



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010139475/15, 26.02.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.02.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
26.02.2008 US 61/031,679;
03.10.2008 US 61/102,801

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2012 Бюл. № 10

(45) Опубликовано: 20.06.2014 Бюл. № 17

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: PIMENTEL M et al. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. Ann Intern Med., 2006, 145 (8), p.557-63, PMID: 17043337, реферат. MIGLIO F et al. Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised trial. Curr (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 27.09.2010

(86) Заявка РСТ:
US 2009/035348 (26.02.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/108814 (03.09.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

ФОРБЗ Уилльям (US),
ДЖОНСОН Лорин (US)

(73) Патентообладатель(и):

САЛИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ЛТД.
(US)C 2
6 4 9
1 9 6 4 9
R UR U
2 5 1 9 6 4 9
C 2

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, а именно к терапии заболеваний кишечника. Для лечения заболевания кишечника (ЗК), в частности синдрома раздраженного кишечника (СРК), осуществляют введение рифаксимины в дозе 1650 мг/сутки в течение 14 дней пациенту, нуждающемуся в этом. При этом отмена лечения

через 14 дней приводит у пациента к стойкому ответу, продолжающемуся, по меньшей мере, приблизительно 12 недель, в течение которых происходит адекватное купирование симптомов. Также обеспечивается набор, включающий контейнер, содержащий рифаксимин в дозе, включающей 1650 мг/сутки в течение 14 дней, и

аннотацию, в которой описано, что введение терапевтически эффективного количества рифаксимины приводит к стойкому ответу у пациента, который отвечает на лечение, где стойкий ответ продолжается, по меньшей мере, приблизительно 12 недель, в течение которых

происходит адекватное купирование симптомов. Использование группы изобретений позволяет повысить эффективность лечения заболеваний кишечника за счет адекватного купирования синдромов в течение приблизительно 12 недель. 4 н. и 11 з.п. ф-лы., 11 табл., 6 ил., 4 пр.

(56) (продолжение):

Med Res Opin., 1997; 13(10), p.593-601, PMID: 9327194. SCARPELLINI E et al. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Apr 1; 25(7), p.781-6. US 2005/0272754, 08.12.2005. SHARARA et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. Am J Gastroenterol., 2006, 101(2), p.326-33. GORDON S et al. Validation of irritable bowel syndrome Global Improvement Scale: an integrated symptom end point for assessing treatment efficacy. Dig Dis Sci., 2003, 48(7), p.1317-23, PMID: 12870789. WO 2007/064964, 07.06.2007. US 2007/0259906, 08.11.2007

R U 2 5 1 9 6 4 9 C 2

R U 2 5 1 9 6 4 9 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010139475/15, 26.02.2009**(24) Effective date for property rights:
26.02.2009

Priority:

(30) Convention priority:
26.02.2008 US 61/031,679;
03.10.2008 US 61/102,801(43) Application published: **10.04.2012** Bull. № 10(45) Date of publication: **20.06.2014** Bull. № 17(85) Commencement of national phase: **27.09.2010**(86) PCT application:
US 2009/035348 (26.02.2009)(87) PCT publication:
WO 2009/108814 (03.09.2009)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

FORBZ Uill'jam (US),
DZhONSON Lorin (US)

(73) Proprietor(s):

SALIKS FARMAS'JuTIKALZ, LTD. (US)(54) **METHOD OF TREATING INTESTINAL DISEASES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to medicine, namely to therapy of intestinal diseases. To treat an intestinal disease (ID), in particular an irritable bowel syndrome (IBS) rifaximin in a dose of 1650 mg/day is introduced to a patient, who needs it, for 14 days. Cancelling treatment after 14 days results in the patient's stable response lasting, at least, approximately 12 weeks, within which an adequate relief of symptoms takes place. Also claimed is a set, including a container, which contains refaximin in a dose, including 1650 mg/

day for 14 days and a note, in which it is described that introduction of a therapeutically efficient amount of rifaximin results in the patient's stable response, who is responsible to treatment, where stable response lasts, at least, approximately 12 weeks, within which the adequate relief of symptoms takes place.

EFFECT: application of the group of inventions makes it possible to increase efficiency of intestinal disease treatment due to the adequate relief of syndromes for approximately 12 weeks.

15 cl, 11 tbl, 6 dwg, 4 ex

СВЯЗАННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка заявляет приоритет предварительных заявок США 61/031679 и US 61/102801, поданных 26 февраля 2008 года и 3 октября 2008 года, соответственно, полное содержание которых полностью включено в настоящее описание в виде ссылки.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Рифаксимин (INN, см. Merck Index, XIII Ed., 8304) представляет собой антибиотик, принадлежащий антибиотикам класса рифамицина, например, пиридо-имидазо рифамицин. Рифаксимин проявляет широкую антибактериальную активность, например, в желудочно-кишечном тракте против локализованных желудочно-кишечных бактерий, которые вызывают инфекционную диарею, синдром раздраженного кишечника, избыточный рост бактерий в тонкой кишке, болезнь Крона и/или недостаточность поджелудочной железы. Сообщают, что рифаксимин характеризуется незначительной системной абсорбцией из-за его химических и физических характеристик (*Descombe J.J. et al., Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. Int. J Clin Pharmacol Res, 14(2), 51-56 (1994)*).

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном описании раскрыты способы профилактики, облегчения и/или лечения заболеваний кишечника (ЗК (BD)). В общем, пациенты, которые могут получить пользу от лечения антибиотиками класса рифамицина (например, рифаксимином) включают тех, которые подвержены ЗК, тех, у которых имеются активные или острые заболевания, и те, которые находятся в ремиссии одного или более ЗК. ЗК включают, например, синдром раздраженного кишечника (СРК (IBS)), синдром раздраженного кишечника, ассоциированный с неконтролируемой диареей (дСРК), болезнь Крона, диарею путешественников, язвенный колит, энтерит, избыточный рост бактерий в тонкой кишке, хронический панкреатит, недостаточность поджелудочной железы, колит, дивертикулез и/или печеночную энцефалопатию. Пациенты, которые могут получить особую пользу от такого лечения, включают таковых, которые имеют или могут страдать от или быть подверженными СРК.

В одном аспекте в настоящем описании представлены способы лечения заболеваний кишечника (ЗК) с устойчивостью ответа на антибиотики, включающие введение терапевтически эффективного количества антибиотика класса рифамицина пациенту, нуждающемуся в этом, выбор пациентов, которые отвечают на лечение после проведения лечения в течение от приблизительно 1 до приблизительно 24 недель и прекращения лечения у отвечающего пациента, где после отмены лечения имеет место устойчивость ответа.

В одном варианте осуществления изобретения заболевание кишечника включает синдром раздраженного кишечника (СРК).

В одном варианте осуществления изобретения заболевание кишечника включает синдром раздраженного кишечника, ассоциированный с диареей (дСРК).

В одном варианте осуществления изобретения заболевание кишечника включает печеночную энцефалопатию.

В другом варианте осуществления изобретения при печеночной энцефалопатии (ПЭ (HE)) вводят антибиотик класса рифамицина в течение от приблизительно 28 дней, недель и 24 месяцев. При лечении ПЭ антибиотик класса рифамицина можно вводить в течение настолько долгого периода, насколько необходимо, например, в течение 12 месяцев и дольше или в течение всей продолжительности жизни пациента, например, после подозрения на или постановки диагноза ПЭ.

В одном варианте осуществления изобретения, по меньшей мере, 50% пациентов

отвечают на лечение.

В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективное количество составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 6000 мг.

5 В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективное количество составляет 550 мг три раза в сутки (TID).

В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективное количество составляет 550 мг два раза в сутки (BID).

В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективное количество составляет 600 мг три раза в сутки.

10 В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективное количество составляет 600 мг два раза в сутки.

В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективное количество составляет 1650 мг/сутки.

15 В одном варианте осуществления изобретения ЗК включает синдром раздраженного кишечника, ассоциированный с неконтролируемой диареей (дСРК).

В одном варианте осуществления изобретения антибиотик класса рифамицина включает соединение по формуле I.

В одном варианте осуществления изобретения антибиотик класса рифамицина включает рифаксимин.

20 В одном варианте осуществления изобретения пациенты получают лечение в течение от приблизительно 7 дней до приблизительно 4 недель перед выбором.

В одном варианте осуществления изобретения пациента выбирают при ответе на антибиотик класса рифамицина.

25 В одном варианте осуществления изобретения пациента выбирают, когда распознают ответ на антибиотик класса рифамицина.

В одном варианте осуществления изобретения устойчивость ответа составляет от, по меньшей мере, приблизительно 1 до приблизительно 24 недель адекватного купирования симптомов.

30 В одном варианте осуществления изобретения продолжительность ответа составляет от, по меньшей мере, приблизительно 1 до приблизительно 5 недель адекватного купирования симптомов.

В одном варианте осуществления изобретения симптомы включают один или больше из всех симптомов ЗК или вздутия.

35 В одном варианте осуществления изобретения адекватное купирование симптомов ЗК включает уменьшение симптомов ЗК.

В одном варианте осуществления изобретения уменьшение симптомов ЗК представляет собой уменьшение исходных симптомов.

В одном варианте осуществления изобретения исходные симптомы устанавливаются перед лечением.

40 В одном варианте осуществления изобретения адекватное купирование симптомов ЗК включает ответ «да» пациента на вопрос, включающий или сходный с «В течение последних 7 дней, было ли у Вас адекватное купирование вашего симптома ЗК?». В одном варианте осуществления изобретения адекватное купирование симптомов ЗК включает утвердительный ответ (например, да) от пациента, когда его спрашивали, было ли у него адекватное купирование симптомов ЗК.

45 В одном варианте осуществления изобретения симптомы ЗК включают одно или более из спазмов, боли, диареи, запора, комковатого стула, водянистого стула, частого стула, боли в животе, дискомфорта в животе и/или неотложного позыва.

В одном варианте осуществления изобретения, где адекватное купирование симптомов включает уменьшение симптомов вздутия.

В одном варианте осуществления изобретения, где уменьшение симптомов вздутия представляет собой уменьшение симптомов от исходного.

5 В одном варианте осуществления изобретения исходные симптомы устанавливаются перед лечением.

В одном варианте осуществления изобретения адекватное купирование симптомов вздутия включает ответ «да» от пациента, которому задают вопрос, включающий или сходный с «В течение последних 7 дней, имело ли место у Вас адекватное купирование
10 симптома вздутия?» В одном варианте осуществления изобретения адекватное купирование симптомов ЗК включает утвердительный ответ (например, да) от пациента, которого спрашивают, было ли у него адекватное купирование вздутия.

В одном варианте осуществления изобретения симптомы вздутия включают один или более симптомов переполнения живота, вздутия, газообразования или набухания.

15 В одном варианте осуществления изобретения ЗК включает одно или несколько из синдрома раздраженного кишечника (СРК), синдрома раздраженного кишечника, ассоциированного с неконтролируемой диареей (дСРК), болезни Крона, диареи путешественников, язвенного колита, энтерита, избыточного роста бактерий в тонкой кишке, хронического панкреатита, недостаточности поджелудочной железы, колита,
20 дивертикулеза, печеночной энцефалопатии и/или воспаления резервуара.

В одном варианте осуществления изобретения ЗК также может включать одно или более из фибромиалгии (FM), синдрома хронической усталости (CFS), депрессии, расстройства с дефицитом внимания/гиперактивности (ADHD), рассеянного склероза (РС) и/или системной красной волчанки (СКВ).

25 В одном аспекте в настоящем описании представлены способы лечения заболевания кишечника (ЗК) у людей, включающие введение терапевтически эффективного количества рифаксимины человеку, нуждающемуся в этом.

В одном варианте осуществления изобретения способы дополнительно включают определение пола пациента и введение терапевтически эффективного количества
30 пациенту мужчине.

В одном варианте осуществления изобретения способы дополнительно включают определение купирования симптомов у пациента мужчины и введение второго курса лечения рифаксимином, если симптомы остаются неразрешенными.

В одном аспекте в настоящем описании представлены способы лечения вздутия из-
35 за ЗК у мужчин, включающие введение терапевтически эффективного количества рифаксимины мужчине, нуждающемуся в этом.

В одном аспекте в настоящем описании представлены способы лечения ЗК у пожилых пациентов, включающие введение терапевтически эффективного количества рифаксимины пожилому пациенту, нуждающемуся в этом, определение купирования
40 симптомов у пожилого пациента и введение второго курса лечения рифаксимином, если симптомы не разрешились. Как используется в настоящем описании пожилой пациент относится к, например, пациенту в возрасте >65 лет, пациенту в возрасте приблизительно 50 лет или старше, пациенту в возрасте приблизительно 55 лет или старше, пациенту в возрасте приблизительно 60 лет или старше или пациенту в возрасте приблизительно
45 70 лет или старше. «Длительное течение заболевания», как используется в настоящем описании, относится к, например, пациенту, страдающему от заболевания в течение от приблизительно 4 до приблизительно >10 лет или к пациенту, страдающему от заболевания от приблизительно 5 лет до приблизительно 10 лет или к пациенту,

страдающему от заболевания от приблизительно 5 до приблизительно 20 лет или больше.

В одном аспекте в настоящем описании представлены способы предсказания ответа на лечение ЗК рифаксимин, включающие: оценку пациента, страдающего от ЗК и введение терапевтически эффективного количества рифаксимины одному или более 5 пациентов, определенных как пожилые, с длительным течением ЗК, мужчины или имеющие исходную тяжесть от легкой или умеренной.

В одном варианте осуществления изобретения способ дополнительно включает определение, основанное на клинических данных, будет ли пациент давать положительный ответ на лечение. В одном варианте осуществления изобретения 10 определение делают на основании одного или более из возраста пациента, длительности ЗК у пациента, пола или исходной тяжести ЗК. В одном варианте осуществления изобретения клинические данные представлены в аннотации фармацевтического продукта.

В одном варианте осуществления изобретения, если пациентом является мужчина, 15 существует прогнозирование ответа.

В одном варианте осуществления изобретения, если пациент пожилой, существует прогнозирование ответа.

В одном варианте осуществления изобретения, если пациент имеет длительное течение заболевания, существует прогнозирование ответа.

В одном варианте осуществления изобретения определение исходной тяжести 20 включает 7-бальную шкалу Ликерта.

В одном варианте осуществления изобретения способы дополнительно включают уведомление пациента о вероятности ответа.

В одном варианте осуществления изобретения вероятность ответа у пациента 25 увеличивается с возрастом и продолжительностью течения ЗК.

В одном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективное количество составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 6000 мг; 550 мг три раза в сутки; 550 мг два раза в сутки; 600 мг три раза в сутки; 600 мг два раза в 30 сутки; или 1650 мг.

В одном аспекте в настоящем описании представлены способы лечения ЗК, 35 включающие: обеспечение контейнера, содержащего антибиотик класса рифамицина, где контейнер содержит печатную аннотацию, в которой описана устойчивость ответа на антибиотик и предполагает выбор пациента, который отвечает на лечение, имеет устойчивость ответа после отмены лечения; и введение рифаксимины из контейнера пациенту.

В одном варианте осуществления изобретения антибиотик класса рифамицина включает рифаксимин.

В одном аспекте в настоящем описании представлены наборы для лечения ЗК, 40 включающие контейнер, содержащий антибиотик класса рифамицина, и аннотацию, в которой написано, что введение терапевтически эффективного количества антибиотика приводит к устойчивости ответа у пациента, который отвечает на лечение.

В одном варианте осуществления изобретения в аннотации описаны побочные эффекты, включающие одно или более из инфекций или инвазий, желудочно-кишечных 45 расстройств, расстройств нервной системы и заболеваний скелетно-мышечной и соединительной ткани.

В одном варианте осуществления изобретения в аннотации описана продолжительность лечения антибиотиком класса рифамицина, где пациента выбирают как отвечающего на лечение, если работник здравоохранения назначает антибиотик

класса рифамицина в соответствии с инструкциями в аннотации.

В одном варианте осуществления изобретения в аннотации описана продолжительность лечения антибиотиком класса рифамицина, где пациенту отменяют лечение, если работник здравоохранения назначает антибиотик класса рифамицина в соответствии с инструкциями в аннотации.

В одном аспекте антибиотик класса рифамицина включает одно или более из рифаксимины или формы α , формы β , формы γ , формы δ , формы ϵ , формы ζ , формы η , формы α -сухой, формы ι , формы β -1, формы β -2, формы ϵ -сухой, мезилатной формы или аморфной формы рифаксимины и фармацевтически приемлемый носитель.

Рифаксимин может быть рецептирован в виде фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления изобретения антибиотик класса рифамицина включает рифаксимин.

В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция дополнительно включает вспомогательные вещества.

В соответствии с другим вариантом осуществления изобретения вспомогательные вещества включают одно или более из разбавителя, вяжущего вещества, смазывающего вещества, дезинтегранта, красителя, ароматизатора или подсластителя.

В другом варианте осуществления изобретения, композицию рецептируют для выбранных покрытых оболочкой и не покрытых оболочкой таблеток, твердых и мягких желатиновых капсул, пилюль, покрытых сахаром, пастилок, вафельных листов, гранул и порошков в герметичных пакетах. В одном варианте осуществления изобретения композицию рецептируют для местного применения.

В соответствии с другим вариантом осуществления изобретения расстройства, связанные с кишечником, представляют собой одно или более из синдрома раздраженного кишечника (СРК), синдрома раздраженного кишечника, ассоциированного с неконтролируемой диареей (дСРК), болезни Крона, диареи путешественников, язвенного колита, энтерита, избыточного роста бактерий в тонкой кишке, хронического панкреатита, недостаточности поджелудочной железы, колита, дивертикулеза, печеночной энцефалопатии и/или воспаления резервуара.

В соответствии с одним аспектом в настоящем описании обеспечивают способы улучшения показателей QOL у пациентов с ЗК, включающие введение рифаксимины.

В соответствии с одним аспектом в настоящем описании обеспечивают способы улучшения показателей QOL у пациентов с ЗК, включающие введение антибиотика класса рифамицина.

В одном варианте осуществления изобретения рифаксимин вводят в течение 14 дней.

В одном варианте осуществления изобретения один или более показателей качества жизни, включая подавленное настроение, схему тела, тревогу о состоянии здоровья, социальную реакцию и взаимоотношения, улучшаются при введении рифаксимины.

В одном варианте осуществления изобретения выбор включает следование инструкциям по введению в аннотации фармацевтического продукта.

В одном варианте осуществления изобретения в аннотации инструктируют вводить антибиотик класса рифамицина в течение 14 дней.

В одном варианте осуществления изобретения отмена включает инструктаж пациента с помощью следующих инструкций по дозированию в аннотации фармацевтического продукта.

В одном варианте осуществления изобретения в аннотации инструктируют вводить антибиотик класса рифамицина в течение 14 дней.

В одном варианте осуществления изобретения продукт включает 550 мг рифаксимины,

меченного для лечения синдрома раздраженного кишечника.

В одном варианте осуществления изобретения продукт включает 550 мг рифаксимины, меченного для лечения печеночной энцефалопатии.

5 В одном варианте осуществления изобретения продукт включает 600 мг рифаксимины, меченного для лечения синдрома раздраженного кишечника.

В одном варианте осуществления изобретения продукт включает 600 мг рифаксимины, меченного для лечения печеночной энцефалопатии.

10 В одном варианте осуществления изобретения продукт включает 550 мг рифаксимины, меченного для лечения одного или более из синдрома раздраженного кишечника, диареи путешественников или печеночной энцефалопатии.

В одном варианте осуществления изобретения продукт включает 550 мг рифаксимины.

В одном варианте осуществления изобретения продукт включает 600 мг рифаксимины.

В одном варианте осуществления изобретения продукт включает 200 мг рифаксимины.

В одном варианте осуществления изобретения продукт включает 400 мг рифаксимины.

15 В одном варианте осуществления изобретения продукт включает 400 мг рифаксимины два раза в сутки.

В одном варианте осуществления изобретения продукт включает 400 мг рифаксимины три раза в сутки.

20 В одном варианте осуществления изобретения способ дополнительно включает определение риска ЗК у пациента перед введением антибиотика класса рифамицина путем получения генетического профиля риска ЗК пациента и выбора введения антибиотика класса рифамицина пациенту с риском.

В одном варианте осуществления изобретения определение риска включает определение полиморфизмов в одном или более из Nod2, CFTR, CARD15, rs6822844, 25 rs2305767, rs6822844, 8q24 участке; Маркер: rs6983267, LOC727677, IL23R(1), NKX2-3, участок 5p13, RPTN2, MST1, IRGM, IL23R(2) или участок 10q21.

30 В настоящем описании обеспечивают в соответствии с одним аспектом способы обеспечения неотложного лечения синдрома раздраженной кишки, ассоциированного с симптоматической диареей (дСРК), включающие: введение 1650 мг/сутки рифаксимины в течение 14 дней пациенту, нуждающемуся в этом, где отмена лечения у пациента через 14 дней приводит к стойкому ответу.

В одном варианте осуществления изобретения 1650 мг вводят как 550 мг три раза в сутки.

35 В настоящем описании представлены в соответствии с одним аспектом способы обеспечения неотложного лечения синдрома раздраженного кишечника, ассоциированного с неконтролируемой диареей (дСРК), включающие: введение 550 мг рифаксимины два или три раза в сутки в течение двух недель пациенту, нуждающемуся в этом, где отмена лечения у пациента через две недели приводит к устойчивости ответа.

40 В одном варианте осуществления изобретения лечение обеспечивает симптоматическое облегчение дСРК.

В одном варианте осуществления изобретения аннотация фармацевтического продукта предупреждает о нежелательных явлениях, включая, например, инфекции и инвазии, желудочно-кишечные расстройства, расстройства нервной системы и расстройства скелетно-мышечной и соединительной ткани.

45 Другие варианты осуществления изобретения описаны *ниже*.

ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг.1 показан график непрерывного адекватного купирования симптомов СРК во время наблюдения после лечения.

На фиг.2 показан график непрерывного адекватного купирования симптомов вздутия во время наблюдения после лечения.

На фиг.3 показан предполагаемый дизайн исследования для лечения рифаксимином, чтобы показать устойчивость ответа.

5 На фиг.4 показаны графические результаты адекватного купирования симптомов СРК.

На фиг.5 показаны результаты адекватного купирования симптомов вздутия.

На фиг.6 показаны изменения от исходного симптомов вздутия после лечения рифаксимином.

10 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Рифаксимин (USAN, INN; см. The Merck Index, XIII Ed., 8304, CAS No. 80621-81-4), (2S, 16Z, 18E, 20S, 21S, 22R, 23R, 24R, 25S, 26S, 27S, 28E)-5,6,21,23,25 пентагидрокси-27-метокси-2,4,11,16,20,22,24,26-октаметил-2,7-(эпоксипентадека-(1,11,13)-триенимино) бензофуоро(4,5-е)пиридо(1,2-а)бензимидазол-1,15(2H)-дион,25-ацетат) представляет собой полусинтетический антибиотик, полученный из рифамицина О. Рифаксимин представляет собой молекулу, принадлежащую к антибиотикам класса рифамицина, например, пиридо-имидазорифамицин. Рифаксимин обладает антибактериальной активностью широкого спектра, например, в желудочно-кишечном тракте, относительно локализованных желудочно-кишечных бактерий, которые вызывают инфекционную диарею, синдром раздраженного кишечника, избыточный рост бактерий в тонкой кишке, болезнь Крона и/или недостаточность поджелудочной железы.

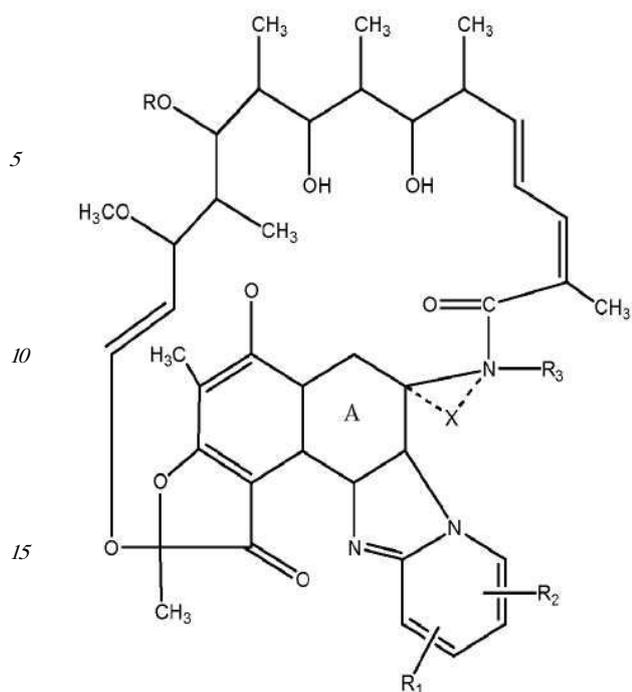
Рифаксимин также описан в итальянском патенте IT 1154655 и EP 0161534. В патенте EP 0161534 описан способ получения рифаксимицина с использованием рифамицина О в качестве исходного материала (The Merck Index, XIII Ed., 8301). В US 7045620 описаны полиморфные формы рифаксимицина, как и USSN 11/658702; USSN 61/031329; USSN 12/119622; USSN 12/119630; USSN 12/119612; USSN 12/119600; USSN 11/873841; публикация WO 2006/094662; и USSN 12/393012. Заявки и патенты, на которые ссылаются в настоящем описании, включены в настоящее описание в виде ссылки полностью для любых целей.

30 Антибиотик класса рифамицина представляет собой, например, соединение, имеющее структуру формулы I:

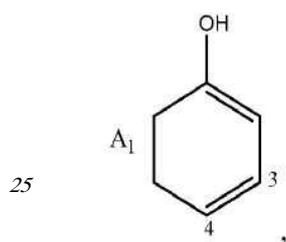
35

40

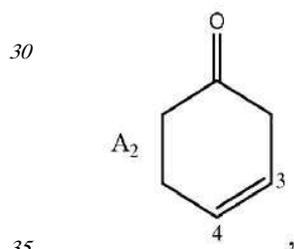
45



20 где A может иметь структуру A₁:



или структуру A₂



где -x- представляет собой ковалентную химическую связь или отсутствует; R представляет собой водород или ацетил;

R₁ и R₂ независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, бензилокси, моно- и ди-(C₁₋₃)алкиламино-(C₁₋₄)алкил, (C₁₋₃)алкокси-, (C₁₋₄)алкил, гидроксиметил, гидрокси-(C₂₋₄)алкил, нитро или R₁ и R₂ вместе с двумя последующими атомами углерода пиридинового ядра образуют бензольный цикл, незамещенный или замещенный одной или двумя метильными или этильными группами; R₃ представляет собой атом водорода или отсутствует; при условии, что, когда A представляет собой A₁, -x- отсутствует и R₃ представляет собой атом водорода; с дополнительным условием, что когда A представляет собой A₂, -x- является ковалентной химической связью и R₃ отсутствует.

Также в настоящем описании описано соединение, как определено выше, где A представляет собой A₁ или A₂, как указано выше, -x- представляет собой ковалентную

химическую связь или отсутствует, R представляет собой водород или ацетил, R₁ и R₂ независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, бензилокси, гидроксид-(C₂₋₄)алкил, ди-(C₁₋₃)алкиламино-(C₁₋₄)алкил, нитро или R₁ и R₂ вместе с двумя последующими атомами углерода пиридинового ядра образуют бензольный цикл и R₃ представляет собой атом водорода или отсутствует; при условии, что, когда A представляет собой A₁, -х- отсутствует и R₃ представляет собой атом водорода; с дополнительным условием, что когда A представляет собой A₂, -х- является ковалентной химической связью и R₃ отсутствует.

Также в настоящем описании описано соединение, как определено выше, где A представляет собой A₁ или A₂, как указано выше, -х- представляет собой ковалентную химическую связь или отсутствует, R представляет собой ацетил, R₁ и R₂ независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, или R₁ и R₂ вместе с двумя последующими атомами углерода пиридинового ядра образуют бензольный цикл и R₃ представляет собой атом водорода или отсутствует; при условии, что когда A представляет собой A₁, -х- отсутствует и R₃ представляет собой атом водорода; с дополнительным условием, что когда A представляет собой A₂, -х- является ковалентной химической связью и R₃ отсутствует.

Также в настоящем описании описано соединение, как определено выше, которое представляет собой 4-дезоксид-4'-метилпиридо[1',2'-1,2]имидазо[5,4-с]рифамидин SV. Также в настоящем описании описано соединение, как определено выше, которое представляет собой 4-дезоксипиридо[1',2':1,2]имидазо[5,4-с]рифамидин SV.

Также в настоящем описании описано соединение, как определено выше, где A представляет собой как указано выше, -х- представляет собой ковалентную химическую связь или отсутствует, R представляет собой водород или ацетил, R₁ и R₂ независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, бензилокси, моно- и ди-(C₁₋₃)алкиламино(C₁₋₄)алкил, (C₁₋₃)алкокси-(C₁₋₄)алкил, гидроксиметил, гидроксид-(C₂₋₄)алкил, нитро или R₁ и R₂ вместе с двумя последующими атомами углерода пиридинового ядра образуют бензольный цикл, незамещенный или замещенный одной или двумя метильными или этильными группами; R₃ представляет собой атом водорода или отсутствует; при условии, что когда A представляет собой A₁, -х- отсутствует и R₃ представляет собой атом водорода; с дополнительным условием, что когда A представляет собой A₂, -х- является ковалентной химической связью и R₃ отсутствует.

Рифаксимин представляет собой соединение, имеющее структуру формулы II:

гигроскопичностью, формой частиц, плотностью, текучестью, совместимостью и/или пиками дифракции рентгеновских лучей. Растворимость каждого полиморфа может варьироваться, следовательно, идентифицируя то, что существование фармацевтических полиморфов является необходимым для обеспечения фармацевтических препаратов с предсказуемым профилем растворимости. Желательно исследовать все твердые формы лекарственного средства, включая все полиморфные формы, и определить стабильность, растворение и свойства текучести каждой полиморфной формы. Полиморфные формы соединения могут быть различены в лаборатории спектроскопией дифракции рентгеновского излучения или другими методами, такими как инфракрасная спектрометрия. Для общего обзора полиморфов и фармацевтических применений полиморфов см G.M. Wall, Pharm. Manuf.3, 33 (1986); J.K. Haleblan and W. McCrone, J.Pharm. Sci., 58, 911 (1969); и J.K.Haleblan, J.Pharm.Sci., 64, 1269 (1975), все из которых включены в настоящее описание в виде ссылки. Как используется в настоящем описании, термин полиморф периодически используется как общий термин в отношении форм рифаксимины и включает в рамках контекста, соль, гидрат, полиморф и аморфную формы рифаксимины, описанные в настоящем описании. Такое применение зависит от контекста и очевидно специалисту в области техники.

«ЖК специфичный антибиотик» и «ЖК антибиотик», как используется в настоящем описании, включает антибиотик, обладающий эффектом при ЖК заболеваниях. Например, антибиотик класса рифамицина (например, рифаксимин), неомицин, метронидазол, тейкопланин, ципрофлоксацин, доксициклин, тетрациклин, аугментин, цефалексин, пенициллин, ампициллин, канамицин, рифамицин, ванкомицин и их комбинации являются применимыми ЖК специфичными антибиотиками. Еще более предпочтительными являются ЖК специфические антибиотики с низкой системной абсорбцией, например, рифаксимин. Низкая системная абсорбция включает, например, менее чем 10% абсорбцию, менее чем 5% абсорбцию, менее чем 1% абсорбцию и менее чем 0,5% абсорбцию. Низкая системная абсорбция также включает, например, от приблизительно 0,01-1% абсорбции, от приблизительно 0,05 до 1% абсорбции, от приблизительно 0,1-1% абсорбции от приблизительно 1-10% абсорбции или от приблизительно 5-20% абсорбции.

«Облегчать», «облегчение», «улучшение» или подобное относятся к, например, определяемому улучшению или определяемому изменению, согласующемуся с улучшением, которое возникает у пациента или у, по меньшей мере, меньшинства пациентов, например, у по меньшей мере 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 100% или в диапазоне между приблизительно любыми двумя из этих значений. Такое улучшение или изменение могут наблюдаться у пациентов, получавших лечение, по сравнению с пациентами, не получавшими рифаксимин, где пациенты, не получавшие лечение, имеют или подвержены развитию того же или сходного заболевания, состояния, симптома или подобного. Облегчение заболевания, состояния, симптома или оцениваемого параметра может быть определено субъективно или объективно, например, самостоятельной оценкой пациента(ов), оценкой врача или путем проведения соответствующего анализа или измерения, включая, например, оценку качества жизни, замедленное прогрессирование заболевания(й) или состояния(й), сниженной тяжести заболевания(й) или состояния(й) или подходящего анализа уровня активности(ей) биомолекул(ы), клетки(ок) или путем определения эпизодов ЗК у пациента. Облегчение может быть временным, длительным или постоянным или оно может быть переменным в важные периоды времени, в течение которых или после введения ЖК специфического антибиотика вводят пациенту или

используют в анализе или других методах, описанных в настоящем описании, или указанных ссылках, например, в течение временных рамок, описанных ниже, или приблизительно 1 часа после введения или использования ЖК специфического антибиотика до приблизительно 7 дней, 2 недель, 28 дней или 1, 3, 6, 9 месяцев или

5 больше после того как пациент(ы) получил такое лечение.

«Модуляция», например, симптома, уровня биологической активности молекулы или подобного относится, например, к тому, что симптом или активность или подобное заметно увеличивается или снижается. Такое увеличение или снижение может наблюдаться у пациентов, получавших лечение, по сравнению с пациентами, не

10 получавшими лечение ЖК-специфичным антибиотиком, где пациенты, не получавшие лечение, имеют или подвержены развитию того же или сходного заболевания, состояния, симптома или подобного. Такие увеличения или снижения могут быть, по меньшей мере, приблизительно 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 400%, 500%, 1000% или более или

15 в рамках любого диапазона между любыми двумя из этих значений. Модуляция может быть определена субъективно или объективно, например, самостоятельной оценкой пациента, оценкой врача или путем проведения соответствующего анализа или измерения, включая, например, оценку качества жизни или подходящие анализы уровня или активности молекул у пациента. Модуляция может быть временной, длительной

20 или постоянной или может быть вариабельной в существенные периоды времени во время или после введения пациенту ЖК-специфического антибиотика или используется в анализе или другом способе, описанном в настоящем описании или указанной ссылке, например, в течение времени, описанного ниже, или приблизительно 1 часа после введения или применения ЖК-специфичного антибиотика до приблизительно 2 недель,

25 28 дней, 3, 6, 9 месяцев или более после того как как пациент(ы) получил ЖК-специфический антибиотик.

Термин «модулировать» также может относиться к увеличению или снижению активности клетки в ответ на воздействие ЖК-специфического антибиотика, например, к ингибированию пролиферации и/или индукции дифференцировки, по меньшей мере,

30 субпопуляции клеток у животного, так что достигается желаемый конечный результат, например, терапевтический результат ЖК-специфического антибиотика, используемого для лечения, может увеличиваться или снижаться в течение курса определенного лечения.

Формулировка «профилактически эффективное количество» соединения относится к количеству соединения по изобретению по формуле I, формуле II или иным образом

35 описанного в настоящем описании, которое является эффективным в профилактике или лечении ЗК при введении пациенту разовой дозы или нескольких доз.

Как используется в настоящем описании «пациент» включает организмы, которые способны страдать от заболевания кишечника или другого заболевания, излечиваемого антибиотиком класса рифамицина (например, рифаксимином), или которые могут иным

40 образом получить преимущество от введения антибиотика класса рифамицина (например, рифаксимины), как описано в настоящем описании, такие как люди и нечеловекообразные животные. Предпочтительные человекообразные животные включают пациентов людей. Термин «нечеловекообразное животное» по изобретению включает всех позвоночных, например, млекопитающих, например, грызунов, например,

45 мышей и немлекопитающих, таких как низшие приматы, например, овцы, собаки, коровы, цыплята, амфибии, рептилии и др. Предрасположенный к заболеваниям кишечника обозначает пациента с риском развития заболевания кишечника или пациента, который находится в ремиссии ЗК, или пациента, у которого может

рецидивировать ЗК, например, пациента, страдающего от иммуносупрессии, пациента, который был подвержен бактериальной инфекции, врачей, медсестер, пациентов, путешествующих в отдаленные области, известные как места обитания бактерий, которые вызывают диарею путешественников, семейный анамнез ЗК, пожилых 5 пациентов, пациентов с повреждением печени, пациента в ремиссии СРК, пациента, у которого были эпизоды ПЭ в прошлом, пациента с мозговой ПЭ, пациента с неконтролируемой диареей, пациента с дСРК и др.

Формулировка «профилактически эффективное количество» соединения относится к количеству соединения по изобретению по формуле I, формуле II или иным образом 10 описанного в настоящем описании, которое является эффективным в профилактике или лечении ЗК при введении пациенту разовой или многократной дозы.

Термин «введение» или «применение» включает пути введения пациенту ЖК-специфического антибиотика для осуществления его предназначенного действия. Примеры путей введения, которые могут быть использованы, включают инъекцию, 15 пероральный, ингаляционный, вагинальный, ректальный и чрескожный. Фармацевтические препараты могут быть представлены в формах, подходящих для каждого пути введения. Например, такие препараты вводят в форме таблеток или капсул, в виде инъекции, ингаляции, лосьона для глаз, глазных капель, мази, суппозитория и др. введения посредством инъекции, инфузии или ингаляции; местного 20 посредством лосьона или мази; и ректального посредством суппозитория. Пероральное введение является предпочтительным. Инъекция может быть болюсной или может быть непрерывной инфузией. В зависимости от пути введения ЖК-специфический антибиотик может быть покрыт оболочкой или распределен в выбранном материале для его защиты от природных условий, которые могут вредным образом влиять на его способность 25 осуществлять предназначенную функцию. ЖК-специфический антибиотик может вводиться отдельно или в сочетании с любым другим средством или средствами, как описано выше, или с фармацевтически приемлемым носителем или обоими. ЖК-специфический антибиотик может вводиться перед введением другого средства, одновременно со средством или после введения средства. Более того, ЖК-специфический 30 антибиотик также может вводиться в проформе, которая преобразуется в его активный метаболит или более активный метаболит *in vivo*.

Введение «в комбинации с» одним или более дополнительными терапевтическими средствами включает одновременное (сопутствующее) и последовательное введение в любом порядке.

35 Как легко очевидно специалисту в области техники, применяемая *in vivo* вводимая дозировка и определенный тип введения будут варьироваться в зависимости от возраста, массы и вида млекопитающего, получающего лечение, определенного используемого соединения и/или специфического применения, для которого используются такие соединения. Определение уровня эффективной дозировки, то есть уровня дозировки, 40 необходимого для достижения желаемого результата, может быть осуществлено специалистом в области техники с использованием обычных фармакологических методов. Обычно клиническое применение продуктов у людей начинают на более низком уровне дозировки с увеличением дозы до достижения желаемого эффекта.

Термин «получение» как в «получении ЖК-специфического антибиотика» 45 предназначен для включения покупки, синтеза или получения ЖК-специфического антибиотика иным образом.

Формулировка «профилактически эффективное количество» соединения относится к количеству ЖК-специфического антибиотика, которое является эффективным при

введении пациенту разовой или нескольких доз в профилактике или лечении ЗК, например, СРК.

Термин «композиция фармацевтического средства» (или агента или лекарственного средства) как используется в настоящем описании, относится к химическому соединению, композиции, агенту или лекарственному средству, способному вызывать желаемый терапевтический эффект при соответствующем введении пациенту. Не обязательно требуется более чем один тип ингредиентов.

Как используется в настоящем описании «устойчивость ответа» включает например адекватное купирование симптомов после отмены лечения, непрерывное адекватное купирование симптомов после отмены лечения или ответ, который больше чем или превосходит ответ на плацебо. Ответ пациента может быть расценен устойчивым, например, если у него есть ответ на антибиотик класса рифамицина после отмены лечения. Длительность ответа может быть, например, 2 дня, 7 дней, две недели, 3 недели, 4 недели, 12 недель, от приблизительно 1 недели до приблизительно 24 недель или дольше. Ответ может быть измерен, например, с использованием одного или более методов, подчеркнутых ниже, включая, например, субъективную оценку пациентом его симптомов или оценку симптомов пациента специалистом здравоохранения или лицом, осуществляющим уход.

Как используется в настоящем описании «выбирая пациента, который отвечает», «выбор пациента, который отвечает» или подобное включает, например, определение, что пациент отвечает на лечение на основании уменьшения симптомов ЗК и/или следование инструкциям в аннотации для введения продукта (например, антибиотик класса рифамицина) в течение определенного периода времени или подобного. Определение или выбор может быть основан на инструкциях аннотации (например, упаковка или листок-вкладыш) или на субъективной оценке пациента своих симптомов или оценке симптомов пациента специалистом здравоохранения или лицом, осуществляющим уход.

Способы лечения

В настоящем описании представлены способы лечения, профилактики или облегчения расстройств, связанных с кишечником, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества антибиотика класса рифамицина (например, рифаксимины). Расстройства, связанные с кишечником (например, заболевания кишечника), включают одно или более из синдрома раздраженного кишечника (СРК), синдрома раздраженного кишечника, ассоциированного с неконтролируемой диареей (дСРК), болезни Крона, диареи путешественников, язвенного колита, энтерита, избыточного роста бактерий в тонкой кишке, хронического панкреатита, недостаточности поджелудочной железы, колита, дивертикулеза, печеночной энцефалопатии и/или воспаления резервуара.

В таблице 1 ниже продемонстрировано, что мужчины дифференциально отвечают на лечение рифаксимином. В таблице 2 продемонстрировано, что ответ на лечение коррелирует с длительностью заболевания.

Таблица 1		
	Порог	Эффект лечения (СРК Sx, вздутие)
Пол	М по отношению к	21%*, 13,6%
	Ж	3,5%, 3,9%
Возраст	<65 по отношению к	6,9%, 6,8%
	≥65	19,1%, 3,2%
Тип дСРК	Только дСРК по отношению к	6,3%, 4,5%
	аСРК	31,4%*, 31,4%

* значение $p < 0,05$

Таблица 2		
	Порог	Эффект лечения (СРК Sx, вздутие)
5 Диабет в анамнезе	ДА по отношению к	-12,7%, -5,6%
	НЕТ	9,5%, 7,4%
Длительность заболевания:	≤10 лет	1,8%, 2,8%
	10-20 лет	20,1%, 11,7%
	>20 лет	46,6%*, 35,1%
* значение $p < 0,05$		

10 Неожиданно было показано, что антибиотик класса рифамицина (например, рифаксимин) является особенно эффективным у мужчин и у пациентов с длительной продолжительностью заболевания.

Устойчивость ответа

15 Варианты осуществления изобретения относятся к открытию, что схемы лечения, описанные в настоящем описании для рифаксими́на, приводят к устойчивости ответа и облегчению симптомов ЗК у пациента, нуждающегося в этом. Одним вариантом осуществления изобретения является способ лечения заболеваний кишечника (ЗК) с устойчивостью ответа на антибиотик, путем введения терапевтически эффективного количества антибиотика класса рифамицина пациенту, нуждающемуся в том, выбора 20 пациентов, которые отвечают на лечение после лечения в течение от приблизительно 1 до приблизительно 24 недель и отмены лечения у отвечающего пациента, где после отмены лечения существует устойчивость ответа. Выбор может осуществляться специалистом здравоохранения, самостоятельным выбором или выбором способного определить или распознать симптомы или диагностировать ответ на антибиотик. 25 Отмена лечения включает, например, прекращение введения, прекращение рекомендованного введения антибиотика и/или совет отвечающему пациенту прекратить принимать антибиотик.

В одном варианте осуществления изобретения рекомендацию (например, выбор) 30 делают на основании аннотации фармацевтического продукта, которая указывает, что продукт необходимо вводить в течение 14 дней (например, две недели). Например, пациенту, нуждающемуся в лечении, вводят рифаксимин 550 мг три раза в сутки в течение двух недель и инструктируют посредством аннотации. В одном варианте осуществления изобретения рекомендацию (например, выбор) осуществляют на основании аннотации фармацевтического продукта, которая показывает, что продукт 35 необходимо вводить в течение двух недель. Например, пациенту, нуждающемуся в лечении, вводят рифаксимин 550 мг два раза в сутки в течение двух недель как указано в аннотации. В одном варианте осуществления изобретения выбор осуществляют, следуя инструкциям по дозированию в листке-вкладыше фармацевтического продукта.

40 Также в настоящем описании описаны способы поддержания ремиссии заболевания кишечника у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества рифаксими́на в течение по меньшей мере 25 недель пациенту, нуждающемуся в этом.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения пациента 45 (например, млекопитающего, человека, лошади, собаки, кошки) рифаксимином, который в нем нуждается. Определение пациента, нуждающегося в таком лечении, может осуществляться на основании мнения пациента или специалиста здравоохранения и может быть субъективным (например, мнение) или объективным (например, измеряемым посредством теста или диагностического метода). Рифаксимин может быть использован в различных схемах лечения. Такие схемы могут варьироваться в зависимости от пациента и типа лечения.

Рифаксимин можно вводить, например, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки или чаще, как необходимо в течение дня. Рифаксимин можно вводить в дозах, например от приблизительно 25 мг два раза в сутки до приблизительно 3000 мг три раза в сутки. Другим примером является введение рифаксими́на от приблизительно 4,0 г/сутки до приблизительно 7,25 г/сутки. Рифаксимин можно вводить, например, в форме таблеток, форме порошка, жидкости или в капсулах.

Пациенты, нуждающиеся в этом, включают пациентов, имеющих или являющихся предрасположенными к ЗК, находящихся в ремиссии ЗК, мужчин и/или пожилых пациентов с длительным течением заболевания, как дополнительно описано ниже.

Как используется в настоящем описании, терапевтически эффективное количество обозначает количество, эффективное при введении человеку или нечеловекообразному пациенту для обеспечения терапевтической пользы, такой как облегчение симптомов, например, количество, эффективное для уменьшения симптомов ЗК или поддержания ремиссии ЗК.

В определенных вариантах осуществления изобретения рифаксимин вводят пациенту от приблизительно 1 недели до приблизительно 6 недель по длительности, от приблизительно 8 недель до приблизительно 12 недель по длительности или от приблизительно 1 дня до приблизительно 7 дней. Рифаксимин можно вводить от приблизительно 1 дня до приблизительно 1 года или от 1 недели до приблизительно 24 недель. Рифаксимин можно вводить, например, в течение всей оставшейся жизни пациента. Рифаксимин можно вводить периодически или непрерывно в течение курса лечения. Продолжительность лечения может варьироваться в зависимости от типа и продолжительности заболевания, и соответствующая продолжительность лечения может быть легко определена специалистом в области техники, имеющим приоритет настоящего описания.

Для любого из вариантов осуществления изобретения рифаксимин можно вводить пациенту, например, один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки (или чаще, если необходимо для определенного пациента). В некоторых способах настоящее изобретение включает введение пациенту рифаксими́на один раз в сутки, так как оно может, например, минимизировать нежелательные явления и увеличить приверженность пациента к лечению. Также предпочтительным является введение рифаксими́на два и три раза в сутки.

Дозировки в соответствии с определенными предпочтительными вариантами осуществления изобретения варьируются от приблизительно 50 до приблизительно 6000 мг рифаксими́на, вводимые ежедневно. Например, дозу 550 мг можно вводить пациенту два раза в сутки. Другие соответствующие дозировки способов по настоящему изобретению могут быть определены специалистами здравоохранения или пациентом. Количество рифаксими́на, вводимое ежедневно, может быть увеличено или снижено на основании массы, возраста, состояния здоровья, пола или медицинского состояния пациента. Специалист в области техники может определить соответствующую дозу для пациента на основании настоящего описания.

В соответствии с определенными вариантами осуществления изобретения рифаксимин можно вводить в комбинации с другими соединениями, включая, например, химиотерапевтические средства, противовоспалительные средства, жаропонижающие средства, радиосенсибилизирующие средства, противолучевые средства, урологические средства, противорвотные средства и/или средства против диареи, например, цисплатин, карбоплатин, доцетаксел, паклитаксел, фторурацил, капецитабин, гемцитабин, иринотекан, топотекан, этопозид, митомицин, gefitinib, винкристин, винбластин,

доксорибуцин, циклофосфамид, целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, ибупрофен, напроксен, кетопрофен, дексаметазон, преднизон, преднизолон, гидрокортизон, ацетаминофен, мизонидазол, амифостин, тамсулозин, феназопиридин, ондансетрон, гранисетрон, алосетрон, палонсетрон, прометазин, прохлорперазин, триметобензамид, апрепитант, дифеноксилат с атропином и/или лоперамид.

Способы выбора риска

Способы, описанные в настоящем описании, также могут дополнительно включать определение генетического профиля в отношении генетического риска ЗК и выбор лечения пациента с риском. Например, пациент с риском может быть определен как имеющий риск заболевания кишечника с помощью генетического скрининга, семейного анамнеза, образа жизни, планов по путешествиям и подобного. Генетический скрининг может, например, проводиться в отношении генов и профилей экспрессии или эпигенетических модификаторов, показанных как влияющие на или предсказывающие заболевание кишечника или предрасположенность к заболеваниям кишечника. Мутации, которые могут быть скринированы, включают мутации или полиморфизмы в, например, Nod2, CFTR или CARD15. Nod2, ген, вовлеченный в начальный ответ иммунной системы на бактериальную инфекцию, существенно увеличивает риск болезни Крона. Белок CFTR располагается на поверхности клеток, выстилающих пищеварительную систему, легкие и потовые железы. В нормальных клетках он действует как ионный канал, который переносит хлорид внутрь и наружу клетки. Он также контролирует регуляцию других транспортных путей, регулирующих прохождение жидкости и бикарбоната через мембраны клетки. Вариации последовательности ДНК (или мутации) отдельно не объясняют вариантов CFTR-связанных желудочно-кишечных заболеваний, скорее эпигенетические модификаторы или изменения, которые оставляют последовательность гена ДНК интактной, влияют на экспрессию CFTR.

Например, пациент может быть типирован в отношении rs6822844 и/или rs2305767, указывая риск глютеновой болезни. В одном исследовании обследовали 778 пациентов с глютеновой болезнью и 1422 здоровых контрольных пациентов. Авторы обнаружили, что каждый T в rs6822844 снижал риск глютеновой болезни у пациента в приблизительно 1,6 раз. См. Zhernakova A. et al. (2007) "Novel association in chromosome 4q27 region with rheumatoid arthritis and confirmation of type 1 diabetes point to a general risk locus for autoimmune diseases" Am J Hum Genet 81(6):1284-8; и van Heel DA et al. (2007) "A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21" Nat Genet 39(7):827-9. В другом исследовании изучали 463 пациента с глютеновой болезнью и 686 здоровых контрольных пациентов. Авторы обнаружили, что люди с C в обеих копиях имели в 2,3 раза меньше риск глютеновой болезни, чем таковые с генотипом TT. См. Hunt KA et al. (2006) "Lack of association of MYO9B genetic variants with celiac disease in British cohort". Gut 55(7): 969-72; Nunes C et al. (2006) "No evidence of association of the MYO9B polymorphisms with celiac disease in the Spanish population". Tissue Antigens 68(6): 489-92; Cirillo G. et al. (2007) "Do MYO9B genetic variants predispose to celiac disease? An association study in a cohort of South Italian children". Dig Liver Dis 39(3): 228-31; Cirillo G et al. (2007) "Do MYO9B genetic variants predispose to celiac disease? An association study in a cohort of South Italian children". Dig Liver Dis 39(3):228-31; Cirillo G et al. (2007) "Do MYO9B genetic variants predispose to celiac disease? An association study in a cohort of South Italian children". Dig Liver Dis 39(3):228-31.

Например, пациент может быть типирован в отношении участка 8q24; маркер: rs6983267 для определения риска рака толстой кишки. Такой SNP возникает в гипотетическом гене, называемом LOC727677. Предполагают, что вариант с большим

риском такого SNP ассоциирован не только с повышенным риском колоректального рака, но также в образовании предраковых аденоматозных полипов. Вариант с большим риском этого SNP также был связан с раком предстательной железы в некоторых исследованиях, хотя больше исследований необходимо для подтверждения такой ассоциации. См. Haiman et al. (2007) “A common genetic risk factor colorectal and prostate cancer.” *Nat Genet* 39(8):954-6; и Tomlinson et al., (2007) “A genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility variant for colorectal cancer at 8q24.21.” *Nat Genet* 39(8):984-988; и Zanke et al. (2007) “Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on chromosome 8q24.” *Nat Genet* 39(8):989-994.

Например, пациент может быть типирован в отношении NOD2(1) SNP: rs2066844; NOD2(2) SNP: rs2066845; NOD2(3) SNP: rs2066847; IL23R(1) SNP: rs11209026; NKX2-3 SNP: rs11190140; 5p13 участок SNP: rs17234657; PTPN2 SNP: rs 1893217; MSTI SNP: rs3197999; IRGM SNP: rs7714584; IL23R(2) SNP:rs11805303; и/или 10q21 участок SNP: rs10761659 для определения риска болезни Крона. См. Hugot et al. (2001) “Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease.” *Nature* 411(6837):599-603; Ogura et al. (2001) “A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease.” *Nature* 411(6837):603-6; Rioux et al. (2007) “Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis.” *Nat Genet* 39(5):596-604; Libioulle et al. (2007) “Novel Crohn's disease locus identified by genome-wide association maps to a gene desert on 5p13.1 and modulates expression of PTGER4.” *PLoS Genet* 3(4):e58; Hampe et al. (2007) “A genome-wide association scan of non-synonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1.” *Nat Genet* 39(2):207-11; Duerr et al. (2006) “A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene.” *Science* 314(5804):1461-1463; van Limbergen et al. (2007) “IL23R Arg381Gln is associated with childhood onset inflammatory bowel disease in Scotland.” *Gut* 56(8): 1173-4; Wellcome Trust Case Control Consortium (2007) “Genome-wide association study of 14000 cases of seven common diseases and 3000 shared controls.” *Nature* 447(7145):661-78; Parkes et al. (2007) “Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility.” *Nat Genet* 39(7):830-2; Sheibanie et al. (2007) “The proinflammatory effect of prostaglandin E2 in experimental inflammatory bowel disease is mediated through the IL-23→IL-17 axis.” *J Immunol* 178(12):8138-47; Simoncic et al. (2007) “the T cell protein tyrosine phosphatase is a negative regulator of janus family kinases 1 and 3.” *Curr Biol* 12(6): 446-53; You-Ten et al. (1997) “Impaired bone marrow microenvironment and immune function in T cell protein tyrosine phosphatase-deficient mice.” *J Exp Med* 22(16):5662-8; Barrett et al. (2008) “Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease.” *Nat Genet* 40(8):955-62; Goyette et al. (2008) “Gene-centric association mapping of chromosome 3p implicates MST1 in IBD pathogenesis.” *Mucosal Immunology* 1:131-138; Barrett et al. (2008) “Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease.” *Nat Genet* 40(8):955-62; McCarroll et al. (2008) “Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease.” *Nat Genet* 40(9):1107-1112; и Singh et al. (2006) “Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria.” *Science* 313(5792):1438-41.

Фармацевтические препараты

Изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, включающие эффективное количество антибиотика класса рифамицина ((например, рифаксимины или полиморфа рифаксимины), описанного в настоящем описании, и фармацевтически приемлемый носитель. В следующем варианте осуществления изобретения эффективное количество является эффективным для лечения бактериальной инфекции, например,

избыточного роста бактерий в тонкой кишке, болезни Крона, печеночной энцефалопатии, колита, ассоциированного с антибиотиками и/или дивертикулеза.

Для примеров применения рифаксими́на и его композиций для лечения диареи путешественников, см. Infante RM, Ericsson CD, Zhi-Dong J, Ke S, Steffen R, Riopel L, Sack DA, DuPont, HL. Enteroaggregative Escherichia coli Diarrhea in Travelers: response to rifaximin therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004; 2:135-138; и Steffen R, M.D., Sack DA, M.D., Riopel L, Ph.D., Zhi-Dong J, Ph.D., Sturchler M, M.D., Ericsson CD, M.D., Lowe B, M.Phil., Waiyaki P, Ph.D., White M, Ph.D., DuPont HL, M.D. Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents. *The American Journal of Gastroenterology*. May 2003, Volume 98, Number 5, все из которых включены в настоящее описание в виде ссылки полностью.

Один вариант фармацевтических композиций включает рифаксимин или любую его полиморфную форму и фармацевтически приемлемый носитель. Так что композиции могут содержать только один полиморф или могут содержать смесь более чем одного полиморфа. Полиморф в таком контексте относится к любой физической форме, гидрату, кислоте, соли или подобному рифаксими́на. Смеси могут быть выбраны, например, на основании желаемых количеств системной абсорбции, профиля растворимости, желаемого расположения в пищеварительном тракте для лечения и подобного. Фармацевтическая композиция дополнительно включает вспомогательные вещества, например, одно или более из разбавителя, вяжущего средства, смазывающего средства, дезинтегранта, красителя, ароматизатора или подсластителя. Композиции могут быть рецептированы для выбранных покрытых или непокрытых оболочкой таблеток, твердых и мягких желатиновых капсул, пилюль, покрытых сахаром, пастилок, вафельных листов, гранул и порошков в герметичных пакетах. Например, композиции могут быть рецептированы для местного применения, например, мази, помады, кремы, гели и лосьоны.

В одном варианте осуществления изобретения антибиотик класса рифамицина (например, рифаксимин) вводят пациенту с использованием фармацевтически приемлемой композиции, например, фармацевтически приемлемой композиции, которая обеспечивает непрерывное введение антибиотика класса рифамицина (например, рифаксими́на) пациенту в течение, по меньшей мере, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель после введения пациенту фармацевтически приемлемой композиции.

В определенных вариантах осуществления изобретения такие фармацевтические композиции являются подходящими для местного или перорального введения пациенту. В других вариантах осуществления изобретения, как описано подробнее ниже, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть специально рецептированы для введения в твердой или жидкой форме, включая таковые, приспособленные для следующего: (1) пероральное введение, например, дозы лекарства (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, болусы, порошки, гранулы, пасты; (2) парентеральное введение, например, посредством подкожной, внутримышечной или внутривенной инъекции, как, например, стерильный раствор или суспензия; (3) местное введение, например, в виде крема, мази или спрея, наносимого на кожу; (4) интравагинально или интаректально, например, в виде пессария, крема или пены; и (5) аэрозоля, например, в виде водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих соединение.

Фраза «фармацевтически приемлемый» относится к таким антибиотикам класса рифамицина (например, рифаксими́ну), описанным в настоящем описании, композициям, содержащим такие соединения, и/или лекарственных формам, которые находятся в

рамках озвученного медицинского мнения, подходящие для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или других проблем или осложнений, соответственно с разумным соотношением польза/риск.

5 Фраза «фармацевтически приемлемый носитель» включает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, вовлеченные в перенос или транспортировку химического средства по изобретению из одного органа или части организма в другой орган или
10 часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и не вредным для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4)
15 порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воска для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11)
20 полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные средств, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновая кислота; (16) апирогенная вода; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатный буферный раствор; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества,
25 используемые в фармацевтических композициях.

Увлажняющие средства, эмульгаторы и смазывающие средства, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, разделительные средства, средства для покрытия оболочкой, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты, также могут присутствовать в композициях.

30 Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и подобные; (2) жирорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат,
35 альфа-токоферол и подобные; и (3) агенты, образующие хелаты металлов, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, виннокаменная кислота, фосфорная кислота и подобные.

Композиции, содержащие антибиотик класса рифамицина (например, рифаксимин), включают таковые, подходящие для перорального, назального, местного (включая
40 буккальное и сублингвальное), ректального, вагинального, аэрозольного и/или парентерального введения. Композиции могут удобно быть представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области техники фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое может быть смешано с материалом носителем для получения лекарственной формы,
45 содержащей разовую дозу, варьируется в зависимости от организма хозяина, получающего лечение, определенного типа введения. Количество активного ингредиента, которое может быть смешано с материалом носителем для получения лекарственной формы, содержащей разовую дозу, обычно составляет такое количество

соединения, которое дает терапевтический эффект. Обычно из ста процентов, такое количество варьируется от приблизительно 1% до приблизительно 99% активного ингредиента, предпочтительно от приблизительно 5% до приблизительно 70%, наиболее предпочтительно от приблизительно 10% до приблизительно 30%.

5 Жидкие лекарственные формы для перорального или ректального введения антибиотика класса рифамицина (например, рифаксимины) включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В добавление к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в области техники, такие как, например, 10 вода или другие растворители, солюбилизующие компоненты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, ростковое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры 15 жирных кислот и сорбита и их смеси.

В добавление к инертным разбавителям пероральные композиции могут включать адьюванты, такие как увлажняющие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, в добавление к активному антибиотику класса рифамицина (например, рифаксимины) могут содержать суспендирующие средства как, например, 20 этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбита, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Фармацевтические композиции по изобретению для ректального или вагинального 25 введения могут быть представлены в виде суппозиториев, которые могут быть получены путем смешивания одного или более антибиотиков класса рифамицина (например, рифаксимины) с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиториев или салицилат, и которые являются твердыми при комнатной 30 температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, будут таять в прямой кишке или полости влагалища, и высвободить активное вещество. Композиции, которые подходят для вагинального введения, могут включать pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или композиции спреев, содержащие такие носители, которые известны как соответствующие в области техники.

35 Лекарственные формы для местного или чрескожного введения антибиотика класса рифамицина (например, рифаксимины) могут включать порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активный антибиотик класса рифамицина (например, рифаксимин) может быть смешан в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или 40 пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, в добавление к антибиотику класса рифамицина (например, рифаксимины) вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воска, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и 45 оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать в добавление к антибиотику класса рифамицина (например, рифаксимины) вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида

или смеси таких веществ. Спреи могут дополнительно содержать традиционные пропелленты, такие как хлорфторгидроуглероды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

5 Антибиотик класса рифамицина (например, рифаксимин) может быть альтернативно введен посредством аэрозоля. Это осуществляют, например, путем получения водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих соединение. Может быть использована неводная (например, фтористоводородный пропеллент) суспензия. Звуковые небулайзеры являются предпочтительными, так как они минимизируют воздействие на средство силы сдвига, что может приводить к разрушению соединения.

10 Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях, могут включать воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и подобные) и подходящие их смеси, растительные масла, такие как оливковое масло и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Соответствующая текучесть может поддерживаться, например, путем использования материалов оболочки, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и посредством использования поверхностно-активных веществ.

20 Такие композиции могут также содержать добавки, такие как консерванты, увлажняющие средства, эмульгирующие средства и диспергирующие средства. Профилактика действия микроорганизмов может быть обеспечена путем включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и подобного. Также в композиции может быть желательно включать изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и подобное. Кроме того, длительная абсорбция инъекционной фармацевтической формы может быть обеспечена путем включения средств, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

30 В некоторых случаях для удлинения эффекта лекарственного средства желательно изменять абсорбцию лекарственного средства. Это может быть осуществлено путем использования жидкой суспензии кристаллина, соли или аморфного материала, имеющего плохую растворимость в воде. Скорость абсорбции лекарственного средства также может зависеть от такой скорости растворения, которая, в свою очередь может зависеть от размеров кристалла и кристаллической формы. Альтернативно, замедленная абсорбция лекарственной формы осуществляется путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

35 Когда антибиотик класса рифамицина (например, рифаксимин) вводят людям и животным как фармацевтические препараты, они могут быть даны как таковые или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

40 Вне зависимости от выбранного пути введения антибиотик класса рифамицина (например, рифаксимин) может быть использован в подходящей гидратированной форме и/или фармацевтические композиции по настоящему изобретению рецептируют в фармацевтически приемлемых лекарственных формах обычными способами, известными специалисту в области техники.

Точный уровень дозировок и время курсового введения активных ингредиентов в фармацевтических композициях по изобретению могут варьироваться так, чтобы получить количество активного ингредиента, которое является эффективным для

достижения желаемого терапевтического ответа для определенного пациента, композиции и типа введения, не будучи токсичными для пациента. Примерный диапазон доз составляет от 25 до 3000 мг в сутки.

В комбинированной терапии и соединения по настоящему изобретению и другие лекарственные средства(о) вводят млекопитающим (например, людям, мужчинам или женщинам) обычными способами. Средства можно вводить в единственной лекарственной форме или в отдельных лекарственных формах. Эффективные количества других терапевтических средств хорошо известны специалисту в области техники. Однако в рамках знаний специалиста в области техники определить оптимальный диапазон эффективного количества другого терапевтического средства. В одном варианте осуществления изобретения, в котором животному вводят другое терапевтическое средство, эффективное количество соединения по настоящему изобретению является меньшим, чем его эффективное количество в случае, когда не вводят другого терапевтического средства. В другом варианте осуществления изобретения эффективное количество обычного средства составляет меньше чем его эффективное количество в случае, когда соединение по настоящему изобретению не вводят. Таким образом, нежелательные побочные эффекты, ассоциированные с высокими дозировками любого средства, могут быть минимизированы. Другие потенциальные преимущества (включая без ограничения улучшенные схемы введения и/или сниженную стоимость лекарственных средств) очевидны специалисту в области техники.

В различных вариантах осуществления изобретения препараты (например, профилактические или терапевтические средства) вводят с интервалом менее чем 5 минут, с интервалом менее чем 30 минут, с интервалом 1 час, с интервалом приблизительно 1 часа, с интервалом приблизительно 1 часа - приблизительно 2 часов, с интервалом приблизительно 2 часов - приблизительно 3 часов, с интервалом приблизительно 3 часов - приблизительно 4 часов, с интервалом приблизительно 4 часов - приблизительно 5 часов, с интервалом приблизительно 5 часов - приблизительно 6 часов, с интервалом приблизительно 6 часов - приблизительно 7 часов, с интервалом приблизительно 7 часов - приблизительно 8 часов, с интервалом приблизительно 8 часов - приблизительно 9 часов, с интервалом приблизительно 9 часов - приблизительно 10 часов, с интервалом приблизительно 10 часов - приблизительно 11 часов, с интервалом приблизительно 11 часов - приблизительно 12 часов, с интервалом приблизительно 12 часов - приблизительно 18 часов, с интервалом от 18 часов до 24 часов, с интервалом 24 часа - 36 часов, с интервалом 36 часов - 48 часов, с интервалом 48 часов - 52 часа, с интервалом 52 часа - 60 часов, с интервалом 60 часов - 72 часа, с интервалом 72 часа - 84 часа, с интервалом 84 часа - 96 часов или с интервалом 96 часов - 120 часов. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения два или более препаратов вводят в рамках одного и того же визита пациента.

В определенных вариантах осуществления изобретения один или более из антибиотиков класса рифамицина (например, рифаксимин) и одно или более других средств (например, профилактические или терапевтические средства) вводят циклически. Циклическое лечение включает введение первого препарата (например, первого профилактического или терапевтического средства) в течение периода времени с последующим введением второго препарата (например, второго профилактического или терапевтического средства) в течение периода времени, необязательно с последующим введением третьего препарата (например, профилактического или терапевтического средства) в течение периода времени и так далее и повтор такого

последовательного введения, т.е. цикла с целью снижения развития резистентности к одному препарату, во избежание или для снижения побочных эффектов одного из препаратов и/или для улучшения эффективности лечения.

В определенных вариантах осуществления изобретения введение указанных соединений может быть повторено и введения могут быть разделены на, по меньшей мере, приблизительно 1 день, 2 дня, 3 дня, 5 дней, 10 дней, 15 дней, 30 дней, 45 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 12 недель, 2 месяца, 75 дней, 3 месяца или по меньшей мере 6 месяцев. В других вариантах осуществления изобретения введение того же препарата (например, профилактического или терапевтического средства), иного чем антибиотик класса рифамицина (например, рифаксимин), может быть повторено и введение может быть разделено на, по меньшей мере, 1 день, 2 дня, 3 дня, 5 дней, 10 дней, 15 дней, 30 дней, 45 дней, 2 месяца, 75 дней, 3 месяца или по меньшей мере 6 месяцев. В одном варианте осуществления изобретения в аннотации антибиотика класса рифамицина может быть указано, например, не повторять чаще, чем каждые 6 недель. В другом варианте осуществления изобретения в аннотации антибиотика класса рифамицина может быть указано, например, не повторять чаще, чем каждые 3 недели. В другом варианте осуществления изобретения в аннотации антибиотика класса рифамицина может быть указано, например, не повторять чаще, чем каждые 3-12 недель. В диапазоны, данные в настоящем описании для дозировок или введения, включено любое значение в рамках диапазона.

В определенных вариантах осуществления изобретения повторное лечение является эффективным в комбинации со способами, описанными в настоящем описании. См., например, *Rifaximin versus other antibiotics in the primary treatment and retreatment of bacterial overgrowth in IBS*, Janet Yang, Hyo-Rang Lee, Kinberly Low, Soumya Chatterjee и Mark Pimentel, *Dig Dis Sci* (2008) 53:169-174. Например, способы, как описано в настоящем описании, могут дополнительно включать определение купирования симптомов у пациента и проведение второго курса лечения рифаксимином, если симптомы остаются неразрешенными. Способы также могут дополнительно включать, например, определение пола пациента и введение терапевтически эффективного количества пациенту мужчине.

Определенные показания могут требовать более длительного времени лечения. Например, лечение диареи путешественников может продолжаться только от приблизительно 12 часов до приблизительно 72 часов, тогда как лечение болезни Крона может составлять от приблизительно 1 дня до приблизительно 3 месяцев и лечение печеночной энцефалопатии может продолжаться от 1 дня до 12 месяцев. Например, ПЭ может требовать хронического лечения в течение всей оставшейся жизни пациента. Пациенты с болезнью Крона также могут требовать хронического лечения.

Наборы

Также в настоящем описании обеспечивают наборы, например, наборы для лечения заболевания кишечника у пациента, лечения заболеваний кишечника (ЗК) с устойчивостью ответа на антибиотики; способы лечения заболеваний кишечника (ЗК) у мужчин; способы лечения вздутия из-за ЗК у мужчин; способы лечения ЗК у пожилых пациентов; способы лечения ЗК у пожилых пациентов с длительным течением заболевания; и/или способы предсказания ответа на лечение ЗК рифаксимином. Набор может содержать, например, полиморф или аморфную форму рифаксимиона и инструкции для применения. Инструкции для применения могут содержать информацию по назначению, информацию о дозировках, информацию о хранении и подобное.

В одном варианте осуществления изобретения в аннотации описаны нежелательные

явления, включающие одно или более из инфекций и инвазий, желудочно-кишечных расстройств, заболеваний нервной системы и заболеваний скелетно-мышечной и соединительной ткани.

5 В одном варианте осуществления изобретения в аннотации описана продолжительность лечения антибиотиком класса рифамицина, где пациента выбирают как отвечающего на лечение, если специалист в области здравоохранения назначает антибиотик класса рифамицина в соответствии с инструкциями в аннотации.

10 В одном варианте осуществления изобретения в аннотации описана продолжительность лечения антибиотиком класса рифамицина, на основании чего пациенту отменяют лечение, если специалист в области здравоохранения назначает антибиотик класса рифамицина в соответствии с инструкциями в аннотации.

15 Инструкции в аннотации включают, например, инструкции принимать антибиотик класса рифамицина в течение 14 дней для лечения дСРК. Инструкции также могут предписывать принимать по 1650 мг/сутки рифаксимины в течение 14 дней для неотложного лечения синдрома раздраженной кишки, ассоциированного с

20 симптоматической диареей (дСРК). Также обеспечивают упакованные композиции, и они могут включать терапевтически эффективное количество одного или более из одного или более аморфной формы, формы α , формы β , формы γ , формы δ , формы ϵ , формы ζ или формы η полиморфа рифаксимины рифаксимины и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, где композицию рецептируют для лечения пациента, страдающего от или подверженного

заболеваниям кишечника и упаковывают с инструкциями для лечения пациента, страдающего от или предрасположенного к заболеваниям кишечника.

ПРИМЕРЫ

25 Необходимо принимать во внимание, что изобретение не должно расцениваться как ограниченное примерами, которые описаны далее; скорее, изобретение должно быть расценено как включающее любую и все заявки, представленные в настоящем описании, и все эквивалентные варианты в рамках умений обычного специалиста в области техники.

ПРИМЕР 1

30 Настоящий пример относится к исследованию рифаксимины у пациентов с дСРК. Пациенты получали ежедневно одну из двух доз в сутки плацебо, рифаксимины 275 мг, 550 мг или 1100 мг в течение 14 дней. Пятая группа пациентов получала рифаксимины 550 мг два раза в сутки в течение периода 28 дней. Оценивали два показателя

35 эффективности. Пациентов спрашивали о купировании общих симптомов СРК и вздутия. Оценивали адекватное купирование симптомов, связанных с СРК (SGA), и вздутия, связанного с СРК (IBS-B), и доза 550 мг два раза в сутки в течение 2 недель продемонстрировала статистически значимое купирование. Анализ определяли благоприятный исход как ответ «да» на вопросы, касающиеся адекватного купирования.

40 Анализ предикторов ответа показали, что ответ был сходным в нескольких подгруппах, однако, имели место различия. Анализ предикторов ответа продемонстрировали, что возраст (более старшие пациенты и таковые с более длительным лечением СРК); пол (мужчины) и исходная тяжесть (легкие - умеренные симптомы) были предикторами ответа. Все субпопуляции в исследовании отвечали на

45 лечение. Исходную тяжесть определяли с использованием 7-бальной шкалы Ликерта во время скрининга в отношении боли/дискомфорта в животе и вздутия и количества, типа (нормальные, твердые, слабые) и неотложных позывов на опорожнение кишечника.

Продолжительность эффекта оценивали в периоде наблюдения. Пациентов, которые

отвечали в 4-недельном периоде лечения, наблюдали в течение дополнительных 3 месяцев. Пациенты в группе плацебо имели большую скорость уменьшения ответа, чем в группе, получавшей 550 мг два раза в сутки 2 недели, демонстрируя, что пациенты, получавшие рифаксимин, имели лучшие шансы поддержания купирования симптомов, чем пациенты, получавшие плацебо.

Процент пациентов с адекватным купированием симптомов СРК и вздутия

Эффекты лечения на процент пациентов, которые сообщали об адекватном купировании симптомов СРК и вздутия в течение, по меньшей мере, двух из конечных трех недель в течение фазы лечения (недели 1-4) показаны в таблицах 3-5 и фиг.4-6 ниже.

В течение фазы лечения 52,4% пациентов на RFX 550 мг два раза в сутки соответствовали критериям отвечающих по симптомам СРК по сравнению с 44,2% пациентов на плацебо (отношение шансов 1,6 и значение $p=0,0314$). Подобным образом 46,1% пациентов в группе 550 мг два раза в сутки соответствовали критерию отвечающих по симптомам вздутия по сравнению с 39,6% в группе плацебо (отношение шансов 1,6 и значение $p=0,0402$).

Таблица 3

Процент пациентов с адекватным купированием симптомов СРК и вздутия - популяция ITT

Показатель	Плацебо [N=197]	RFX 550 мг два раза в сутки [N=191]	Оценка отношения шансов (95% ДИ)	Значение p
Симптомы СРК	44,2%	52,4%	1,60 (1,04; 2,45)	0,0314
Симптом вздутия	39,6%	46,1%	1,58 (1,02; 2,45)	0,0402

Таблица 4

Процент пациентов с количеством недель адекватного купирования СРК - популяция ITT

	Плацебо [N=197]	RFX 550 мг два раза в сутки [N=191]	Оценка отношения шансов	Значение p
Количество недель - симптомы СРК			1,54 (1,07; 2,24)	0,0216
0	45%	33%		
1	7%	11%		
2	15%	15%		
3	16%	23%		
4	15%	16%		

Таблица 5

Процент пациентов с количеством недель адекватного купирования симптомов вздутия - популяция ITT

	Плацебо [N=197]	RFX 550 мг два раза в сутки [N=191]	Оценка отношения шансов	Значение p
Количество недель - симптом вздутия			1,57 (1,08; 2,29)	0,0182
0	47%	35%		
1	10%	14%		
2	12%	15%		
3	15%	20%		
4	13%	14%		

Шкала ежедневных симптомов

Пациенты записывали следующую информацию по симптомам дСРК ежедневно на всем протяжении исследования:

- количество нормальных опорожнений кишечника/сутки;
- количество твердых и комковатых опорожнений кишечника/сутки;
- количество рыхлых или водянистых опорожнений кишечника/сутки;
- количество рыхлых или водянистых опорожнений кишечника/сутки с симптомами неотложных позывов;
- насколько беспокоит боль или дискомфорт в животе? [7-балльная шкала ответа:

0 (совсем нет) - 6 (очень сильно)];

- Насколько беспокоит вздутие [7-балльная шкала ответа: 0 (совсем нет) - 6 (очень сильно)].

5 Изменения от исходных показателей рассчитывали для каждого недельного суммарного балла.

Длительное наблюдение за адекватным купированием

10 В исследовании оценивали эффект в течение 12 недель наблюдения за длительным адекватным купированием. Пациентов, у которых было адекватное купирование к 4 неделе, и симптомы не вернулись на 5 неделе, наблюдали в течение фазы после лечения и результаты показаны на фиг.1 и 2. Превосходство над плацебо сохранялось в течение 12 недель наблюдения после лечения. Результаты для симптомов СРК были RFX 550 мг два раза в сутки 62,3% против плацебо 49,2% и RFX 550 мг два раза в сутки 59,3% против 50,9% для плацебо в отношении симптома вздутия на протяжении 16 недель. В 15 оценке данных наблюдения существовала статистическая значимость ($p < 0,05$) для вздутия и симптомов СРК для RFX 550 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо.

Таблица 6			
Адекватное купирование вздутия, после лечения		РВО 4 недели (N=57) n (%)	RFX 550 2 недели (N=54) n (%)
Неделя 6	Благоприятный исход	47 (82,5%)	49 (90,7%)
	Неудача	10 (17,5%)	5 (9,3%)
Сравнение RFX 550 2 недели по отношению к РВО значение p: 0,1303, отношение шансов: 3,840 (0,672, 21,95)			
Неделя 7	Благоприятный исход	47 (82,5%)	49 (83,3%)
	Неудача	10 (17,5%)	9 (16,7%)
Сравнение RFX 550 2 недели по отношению к РВО значение p: 0,1311, отношение шансов: 2,931 (0,726, 11,84)			

Неделя 8	Благоприятный исход	46 (80,7%)	47 (87,0%)
	Неудача	11 (19,3%)	7 (13,0%)
Сравнение RFX 550 2 недели по отношению к РВО значение p: 0,2858, отношение шансов: 2,107 (0,536, 8,276)			
Неделя 9	Благоприятный исход	36 (63,2%)	39 (72,2%)
	Неудача	21 (36,8%)	15 (27,8%)
Сравнение RFX 550 2 недели по отношению к РВО значение p: 0,0814, отношение шансов: 2,737 (0,882, 8,492)			
Неделя 10	Благоприятный исход	32 (56,1%)	39 (72,2%)
	Неудача	25 (43,9%)	15 (27,8%)
Сравнение RFX 550 2 недели по отношению к РВО значение p: 0,0217, отношение шансов: 3,828 (1,217, 12,04)			
Неделя 11	Благоприятный исход	31 (54,4%)	35 (64,8%)
	Неудача	26 (45,6%)	19 (35,2%)
Сравнение RFX 550 2 недели по отношению к РВО значение p: 0,0398, отношение шансов: 3,115 (1,054, 9,205)			

Таблица 7

Адекватное купирование вздутия, после лечения		РВО 4 недели (N=57) n (%)	RFX 550 2 недели (N=54) n (%)
Неделя 12	Благоприятный исход	32 (56,1%)	36 (66,7%)
	Неудача	25 (43,9%)	18 (33,3%)
Сравнение RFX 550 2 недели по отношению к РВО значение p: 0,0596, отношение шансов: 2,891 (0,958, 8,726)			
Неделя 13	Благоприятный исход	29 (50,9%)	33 (61,1%)
	Неудача	28 (49,1%)	21 (38,9%)

Сравнение RFX 550 2 недели по отношению к РВО значение p: 0,0142, отношение шансов: 4,187 (1,333, 13,15)			
Неделя 14	Благоприятный исход	29 (50,9%)	34 (63,0%)
	Неудача	28 (49,1%)	20 (37,0%)
Сравнение RFX 550 2 недели по отношению к РВО значение p: 0,0121, отношение шансов: 4,230 (1,372, 13,05)			
Неделя 15	Благоприятный исход	30 (52,6%)	31 (57,4%)
	Неудача	27 (47,4%)	23 (42,6%)
Сравнение RFX 550 2 недели по отношению к РВО значение p: 0,0391, отношение шансов: 3,323 (1,062, 10,40)			

Неделя 16	Благоприятный исход	29 (50,9%)	32 (59,3%)
	Неудача	28 (49,1%)	22 (40,7%)
Сравнение RFX 550 2 недели по отношению к РВО значение р: 0,0212, отношение шансов: 3,700 (1,216, 11,25)			
Таблица 8			
Исходные характеристики заболевания во всех группах лечения			
Ежедневный симптом		Медиана	min, max
Общее количество опорожнений кишечника/сутки		3,0	1, 15
Количество жидких/водянистых опорожнений кишечника/сутки		2,0	0, 10
Количество жидких/водянистых с неотложными позывами		1,6	0, 10
Боль/дискомфорт в животе*		3,4	0, 6
Вздутие*		3,4	0, 6
* 7-балльная шкала, спрашивая «насколько беспокоят...» [0 - совсем нет - 6 - очень сильно]			

Два показателя эффективности оценивали независимо. Первым была доля пациентов, которые ответили «да» на еженедельный вопрос SGA «В последние 7 дней, было ли у вас адекватное купирование симптомов СРК? да/нет». Второй конечной точкой была доля пациентов, которые дали ответ «да» на еженедельный вопрос об отдельных симптомах «В последние 7 дней было ли у вас адекватное купирование симптома вздутия? (да/нет)». Устойчивость основывали на доле пациентов, у которых было адекватное купирование в течение всей фазы лечения.

Таблица 9
Резюме корреляций между пациентами, удовлетворенными купированием дискомфорта от вздутия и купированием симптомов СРК

Время	Количество пациентов	Купирование [1]	Отвечающий [2]	Неотвечающий [2]	Коэффициент корреляции Спирмена
Неделя 1	680	Да	49/169 (29,0%)	45/511 (8,8%)	0,2508
		Нет	120/169 (71,0%)	458/511 (89,6%)	
		отсутствует		8/511 (1,6%)	
Неделя 2	680	Да	113/274 (41,2%)	50/406 (12,3%)	0,3218
		Нет	159/274 (58,0%)	327/406 (80,8%)	
		отсутствует	2/274 (0,7%)	29/406 (7,1%)	
Неделя 3	680	Да	130/303 (42,9%)	48/377 (12,7%)	0,3201
		Нет	169/303 (55,8%)	281/377 (74,5%)	
		отсутствует	4/303 (1,3%)	48/377 (12,7%)	
Неделя 4	680	Да	145/309 (46,9%)	52/371 (14,0%)	0,3362
		Нет	153/309 (49,5%)	252/371 (67,9%)	
		отсутствует	11/309 (3,6%)	67/371 (18,1%)	

[1] ответы на вопросы «насколько Вас сегодня беспокоило вздутие?» включают: 0=совсем нет, 1=редко, 2=иногда, 3=умеренно, 4=часто, 5=очень часто, 6=крайне часто; купирование представляет собой балл 0 или 1.
[2] Отвечающего определяют как купирование симптомов СРК.

Таблица 10
Анализ эффективности
Адекватное купирование симптомов СРК и вздутия в конце фазы лечения

Категория		RFX 4 недели (N=197) n (%)	RFX 275 2 недели (N=95) n (%)	RFX 550 2 недели (N=191) n (%)	RFX 1100 2 недели (N=99) n (%)	RFX 550 4 недели (N=98) n (%)
Пол						
мужской	Адекватное купирование симптомов СРК [1]					
	Благоприятный исход	17 (32,7%)	6 (35,7%)	29 (53,7%)	12 (46,2%)	7 (31,8%)
	Неудача	35 (67,3%)	9 (64,3%)	25 (46,3%)	14 (53,0%)	15 (69,2%)
	Сравнение RFX 550 2 недели по отношению к РВО значение р: 0,0326, отношение шансов: 2,511 (1,079, 5,842)					
	Адекватное купирование вздутия [2]					
	Благоприятный исход	17 (32,7%)	6 (42,9%)	25 (46,3%)	10 (38,5%)	6 (27,3%)
	Неудача	35 (67,3%)	8 (57,1%)	29 (53,7%)	16 (61,5%)	16 (72,7%)
Сравнение RFX 550 2 недели по отношению к РВО значение р: 0,0802, отношение шансов: 2,148 (0,912, 5,057)						
женский	Адекватное купирование симптомов СРК [1]					
	Благоприятный исход	70 (48,3%)	35 (43,2%)	71 (51,8%)	29 (39,7%)	34 (44,7%)

	Неудача	75 (51,7%)	46 (56,8%)	66 (48,2%)	44 (60,3%)	42 (55,3%)
	Сравнение RFX 550 2 недели по отношению к РВО значение p: 0,7608, отношение шансов: 1,078 (0,665, 1,747)					
	Адекватное купирование вздутия [2]					
	Благоприятный исход	61 (42,1%)	29 (35,8%)	63 (46,0%)	28 (38,4%)	32 (42,1%)
	Неудача	84 (57,9%)	52 (64,2%)	74 (54,0%)	45 (61,6%)	44 (57,9%)
	Сравнение RFX 550 2 недели по отношению к РВО значение p: 0,5366, отношение шансов: 1,166 (0,716, 1,898)					
	[1] Пациенты достигали благоприятного исхода, если они давали ответ «да» на любой вопрос о симптомах СРК, расположенный системой IVR (т.е. адекватное купирование или контроль) в течение =2 из 3 конечных недель лечения.					
	[2] Пациенты достигали благоприятного исхода, если они давали ответ «да» на любой вопрос о симптомах вздутия, расположенный системой IVR (т.е. адекватное купирование или контроль) в течение =2 из 3 конечных недель лечения.					

5

Эффект лечения был более выражен при условии более мягкой тяжести заболевания, т.е. вздутия, боли/дискомфорта в животе и опорожнений кишечника.

10

ПРИМЕР 2

Исследование (фиг.3) было создано для оценки эффективности 14-дневного курса перорального рифаксими́на в дозе 550 мг три раза в сутки в обеспечении адекватного купирования симптомов СРК, ассоциированного с диареей (дСРК), в течение четырех недель. Показатель эффективности основан на ответах пациента на вопросы еженедельной общей оценки пациента (SGA) в течение 4 недель продолжительности исследования в отношении симптомов СРК. Вопрос SGA задавали еженедельно, как указано далее: «*В последние 7 дней было ли у вас адекватное купирование симптомов СРК? (да/нет)*». Пациенты в группе лечения, принимавшие пероральный рифаксимин, отвечали «да» чаще, чем пациенты, которые не принимали пероральный рифаксимин. Другой показатель эффективности основан на ответах пациента на вопрос еженедельной общей оценки пациента (SGA) в течение 4 недель продолжительности исследования в отношении симптомов вздутия СРК. Вопрос SGA задавали еженедельно, как указано далее: «*В последние 7 дней было ли у Вас адекватное купирование симптома вздутия СРК? (да/нет)*». Пациенты в группе лечения, принимавшие пероральный рифаксимин, отвечали «да» чаще, чем пациенты, которые не принимали пероральный рифаксимин. Другие показатели эффективности включали изменения симптомов дСРК от исходного к каждой неделе из 4 недель исследования (например, боль и дискомфорт в животе, вздутие, количество дефекаций в сутки, консистенция стула, неотложные позывы с мягким или жидким стулом).

15

20

25

30

ПРИМЕР 3

Улучшение качества жизни

Исследование показало, что рифаксимин 550 мг два раза в сутки (BID) существенно улучшал симптомы СРК по сравнению с плацебо у пациентов с СРК с преобладанием диареи (СРК-Д). Анализы этого исследования оценивали эффективность рифаксими́на в улучшении показателей качества жизни (QOL) у пациентов с СРК-Д.

35

Взрослые с диагнозом СРК-Д (критерий Rome II) получали рифаксимин 550 мг два раза в сутки или плацебо в течение 14 дней. Обе группы получали плацебо в течение дополнительных 14 дней после исходного 2-недельного лечения. Качество жизни оценивали с помощью анкеты IBS-QOL из 34 пунктов исходно и через 4 недели после начального лечения. Каждый пункт оценивали по 5-балльной шкале (1=совсем нет; 2=немного; 3=умеренно; 4=достаточно; 5=чрезмерно или сильно). Результаты общих и дополнительных баллов преобразовывали по шкале, варьирующейся от 0 до 100, с более высокими баллами, показывающими лучшее QOL.

40

Всего 388 пациентов получали лечение; 191 пациент получал рифаксимин и 197 пациентов получали плацебо в течение 2-недельного периода начального лечения. Среднее улучшение от исходного общего балла QOL через 4 недели было существенно выше для рифаксими́на по сравнению с плацебо (таблица 11). Пациенты в группе

45

рифаксимины сообщали существенно большее среднее улучшение от исходного баллов QOL для дисфории, схемы тела, тревоги о состоянии здоровья, социальной реакции и дополнительных шкал взаимоотношений (таблица 11). Рифаксимин хорошо переносился со сходной частотой нежелательных явлений по сравнению с плацебо.

У пациентов с СРК-Д, рифаксимин 1100 мг/сутки в течение 14 дней существенно улучшал показатели QOL по сравнению с плацебо. Такие открытия предполагают потенциальную терапевтическую роль рифаксимины 550 мг два раза в сутки для улучшения симптомов и QOL у пациентов с СРК-Д и суммированы в таблице 11.

Таблица 11
Средние изменения баллов СРК-QOL на 4 неделе от исходного

Домен	Рифаксимин 1100 мг/сутки (n=191)	Плацебо (n=197)	Улучшение для рифаксимины по сравнению с плацебо, %	Значение p
Общий балл	20,4	15,8	28,7	0,020
Дисфория	24,8	19,8	25,3	0,027
Влияние на активность	22,2	18,1	22,2	0,083
Визуализация тела	20,1	14,6	37,4	0,012
Тревога о состоянии здоровья	16,0	12,2	30,6	0,047
Отказ от еды	25,0	20,5	22,1	0,088
Социальная реакция	17,3	13,2	31,6	0,047
Сексуальность	13,6	10,9	24,9	0,199
Взаимоотношения	14,9	10,7	39,5	0,030

2-недельный курс рифаксимины (1100 мг/сутки) существенно улучшал показатели качества жизни (QOL) по сравнению с плацебо.

В исследовании 191 взрослого пациента с диагнозом СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) по критерию Rome II рандомизировали для получения рифаксимины 550 мг два раза в сутки (BID) и 197 пациентов были рандомизированы на плацебо. После 2-недельного исходного периода лечения обе группы пациентов получали плацебо в течение дополнительных 14 дней. Качество жизни оценивали посредством анкеты IBS-QOL из 34 пунктов исходно и через 4 недели после первичного лечения. Каждый пункт оценивали по 5-балльной шкале (1=совсем нет; 2=немного; 3=умеренно; 4=сильно; 5=чрезвычайно или существенно); результаты для общей и дополнительных шкал преобразовывали по шкале от 0 до 100 баллов с более высокими баллами, указывающими на лучшее QOL.

Через 4 недели среднее улучшение общего балла QOL от исходного было существенно выше для рифаксимины по сравнению с плацебо (20,4 по отношению к 15,8, соответственно; $p=0,020$). Пациенты в группе рифаксимины также сообщали о существенно лучшем среднем улучшении от исходного в баллах дополнительной шкалы QOL в отношении дисфории (беспокойство или тревога, 24,8 по отношению к 19,8; $p=0,027$), визуализации тела (20,1 по отношению к 14,6; $p=0,012$), тревоги о состоянии здоровья (16,0 по отношению к 12,2; $p=0,047$), социальной реакции (17,3 по отношению к 13,2; $p=0,047$), и взаимоотношений (14,9 по отношению к 10,7; $p=0,030$), по сравнению с плацебо. Рифаксимин в исследовании хорошо переносился со сходной частотой нежелательных явлений по сравнению с плацебо.

ПРИМЕР 4

Тяжесть исходных симптомов как предиктор клинического ответа

В настоящем описании сообщают, что тяжесть исходных симптомов боли в животе и вздутия влияли на ответ на лечение рифаксимином. Совместные главные конечные точки в этом анализе оценивали еженедельные ответы да/нет на вопросы, касающиеся адекватного купирования общих симптомов СРК и вздутия, ассоциированного с СРК. Тяжесть исходных симптомов СРК оценивали как потенциальный фактор, усугубляющий

клинический ответ, и характеризовали как легкие/умеренные или тяжелые на основании среднего балла ≤ 4 по отношению к >4 (по 7-балльной шкале) для вздутия и боли в животе.

5 Существенно больший процент пациентов, получавших рифаксимин, сообщали об адекватном купировании общих симптомов СРК (52% по отношению к 44% для плацебо; $p=0,03$) и вздутия (46% по отношению к 40%; $p=0,04$) по сравнению с группой, получавшей плацебо. У пациентов с легкой/умеренной болью в животе рифаксимин давал большую степень улучшения, по сравнению с плацебо общих симптомов СРК (50% по отношению к 39%, соответственно; $p=0,04$) и вздутия (44% по отношению к 35%; $p=0,09$). Подобным образом у пациентов с легким/умеренным вздутием лечение рифаксимином было ассоциировано с более выраженным улучшением по сравнению с плацебо общих симптомов СРК (56% по отношению к 41%, соответственно; $p=0,006$) и вздутия (47% по отношению к 36%; $p=0,03$). Это демонстрирует, что пациенты с легкими/умеренными симптомами СРК более вероятно, чем таковые с тяжелым течением достигают симптоматического облегчения с помощью рифаксимином.

15 Полученные результаты показывают, что рифаксимин улучшает желудочно-кишечные симптомы (ЖК), ассоциированные с СРК. В этом исследовании рифаксимином по сравнению с плацебо изучали пациентов с СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), в дополнительном анализе исследовали ассоциацию между тяжестью исходных симптомов СРК и клиническим ответом на рифаксимин.

Сравнение включало 2 группы взрослых пациентов с СРК-Д (Rome II), которые получали рифаксимин 550 мг два раза в сутки или плацебо в течение 14 дней с последующими дополнительными 14 днями плацебо в обеих группах. Оценивали еженедельные ответы да/нет на вопросы, касающиеся адекватного купирования общих симптомов СРК и вздутия, ассоциированного с СРК. Клинический ответ определяли как адекватное купирование в течение 2 из 3 конечных недель лечения (недели 2, 3 или 4). Тяжесть исходных симптомов СРК оценивали как потенциального фактора, усугубляющего клинический ответ, и категоризировали как легкие/умеренные или тяжелые на основании среднего балла ≤ 4 по сравнению с >4 (по 7-балльной шкале (0 - не беспокоит; 6=очень беспокоит)) в отношении вздутия и боли в животе.

30 Существенно больший процент пациентов, которые получали рифаксимин по сравнению с плацебо, сообщали об адекватном купировании общих симптомов СРК (52% по отношению к 44%, соответственно; $p=0,03$) и вздутия (46% по отношению к 40%, соответственно; $p=0,04$). У пациентов с легкой/умеренной болью в животе рифаксимин давал большую степень улучшения симптомов СРК по сравнению с плацебо (50% по отношению к 39%, соответственно; $p=0,04$) и вздутия (44% по отношению к 35%, соответственно; $p=0,09$). У пациентов с легким/умеренным вздутием рифаксимин также давал большее улучшение общих симптомов СРК по сравнению с плацебо (56% по отношению к 41%, соответственно; $p=0,006$) и вздутия (47% по отношению к 36%, соответственно; $p=0,03$). Тяжесть исходных симптомов боли в животе и вздутия влияла на ответ на рифаксимин 1100 мг/сутки в течение 14 дней. Пациенты с легкими/умеренными симптомами СРК имели большую вероятность купирования общих симптомов, связанных с СРК, при лечении рифаксимином по сравнению с пациентами с тяжелыми симптомами СРК.

45 **Включение ссылок**

Содержание всех ссылок, патентов, поданных патентных заявок и опубликованных патентов, указанных на всем протяжении настоящей заявки, таким образом, широко включено в виде ссылок.

Эквиваленты

Специалист в области техники понимает или может определить с использованием не более чем обычных экспериментов множество эквивалентов специфических вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем описании. Такие эквиваленты
5 предназначены быть охваченными следующей формулой изобретения.

Формула изобретения

1. Способ лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) у пациента, включающий введение рифаксими́на в дозе 1650 мг/сутки в течение 14 дней пациенту,
10 нуждающемуся в этом, при этом отмена лечения через 14 дней приводит у пациента к стойкому ответу, продолжающемуся, по меньшей мере, приблизительно 12 недель, в течение которых происходит адекватное купирование симптомов.

2. Способ по п.1, где СРК включают синдром раздраженного кишечника, ассоциированный с диареей (дСРК).

15 3. Способ по п.1, где 1650 мг/сутки вводят как 550 мг три раза в сутки (TID).

4. Способ по п.1, где симптомы включают один или более из общих симптомов СРК или вздутие.

5. Способ по п.1, где адекватное купирование симптомов включает уменьшение симптомов СРК.

20 6. Способ по п.5, где уменьшение симптомов СРК представляет собой уменьшение исходных симптомов.

7. Способ по п.6, где исходные симптомы устанавливают перед лечением.

8. Способ по п.1, где адекватное купирование симптомов включает положительный ответ пациента, когда ему задают вопрос, было ли у него адекватное купирование
25 симптома СРК.

9. Способ по п.1, где симптомы включают одно или более из спазмов, боли, диареи, запора, жидкого стула, водянистого стула, частого стула, боли в животе, дискомфорта в животе, неотложных позывов или тенезмов.

10. Набор для лечения заболевания кишечника (ЗК), включающий контейнер,
30 содержащий рифаксимин в дозе, включающей 1650 мг/сутки в течение 14 дней и аннотацию, в которой описано, что введение терапевтически эффективного количества рифаксими́на приводит к стойкому ответу у пациента, который отвечает на лечение, где стойкий ответ продолжается, по меньшей мере, приблизительно 12 недель, в течение которых происходит адекватное купирование симптомов.

35 11. Способ обеспечения неотложного лечения синдрома раздраженного кишечника, ассоциированного с диареей (дСРК), включающий: введение 1650 мг/сутки рифаксими́на в течение 14 дней пациенту, нуждающемуся в этом, после чего отменяют лечение у пациента через 14 дней, что приводит к стойкому ответу, продолжающемуся, по меньшей мере, приблизительно 12 недель, в течение которых происходит адекватное купирование
40 симптомов.

12. Способ по п.11, где 1650 мг рифаксими́на вводят как 550 мг три раза в сутки (TID).

13. Способ лечения заболевания кишечника (ЗК) у пациента, включающий введение рифаксими́на в дозе 1650 мг/сутки в течение 14 дней пациенту, нуждающемуся в этом, при этом отмена лечения через 14 дней приводит у пациента к стойкому ответу,
45 продолжающемуся, по меньшей мере, приблизительно 12 недель, в течение которых происходит адекватное купирование симптомов.

14. Способ по п.13, где 1650 мг/сутки вводят как 550 мг три раза в сутки (TID).

15. Способ по п.13, где заболевание кишечника включает одно или более из

следующих: синдром раздраженного кишечника, ассоциированный с неконтролируемой диареей (дСРК), болезнь Крона, диарею путешественников, язвенный колит, энтерит, избыточный рост бактерий в тонкой кишке, хронический панкреатит, недостаточность поджелудочной железы, колит, дивертикулез и воспаление резервуара.

5

10

15

20

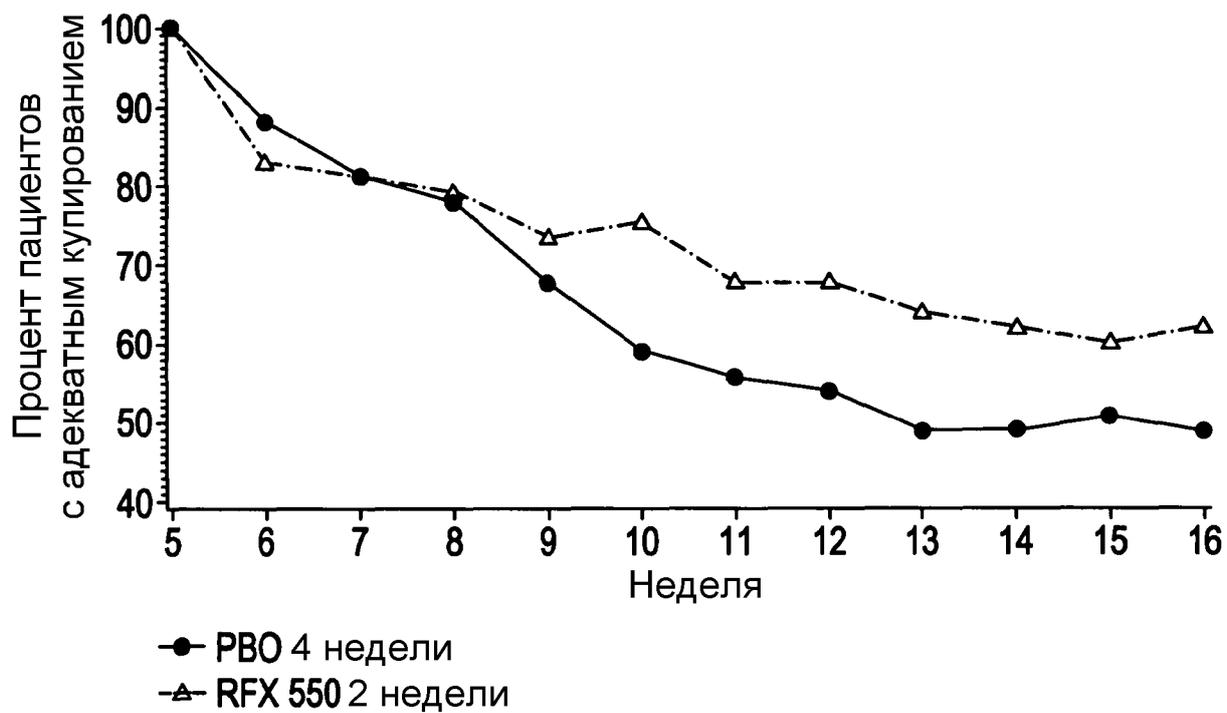
25

30

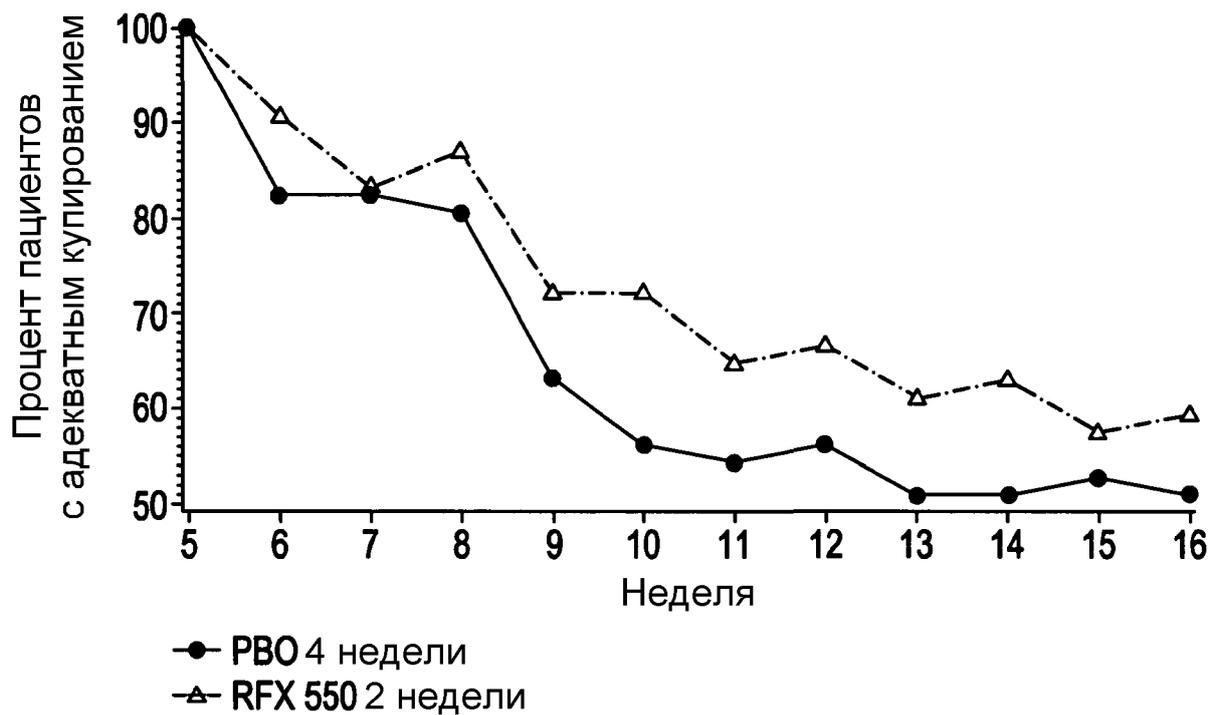
35

40

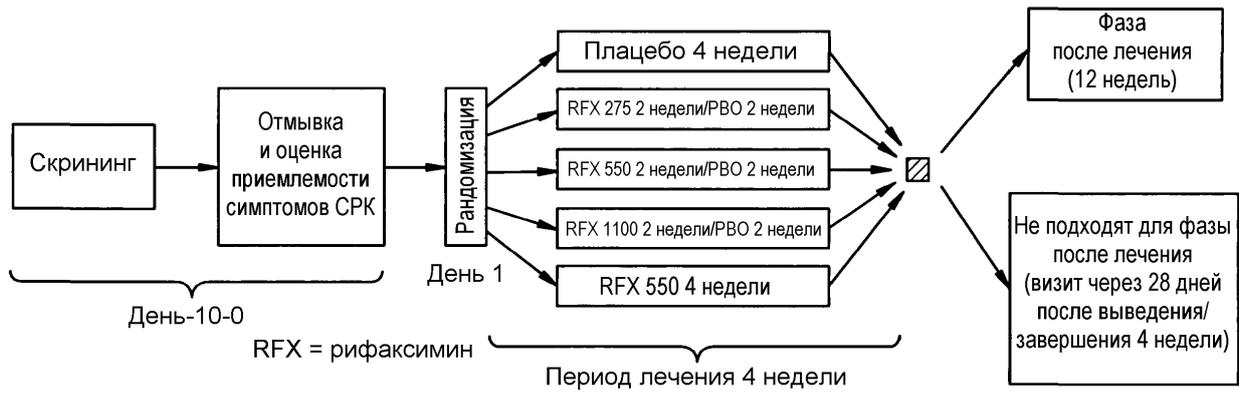
45



ФИГ.1

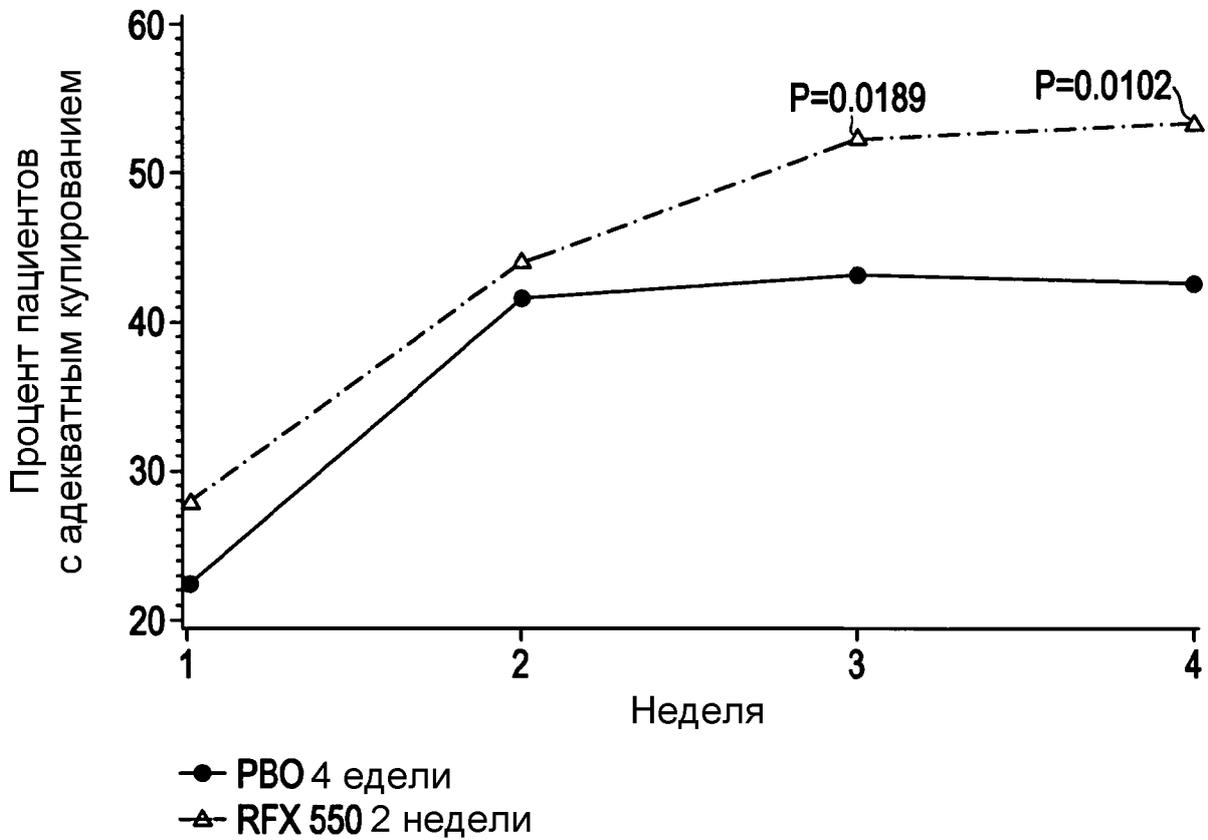


ФИГ.2



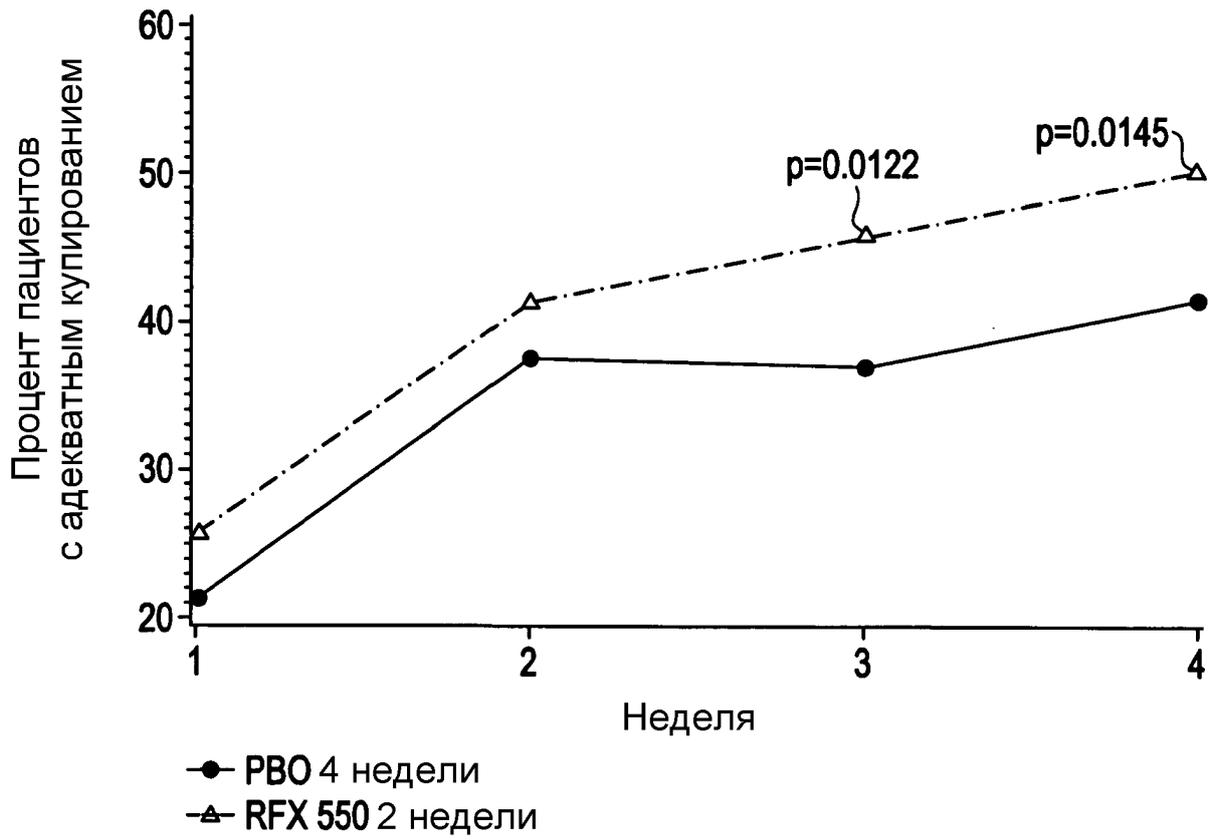
ФИГ.3

Адекватное купирование симптомов СРК



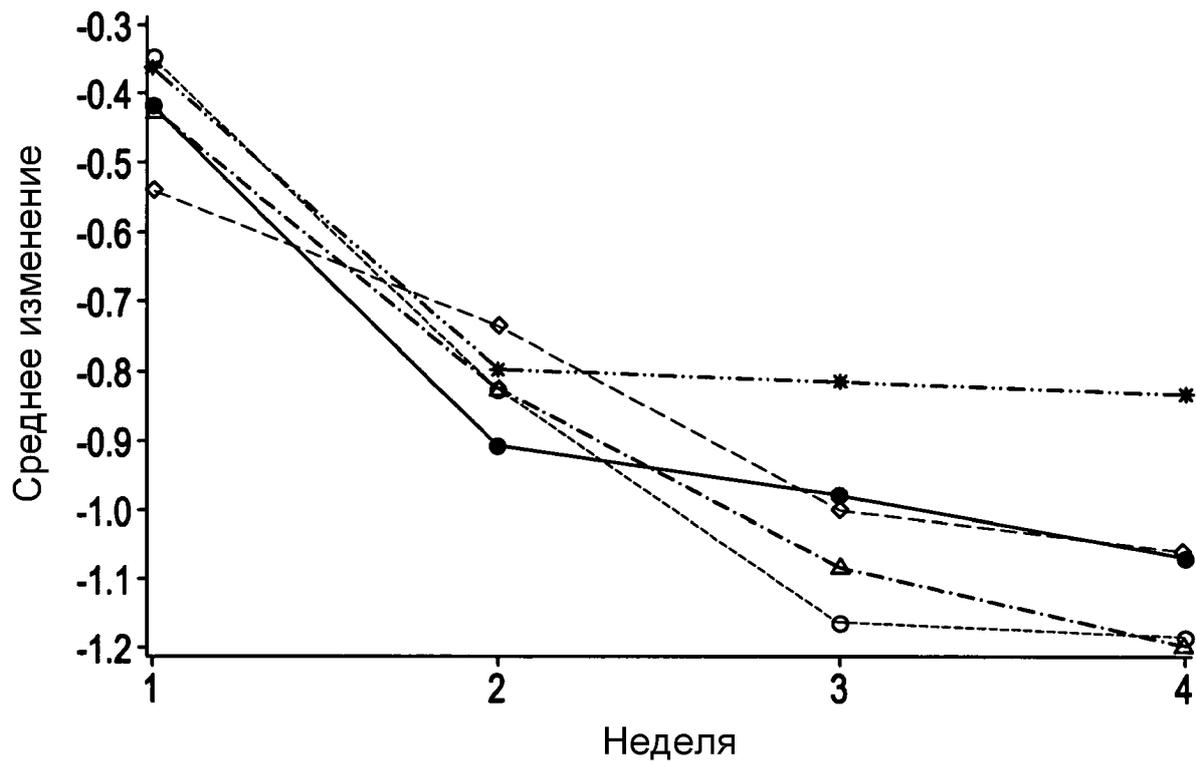
ФИГ.4

Адекватное купирование симптомов вздутия



ФИГ.5

Изменения вздутия от исходного



- PBO 4 недели
- RFX 1100 2 недели
- ◇ RFX 275 2 недели
- △ RFX 550 2 недели
- * RFX 550 4 недели

ФИГ.6