina gastrorresistente (Grupo 4) la tasa de mortalidad fue inferior a 6,7, 8,3 y 8,3 % respectivamente, mientras que no se observaron muertes en animales que se tratan con indometacina más omeprazol y rifaximina gastrorresistente (Grupo 5) u omeprazol y rifaximina gastrorresistente (Grupo 6) como se reporta en la Tabla 26. La tasa de mortalidad más destacada correspondiente al 46,7% se observa en animales que se tratan con diclofenaco (Grupo 8) como se reporta en las Tablas 25 y 26. En los animales que se tratan con diclofenaco y omeprazol (Grupo 9) o diclofenaco y rifaximina gastrorresistente (Grupo 10), la tasa de mortalidad fue significativamente inferior, 6,7 y 13,3 % respectivamente, en comparación con el grupo que se trata con diclofenaco solo, mientras que todos los animales que se tratan con diclofenaco más omeprazol y la rifaximina gastrorresistente (Grupo 11) sobrevivieron (Tabla 26).

Tabla 25: Efectos de la indometacina y el diclofenaco sobre la tasa de mortalidad, la hemoglobina en sangre y los parámetros inflamatorios y oxidativos de los tejidos

Grupos de tratamiento				
		Control	Indometacina **	Diclofenaco ***
	Mortalidad (%)	0	13,3*	46,7*

	Hemoglobina (g/dl)	16	11,6*	11,3*
Yeyuno	MPO (ng/mg de tejido)	9,74	24,84*	20,37*
	MDA (nmol/mg de tejido)	28,23	66,15*	69,44*
León	MPO (ng/mg de tejido)	7,48	21,42*	19,35*
	MDA (nmol/mg de tejido)	20,63	54,47*	67,1*

*P<0,05 frente al control

**referencial

***invención

Tabla 26: Tasas de mortalidad en grupos de tratamiento

Tratamiento	Dosis (mg/Kg/día)	No. de animales	Mortalidad (%)
Control (grupo 1)	-	10	(0/10) 0
Indometacina (grupo 2) *	3	15	(2/15) 13,3
Indometacina + omeprazol (Grupo 3) *	3+0,7	15	(1/15) 6,7
Indometacina + rifaximina gastrorresistente (pretratamiento de 7 días) (Grupo 7) *	3+100	12	(1/12) 8,3
Indometacina + rifaximina gastrorresistente (Grupo 4) *	3+100	12	(1/12) 8,3
Indometacina + omeprazol + rifaximina gastrorresistente (Grupo 5) *	3+0,7+100	12	(0/12) 0
Omeprazol + rifaximina gastrorresistente (Grupo 6) *	0,7 + 100	12	(0/12) 0
Diclofenaco (Grupo 8) **	8	15	(7/15) 46,7
Diclofenaco + omeprazol (Grupo 9) **	8+0,7	15	(1/15) 6,7
Diclofenaco + rifaximina gastrorresistente (Grupo 10) **	8+100	12	(2/12) 13,3
Diclofenaco + omeprazol + rifaximina gastrorresistente (Grupo 11) **	8+0,7+100	12	(0/12) 0

Los animales que se tratan con indometacina (1,5 mg/kg BID) o diclofenaco (4 mg/kg BID) por 14 días mostraron una disminución significativa en la concentración de hemoglobina en sangre (Tabla 25).

La administración concomitante de omeprazol no afectó a la concentración reducida de hemoglobina como se muestra en la Figura 6.

En animales que se tratan con indometacina y rifaximina gastrorresistente, con 1 semana de pretratamiento con rifaximina gastrorresistente (Grupo 7) o indometacina y rifaximina gastrorresistente (Grupo 4) o indometacina más omeprazol y rifaximina gastrorresistente (Grupo 5), los niveles de hemoglobina aumentaron significativamente en comparación con indometacina más omeprazol (Grupo 3), mientras que en ratas que se tratan con indometacina y rifaximina gastrorresistente, los niveles de hemoglobina también fueron significativamente diferentes de aquellos que se observan en el grupo que se trata con indometacina sola como se muestra en la Figura 6A y la Figura 6B. De

- manera similar, en animales que se tratan con diclofenaco y rifaximina gastrorresistente (Grupo 10) o diclofenaco más omeprazol y rifaximina gastrorresistente (Grupo 11), la concentración de hemoglobina fue superior en comparación con diclofenaco solo como se muestra en la Figura 6. En ratas que se tratan con omeprazol y rifaximina gastrorresistente (Grupo 6), no hubo cambios significativos en los niveles de hemoglobina en sangre (Figura 6A y Figura 6B).
- 5 Los niveles de MPO en las muestras de yeyuno que se extraen de las ratas de control representan 9,74 ng/mg de tejido como se reporta en la Tabla 25. En los animales que se tratan con indometacina (1,5 mg/kg BID) o diclofenaco (4 mg/kg BID) por 14 días, los niveles de MPO aumentaron significativamente hasta 24,84 y 20,37 ng/mg de tejido respectivamente, como se reporta en la Tabla 25. En el íleon, la concentración de MPO en los animales de control fue de 7,48 ng / mg de tejido.
- 10 La administración de indometacina 1,5 mg/kg BID o diclofenaco 4 mg/kg BID por 14 días se asoció con un aumento significativo de MPO hasta 21,42 y 19,35 ng/mg de tejido respectivamente como se reporta en la Tabla 25.
- 15 En el yeyuno de ratas que se tratan con indometacina más omeprazol, los niveles de MPO fueron inferiores en comparación con la indometacina sola, aunque fueron significativamente superiores en comparación con los valores de control.
- 20 Los animales que se tratan con indometacina y rifaximina gastrorresistente, con 1 semana de pretratamiento con rifaximina gastrorresistente (Grupo 7) o indometacina y rifaximina gastrorresistente (Grupo 4) o indometacina más omeprazol y rifaximina gastrorresistente (Grupo 5) u omeprazol más rifaximina gastrorresistente, los niveles de MPO de yeyuno fueron similares a aquellos que se observan en ratas de control como se muestra en la Figura 7A.
- 25 En el íleon de ratas que se tratan con indometacina y rifaximina gastrorresistente, con 1 semana de pretratamiento con rifaximina gastrorresistente (grupo 7) o indometacina y rifaximina gastrorresistente (grupo 4) o indometacina más omeprazol y rifaximina gastrorresistente (grupo 5) u omeprazol más rifaximina gastrorresistente, hubo una disminución significativa en la concentración de MPO, en comparación con los animales que se tratan con indometacina sola como se muestra en la Figura 7B. En ratas que se tratan con diclofenaco, la coadministración de omeprazol no provocó ningún cambio significativo en los niveles de MPO de yeyuno, mientras que en animales que se tratan con diclofenaco y rifaximina gastrorresistente, diclofenaco más omeprazol y rifaximina gastrorresistente u omeprazol y rifaximina gastrorresistente, las concentraciones de MPO fueron similares a aquellas que se detectaron en animales de control como se muestra en la Figura 7C. Se observaron patrones similares de los niveles de MPO en el íleon como se muestra en la Figura 7D.
- 30 35 En el yeyuno de las ratas de control, la concentración de MDA fue 28,23 nmol/mg de tejido como se reporta en la Tabla 26. Los animales que se tratan con indometacina (1,5 mg/kg BID) o diclofenaco (4 mg/kg BID) por 14 días mostraron incrementos significativos en los niveles de MDA en el yeyuno de 66,15 y 69,44 nmol/mg de tejido respectivamente como se reporta en la Tabla 26.
- 40 En el íleon, los niveles de MDA en los animales de control fueron de 20,63 nmol/mg de tejido como se muestra en la Tabla 26. El tratamiento con indometacina o diclofenaco resultó en un aumento significativo en los niveles de MDA hasta 54,47 y 67,1 nmol/mg de tejido respectivamente, que se reporta en la Tabla 26.
- 45 50 En ratas que se tratan con indometacina, la coadministración de omeprazol no modificó los niveles de MDA, tanto en el yeyuno como en el íleon (Figura 8A y Figura 8B). En animales que se tratan con indometacina y rifaximina gastrorresistente, con 1 semana de pretratamiento con rifaximina gastrorresistente (Grupo 7) o indometacina y rifaximina gastrorresistente (Grupo 4) o indometacina más omeprazol y rifaximina gastrorresistente (Grupo 5) u omeprazol más rifaximina gastrorresistente, se observa una reducción significativa de los niveles de MDA, tanto en el yeyuno como en el íleon, que alcanza valores similares a los aquellos que se observan en los tejidos intestinales de los animales de control como se muestra en la Figura 8A y B.
- 55 Los niveles de MDA que se detectaron en el yeyuno y el íleon de ratas que se tratan con diclofenaco más omeprazol fueron similares a aquellos que se observan en animales que se tratan con diclofenaco solo como se muestra en la Figura 8C y la Figura 8D. En ratas que se tratan con diclofenaco y rifaximina gastrorresistente, diclofenaco más omeprazol y rifaximina gastrorresistente, las concentraciones de MDA en el yeyuno y el íleon se redujeron en comparación con los valores que se obtienen en el grupo que se trata con diclofenaco, aunque son significativamente superiores que aquellos de las ratas de control como se muestra en la Figura 8C y D.
- 60 65 En el yeyuno y el íleon que se obtienen de animales de control, el examen microscópico no reveló ninguna lesión de Tipo 1, 2 y 3 como se reporta en la Tabla 27. La administración de 1,5 mg/kg BID de indometacina o 4 mg/kg BID de diclofenaco por 14 días se asocia con la aparición de varios grados de lesiones de tipo 1, 2 y 3 tanto en yeyuno como en íleon como se reporta en la Tabla 27.
- En el yeyuno de ratas que se tratan con indometacina, la coadministración de omeprazol se asocia con una reducción significativa de las lesiones de tipo 1, 2 y 3.

En animales que se tratan con indometacina y rifaximina gastrorresistente, con 1 semana de pretratamiento con rifaximina gastrorresistente (Grupo 7) o indometacina y rifaximina gastrorresistente (Grupo 4) o indometacina más omeprazol y rifaximina gastrorresistente (Grupo 5) u omeprazol más rifaximina gastrorresistente (Grupo 6), las lesiones de yeyuno se redujeron significativamente o estaban ausentes, en comparación con el grupo que se trata con indometacina sola como se muestra en la Figura 9.

En el íleon de ratas que se tratan con indometacina más omeprazol, las tasas de lesiones de tipo 1, 2 y 3 fueron similares a aquellas que se observan en animales que se tratan con indometacina sola.

En ratas que se tratan con indometacina y rifaximina gastrorresistente, con 1 semana de pretratamiento con rifaximina gastrorresistente (Grupo 7) o indometacina y rifaximina gastrorresistente (Grupo 4) o indometacina más omeprazol y rifaximina gastrorresistente (Grupo 5) u omeprazol más rifaximina gastrorresistente (Grupo 6), las lesiones en el íleon se redujeron significativamente o estaban ausentes, en comparación con el grupo que se trata con indometacina sola como se muestra en la Figura 10.

En ratas que se tratan con diclofenaco más omeprazol, las lesiones de yeyuno de tipo 2 fueron significativamente superiores en comparación con aquellas que se observan en animales que se tratan con diclofenaco solo, mientras que no se detectaron diferencias para las lesiones de tipo 1 y 3.

En los grupos que se tratan con diclofenaco y rifaximina gastrorresistente (Grupo 10) o diclofenaco más omeprazol y rifaximina gastrorresistente (Grupo 11), todos los tipos de lesiones se redujeron significativamente, en comparación con las ratas que se tratan con diclofenaco solo, mientras que no se observaron lesiones en el yeyuno de animales que se tratan con omeprazol más rifaximina gastrorresistente como se muestra en la Figura 11.

El íleon que se extrae de animales que se tratan con diclofenaco más omeprazol (Grupo 9) muestra tasas de lesiones de tipo 1, 2 y 3 similares a aquellas que se observan en animales que se tratan con diclofenaco solo.

En los grupos que se tratan con diclofenaco y rifaximina gastrorresistente (Grupo 10) o diclofenaco más omeprazol y rifaximina gastrorresistente (Grupo 11), todos los tipos de lesiones se redujeron significativamente, en comparación con aquellas que se observan en ratas que se tratan con diclofenaco solo, mientras que no se observaron lesiones en el íleon de animales que se tratan con omeprazol más rifaximina gastrorresistente como se muestra en la Figura 12.

Tabla 27: Análisis microscópico del daño del intestino delgado inducido por indometacina y diclofenaco

Grupos de tratamiento				
	Tipo de lesión (%)	Control	Indometacina **	Diclofenaco ***
Yeyuno	Lesión tipo 1	0	36*	24,6*
	Lesión tipo 2	0	18*	4,2*
	Lesión tipo 3	0	4,6*	0,8*
Íleon	Lesión tipo 1	0	28,3*	26*
	Lesión tipo 2	0	11,8*	8,8*
	Lesión tipo 3	0	5,2*	3*

* P<0,05 frente al control

** invención

***referencial

La administración de rifaximina gastrorresistente a la dosis de 50 mg/kg BID se asocia con una mejora significativa de los parámetros de inflamación de tejido y estrés oxidativo, así como también las puntuaciones de lesión histológica determinadas por el AINE solo o en combinación con el IBP.

La dosis de rifaximina gastrorresistente que se usa corresponde a una dosis equivalente humana de 16 mg/kg diarios, que se compara con una dosis humana que se usa en el Ejemplo 18 de 27 mg/kg.

Las dosis de diclofenaco y omeprazol que se usan en el experimento con ratas, para inducir el daño, corresponden a una dosis equivalente humana de 1,29 mg/kg y 0,11 mg/kg, respectivamente, que se comparan con una dosis humana de 2,5 mg/kg y 0,33 mg/kg.

Los resultados mostraron que la administración de rifaxima gastrorresistente (50 mg/kg, correspondiente a una dosis equivalente humana de 16 mg/kg diarios) se asocia con una mejora significativa de los parámetros de inflamación de tejido y estrés oxidativo, así como también las puntuaciones de lesión histológica causadas por indometacina, si se administra desde 1 semana antes de iniciar la administración de AINE (en este caso en ausencia de IBP) hasta 1 hora antes de cada dosis diaria de AINE. En el estudio clínico la rifaxima se coadministra con diclofenaco o con diclofenaco más omeprazol.

Dado que la dosis efectiva de rifaxima que se usa en el Ejemplo 18, en términos de dosis equivalente humana es ligeramente inferior (16 mg/kg) con respecto a la dosis que se usa en el ensayo clínico (27 mg/kg), los resultados del estudio con ratas en términos de resultados histológicos en íleon y yeyuno y niveles de hemoglobina y los resultados de MPO se pueden usar como medida de daño e inflamación y/o enfermedad cardiovascular, en humanos, que reivindica que si estas pruebas se realizan también en el estudio clínico, se esperan obtener resultados similares.

Watanabe y otros (2013) reportaron recientemente que los IBP exacerbaban la lesión del intestino delgado en pacientes con artritis reumatoide que toman AINE a largo plazo. Además, los pacientes con daño grave tenían niveles de hemoglobina significativamente inferiores que aquellos sin daño, como también se observa en la rata donde el uso de diclofenaco o diclofenaco más IBP reduce los niveles de hemoglobina con respecto al grupo control. Es la primera vez que se demuestra que la rifaxima gastrorresistente es efectiva en la prevención del daño a la mucosa inducido por un AINE que se administra por 14 días en combinación con un IBP, que podría incluso exacerbar el daño intestinal. La administración de omeprazol en combinación con los AINE en el Ejemplo 17 no parece afectar los parámetros que se evaluaron de daño intestinal, con menos excepciones.

Ejemplo 18: Eficacia de la rifaxima en la prevención de lesiones del intestino delgado causadas por tabletas de Diclofenaco SR 75 mg BID más cápsulas de Omeprazol 20 mg una vez al día (OD) en voluntarios sanos

Se inscribieron 60 voluntarios sanos en un estudio clínico, aleatorizado y de un solo centro para evaluar la eficacia y seguridad de los microgránulos gastrorresistentes de rifaxima 800 mg (2 tabletas de 400 mg) dos veces al día (BID) para prevenir lesiones del intestino delgado causadas por tabletas de Diclofenaco SR 75 mg BID más cápsulas de Omeprazol 20 mg una vez al día (OD) en voluntarios sanos. Los hallazgos del intestino delgado se analizaron a través de endoscopia con cápsula de video (VCE). La demografía y otra fecha de referencia de los voluntarios que se inscribieron se reportan en la Tabla 28.

Tabla 28: Demografía y otros datos de referencia -conjunto de análisis completo modificado (mFA), conjunto de análisis por protocolo (PP) y conjunto de seguridad

Datos demográficos		Rifaxima gastrorresistente N=30	Placebo N=30
Sexo			
Masculino - n (%)		17 (56,7)	18 (60,0)
Femenino - n (%)		13 (43,3)	12 (40,0)
Raza			
Blanco - n (%)		29 (96,7)	30 (100,0)
Asiático - n (%)		1 (3,3)	0 (0,0)
Edad (años)			
Media ± DE		27,7 ± 7,8	26,9 ± 4,4
Mediana (intervalo)		26,0 (18-50)	26,0 (19-39)
Peso corporal (kg)			
Media ± DE		71,16 ± 10,78	70,48 ± 11,25
Mediana (intervalo)		69,75 (51,5-102,4)	69,85 (52,6-91,3)

Los principales criterios de inclusión para inscribir voluntarios en el estudio incluyeron:

- sujetos masculinos o femeninos no embarazadas, no lactantes de 18 años a 64 años de edad, inclusive;
- hallazgos normales en el examen físico y las evaluaciones de laboratorio;
- no más de 1 ruptura de la mucosa en el VCE de referencia;
- los sujetos firmaron por escrito el consentimiento informado.

Los principales criterios de exclusión incluyeron:

- uso de esteroides orales y sistémicos, otros AINE (que incluye aspirina en dosis bajas y aminosalicilatos), compuestos biológicos, sulfasalazina, misoprostol y otros compuestos protectores de las mucosas, bisfosfonatos, dentro de las 4 semanas antes y durante el cribado;
- uso de probióticos, prebióticos, rifaximina y otros antimicrobianos, dentro de las 8 semanas antes y durante el cribado;
- uso de fármacos procinéticos dentro de las 2 semanas antes y durante el cribado;
- abuso de alcohol;
- riesgo de embarazo sin anticoncepción adecuada;
- evidencia de úlcera duodenal y/o gástrica activa, diverticulitis, gastroenteritis infecciosa, estenosis u obstrucción intestinal;
- una afección médica significativa que, en opinión del investigador impide la participación en el estudio.

10 Treinta (30) sujetos sanos fueron aleatorizados en cada uno de los dos grupos de tratamiento:

15 Grupo 1: una tableta de diclofenaco SR 75 mg cada 12 horas más una cápsula de omeprazol 20 mg una vez al día más dos tabletas placebo que corresponden a rifaximina cada 12 horas, por vía oral, por 14 días.

20 Grupo 2: una tableta de diclofenaco SR 75 mg cada 12 horas más una cápsula de omeprazol 20 mg una vez al día más dos tabletas de microgránulos gastrorresistentes de rifaximina 400 mg cada 12 horas, por vía oral, por 14 días.

Este estudio tuvo una duración de aproximadamente 5 semanas y consistió en:

25 Período de cribado: incluyó una visita de cribado para sujetos potenciales, para realizar investigaciones clínicas y pruebas de laboratorio, seguida de un VCE de referencia en la visita 2.

Período de tratamiento: los sujetos elegibles se aleatorizaron en dos grupos de tratamiento en la visita de aleatorización. Cada día durante el período de tratamiento de 14 días, cada sujeto recibió diclofenaco y omeprazol con rifaximina o un placebo que corresponde a rifaximina.

30 Visita final: se realiza dentro de las 36 horas después de la última administración del fármaco e incluye VCE, análisis clínicos y pruebas de laboratorio.

35 Se realizó un seguimiento telefónico una semana después de la última visita.

30 El criterio primario de valoración de la eficacia fue el porcentaje de sujetos que desarrollaron al menos una rotura de la mucosa en la visita final que se evaluaron por VCE y se analizaron de acuerdo con un sistema de puntuación validado que se reporta en la Tabla 29.

Tabla 29

Puntaje de categoría	Descripción de categoría
0	Normal
1	Petequias/manchas rojas (área demarcada, generalmente circular, de mucosa carmesí con preservación de vellosidades)
2	Número pequeño de erosiones (n=1-4)
3	Número superior de erosiones (>4)
4	Grandes erosiones y/o úlceras

40 Los criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron los cambios de la referencia a la visita final en el número de lesiones de la mucosa en el intestino delgado y el cambio de la referencia a la visita final en el número de lesiones de la mucosa en el intestino delgado con/sin hemorragia (sangre visible).

45 Los parámetros de seguridad que se consideran son: eventos adversos (EA), parámetros de laboratorio clínico tales como hematología, química clínica y análisis de orina, y signos vitales.

50 Al final de 2 semanas de tratamiento con diclofenaco más omeprazol, la tasa de sujetos que desarrollaron al menos una lesión de la mucosa en el intestino delgado fue el doble en el grupo placebo, 13 sujetos que corresponden al 43,3 % en comparación con 6 sujetos del grupo de rifaximina que corresponden a un 20 %. En particular, la proporción de sujetos que desarrollaron las lesiones en comparación con la proporción de sujetos que no desarrollaron las lesiones fue muy inferior en el grupo de rifaximina 20 % frente a 80 % que en el grupo placebo 43,3% frente a 56,7 %, lo que sugiere fuertemente una acción protectora de rifaximina sobre el daño de las mucosas causado por diclofenaco por el tratamiento de 14 días como se reporta en la Tabla 30.

Tabla 30

	Rifaximina (N=30)	gastrorresistente	Placebo (N=30)
5 Sujetos que desarrollan \geq una lesión de la mucosa [n (%)]	6 (20,0)		13 (43,3)
10 Sujetos que NO desarrollan lesiones de la mucosa [n (%)]	24 (80,0)		17 (56,7)

10 Un análisis de regresión logística confirmó una tendencia hacia la protección de la rifaximina en las lesiones de la mucosa inducidas por diclofenaco, con relaciones impares (OR) de 0,3269 [95 % CI 0,1035, 1,0322] (Chi-cuadrado valor de p=0,0566). En el análisis de subgrupos que incluye el sexo como efecto fijo y la edad como covariable, la diferencia entre los tratamientos fue estadísticamente significativa (OR 0,3074 [95 % CI 0,0950, 0,9948]; valor de p=0,0490).

15 El cambio de la referencia en el número total de lesiones fue superior en el grupo placebo que en el grupo de rifaximina ($1,2 \pm 2,3$ frente a $0,3 \pm 0,7$). Todas las lesiones de la mucosa que se detectaron en el análisis final fueron lesiones sin hemorragia. No se observaron lesiones con hemorragia (Tabla 31). Los resultados del análisis estadístico mediante regresión binomial negativa indicaron claramente un efecto protector de la rifaximina sobre los cambios medios de referencia en el número total de lesiones (efecto del tratamiento OR -1,4137 [95 % CI -2,4935, -0,3339]) y lesiones sin hemorragia (efecto del tratamiento OR -1,4404 [95 % CI -2,5266, -0,3541]). El efecto fue estadísticamente significativo (valor de p=0,0103 y 0,0094 para el total de lesiones y lesiones sin hemorragia, respectivamente).

Tabla 31

Lesiones de la mucosa - Media \pm DE (Min-Max)						
Total de lesiones		Con hemorragia		Sin hemorragia		
Rifaximina N=30	Placebo N=30	Rifaximina N=30	Placebo N=30	Rifaximina N=30	Placebo N=30	
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)	

35 Notablemente, al final de las 2 semanas de tratamiento en la visita final, solo se detectaron grandes erosiones/úlceras (categoría 4) en el grupo placebo en 9 sujetos que corresponden a un 30 %. No se observaron grandes erosiones/lesiones en el grupo de rifaximina. Todas las grandes erosiones/úlceras que se observaron en el grupo placebo fueron lesiones sin hemorragia.

Tabla 32

Número de pacientes-n (%)				
	Rifaximina N=30		Placebo N=30	
	Referencia	Después del tratamiento	Referencia	Después del tratamiento
40 0 (Normal)	11 (37 %)	10 (33 %)	13 (43 %)	6 (20 %)
45 1 (petequias/manchas rojas)	17 (57 %)	14 (47 %)	14 (47 %)	11 (37 %)
50 2 (Número pequeño de erosiones; n=1-4)	2 (7 %)	6 (20 %)	3 (10 %)	4 (13 %)
55 3 (Número superior de erosiones; n>4)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
60 4 (Grandes erosiones y/o úlceras)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	9 (30 %)

55 En este estudio, se observó claramente un efecto protector de la rifaximina sobre las lesiones de la mucosa inducidas por diclofenaco. Los resultados primarios de eficacia mostraron que menos sujetos en el grupo de rifaximina que en el grupo placebo desarrollaron al menos una lesión de la mucosa en el intestino delgado durante el estudio. Los resultados del análisis secundario sobre los cambios de la referencia, por otra parte, mostraron claramente una diferencia estadísticamente significativa en el número total de lesiones y lesiones sin hemorragia, lo que confirma por tanto una acción protectora de la rifaximina sobre el daño gastrointestinal inducido por diclofenaco.

65 Ejemplo 19: Seguridad de rifaximina de microgránulos de rifaximina gastrorresistente que se coadministran con tabletas de Diclofenaco SR 75 mg BID más cápsulas de Omeprazol 20 mg OD en voluntarios sanos

65 La tendencia hacia un efecto protector de la rifaximina sobre el daño gastrointestinal también se reflejó en el número de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) que se reportan en los grupos de rifaximina y placebo durante

el estudio. De hecho, apareció un número ligeramente inferior de TEAE en el grupo de rifaximina en comparación con el grupo placebo.

En general, se reportaron 97 TEAE: 44 TEAE se experimentaron por 21 sujetos que corresponden al 67,7 % en el grupo de rifaximina, y 53 TEAE por 22 sujetos que corresponden al 73,3 % en el grupo placebo. Sesenta y seis de los TEAE que se reportan, 26 con rifaximina en 14 sujetos y 40 con placebo en 18 sujetos, fueron considerados por el investigador como relacionados con el tratamiento y se reportan en la Tabla 33. En particular, los trastornos gastrointestinales, la clase más común de sistema de órganos relacionados para los TEAE, se reportaron por 11 sujetos que corresponden al 35,5 % con rifaximina y 16 sujetos que corresponden al 53,3 % con placebo. Los TEAE más frecuentes relacionados (>5 %) fueron náuseas, dolor abdominal superior, diarrea y distensión abdominal. Se reportó dolor de cabeza por 3 de 31 sujetos solo en el grupo de rifaximina. Solo se reportaron dolor abdominal, dispepsia y aumento de alanina aminotransferasa en el grupo placebo, con una frecuencia > 5 %. No hubo muertes ni EAG durante el estudio. No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales o los parámetros de laboratorio.

Tabla 33

Clase de Sistema de órganos	Rifaximina N=31 *	gastroresistente N (%) Sujetos	Placebo - N=30
Término preferido	N EA	N (%) Sujetos	N EA
Todos los TEAE relacionados - todos los SOC	26	14 (45,2)	40
Trastornos gastrointestinales	19	11 (35,5)	28
Náusea	6	6 (19,4)	8
Dolor abdominal superior	6	5 (16,1)	2
Diarrea	3	3 (9,7)	4
Distensión abdominal	2	2 (6,5)	2
Dolor abdominal	0	0 (0,0)	6
Dispepsia	0	0 (0,0)	2
Flatulencia	1	1 (3,2)	1
Sonidos gastrointestinales anómalos	1	1 (3,2)	1
Queilitis	0	0 (0,0)	1
Trastorno oral	0	0 (0,0)	1
Trastornos del sistema nervioso	4	3 (9,7)	1
Dolor de cabeza	4	3 (9,7)	0
Mareo	0	0 (0,0)	1
Trastornos generales y condiciones de administración del sitio	2	2 (6,5)	1
Fatiga	2	2 (6,5)	0
Edema	0	0 (0,0)	1
Investigaciones	0	0 (0,0)	4
Aumento de alanina aminotransferasa	0	0 (0,0)	2
Aumento de aspartato aminotransferasa	0	0 (0,0)	1
Aumento de la proteína C reactiva	0	0 (0,0)	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1	1 (3,2)	6
Eczema	0	0 (0,0)	3
Sudores nocturnos	1	1 (3,2)	0

(continuación)

5	Clase de Sistema de órganos	Rifaximina N=31 *	gastrorresistente	Placebo - N=30
10	Erupción	0	0 (0,0)	3 1 (3,3)

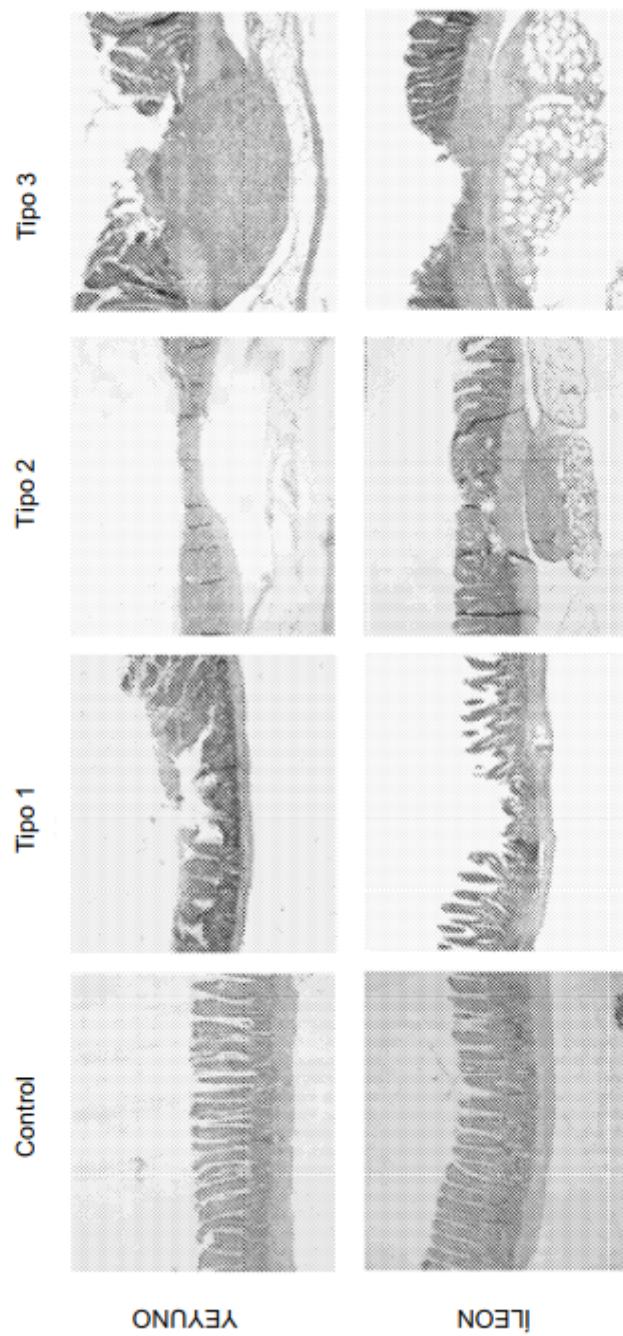
* Un sujeto en el grupo placebo recibió dos tabletas de rifaximina (a cambio de placebo) por error, para una dosis total de rifaximina de 800 mg. Este sujeto se incluyó en el análisis de seguridad tanto del placebo como de la rifaximina.

15 La tendencia hacia una protección de la rifaximina sobre el daño gastrointestinal también se reflejó en el número de eventos adversos emergentes del tratamiento que se reportan durante el estudio. En particular, los trastornos gastrointestinales aparecieron con una frecuencia superior en el grupo placebo que en el grupo de rifaximina. En general, los resultados de seguridad confirman un perfil de tolerabilidad favorable del producto en investigación.

REIVINDICACIONES

1. Rifaximina en combinación con al menos un inhibidor de la bomba de protones y opcionalmente un antibiótico adicional para el uso en un método para tratar o prevenir la enteropatía en un individuo que se somete a la administración de AINE, en donde el AINE es diclofenaco, ketoprofeno, naproxeno, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico o mezclas de los mismos y en donde la rifaximina está en forma gastrorresistente o en forma de microgránulos gastrorresistentes y se administra por vía oral en una cantidad de 20 mg a 3300 mg por día.
- 5
2. La rifaximina en combinación con al menos un inhibidor de la bomba de protones y opcionalmente un antibiótico adicional como se define en la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de la bomba de protones se selecciona de omeprazol, ilaprazol, lansoprazol, tenatoprazol, rabeprazol, esomeprazol, pantoprazol, pariprazol, leminoprazol o nepaprazol o una base libre, un ácido libre, una sal, un hidrato, un enantiómero, un tautómero o un polimorfo de los mismos.
- 10
3. La rifaximina en combinación con al menos un inhibidor de la bomba de protones y opcionalmente un antibiótico adicional como se define en la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el AINE es diclofenaco.
- 15
4. La rifaximina en combinación con al menos un inhibidor del ácido gástrico y opcionalmente un antibiótico adicional como se define en la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el inhibidor de la bomba de protones es omeprazol.
- 20
5. La rifaximina en combinación con al menos un inhibidor de la bomba de protones y opcionalmente un antibiótico adicional como se define en la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en donde la rifaximina se administra en una cantidad de 400 mg a 800 mg una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, o cuatro veces al día o más a menudo.
- 25
6. La rifaximina en combinación con al menos un inhibidor de la bomba de protones y opcionalmente un antibiótico adicional como se define en la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en donde la rifaximina en forma gastrorresistente o en forma de microgránulos gastrorresistentes es una rifaximina cruda, una rifaximina polimórfica o una rifaximina amorfa o una mezcla de las mismas.
- 30
7. La rifaximina en combinación con al menos un inhibidor de la bomba de protones y opcionalmente un antibiótico adicional o como se define en la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en donde la rifaximina, el al menos un inhibidor de la bomba de protones y opcionalmente el antibiótico adicional se administran simultáneamente, secuencialmente o en combinación con el AINE.
- 35

Figura 1



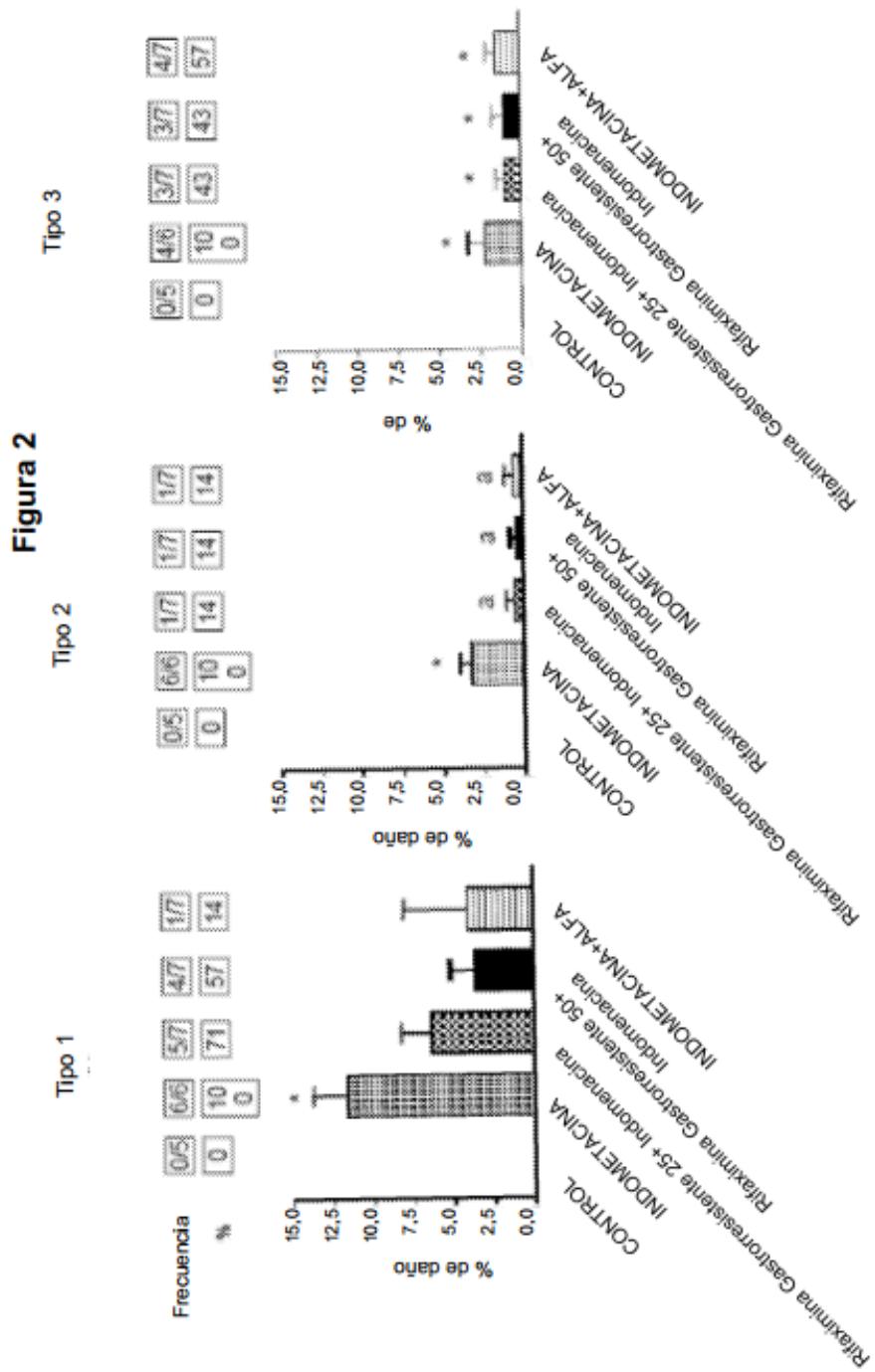
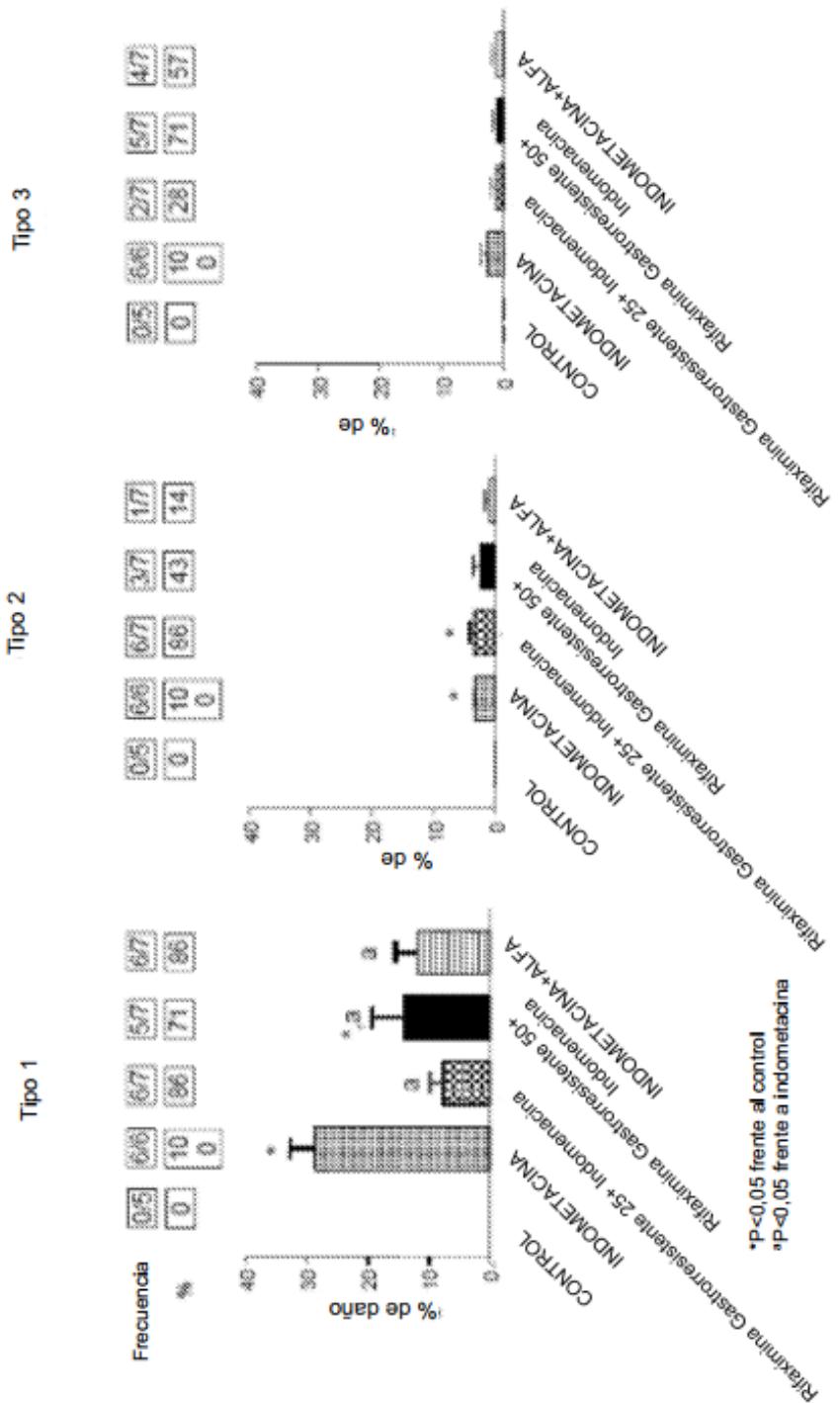


Figura 3



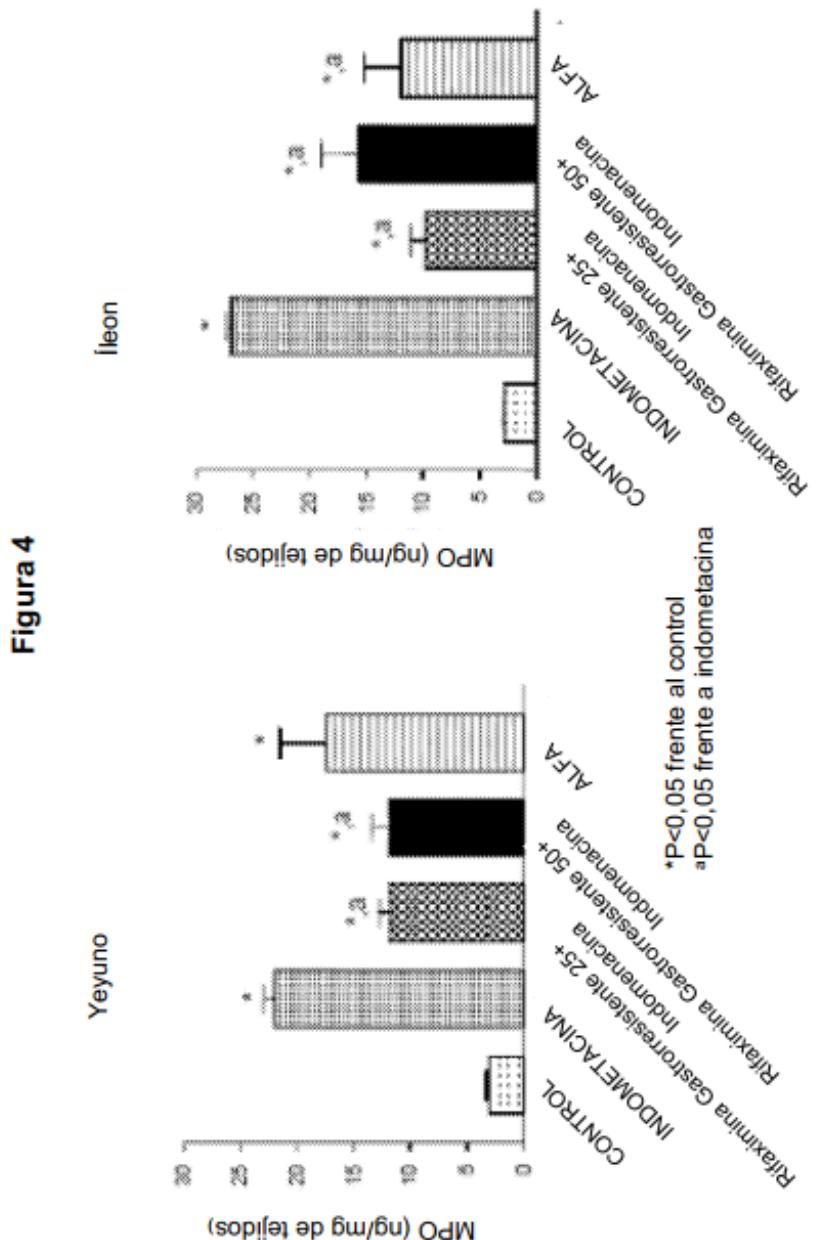


Figura 5

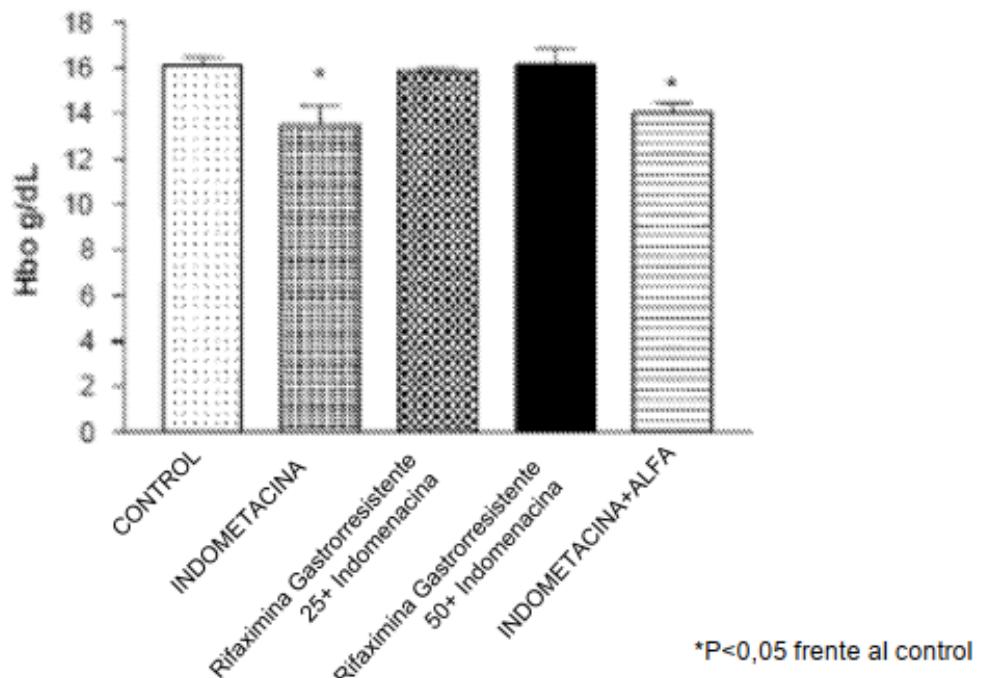


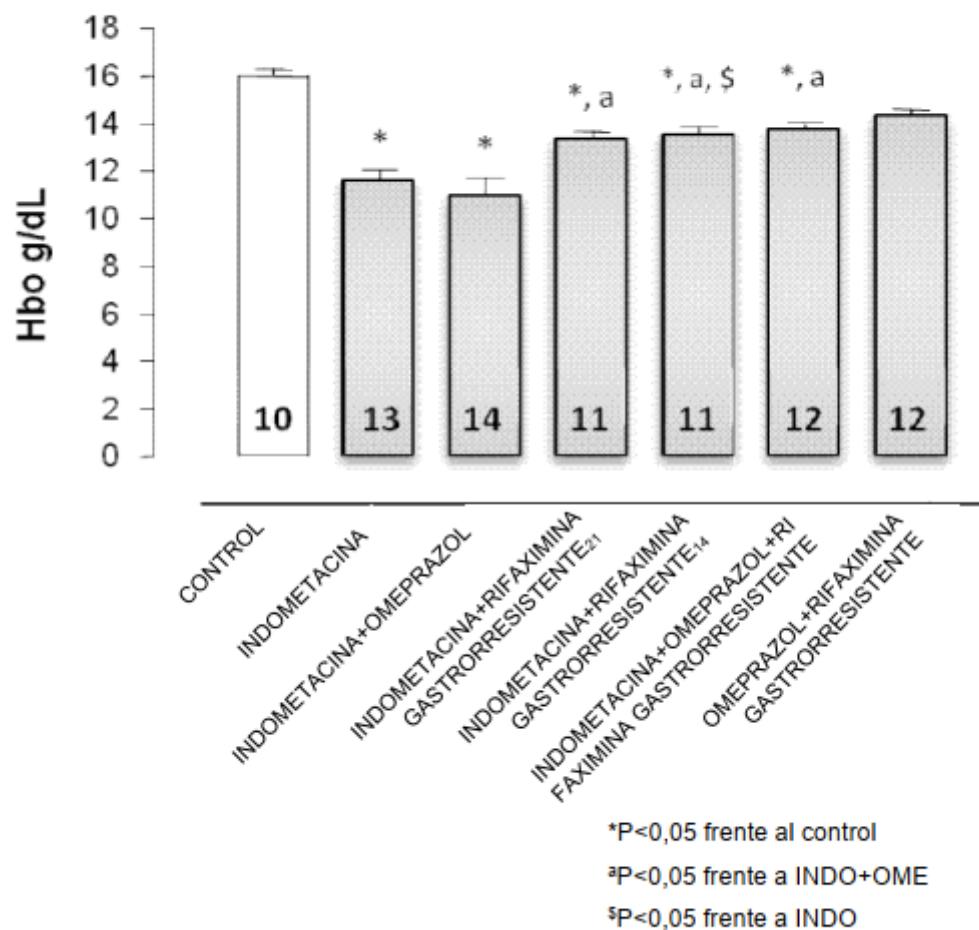
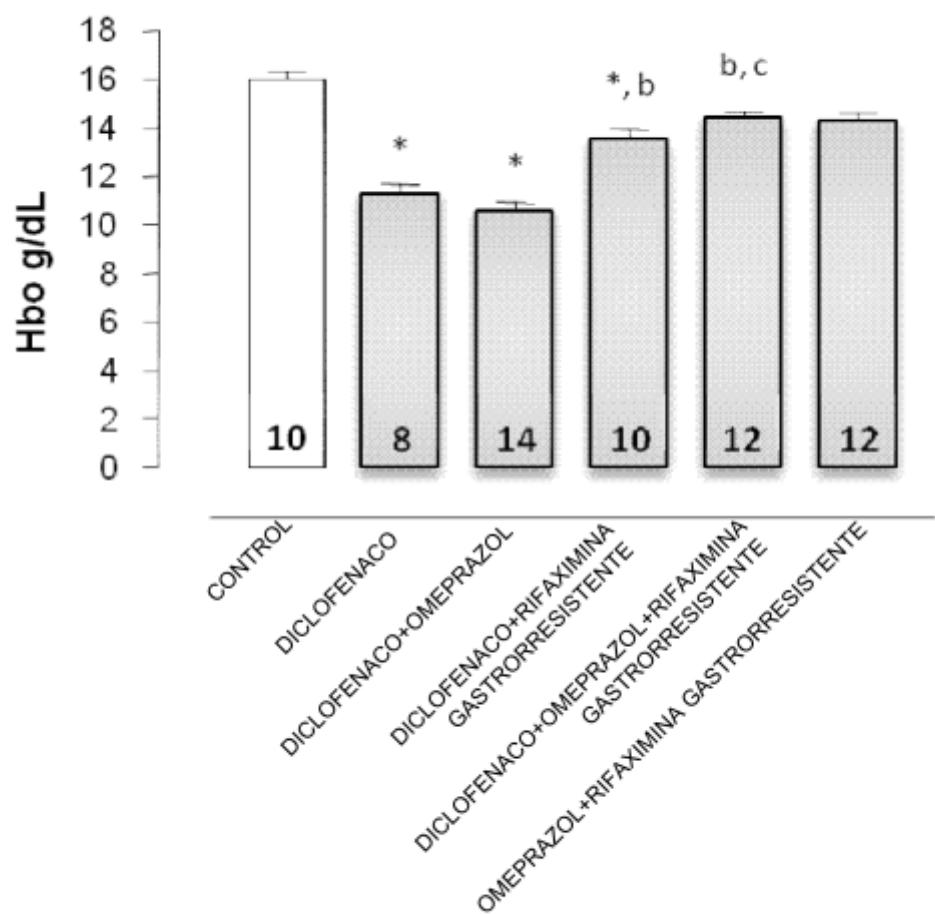
Figura 6A

Figura 6B

^bP<0,05 frente a DICLO

^cP<0,05 frente a DICLO+OME

Figura 7A

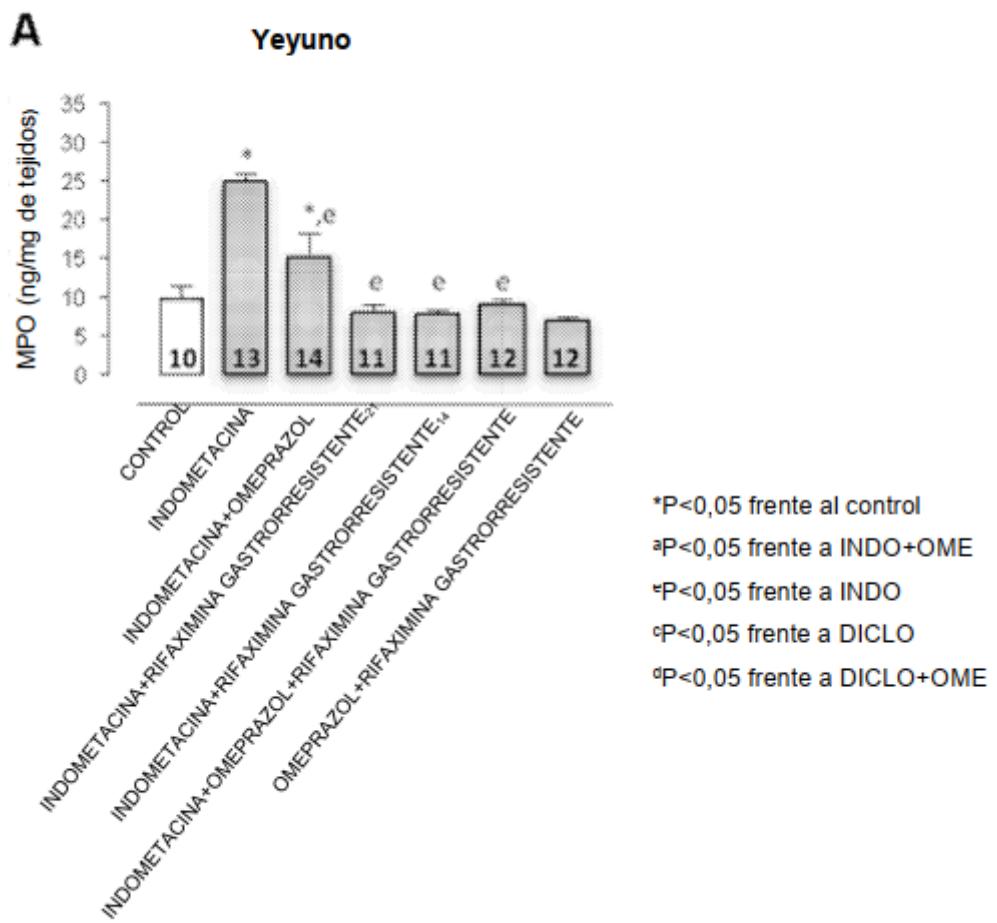


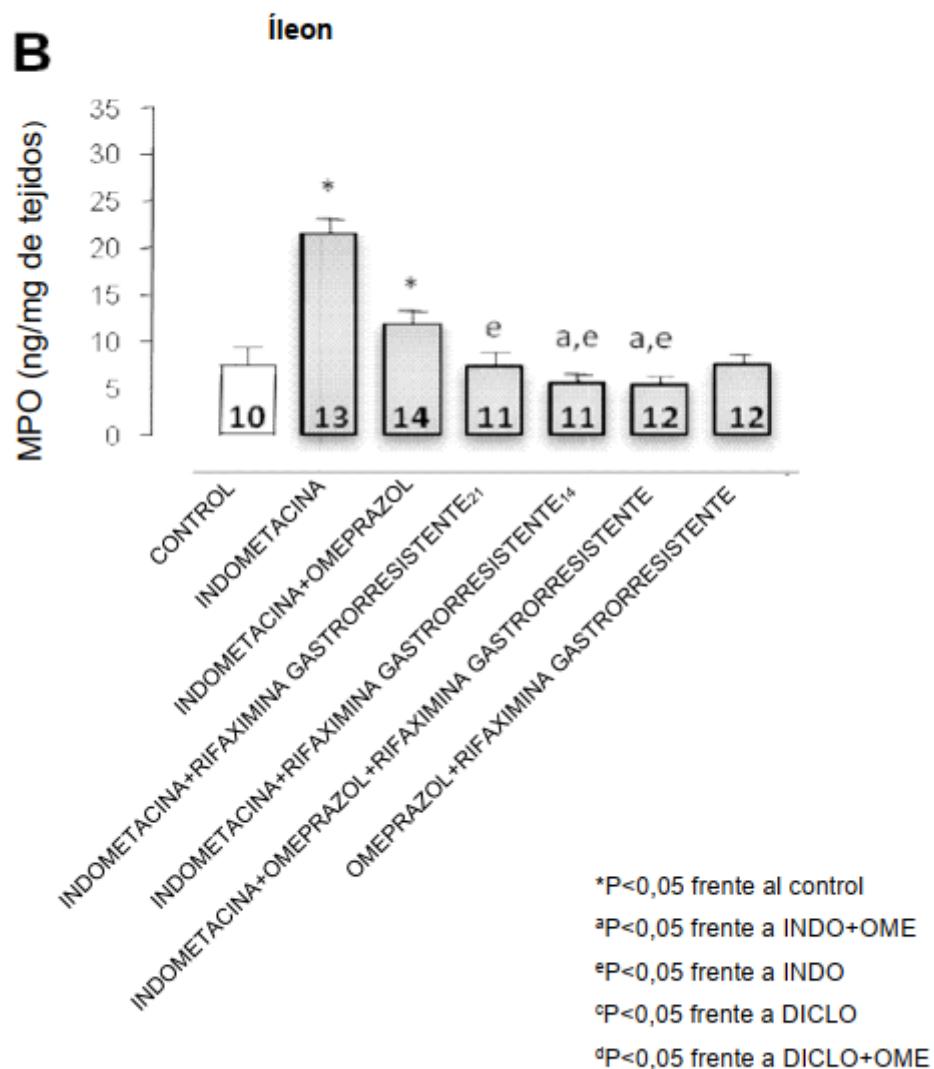
Figura 7B

Figura 7C

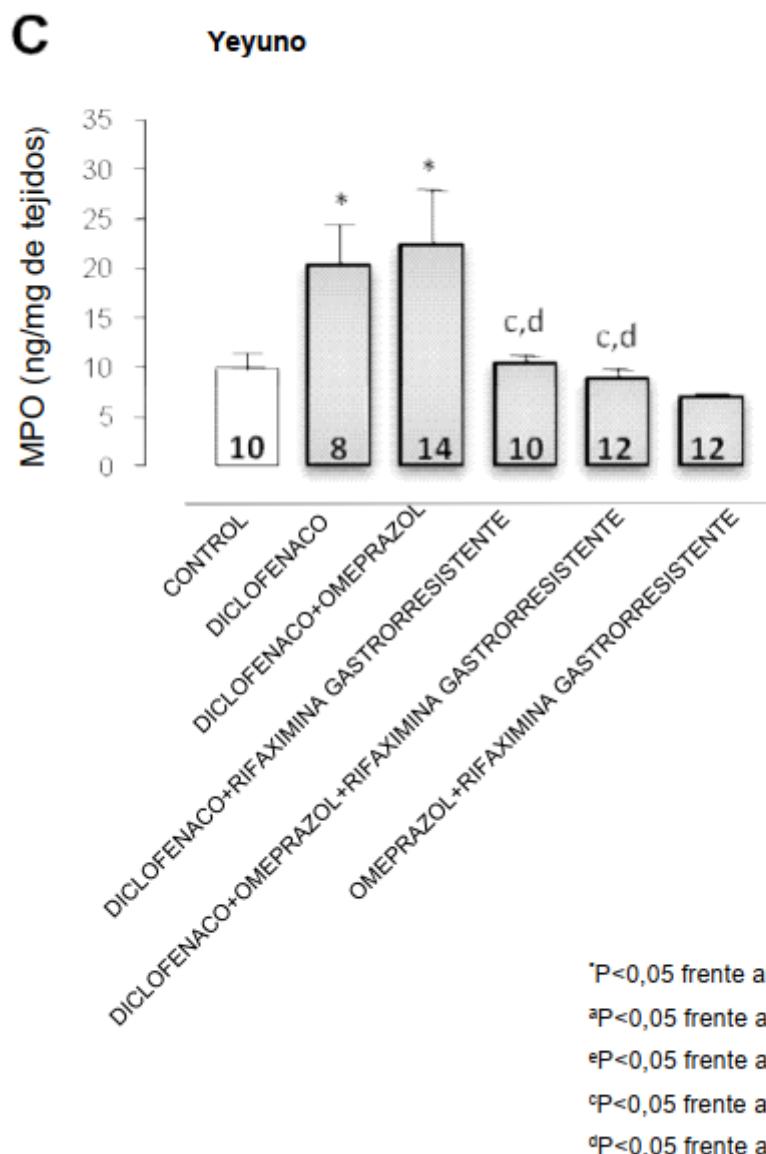


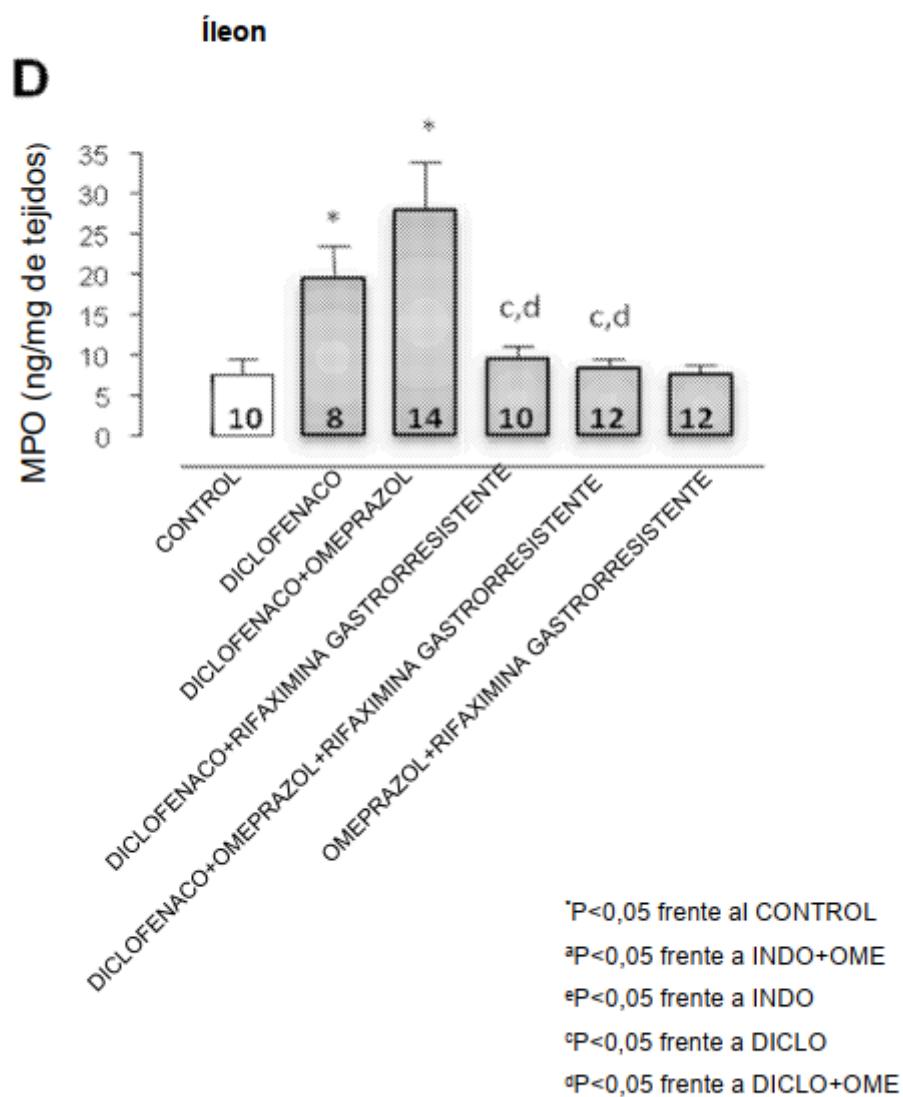
Figura 7D

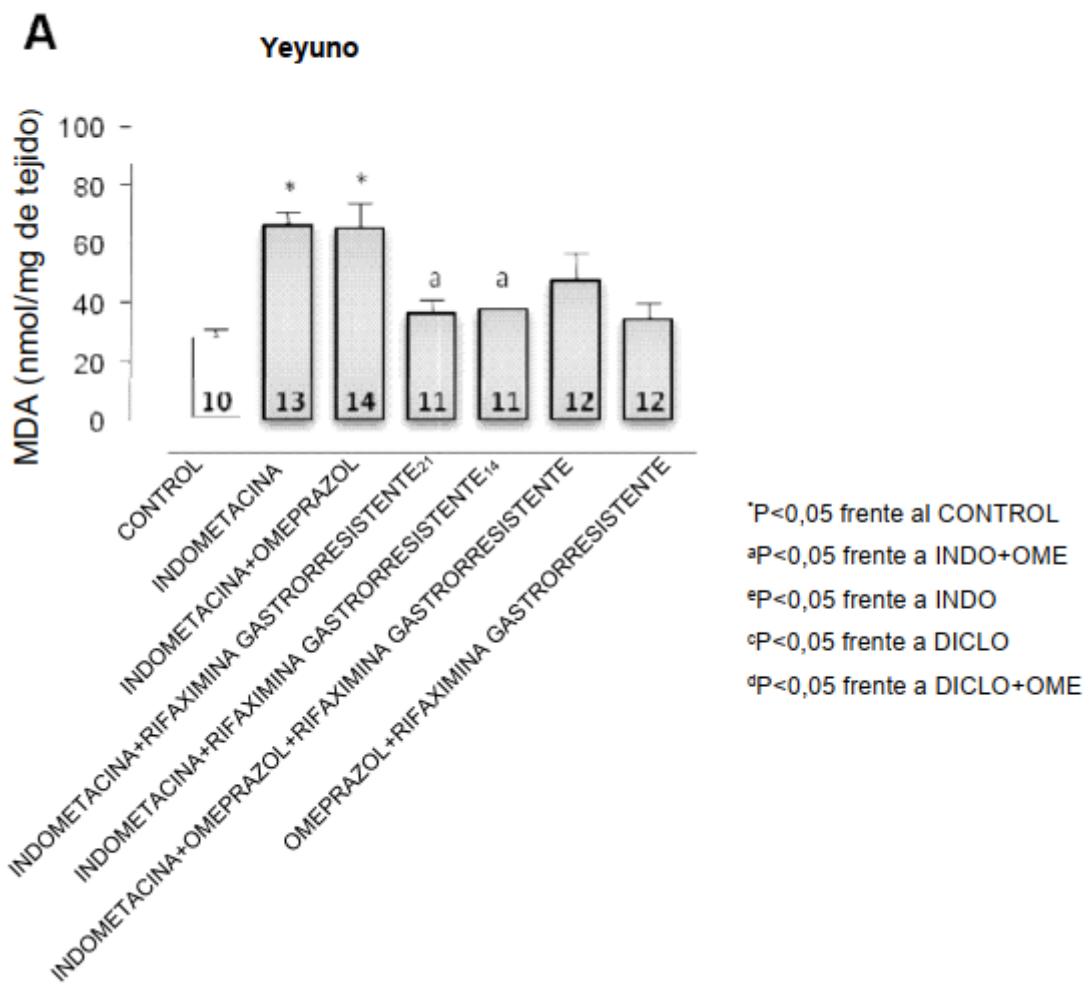
Figura 8A

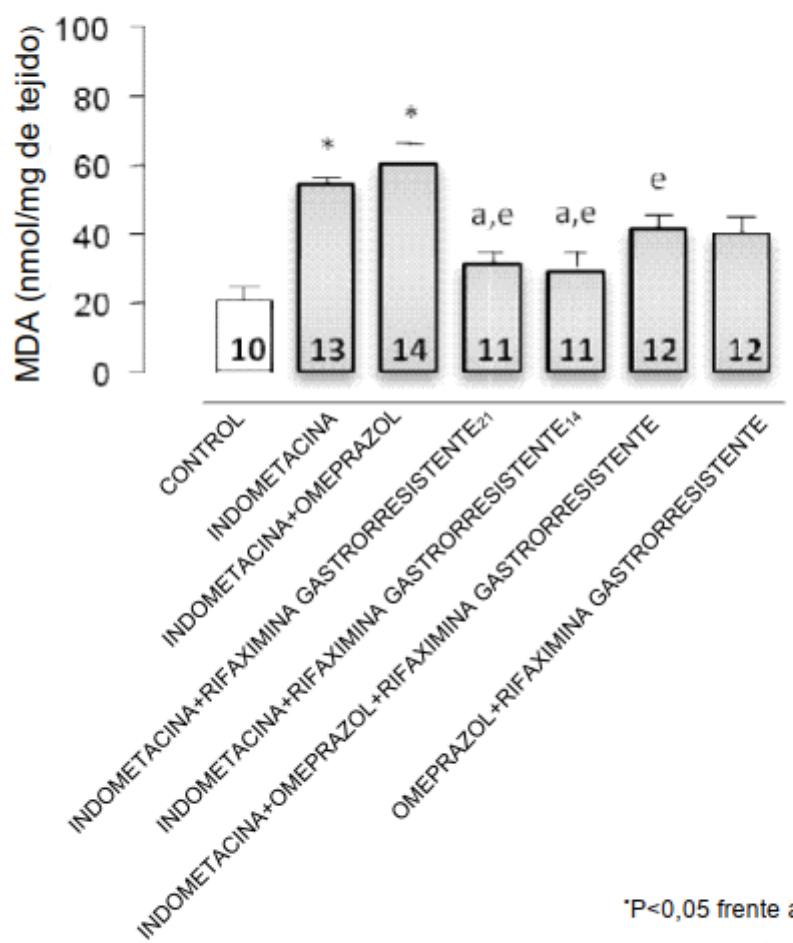
Figura 8B**B****íleon**^aP<0,05 frente al CONTROL^bP<0,05 frente a INDO^cP<0,05 frente a INDO+OME^dP<0,05 frente a DICLO^eP<0,05 frente a DICLO+OME

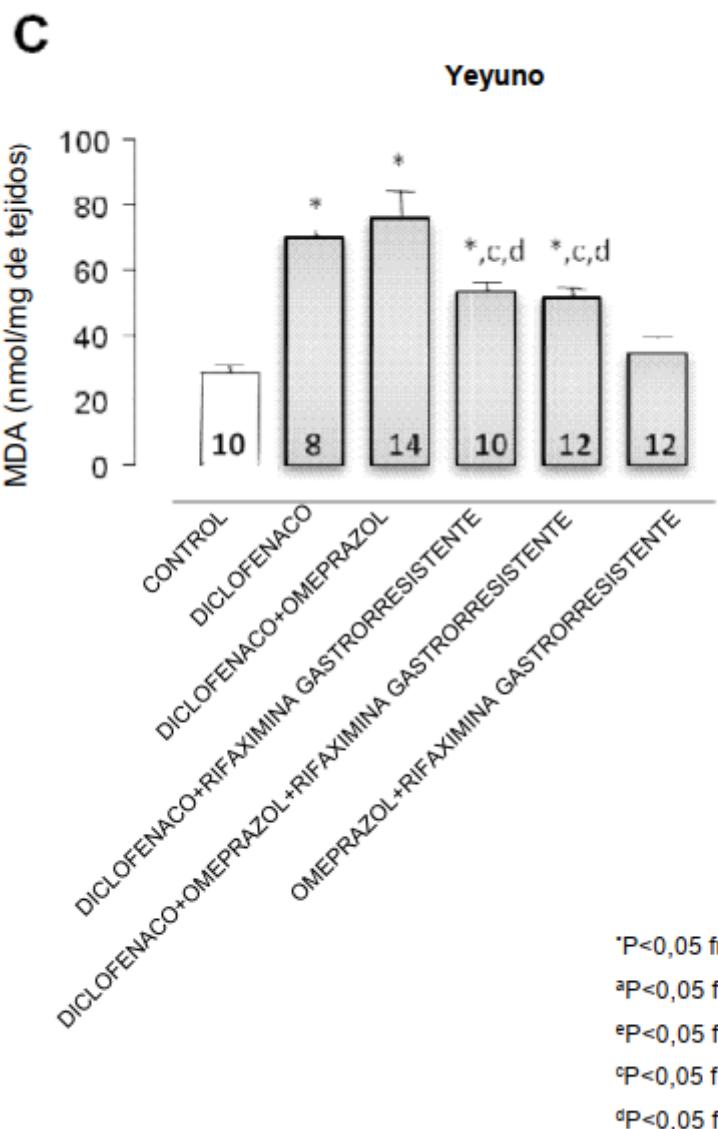
Figura 8C

Figura 8D

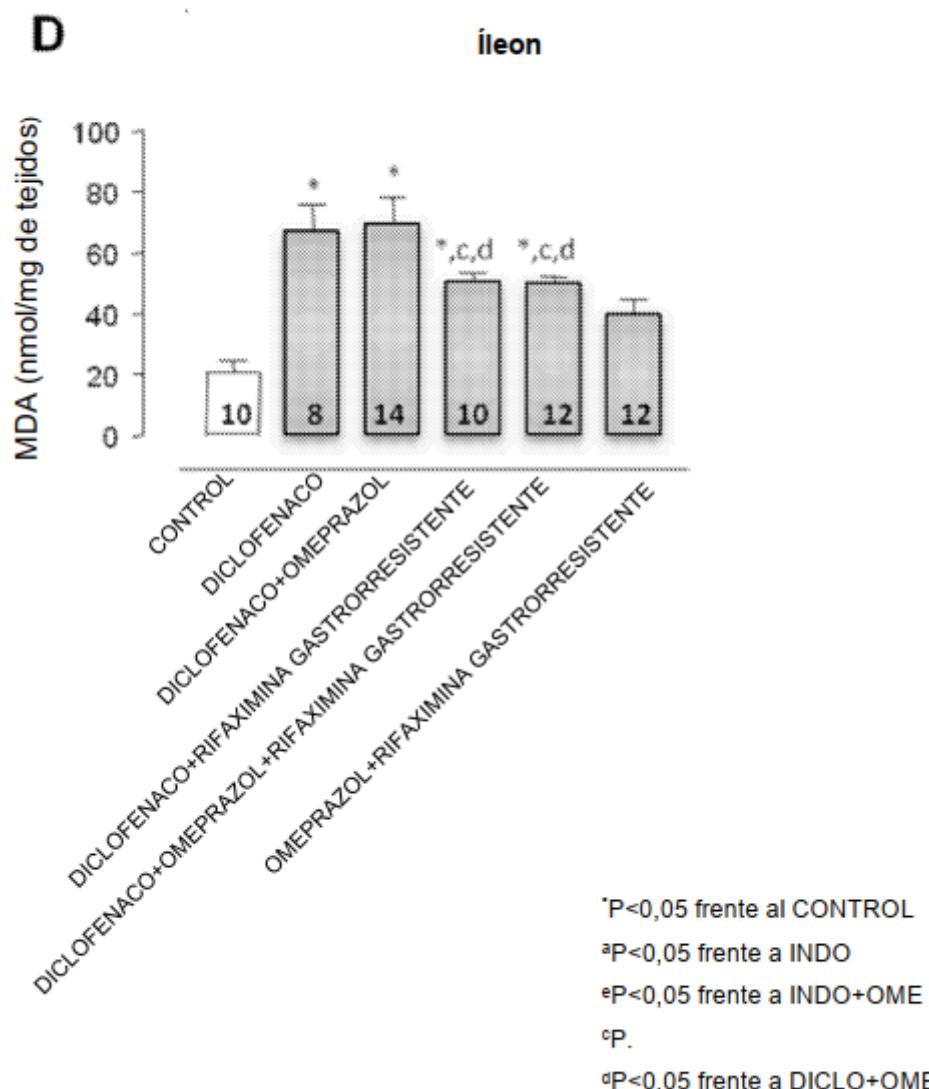


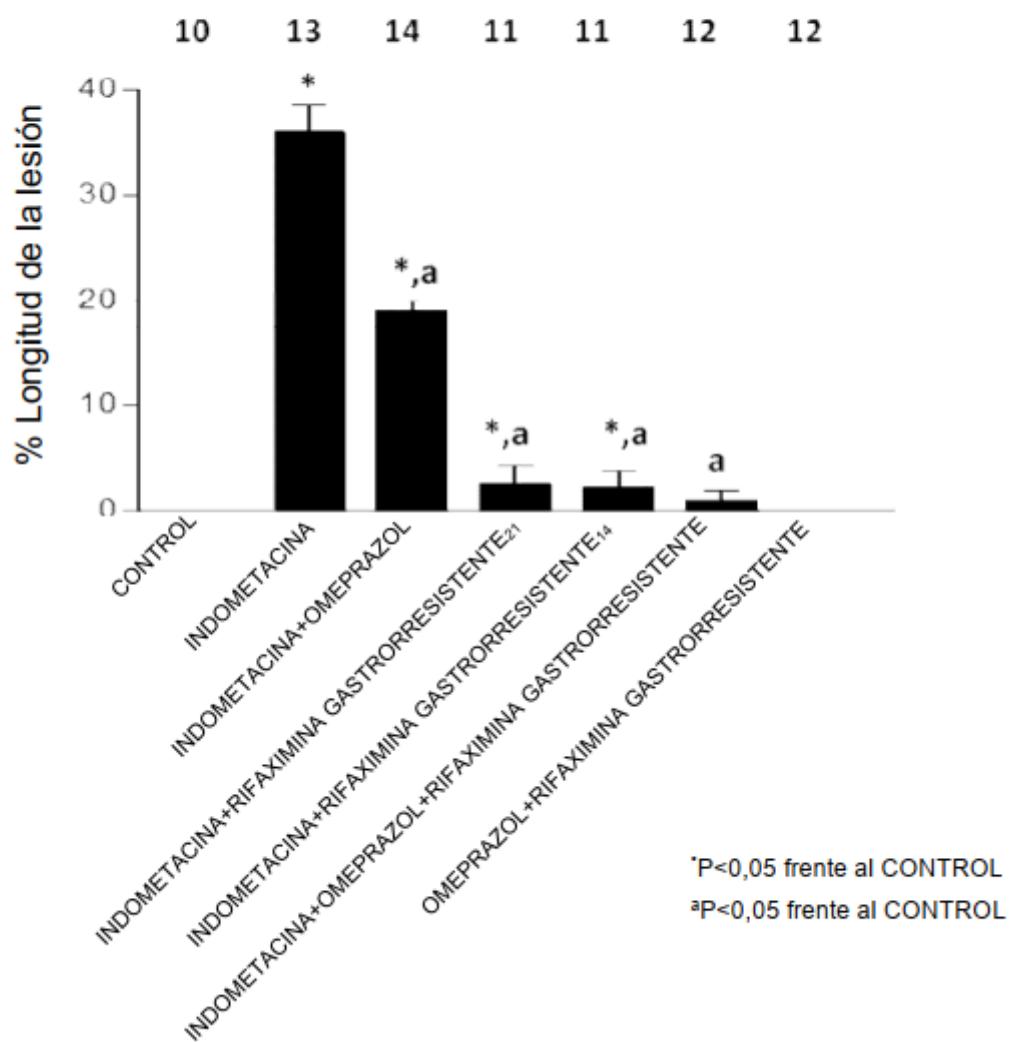
Figura 9A**Yeyuno****Lesión tipo 1**

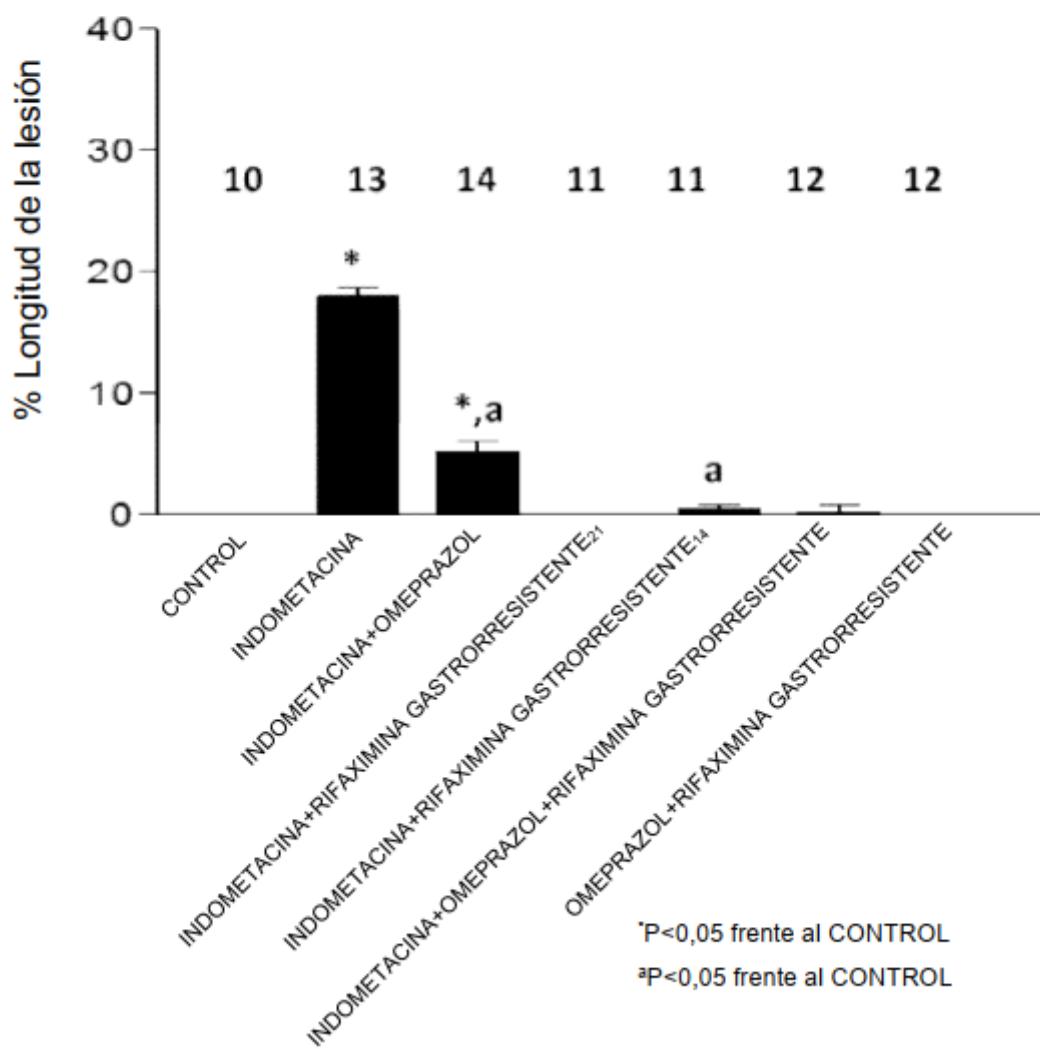
Figura 9B**Yeyuno****Lesión tipo 2**

Figura 9C

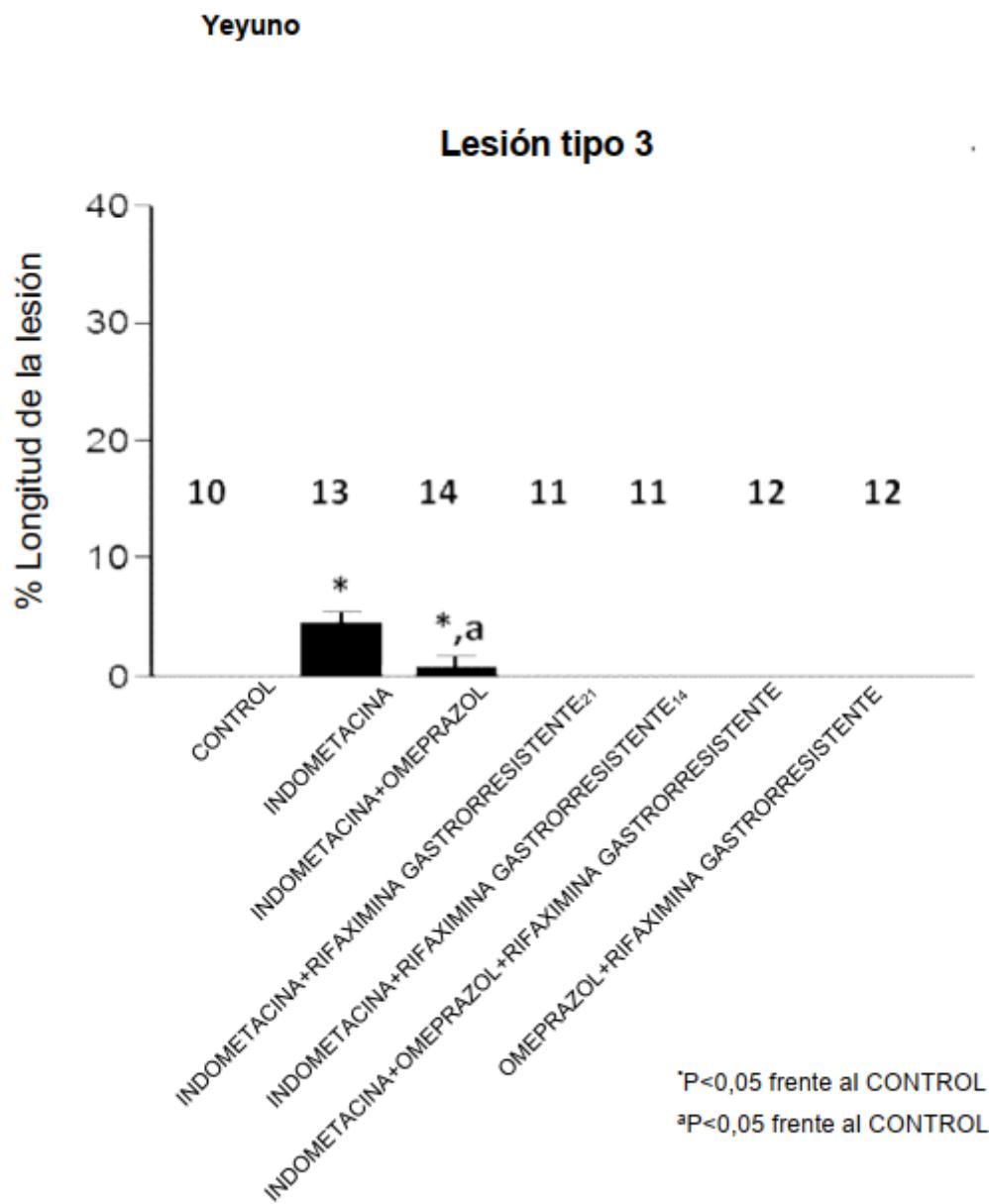


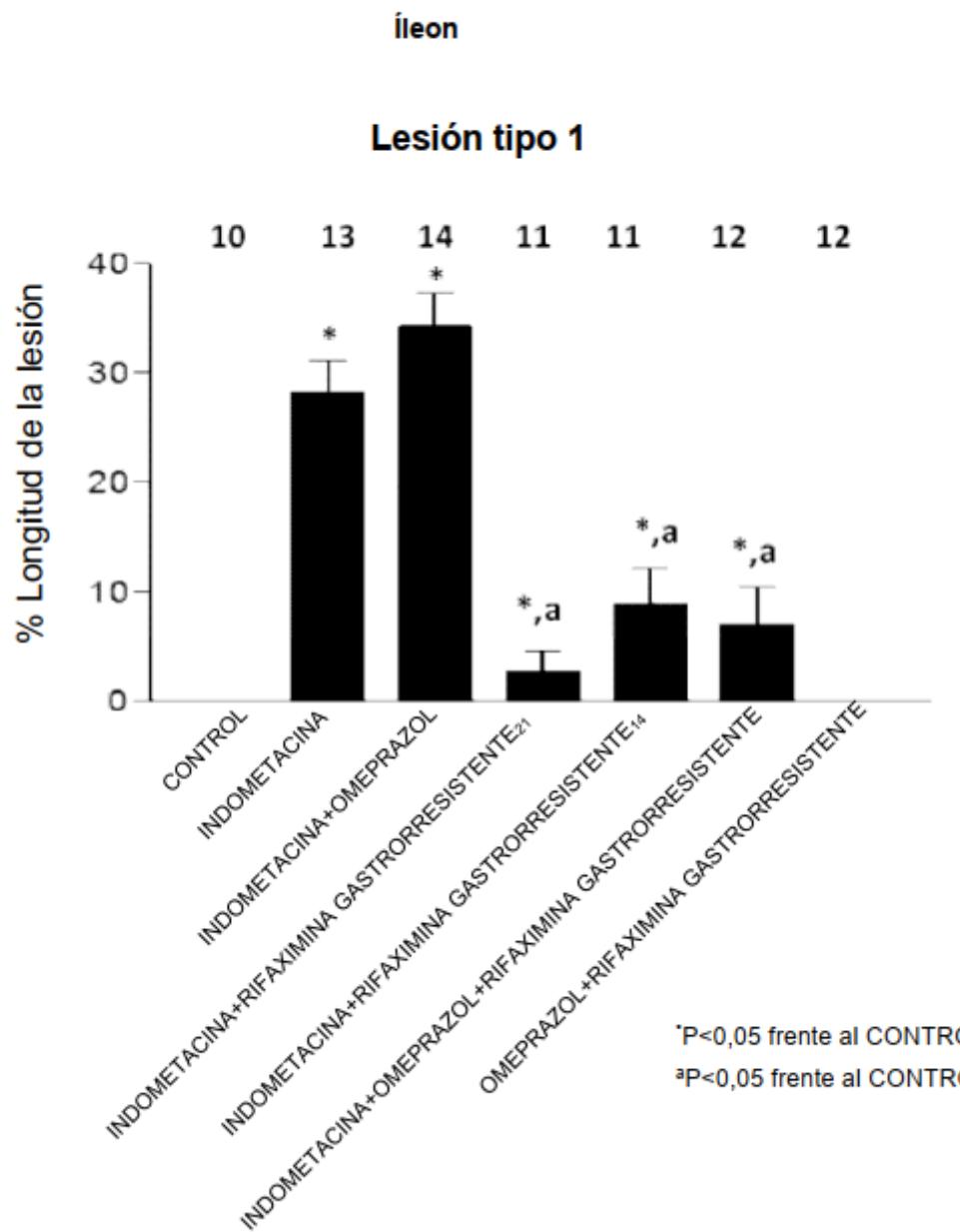
Figura 10A

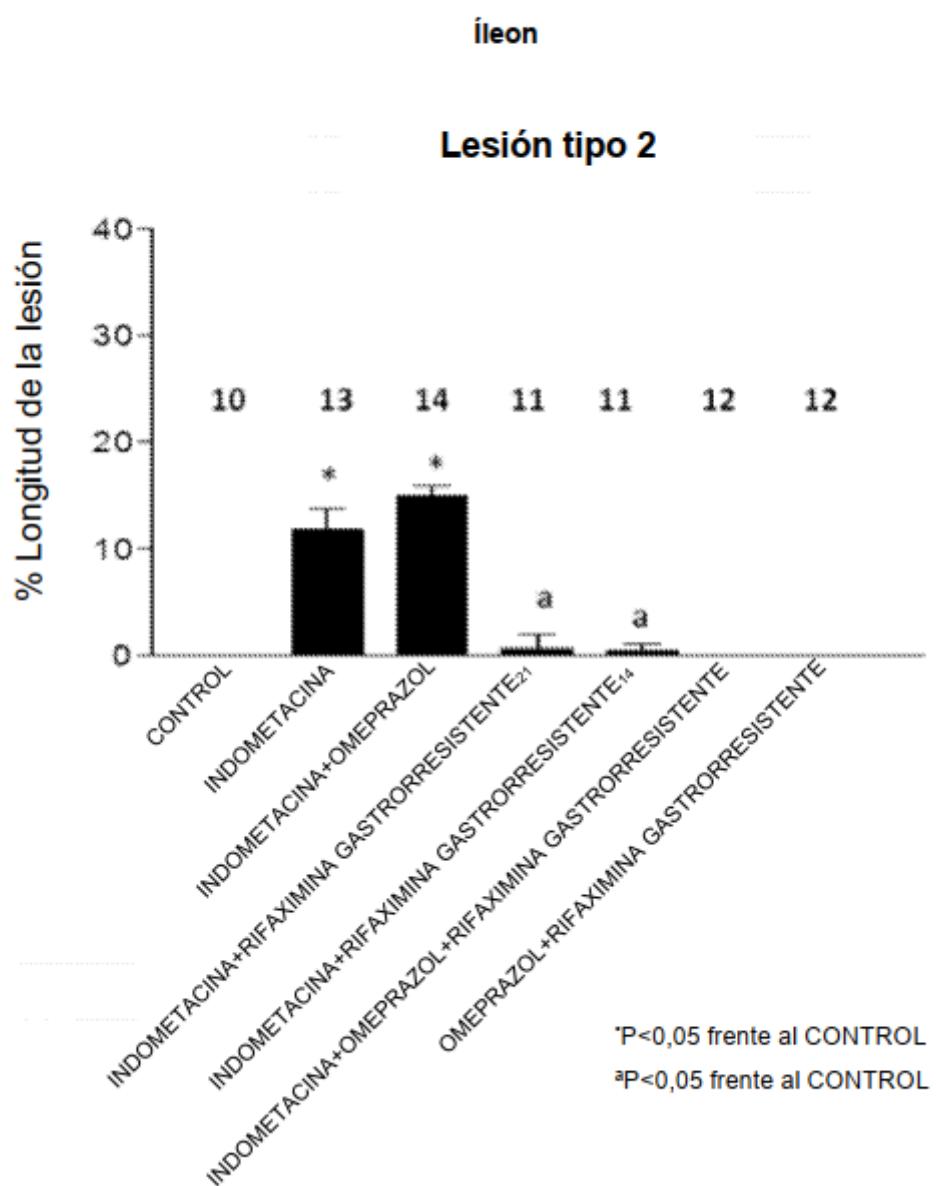
Figura 10B

Figura 10C

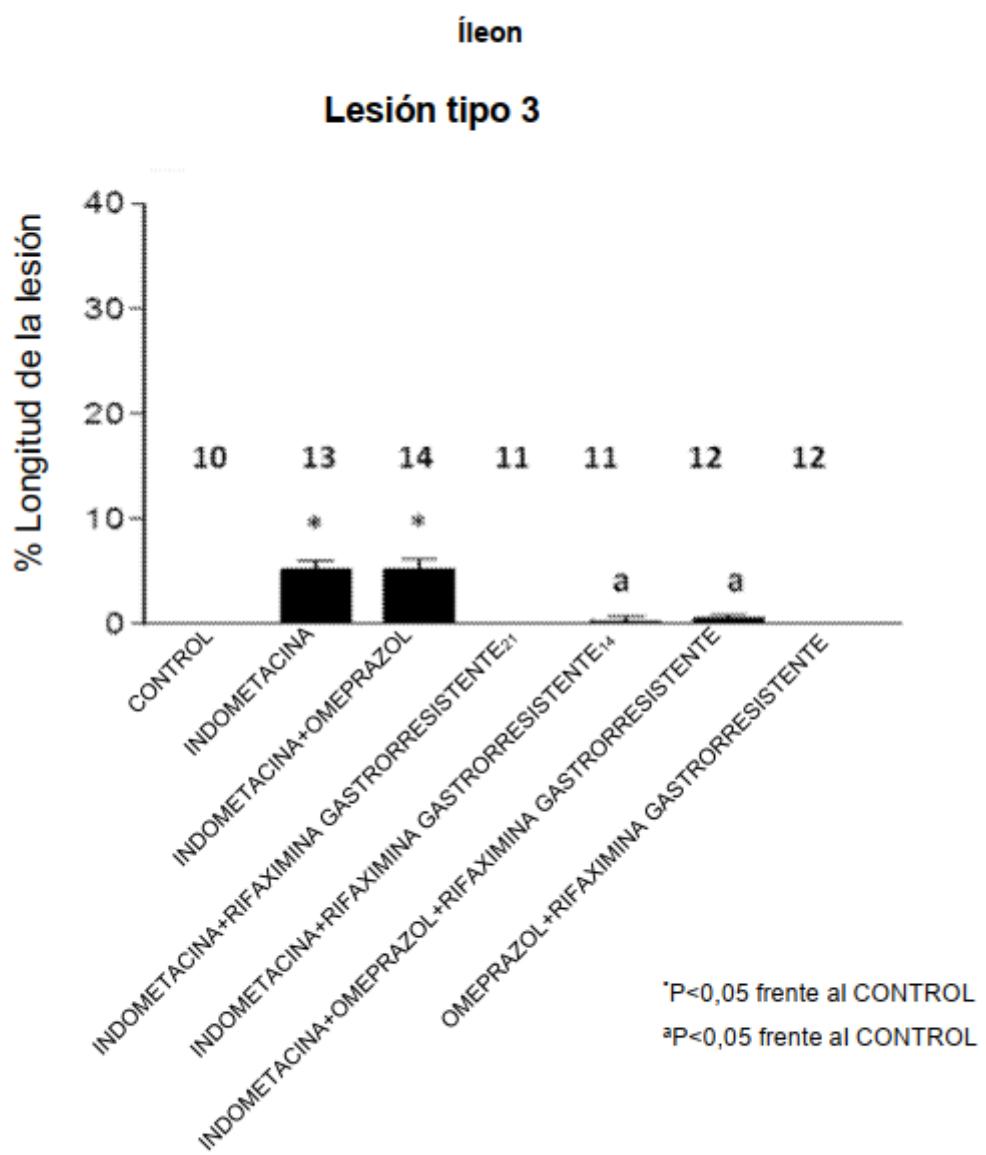


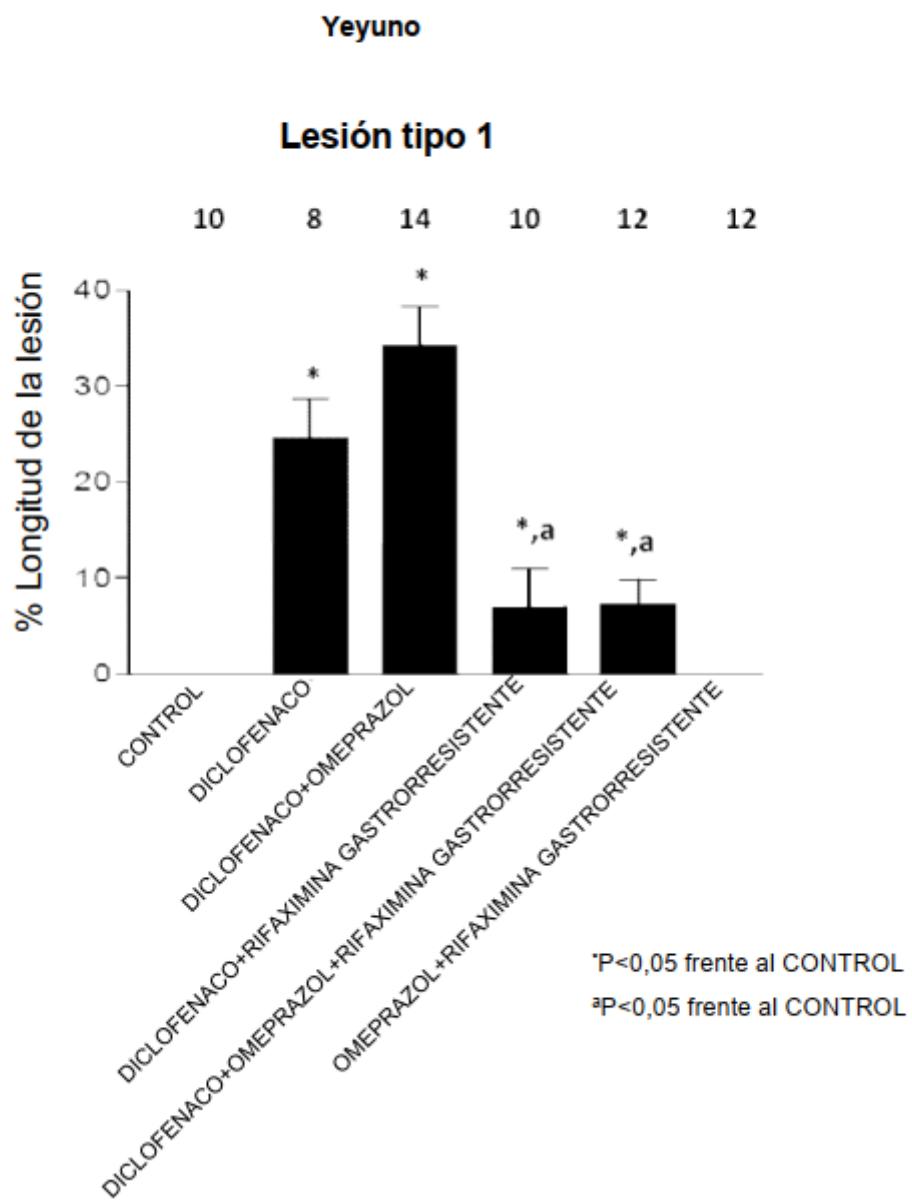
Figura 11A

Figura 11B

Yeyuno

Lesión tipo 2

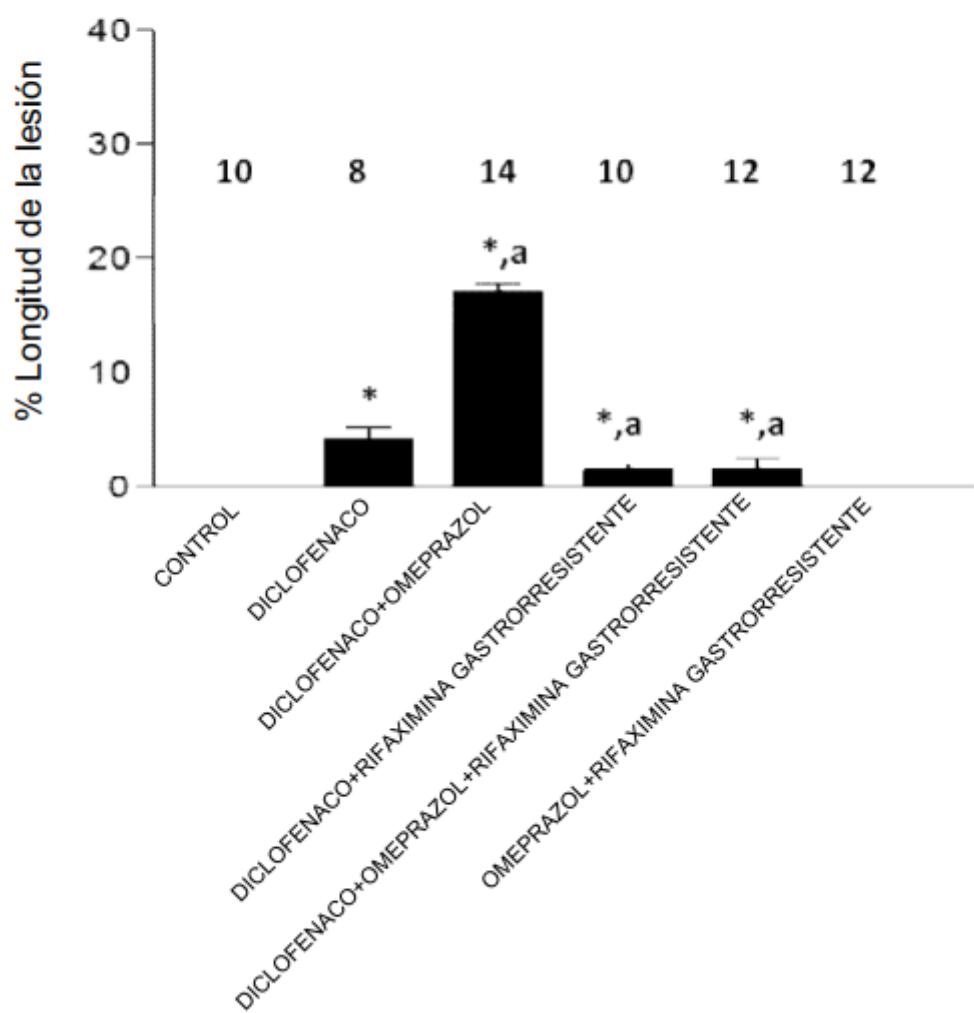


Figura 11C

Yeyuno

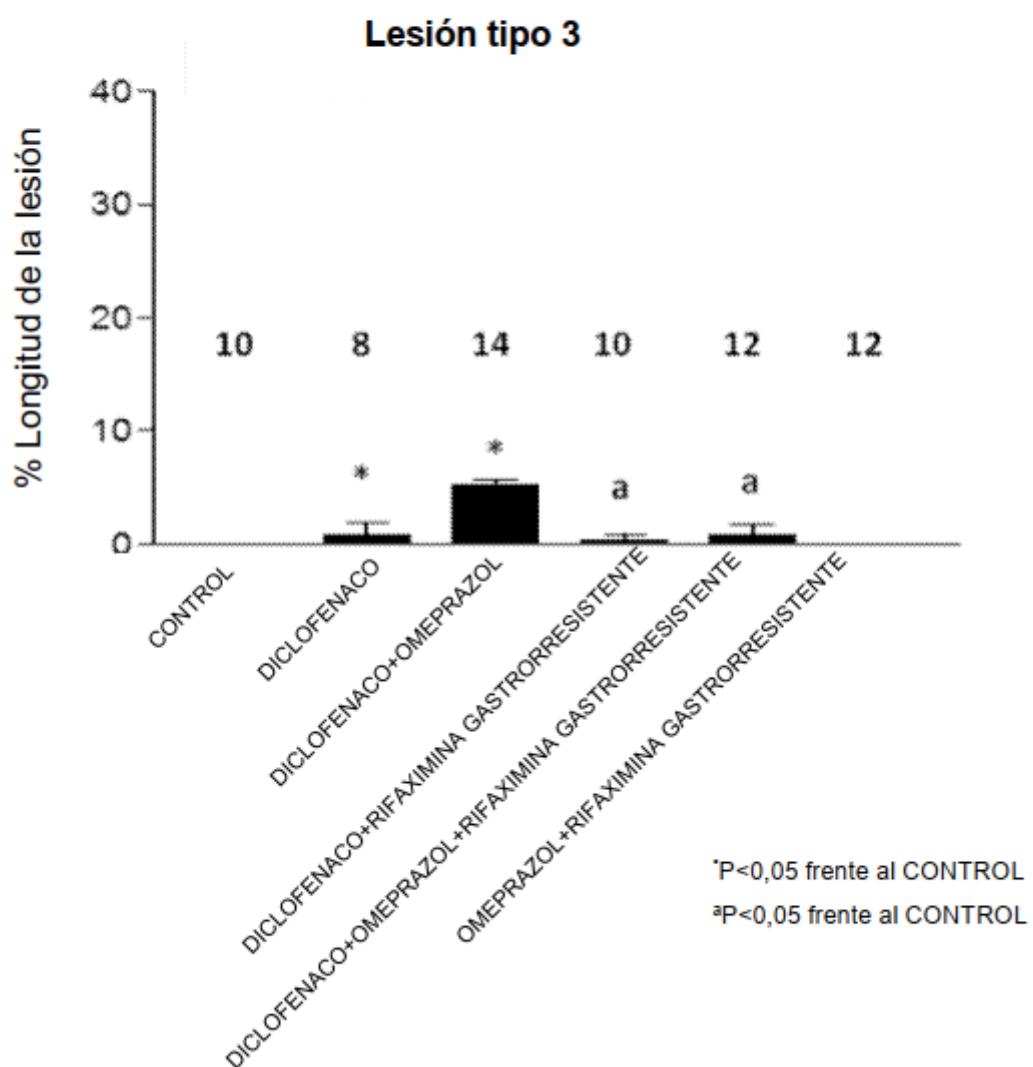


Figura 12A

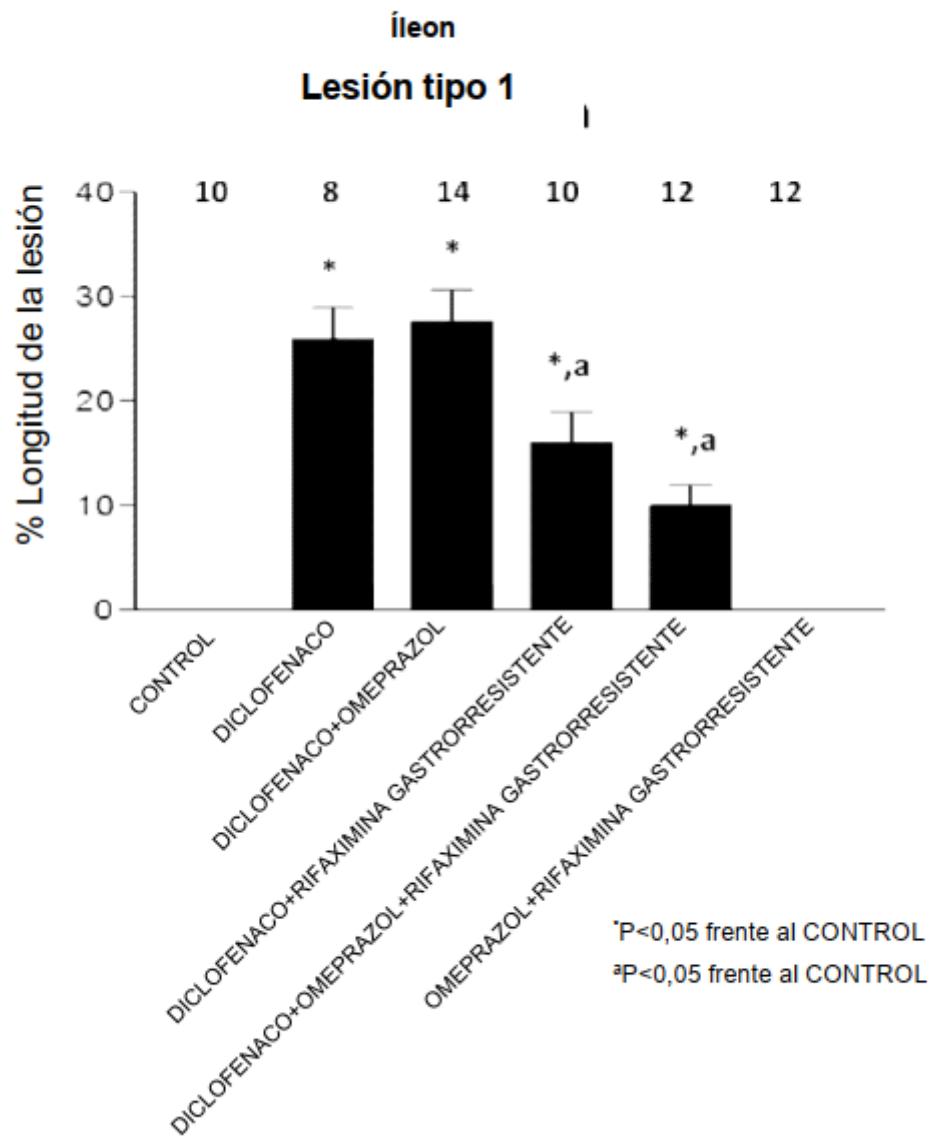


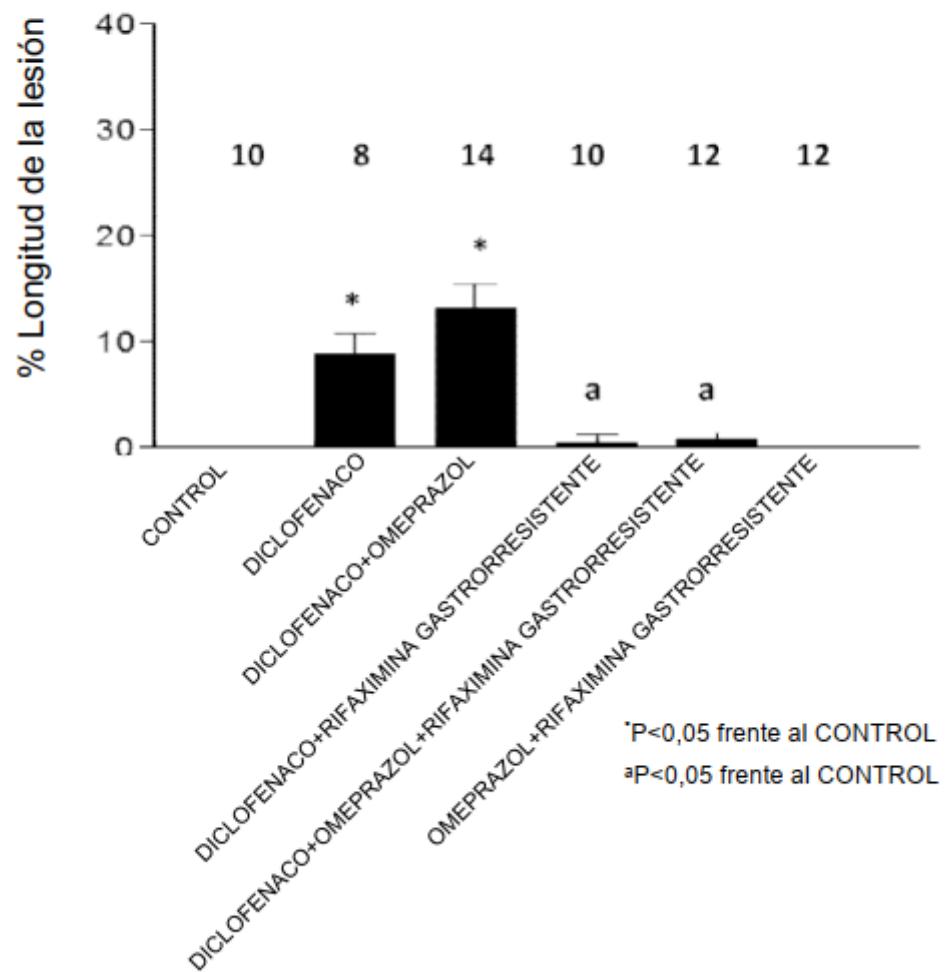
Figura 12B**íleon****Lesión tipo 2**

Figura 12C**Íleon**