



(12) **Oversettelse av  
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2294012 B1**

**NORGE**

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C01G 3/00 (2006.01)**  
**A61K 31/00 (2006.01)**  
**A61K 31/375 (2006.01)**  
**A61K 31/395 (2006.01)**  
**A61K 31/437 (2006.01)**  
**A61K 31/496 (2006.01)**  
**A61K 31/765 (2006.01)**  
**A61K 33/04 (2006.01)**  
**A61K 33/14 (2006.01)**  
**A61K 33/42 (2006.01)**  
**A61K 45/06 (2006.01)**  
**A61P 1/00 (2006.01)**  
**A61P 1/10 (2006.01)**

**Patentstyret**

|      |                                                                               |                                                                                                                                                                                              |
|------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Oversettelse publisert                                                        | 2014.12.08                                                                                                                                                                                   |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet | 2014.07.09                                                                                                                                                                                   |
| (86) | Europeisk søknadsnr                                                           | 09743658.8                                                                                                                                                                                   |
| (86) | Europeisk innleveringsdag                                                     | 2009.05.07                                                                                                                                                                                   |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato                                     | 2011.03.16                                                                                                                                                                                   |
| (30) | Prioritet                                                                     | 2008.05.07, US, 51341 P                                                                                                                                                                      |
| (84) | Utpekte stater                                                                | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR<br>HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL<br>PT RO SE SI SK TR                                                                               |
|      | Utpekte samarbeidende stater                                                  | AL BA RS                                                                                                                                                                                     |
| (73) | Innehaver                                                                     | Salix Pharmaceuticals, Ltd., 1700 Perimeter Park Drive, Morrisville, NC 27560, USA                                                                                                           |
| (72) | Oppfinner                                                                     | JOHNSON, Lorin, 195-a Bryant Street, Palo Alto, CA 94301, USA<br>FORBES, William, 1008 Heydon Court, Raleigh, NC 27614, USA<br>PATTON, Stephana, 912 Union St., San Francisco, CA 94133, USA |
| (74) | Fullmektig                                                                    | Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge                                                                                                                              |

|      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Benevnelse            | <b>Anvendelse av et tarmrensemiddel og et antibiotikum for behandling av tarmlidelse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| (56) | Anførte publikasjoner | WO-A1-02/07741 , WO-A1-99/16454 , WO-A1-2004/037292 , WO-A1-2005/051361<br>WO-A1-2006/122104 , WO-A2-01/11077 , WO-A2-03/075852 , WO-A2-2004/017962<br>WO-A2-2006/102536 , WO-A2-2007/103448 , WO-A2-2009/052255 , US-A- 4 883 785<br>VANDERHOOF J A ET AL: "TREATMENT STRATEGIES FOR SMALL BOWEL BACTERIAL OVERGROWTH IN SHORT BOWEL SYNDROME", JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION, RAVEN PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 27, no. 2, 1 August 1998 (1998-08-01) , pages 155-160, XP009055963, ISSN: 0277-2116, DOI: 10.1097/00005176-199808000-00005<br>anonymous: "Glenmark Initiates Phase 2 Trial for Crofelemer for Acute Infectious Diarrhea", Glenmark Pharma , 6 December 2007 (2007-12-06), XP000002659068, Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.redorbit.com/news/health/1171136/glenmark_initiates_phase_2_trial_for_crofelemer_for_acute_infectious/index.htm">http://www.redorbit.com/news/health/1171136/glenmark_initiates_phase_2_trial_for_crofelemer_for_acute_infectious/index.htm</a> I [retrieved on 2011-09-15] |

## Beskrivelse

### BAKGRUNN

5

[0001] Rifaximin (INN; se The Merck Index, XIII Utg., 8304) er et antibiotikum som tilhører rifamycin-klassen av antibiotika, f.eks., pyrido-imidazo rifamycin. Rifaximin bruker for eksempel sin brede antibakterielle aktivitet i gastrointestinaltraktus mot lokaliserte gastrointestinale bakterier som forårsaker infeksjonsdiaré, irritabel tarm-syndrom, småtilvokst av tarmbakterier, Crohns sykdom, og/eller pankreatisk underskudd. Det er blitt rapportert at rifaximin er kjennetegnet av uvesentlig systemisk absorbering, på grunn av dens kjemiske og fysiske kjennetegn (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)).

15

[0002] Rifaximin er beskrevet i italiensk patent IT 1154655 og EP 0161534. US 7,045,620 B1 avdekker polymorfiske former av rifaximin.

20

[0003] Rifaximin er godkjent for behandling av patologier forårsaket av ikke-invasive forstrekninger som E.coli, mikro-organisme som ikke er i stand til å trenge inn i GI-mukosa og de forblir i kontakt med GI-væsker.

25

[0004] WO 2006/102536 A2 avdekker behandling av sykdomstilstander gjennom modulering av hydrogensulfid produsert av småtilvokst av tarmbakterier.

30

### SAMMENDRAG

35

[0006] Avdekket her er bruken av et gastrointestinalt rensemiddel og av rifaximin for fremstilling av et medikament for å forebygge, forbedre og/eller behandle en eller flere tarmsykdommer. Generelt vil pasienter som kan ha fordel av behandling med et GI rensemiddel og rifaximin omfatte de som er ømfintlige for tarmsykdommer, de som har aktive eller akutte sykdommer og de som er i bedring fra en eller flere tarmsykdommer. Tarmsykdommer inkluderer, for eksempel, irritabel tarm-syndromet, Crohns sykdom, reisediaré, ulcerøs kolitt, tarmkatarr, småtilvokst av tarmbakterier

eller kolitt. Pasienter som særlig vil kunne ha nytte av denne behandlingen inkluderer de som har mild til moderat IBS.

**[0007]** I henhold til ett aspekt besørgeres her bruk av et gastrointestinalt (GI) rensmiddel og en terapeutisk effektiv mengde av rifaximin for fremstilling av et medikament for å behandle tarmsykdommer, herunder: tildele gastrointestinalt (GI) rensmiddel til pasienter som trenger det; og tildele terapeutisk effektive mengder med rifaximin, hvor tildelingen av det gastrointestinale (GI) rensmidlet er innenfor mellom 1 og 90 dager før tildelingen av rifaximin.

**[0008]** I henhold til en utforming medfører tildelingen av GI rensmiddel og antibiotisk rifaximin i at mellom rundt 35 - 70% av pasienter oppnår adekvat lindring for ett eller flere IBS-symptomer, magesmertesyntomer, eller oppblåsingssymptomer.

**[0009]** I henhold til en utforming kombinerer GI rensmiddel en eller flere av en PEG-basert sammensetning eller en natriumforfat-sammensetning.

**[0010]** I henhold til en utforming inneholder GI rensmiddel polyetylenglykol (PEG), natriumsulfat, natriumklorid, kaliumklorid og askorbinsyre.

**[0011]** I henhold til en utforming leveres GI rensmiddel som to lummer A inneholdende 100 gram PEG 3350, 7,5 gram natriumsulfat, 2,691 gram natriumklorid, og 1,015 gram kaliumklorid; og to lommer B inneholdende 4,7 gram askorbinsyre og 5,9 gram natriumaskorbat.

**[0012]** I henhold til en utforming inneholder GI rensmiddel 32 eller 40 tabletter inneholdende enbasisk natriumfosfat, tobasisk natriumfosfat, PEG 8000 og magnesiumsterat.

**[0013]** I henhold til en utforming inneholder GI rensmiddel enbasisk natriumfosfat, tobasisk natriumfosfat, mikrokrySTALLINSK cellulose, kollodial silikondioksid og magnesiumsterat.

**[0014]** I henhold til en utforming inneholder GI rensmiddel Fleet® Phospho-soda® EZ-Prep; miraLAX; et masseproduserende avføringsmiddel; et serotoninantagonist; et hyperosmotisk middel; GoLytely; GlycoLax; CoLyte; eller NuLytely. Disse avføringsmidlene beskrives mer utførlig nedenfor.

**[0015]** I henhold til en utforming omfatter bruken tildeling av et antibiotikum før tildeling av gastrointestinalt rensemiddel. I en annen utforming tildeles antibiotikum med GI rensemiddel, mellom tildelingen av GI rensemiddel og antibiotikum, og/eller før GI rensemiddel. Hvis dette antibiotikum er forskjellig fra antibiotikum rifaximin som gis etter GI rensemiddel, så kan dette antibiotikum også, i henhold til en annen utforming, tildeles med det antibiotikum som tildeles etter GI rensemiddel.

**[0016]** I henhold til en utforming kan bruken videre omfatte tildeling av et antibiotikum med tildeling av det gastrointestinale rensemidlet.

**[0017]** I henhold til en utforming kan bruken videre omfatte utførelse av en kolonoskopi på pasienten etter tildeling av det gastrointestinale rensemidlet.

**[0018]** I henhold til oppfinnelsen foretas tildelingen av det gastrointestinale rensemidlet innen mellom 1 og omtrent 90 dager før tildeling av det antibiotiske rifaximin.

**[0019]** I henhold til en utforming foretas tildeling av det gastrointestinale rensemidlet innen mellom 1 og rundt 60 dager; mellom 1 og omtrent 30 dager; mellom 1 og omtrent 24 dager; mellom 1 og omtrent 14 dager; mellom 1 og omtrent 10 dager; mellom 1 og omtrent 7 dager; mellom 1 og omtrent 5 dager; mellom 1 og omtrent 4 dager; mellom 1 og omtrent 3 dager; eller mellom 1 og omtrent 2 dager før tildeling av det antibiotiske rifaximin.

**[0020]** I henhold til en utforming skal det tildeles ett eller flere betennelsesdempende midler, ett eller flere ytterligere antibiotika, crofelemer eller metoklopramid til pasienten. Tildeling av disse sammensetningene vil kunne foretas før GI rensemiddel, sammen med GI rensemiddel, mellom GI rensemiddel og antibiotikum, sammen med antibiotika og/eller etter antibiotika.

**[0021]** I henhold til en utforming kan bruken videre omfatte utvelgelse av pasienter som responderer på behandling etter å ha blitt behandlet i mellom omtrent 1 og 52 uker eller lenger; og fjerning av en responderende pasient fra behandling hvor det etter fjerning fra behandling foreligger en varig respons.

**[0022]** I henhold til en utforming behandles pasienten i mellom 1 og omtrent 24 uker med det antibiotiske rifaximin tildelt etter GI rensemiddel.

**[0023]** I henhold til en utforming omfatter tarmsykdommer en eller flere av

inflammatorisk tarmsykdom (IBD), Crohns sykdom, tarmkatarr, tykktarmbetennelse, irritabel tarm-syndrom (IBS), reisediaré, småvokst av tarmbakterier, ukontrollert diaré-forbundet irritabel tarm-syndrom (dIBS), eller diaré-forbundet irritabel tarm-syndrom (dIBS).

5

**[0024]** I henhold til en utforming utgjør den terapeutisk effektive mengde av det antibiotiske rifaximin fra mellom rundt 100 mg til rundt 6000 mg; fra mellom rundt 50 mg og rundt 2500 mg BID; fra mellom rundt 50 mg og rundt 2000 mg TID; 550 mg TID; 550 mg BID; 600 mg TID; 600 mg BID; 1650 mg.

10

**[0025]** I henhold til en utforming omfatter tarmsykdommer ukontrollert diaré-forbundet irritabel tarm-syndrom (dIBS).

**[0026]** Rifamycin klasse antibiotika vil kunne inneholde en forbindelse av Formel I.

15

**[0027]** I henhold til herværende oppfinnelse er rifamycin klasse antibiotika rifaximin. Rifaximin vil kunne inkludere en eller flere av en amorf form, Form  $\alpha$ , Form  $\beta$ , Form  $\gamma$ , Form  $\delta$ , Form  $\epsilon$ , Form  $\zeta$ , eller Form  $\eta$  polymorf av rifaximin.

20

**[0028]** I henhold til en utforming, når en pasient velges ut for respons i henhold til symptomer, omfatter varighet av respons fra mellom rundt 1 og rundt 24 uker med adekvat lindring for symptomer eller fra mellom rundt 1 og rundt 5 uker med adekvat lindring av symptomer.

25

**[0029]** I henhold til en utforming omfatter symptomer en eller flere av samlede tarmsykdomssymptomer eller oppblåsthet.

**[0030]** I henhold til ett aspekt gis det her anvendelser for behandling av tarmsykdommer, herunder levering av en beholder inneholdende et gastrointestinalt rensmiddel og rifaximin, hvor beholderen innbefatter trykt etikett som beskriver tildeling av det gastrointestinale rensmidlet etterfulgt av rifaximin; og tildeling av rensmidlet og rifaximin fra beholderne til pasienten.

30

**[0031]** I henhold til ett aspekt gis det her terapeutiske midler omfattende et gastrointestinalt (GI) rensmiddel og en terapeutisk effektiv mengde med rifaximin.

35

**[0032]** I henhold til en utforming utgjør den terapeutisk effektive mengde av antibiotisk rifaximin fra mellom rundt 100 mg og rundt 6000 mg; fra mellom rundt 50

mg og rundt 2500 mg BID; fra mellom rundt 50 mg og rundt 2000 mg TID; 550 mg TID; 550 mg BID; 600 mg TID; 600 mg BID; 1650 mg QD; 200 mg TID; 200 mg BID eller 200 mg QD.

- 5    **[0033]** I en utforming utgjør den terapeutisk effektive mengde av det antibiotiske rifaximin fra mellom rundt 100 mg og rundt 6000 mg.

**[0034]** I en utforming utgjør den terapeutisk effektive mengde av det antibiotiske rifaximin 550 mg TID.

10

**[0035]** I en utforming utgjør den terapeutisk effektive mengde av det antibiotiske rifaximin 550 mg BID.

- 15    **[0036]** I en utforming utgjør den terapeutisk effektive mengde av det antibiotiske rifaximin 600 mg TID.

**[0037]** I en utforming utgjør den terapeutisk effektive mengde av det antibiotiske rifaximin 600 mg BID.

- 20    **[0038]** I en utforming utgjør den terapeutisk effektive mengde av det antibiotiske rifaximin 1650 mg QD.

- 25    **[0039]** I en utforming omfatter tarmsykdommer ukontrollert diaré-forbundet irritabel tarm-syndrom (dIBS). I en utforming omfatter tarmsykdommer ukontrollert konstipasjons-forbundet irritabel tarm-syndrom (cIBS). I en utforming omfatter tarmsykdommer ukontrollert alternerende irritabel tarm-syndrom (aIBS).

**[0040]** I en utforming omfatter symptomene ett eller flere av samlede tarmsykdoms-symptomer eller oppblåsthet.

30

**[0041]** I en utforming omfatter adekvat lindring av tarmsykdoms-symptomer en reduksjon av tarmsykdoms-symptomer.

**[0042]** I en utforming er reduksjon i tarmsykdoms-symptomer en reduksjon fra basis-symptomer.

35

**[0043]** I en utforming er basissymptomer etablert før behandling.

**[0044]** I en utforming omfatter adekvat lindring av tarmsykdoms-symptomer en 'ja'-

respons fra en pasient på spørsmål som omfatter eller ligner på, "I løpet av de siste 7 dagene, har du hatt adekvat lindring av dine symptomer på tarmsykdoms-symptomer?"

**[0045]** I en utforming omfatter tarmsykdoms-symptomer ett eller flere av krampe, smerte, diaré, konstipasjon, klumpete avføring, vannaktig avføring, hyppig avføring, buksmerter, bukbesvær, og/eller vannlating.

**[0046]** I en utforming omfatter adekvat lindring av oppblåsthets-symptomer en reduksjon av oppblåsthets-symptomer.

**[0047]** I en utforming omfatter reduksjon i oppblåsthets-symptomer en reduksjon fra basissymptomer.

**[0048]** I en utforming er basissymptomer etablert før behandling.

**[0049]** I en utforming omfatter lindring av oppblåsthets-symptomer en 'ja'-respons fra en pasient på spørsmål som omfatter eller ligner på "I løpet av de siste 7 dagene, har du hatt adekvat lindring av dine symptomer på oppblåsthet?"

**[0050]** I en utforming omfatter oppblåsthetssymptomer ett eller flere av symptomene på abdominalfylldighet, oppblåsthet, gass eller hevelse.

**[0051]** I en utforming omfatter tarmsykdommer en eller flere av inflammatorisk tarmsykdom (IBD), Crohns sykdom, tarmkatarr, tykktarmbetennelse, irritabel tarm-syndrom (IBS), reisediaré, småvokst med tarmbakterier, ukontrollert diaré-forbundet irritabel tarm-syndrom (dIBS), eller diaré-forbundet irritabel tarm-syndrom (dIBS).

**[0052]** I en utforming utgjør den terapeutisk effektive mengde av rifaximin fra mellom rundt 100 mg og rundt 6000 mg; 550 mg TID; 550 mg BID; 600 mg TID; 600 mg BID; eller 1650 mg QD.

**[0053]** I ett aspekt omfatter rifamycin klasse antibiotikum en eller flere av en amorf form, Form  $\alpha$ , Form  $\beta$ , Form  $\gamma$ , Form  $\delta$ , Form  $\epsilon$ , Form  $\zeta$ , Form  $\eta$ , Form  $\zeta$ , Form  $\eta$ , Form  $\alpha$ -dry, Form  $\tau$ , Form  $\beta$ -1, Form  $\beta$ -2, Form  $\epsilon$ -dry, mesylat-Form eller amorfe former av rifaximin og en farmasøytisk akseptabel bærer. Rifaximin vil kunne formuleres som en farmasøytisk sammensetning.

**[0054]** I en utforming omfatter den farmasøytiske sammensetningen ytterligere tilsetninger.



**[0055]** I henhold til en annen utforming er tilsetningene ett eller flere av et fortynningsmiddel, bindemiddel, smøringsmiddel, nedbrytningsmiddel, fargingsmiddel, smakstilsetningsmiddel eller søtningsmiddel.

5 **[0056]** I en annen utforming formuleres sammensetningen for utvalgte overtrukne og uovertrukne tabletter, harde og myke gelatinkapsler, sukker-overtrukne piller, pastiller, oblatplater, tabletter og pulver i forseglet pakning. I en utforming formuleres sammensetningen for topisk bruk.

10 **[0057]** I henhold til en annen utforming er den tarmrelaterte forstyrrelsen ett eller flere av irritabel tarm-syndrome, reisediaré, småvokst med tarmbakterier, Crohns sykdom eller tykktarmsbetennelse.

**[0058]** I henhold til en utforming omfatter avføringsmidlet to lommer A inneholdende  
15 100 gram polyetylenglykol (PEG) 3350, 7,5 gram natriumsulfat, 2,691 gram natriumklorid, og 1,015 gram kaliumklorid; og to lommer B inneholdende 4,7 gram askorbinsyre, og 5,9 gram natriumaskorbat.

**[0059]** I henhold til en utforming omfatter avføringsmidlet 32 eller 40 tabletter  
20 inneholdende 1,102 g enbasisk natriumfosfat, 0,398 g tobasisk natriumfosfat, 0,1676 g PEG 8000, NF, og 0,0084 g magnesiumstearat.

**[0060]** I henhold til en utforming omfatter adekvat lindring av tarmsykdoms-symptomer en reduksjon av tarmsykdoms-symptomer. I henhold til en utforming er  
25 reduksjon i tarmsykdoms-symptomer en reduksjon fra basissymptomer. I henhold til en utforming er basissymptomer etablert før behandling. I henhold til en utforming omfatter adekvat lindring av tarmsykdoms-symptomer en 'ja'-respons fra en pasient på spørsmål som omfatter eller ligner på, "I løpet av de siste 7 dagene, har du hatt adekvat lindring av ditt symptom på dine tarmsykdoms-symptomer?" I henhold til en utforming  
30 omfatter tarmsykdoms-symptomer ett eller flere av krampe, smeret, diaré, konstipasjon, klumpete avføring, vannholdig avføring, hyppig avføring, buksmerter, abdominalt besvær, vannlating, eller tenesme. I henhold til en utforming omfatter adekvat lindring av oppblåsthets-symptomer en reduksjon av oppblåsthets-symptomer. I henhold til en utforming er reduksjon i oppblåsthets-symptomer en reduksjon fra basissymptomer. I  
35 henhold til en utforming er basissymptomer etablert før behandling. I henhold til en utforming omfatter adekvat lindring av oppblåsthets-symptomer en 'ja'-respons fra en pasient på spørsmål som omfatter eller ligner på, "I løpet av de siste 7 dagene, har du hatt adekvat lindring av dine symptomer på oppblåsthet?" I henhold til en utforming



omfatter oppblåsthets-symptomer ett eller flere av symptomene på abdominal fullstendighet, oppblåsthet, gass, eller hevelse.

[0061] Andre utforminger av oppfinnelsen er avdekket *nedenfor*.

5

## DETALJERT BESKRIVELSE

[0062] Utformingene av oppfinnelsen relaterer til bruken av gastrointestinale rensedmidler og det antibiotiske rifaximin for å behandle tarmsykdommer og sammensetninger for behandling av tarmsykdommer.

10

[0063] Rifaximin (USAN, INN; se The Merck Index, XIII Ed., 8304, CAS nr. 80621-81-4), (2S,16Z,18E,20S,21S,22R, 23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25

Pentahydroksi -27 - metoksi -2,4,11,16,20,22,24,26 - oktametyl-2,7 -

15 (epoksipentadeka-(1,11,13) trienimino) benzofuro (4,5-e) pyrido(1,2,-a) benzimidazol-1,15(2H)-dion,25-acetat), er et halv-syntetisk antibiotikum fremstilt fra rifamycin O.

Rifaximin er et molekyl som tilhører rifamycin-klassen av antibiotika, f.eks., en pyrido-imidazo rifamycin. Rifaximin oppbyr en bred antibakteriell aktivitet, for eksempel, i det gastrointestinale system mot lokaliserte gastrointestinale bakterier som forårsaker smittsom diaré, irritabel tarm-syndrom, småvokst med tarmebakterier, Crohns sykdom, og/eller bukspyttkjertelsvikt.

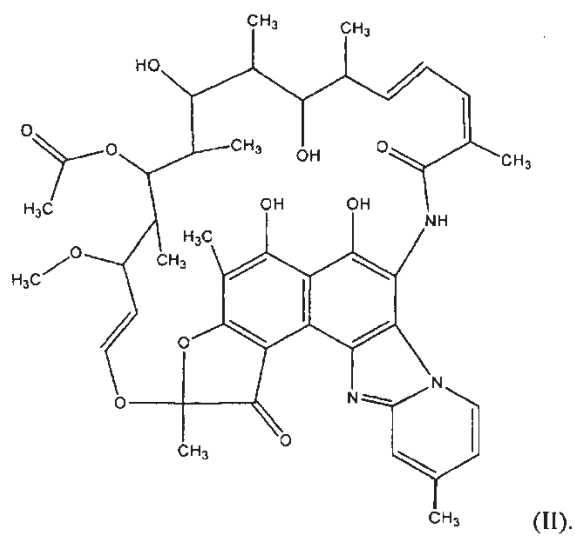
20

[0064] Rifaximin er også beskrevet i italiensk patent IT 1154655 og EP 0161534. EP-patent 0161534 avdekker en prosess for rifaximin-fremstilling ved hjelp av rifamycin O som startmateriale (The Merck Index, XIII Ed., 8301). US 7,045,620 B 1 avdekker polymorfiske former for rifaximin, og likesåUSSN 11/658,702; USSN 61/031,329; USSN 12/119,622; USSN 12/119,630; USSN 12/119,612; USSN 12/119,600; USSN 11/873,841; Publikasjon WO 2006/094662; og USSN 12/393012.

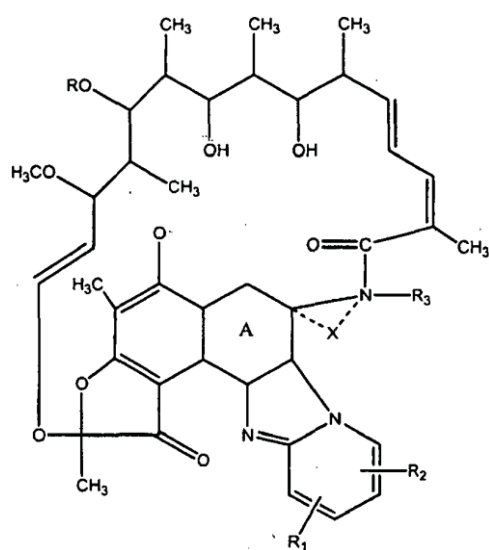
25

[0065] Rifaximin er en forbindelse som har struktur av formel II:

30

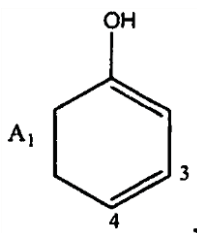


**[0066]** Et rifamycin-klasse antibiotikum er for eksempel en forbindelse som har struktur av Formel I:

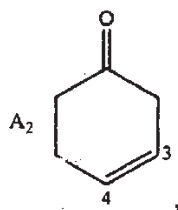


5

hvor  $A$  kan være struktur  $A_1$ :



eller struktur A<sub>2</sub>



hvor, -x- er en kjemisk valensbinding eller null; R er hydrogen eller acetyl;

- 5 R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> representerer uavhengig av hverandre hydrogen, (C<sub>1-4</sub>) alkyl, benzyloksi, mono- and di-(C<sub>1-3</sub>) alkylamino-(C<sub>1-4</sub>) alkyl, (C<sub>1-3</sub>)alkoksi- (C<sub>1-4</sub>)alkyl, hydroksimetyl, hydroksi-(C<sub>2-4</sub>)-alkyl, nitro eller R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> samlet sammen med to påfølgende karbonatomer av pyridinkjernen danner en benzenring ikke-substituert eller substitutert av en eller to metyl- eller etylgrupper; R<sub>3</sub> er et hydrogenatom eller null;
- 10 med det forbehold at, når A er A<sub>1</sub>, er -x- null og R<sub>3</sub> er et hydrogenatom; med det ytterligere forbehold at, når A er A<sub>2</sub>, er -x- en kjemisk valensbinding og R<sub>3</sub> er null.

- [0067]** Også beskrevet her er en forbindelse som definert ovenfor, hvor A er A<sub>1</sub> eller A<sub>2</sub> er ovenfor indikert, -x- er en kjemisk valensbinding eller null, R er hydrogen eller acetyl, R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> representerer uavhengig av hverandre hydrogen, (C<sub>1-4</sub>)alkyl, benzyloksi, hydroksi-(C<sub>2-4</sub>) alkyl, di-(C<sub>1-3</sub>) alkylamino-(C<sub>1-4</sub>) alkyl, nitro eller R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> samlet sammen med to påfølgende karbonatomer av pyridinkjerner danner en benzenring og R<sub>3</sub> er et hydrogenatom eller null; med det forbehold at, når A er A<sub>1</sub>, er -x- null og R<sub>3</sub> er et hydrogenatom; med det ytterligere forbehold at, når A er A<sub>2</sub>, er -x- en kjemisk valensbinding and R<sub>3</sub> er null.
- 20

- [0068]** Også beskrevet her er en forbindelse som definert ovenfor, hvor A er A<sub>1</sub> eller A<sub>2</sub> som ovenfor indikert, -x- er en kjemisk valensbinding eller null, R er acetyl, R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> representerer uavhengig av hverandre hydrogen, (C<sub>1-4</sub>) alkyl eller R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> samlet sammen med to påfølgende karbonatomer av pyridinkjerner danner en benzenring og R<sub>3</sub> er et hydrogenatom eller null; med det forbehold at, når A er A<sub>1</sub>, er -x- null og R<sub>3</sub> er et hydrogenatom; med det ytterligere forbehold at, når A er A<sub>2</sub>, er -x- en kjemisk valensbinding og R<sub>3</sub> er null.
- 25

- [0069]** Også beskrevet her er en forbindelse som definert ovenfor, som er 4-deoksi-4'-metyl-pyrido[1',2'-1,2]imidazo [5,4-c]rifamycin SV. Også beskrevet her er en forbindelse som definert ovenfor, som er 4-deoksi-pyrido [1',2':1,2]imidazo [5,4-c]rifamycin SV.
- 30

[0070] Også beskrevet her er en forbindelse som definert ovenfor, hvor A er som beskrevet ovenfor, -x- er en kjemisk valensbinding eller null; R er hydrogen eller acetyl; R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> representerer uavhengig av hverandre hydrogen, (C<sub>1-4</sub>) alkyl, benzyloksi, mono- and di-(C<sub>1-3</sub>)alkylamino(C<sub>1-4</sub>)alkyl, (C<sub>1-3</sub>)alkoksi- (C<sub>1-4</sub>)alkyl, hydroksimetyl, hydroksi-(C<sub>2-4</sub>)-alkyl, nitro eller R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> samlet sammen ned to påfølgende karbonatomer av pyridinkjerner danner en benzenring ikke-substituert eller substitutert av en eller to metyl- eller etylgrupper; R<sub>3</sub> er et hydrogenatom eller null; med det forbehold at, når A er A<sub>1</sub>, er -x- null og R<sub>3</sub> er et hydrogenatom; med det ytterligere forbehold at, når A er A<sub>2</sub>, er -x- en kjemisk valensbinding og R<sub>3</sub> er null.

[0071] Som anvendt her omfatter "tarmsykdom", for eksempel, en eller flere av inflammatorisk tarmsykdom (IBD), Crohns sykdom, tarmkatarr, tykktarmsbetennelse, irriterabel tarm-syndrom (IBS), reisediaré, småvokst med tarmbaktereier, ukontrollert diaré-forbundet irriterabel tarm-syndrom (dIBS), konstipasjon rådende IBS eller alternerende IBS.

## Behandling

[0072] Gitt her, i henhold til ett aspekt, er anvendelser for fremstilling av et medikament for behandling og/eller forebygging av tarmsykdommer (BD). I en utforming tildeles et gastrointestinalt (GI) rensemiddel til en pasient som er utsatt for eller lider en tamsykdom. GI rensemidler, for eksempel, inkluderer avføringsmidler og konstipasjonslindrende midler som beskrevet her og som er kjent for en kyndig fagperson. Etter tildeling av GI rensemiddel tildeles en terapeutisk effektiv mengde av rifaximin til pasienten, hvor tildelingen av GI rensemiddel er innenfor mellom rundt 1 til rundt 90 dager før tildeling av rifaximin. I en utforming påbegynnes tildeling av et ytterligere antibiotikum med GI rensemiddel og fortsettes deretter i noen tid. I andre utforminger gis et ytterligere antibiotikum før tildeling av GI rensemiddel, og i enda en annen utforming gis et ytterligere antibiotikum før og under tildeling av GI rensemiddel.

[0073] I visse utforminger omfatter det ytterligere antibiotikum en eller flere av en rifamycin, aminoglykosid, amfenikol, ansamycin, β-Laktam, karbapenem, kefalosporin, kefamycin, monobaktam, oksakefem, linkosamid, makrolid, polypeptid, tetrasyklin, eller en 2,4-diaminopyrimidin-klasse antibiotikum. Eksempler på antibiotika i disse klasser er listet opp nedenfor.

[0074] I visse utforminger resulterer tildeling av gastrointestinalt rensemiddel og det

antibiotiske rifaximin i mellom rundt 35 - 70% av pasientene med eller som erfarer adekvat lindring av ett eller flere IBS-symptomer, buksmertesyntomer, eller oppblåsthetssymptomer.

5    **[0075]** I visse utforminger kan det være fordelaktig å utføre en kolonoskopi på pasienten etter tildeling av gastrointestinalt rensemiddel. En kolonoskopi muliggjør en visuell inspeksjon av tykktarmen og i noen tilfeller muliggjør det diagnose av underliggende symptomer eller bekreftelse av diagnose. Uten å ønske å være bundet av noen særskilt vitenskapelig teori, kan en kolonoskopi være gunstig for behandling  
10 ved å forårsake at musklene i tykktarmen trekker seg sammen.

**[0076]** Tildeling av gastrointestinalt rensemiddel foretas innen mellom rundt 1 til rundt 90 dager før tildeling av det antibiotiske rifaximin. I andre utforminger foretas tildeling av gastrointestinalt rensemiddel innen mellom rundt 1 til rundt 60 dager;  
15 mellom rundt 1 til rundt 30 dager; mellom rundt 1 til rundt 24 dager; mellom rundt 1 til rundt 14 dager; mellom rundt 1 til rundt 10 dager; mellom rundt 1 til rundt 7 dager; mellom rundt 1 til rundt 5 dager; mellom rundt 1 til rundt 4 dager; mellom rundt 1 til rundt 3 dager; eller mellom rundt 1 til rundt 2 dager før tildeling av det antibiotiske rifaximin. Det kan være gunstig under noen omstendigheter å begynne antibiotika-  
20 terapi før rensemidlet tildeles og/eller tildele et antibiotikum under tildeling av rensemidlet. Antibiotika gitt før eller sammen med et rensemiddel kan være et antibiotikum som er det samme som eller forskjellig fra det antibiotiske rifaximin gitt etter rensemidlet. Hvis det aktuelle antibiotikum er det samme som det som gis etter rensemidlet kan det være den samme eller en høyere eller lavere dose og det vil kunne  
25 tildeles i en annerledes form (oralt, topisk, rektalt, osv) og/eller doseringsregime.

**[0077]** I visse utforminger kan det være gunstig å tildele andre behandlingsmidler sammen med rensemiddel og/eller antibiotika. Slik samordnet tildeling av behandlingsmidler inkluderer, for eksempel, ett eller flere av et anti-inflammatorisk  
30 middel, ett eller flere ekstra antibiotika, et anti-emetisk middel, et anti-diarémiddel, crofelemer, eller metoklopramid.

**[0078]** I visse utforminger kan de anvendelser som beskrives her videre omfatte det å velge ut pasienter som responderer på behandling etter å ha blitt behandlet i mellom  
35 rundt 1 og rundt 52 uker eller lenger; og det å fjerne en responderende pasient fra behandling hvor det etter fjerning fra behandling er en varig respons. Pasienter kan, for eksempel, behandles i mellom rundt 1 og rundt 24 uker. Metoder relatert til varighet av respons er utførlig beskrevet i US Application nr. 61/031679.

**[0079]** I visse utforminger vil den terapeutisk effektive mengde av det antibiotiske rifaximin som tildeles etter tildeling av rensemidlet være mellom rundt 50 mg og rundt 6000 mg; fra mellom rundt 50 mg og rundt 3000 mg BID; fra mellom rundt 50 mg og rundt 2000 mg TID; 550 mg TID; 550 mg BID; 600 mg TID; 600 mg BID; 1650 mg QD; 200 mg TID, 200 mg BID, eller 200 mg QD. Disse dosene er også hensiktsmessige for et antibiotikum som gis før eller under tildeling av rensemiddel.

**[0080]** I henhold til ett aspekt, gis det anvendelser for behandling av tarmsykdommer som omfatter levering av en beholder inneholdende et gastrointestinalt rensemiddel og rifaximin, hvor rensemidlet omfatter trykt etikett som beskriver tildeling av gastrointestinalt rensemiddel etterfulgt av rifaximin; og tildeling av rensemiddel og rifaximin fra beholderen til pasienten. GI rensemiddel kan være ett som er beskrevet her eller en kombinasjon av dem. Det kan også være ett som av en kyndig fagperson er kjent for å være effektivt. En kyndig fagperson som har fordelen av å få kjennskap til denne avdekkingen vil vite hva som ville anses å være effektivt.

## GI rensemidler

**[0081]** GI rensemidler, som anvendt her, inkluderer avføringsmidler og konstipasjonslindrende midler, som også er kjent som, orale avføringsoppløsninger (f.eks., laksative preparater), tykktarmrensende sammensetning, tarmskylling, klyster, rektalpulsert skylling og tarmpreparering. Som anvendt her, henviser GI rensemidler også til sammensetninger eller sammensetninger som frigjør tarmen fra fast materie (f.eks., avføring). Kombinasjoner av GI rensemidler og andre stimuleringssammensetninger kan være nyttig, for eksempel, bruk av stimulerende avføringsmiddel (f.eks., bisakodyl) i kombinasjon med et osmotisk avføringsmiddel. GI rensemiddel kan være en eller flere av en PEG-basert sammensetning eller en natriumfosfatbasert sammensetning som videre beskrevet nedenfor. GI rensemidler kan også være kombinasjoner av de nedenfor beskrevne rensemidlene eller andre rensemidler som av en kyndig fagperson er kjent for å være effektive i henhold til de metoder som er beskrevet her.

**[0082]** Eksempler på stimulerende avføringsmidler omfatter, for eksempel, Aloe, 250-1000 mg; Bisakodyl, rundt 5-80 mg; Casantranol, 30 til 360 mg; Cascara aromatisk væskeekstrakt, 2-24 ml; Cascara sagraabark, 300-4000 mg; Cascada sagraaekstrakt, 300 til 2000 mg; Cascara sagraa væskeekstrakt, 0.5 til 5 ml; Castorolje, 15-240 ml.; Dantron, 75-300 mg; Dehydrokolisk syre, 250-2000 mg; Fenolftalein, 30-1000 mg; Sennosider A og B, 12-200 mg; og Pikosulfat, 1-100 mg. Større eller mindre doser vil

kunne anvendes, etter behov, for å fremkalle en tarmbevegelse innen mindre enn rundt 12 timer og samtidig unngå unødvendig ubehag.

**[0083]** Bisakodyl er et stimulerende avføringsmiddel, tilgjengelig uten resept, som brukes for å behandle konstipasjon. Bisakodyl er tilgjengelig i tabletter, stikkpiller, og i forhåndsblandede klysterformuleringer. Bisakodylklyster er vanligvis effektive for å fremkalle en tarmbevegelse i løpet av rundt 20 minutter, stikkpiller fremkaller vanligvis en tarmbevegelse i løpet av rundt en time, og oral tildeling av en tablett fører vanligvis til en tarmbevegelse i løpet av rundt 3 til 6 timer. Som vist i U.S. Pat. No. 5,710,183, er polyetylenglykol (PEG) 3350 blitt brukt alene som en medisin for å behandle konstipasjon ved å forbedre tarmbevegelighet, avføringsdannelse, eller begge. PEG er også blitt kombinert med oppløselig fiber for å lage et sikkert og effektivt avføringsmiddel, noe som også er vist i U.S. Pat. No. 5,710,183, og PEG kan kombineres med oppløselig fiber for å forbedre tarmfunksjonen. Eksempler på doser av PEG for å behandle konstipasjon omfatter 17 til 34 gram av PEG daglig. Høyere doser av PEG kan brukes for å fremkalle en eller to tarmbevegelser innen 24 timer uten å forårsake voldsom diaré. I ett eksempel omfatter en pakke 2 L av NuLYTELY med 4 Bisakodyl-tabletter 20 mg (5 mg hver) festet på utsiden av en 2-liters kanne. Hver dose av NuLYTELY-oppløsningen inneholder: Polyetylenglykol 3350, NF, 210 g., Natriumklorid, USP 5,60 g., Natrium-bikarbonat, USP 2,86 gram, Kaliumklorid, USP 0,74 gram, og valgfritt, 1 gram av en smaksingrediens i vann for å lage 2 L. PEG er også vist å være effektiv som et avføringsmiddel for tykktarmen når store mengder av PEG er tildelt i store volumer av en fortynnet saltoppløsning. Vanligvis tildeles rundt 250 til rundt 400 gram av PEG til pasienten i rundt 4 liter med en elektrolytisk oppløsning i vann. Oral tildeling av PEG kan brukes for å fremkalle en tarmbevegelse over natten.

**[0084]** Eksempler på PEG-baserte oppløsninger omfatter, for eksempel, polyetylenglykol (PEG), natriumsulfat, natriumklorid, kaliumklorid, askorbinsyre; eller PEG, natriumsulfat, natriumklorid, kaliumklorid, askorbinsyre, og natriumaskorbat; eller PEG 3350, natriumsulfat, natriumklorid, kaliumklorid, askorbinsyre, og natriumaskorbat. I en utforming leveres PEG-avføringsmidlet som to lommer A inneholdende 100 gram av polyetylenglykol (PEG) 3350, 7,5 gram av natriumsulfat, 2,691 gram av natriumklorid, og 1,015 gram med kaliumklorid; og to lommer B inneholdende 4,7 gram av askorbinsyre, og 5,9 gram av natriumaskorbat. Det er velkjent blant kyndige fagpersoner hvordan man skal tildele slike sammensetninger for å produsere rensing.



**[0085]** En metode for rensing av tykktarmen til et pattedyr nyttig i de anvendelse som er spesifisert, omfatter for eksempel tildeling oralt til en pasient av en rensevæske inneholdende, per liter, følgende komponenter, a) 80 til 350 g polyetylenglykol; b) 3 til 20 g av en mikstur av askorbinsyre og en eller flere salter av askorbinsyre; c) 1 til 15 g av et alkalimetall eller alkalisk jordmetallsulfat eller en mikstur av alkalimetall eller alkalisk jordmetallsulfater; og d) valgfritt ett eller flere elektrolytter utvalgt fra natriumklorid, kaliumklorid og natriumhydrogenkarbonat, i det volumet av væske som tildeles er fra 1,5 til 3 liter for en voksen person og pro rata for et pattedyr annet enn et voksent menneske.

**[0086]** I visse utforminger omfatter et natriumfosfat GI rensemiddel som er nyttig i de anvendelser som beskrives her 32 eller 40 tabletter inneholdende enbasisk natriumfosfat, tobasisk natriumfosfat, PEG 8000, og magnesiumsterat. Et annet eksempel omfatter enbasisk natriumfosfat, tobasisk natriumfosfat, mikrokrystallinsk cellulose, kolodial silikondioksid, og magnesiumstearat. Andre nyttige GI rensemidler omfatter, for eksempel, Fleet® Phospho-soda® EZ-Prep™; miraLAX; et masseproduserende avføringsmiddel; serotoninantagonister; et hyperosmotisk middel; GoLytely; GlycoLax; CoLyte; eller NuLytely. En kyndig fagperson vil vite hvordan man skal tildele hver av disse sammensetningene.

**[0087]** Andre GI rensemidler som er nyttige i de anvendelse og formuleringer (f.eks., sett) som beskrives her, omfatter, for eksempel, de som beskrives av Fordtran et al. (WO87/00754), inkludert den reduserte natriumsulfatoppløsningen (RSS). Denne oppløsningen inneholder ingen natriumsulfat men har i stedet en relativt høy konsentrasjon av polyetylenglykol (75 til 300 g/l). En oppløsning avdekket i WO87/00754 omfatter PEG 3350 (120 g/l), natriumbikarbonat (1,68 g/l), kaliumklorid (0,74 g/l) og natriumklorid (1,46 g/l) og den tildeles også i en kvantitet på 4 liter. Et annet eksempel på oppløsning markedsføres av Braintree Laboratories Inc (Braintree, Mass., USA) under navnet NuLYTELY.RTM. (opprinnelig også under navnet GoLYTELY-RSS). NuLYTELY-sammensetningen omfatter PEG 3350 (105 g/l), natriumbikarbonat (1,43 g/l), kaliumklorid (0,37 g/l) og natriumklorid (2,80 g/l) og den leveres i tørr pulverform for å fremstille opp til 4 liter. WO 89/05659 (Borody) beskriver enda et annet eksempel på GI rensemiddel som er nyttig i de anvendelser og formuleringer som beskrives her. Dette er en ortostatisk skyllingsoppløsning inneholdende polyetylenglykol, elektrolytter og fra 0,25 til 50 g/l askorbinsyre (vitamin C) eller et salt av dette.

**[0088]** Andre GI rensemidler som er nyttige i de anvendelser og formuleringer som er beskrevet her, omfatter, for eksempel, masseproduserende avføringsmidler (loppefrøskall (Metamucil), metylcellulose (Citrucel), polykarbofil, kostfiber, epler); Serotoninantagonister (f.eks., Tegaserod); hyperosmotiske midler (f.eks., glyserin-  
5 stikkpiller, sorbitol, laktulose, og polyetylenglykol (PEG)). Merkenavnene for disse oppløsninger inkluderer GoLytely (et hvitt pulver i en 4 liters kanne for rekonstituering, inneholdende 236g polyetylenglykol 3350, 22,74g natriumsulfat (vannfri), 6,74g natriumbikarbonat, 5,86g natriumklorid og 2,97g kaliumklorid. Når det løses opp i vann til et volum på 4 liter, er GoLYTELY (PEG-3350 og elektrolytter  
10 for oral oppløsning) en isosmotisk oppløsning som har en mildt saltaktig smak. GoLYTELY kan, for eksempel, tildeles oralt eller via nasogastrisk rør som en gastrointestinal skylling).

**[0089]** OsmoPrep omfatter 48 gram natriumfosfat (32 tabletter), fremskynder diaré, som effektivt renser hele tykktarmen. Hver tildeling har en avføringsrensende effekt i  
15 rundt 1 til 3 timer. Den primære virkemåten tenkes å være gjennom den osmotiske effekten av natrium, som forårsaker at store mengder av vann blir trukket til tykktarmen, og dermed fremmer uttømming. Hver OsmoPrep-tablett inneholder 1,102 gram enbasisk natriumfosfat monohydrat, USP og 0,398 gram tobasisk vannfri  
20 natriumfosfat, USP for totalt 1,5 gram natriumfosfat per tablett. Inaktive ingredienser omfatter polyetylenglykol 8000, N.F; og magnesiumstearat, NF. OsmoPrep er glutenfri. Den anbefalte dose med OsmoPrep tabletter for tykktarmrensing for voksne pasienter er 32 tabletter (48 gram natriumfosfat) inntatt oralt med totalt 2 liter klar væske på følgende måte: kvelden før kolonoskopi-prosedyren: Ta 4 OsmoPrep-  
25 tabletter med 230 g klar væske hvert 15. minutt for totalt 20 tabletter. På dagen for kolonoskopi-prosedyren: Start 3-5 timer før behandlingen, ta 4 OsmoPrep-tabletter med 230g klar væske hvert 15. minutt for totalt 12 tabletter. Pasienter bør tilrås om viktigheten av å holde det anbefalte væskeregime. Det anbefales at pasienter som mottar OsmoPrep gis råd om adekvat tilføring av vann før, under, og etter bruken av  
30 OsmoPrep. Pasienter bør ikke bruke OsmoPrep for tykktarmrensing innen syv dager etter en tidligere tildeling. Ingen ekstra klyster eller avføringsmidler kreves, og pasienter bør tilrås om IKKE å ta ytterligere midler, især de som inneholder natriumfosfat.

**[0090]** VisicolP® (enbasisk monohydrat natriumfosfat, USP, og tobasisk vannfri natriumfosfat, USP) er et avføringsmiddel brukt for å rengjøre tykktarmen før kolonoskopi. Hver tablett inneholder 1,102 gram enbasisk monohydrat natriumfosfat, USP og 0,398 gram tobasisk vannfri natriumfosfat, USP for totalt 1,5 gram

natriumfosfat per tablett. Inaktive ingredienser omfatter mikrokrystallinsk cellulose (MCC), NF; magnesiumstearat, NF; og kolloidal silikondioksid, NF. VisicolP® er glutenfri. VisicolP® tabletter, tatt i to doser op 30 gram (det fullstendige regimet inneholder totalt 60 gram natriumfosfat) med rundt tolv timers mellomrom, fremkaller diaré, som effektivt renser hele tykktarmen. Hver tildeling har en avføringsrensende effekt i rundt 1 til 3 timer. Den primære virkemåten tenkes å være gjennom osmotisk innvirkning av natrium, som forårsaker at store mengder vann trekkes til tykktarmen, og dermed fremmer tarmuttømming. Den anbefalte dose Visicol®-tabletter for tarmensing for voksne pasienter er 40 tabletter (60 gram natriumfosfat) inntatt oralt med totalt 3,5 liter klar væske på følgende måte:

**[0091]** Kvelden før kolonoskopi-prosedyren: Ta 3 Visicol®-tabletter (den siste dosen vil være 2 Visicol®-tabletter) med 230g klar væske hvert 15. minutt for totalt 20 tabletter. På dagen for kolonoskopi-prosedyren: Med start 3-5 timer før behandlingen, ta 3 Visicol®-tabletter (den siste dosen vil være 2 Visicol®-tabletter) med 230g klar væske hvert 15. minutt for totalt 20 tabletter. Det anbefales at pasienter som mottar Visicol® tilrås å innta adekvat med vann før, under, og etter bruk av Visicol®. Pasienter bør ikke bruke Visico® innen syv dager etter en tidligere tildeling. Ingen ekstra klyster eller avføringsmidler kreves, og pasienter bør tilrås om IKKE å ta ytterligere midler, især de som inneholder natriumfosfat.

**[0092]** Andre eksempler på GI rensemidler omfatter dersom spesifiseres i Tabellene 1 og 2:

25 Tabell 1:

|                      | Gram/tablett | % etter vekt |
|----------------------|--------------|--------------|
| Natriumfosfat salt:  |              |              |
| Enbasisk             | 1,102        | 65,752       |
| Tobasisk             | 0,398        | 23,747       |
| Inaktiv:             |              |              |
| PEG 8000, NF         | 0,1676       | 10,000       |
| Magnesiumstearat, NF | 0,0084       | 0,502        |
| Totalt               | 1,6760       | 100,001      |

Tabell 2:

| Ingredienser                  | Gram /tablett | %etter vekt |
|-------------------------------|---------------|-------------|
| <b>Natriumfosfat salter:</b>  |               |             |
| Enbasisk                      | 1,102         | 62,436      |
| Tobasisk                      | 0,398         | 22,550      |
| <b>Inaktive ingredienser:</b> |               |             |
| MikrokrySTALLINSK cellulose   | 0,22950       | 13,003      |
| Magnesiumstearat              | 0,02645       | 1,499       |
| Kollodial silikondioksid      | 0,00885       | ,501        |
|                               | 1,765         | 99,989      |

**[0093]** GI rensemidler som leveres som tørrpulver eller konsentrerte væsker kan for eksempel omrøres og løses opp i hvilken som helst drikke (kald, varm eller romtemperatur) og deretter tildeles (f.eks., inntas oralt). GI rensemidler levert som væsker vil kunne tildeles.

**[0094]** I visse utforminger kan andre behandlingsmidler tildeles sammen med GI rensemiddel eller med antibiotika eller begge. Disse andre behandlingsmidlene vil også kunne gis før GI rensemiddel, mens tildeling av GI rensemiddel pågår eller mellom tildeling av GI rensemiddel og antibiotika.

### Antibiotika

**[0095]** Antibiotika omfatter, for eksempel, aminoglykosider, så som amikasin, apramycin, arbekasin, bambermyciner, butirosin, dibekasin, dihydrostreptomycin, fortimisin(er), fradiomycin, gentamisin, isipamisin, kanamycin, mikronomisin, neomycin, neomycin undesylenat, netilmisin, paromomycin, ribostamycin, sisomisin, spektinomycin, streptomycin, streptonikosid, og tobramycin; amfenikoler, så som azidamfenikol, kloramfenikol, kloramfenikol-palmitat, kloramfenikol-pantotenat, florfenikol, og tiamfenikol; ansamyciner, så som rifampin, rifabutin, rifapentin, og rifaximin; .beta.-Lactamer, så som amidinocillin, amdinocillin, pivoksil, amoksisillin, ampicillin, aspoksisillin, azidocillin, azlocillin, bakampicillin, benzylpenicillinsyre, benzylpenicillin, karbenicillin, karfecillin, karindacillin, klometocillin, kloxacillin, cyklacillin, dikloksacillin, difenicillin, epicillin, fenbenicillin, floksicillin, hetacillin, lenampicillin, metampicillin, meticillin, mezlocillin, nafcillin, oksacillin, penamecillin, penetamate-hydriodid, penicillin G benetamin, penicillin G benzatin, penicillin G

benzhydrylamin, penicillin G kalsium, penicillin G hydragamin, penicillin G kalium, penicillin G, prokain, penicillin N, penicillin O, penicillin V, penicillin V benzatin, penicillin V hydrabamin, penimepicyklin, feneticillin, piperacillin, pivapicillin, propicillin, kvinacillin, sulbenicillin, talampicillin, temocillin og tikarcillin;

5 karbapenemer, så som imipenem; kefalosporiner, så som 1-karba (detia) kefalosporin, cefaktor, cefadroksil, cefamandol, cefatrizin, cefazedon, cefazolin, cefiksim, cefmenoksim, cefodizim, cefonisid, cefoperazon, ceforanid, cefotaksim, cefotiam, cefpimizol, cefpirimid, cefpodoxim-proksetil, cefroksadin, cefsulodin, ceftazidim, cefteram, ceftazol, ceftibuten, ceftizoxim, ceftriakson, cefuroksim, cef\*uizonam,

10 cefasetril-natrium, cefaleksin, cefaloglysin, cefaloridin, cefalosporin, cefalotin, cefapirin-natrium, cefradin, pivcefaleksin, cefalotin, cefaklor, cefotetan, cefprozil, lorakarbef, cefetamet, og cefepim; cefamyciner så som cefbuperazon, cefmetazol, cefminox, cefetan, og cefoksitin; monobaktamer så som aztreonam, karumonam, og tigemonan; oksacefemer så som flomoksef og moksolaktam; linkosamider så som

15 klindamycin og linkomycin; makrolider så som azitromycin, karbomycin, klaritromycin, erytromycin(er) og avledninger, josamycin, leukomyciner, midekamyciner, miokamycin, oleandomycin, primycin, rokitamycin, rosaramisin, roksitromycin, spiramycin og troleandomycin; polypeptider så som amfomycin, basitrasin, kapreomycin, kolistin, endurasidin, enylomycin, fusafungin, gramisidin(er),

20 gramisidin S, mikamycin, polymyksin, polymyksin ..beta.-metansulfonsyre, pristinamycin, ristosetin, teikoplanin, tiostrepton, tuberaktinomycin, tyrosidin, tyrotrisin, vankomycin, viomycin(er), virginiamycin og sink-basitrasin; tetrasykliner så som spisyklin, klortetrasyklin, klomosyklin, demeklosyklin, doksysisyklin, guamesyklin, lymesyklin, meklosyklin, metasyklin, minosyklin, oksytetrasyklin,

25 penimepisyklin, pipasyklin, rolitetrasyklin, sansyklin, senosiklin og tetrasyklin; og 2,4-diaminopyrimidiner så som brodimoprim, tetroksoprim og trimetoprim; nitrofuraner så som furaltadon, furazolium, nifuraden, nifuratel, nifurfolin, nifurpirinol, nifurprazin, nifurtoinol og nitrofurantoin; kvinoloner så som amifloksasin, sinoksasin, siprofloksasin, difloksasin, enoksasin, fleroksasin, flumekvin, lomefloksasin,

30 miloksasin, nalidiksisk syre, norfloksasin, ofloksasin, oksolinisk syre, perfloksasin, pipemidisk syre, piromidisk syre, rosoksasin, temafloksasin, og tosufloksasin; sulfonamider så som acetyl-sulfametoksypyrazin, acetyl-sulfisoksazol, azosulfamid, benzylsulfamid, kloramin-.beta., kloramin-T, dikloramin-T, formosulfatiazol, N.sub.2-formyl-sulfisomidin, N.sub.4-.beta.-D-glukosylsulfanilamid, mafenid, 4'-(metyl-sulfamoyl)sulfanilamid, p-nitrosulfatiazol, noprylsulfamid, ftalylsulfasetamid,

35 ftalylsulfatiazol, salazosulfadimidin, suksinylsulfatiazol, sulfabenzamid, sulfasetamid, sulfaklorpyridazin, sulfakrysoidin, sulfasytin, sulfadiazin, sulfadikramid, sulfadimetoksin, sulfadoksin, sulfaetidol, sulfaguanidin, sulfaguanol, sulfalen,

sulfaloksisk syre, sulfamerazin, sulfameter, sulfametazin, sulfametizol, sulfametomidin, sulfametoksazol, sulfametoksypridazin, sulfametrol, sulfamidokrysoidin, sulfamoksol, sulfanilamid, sulfanilamidometanesulfonisk syre trietanolaminsalt, 4-sulfanilamidosalisyklisk syre, N.sub.4-sulfanilylsulfanilamid, sulfanilylurea, N-sulfanilyl-3,4-xylamid, sulfanitran, sulfaperin, sulfafenazol, sulfaproksylin, sulfapyrazin, sulfapyridin, sulfasomizol, sulfasymazin, sulfatiazol, sulfatiourea, sulfatolamid, sulfisomidin og sulfisoksazol; sulfoner, så som asedapson, asediasulfon, asetosulfon, dapson, diatymosulfon, glukosulfon, solasulfon, suksisulfon, sulfanilisk syre, p-sulfanilylbenzylamin, p,p'-sulfonyldianilin-N,N' digalaktosid, sulfokson og tiazolsulfon; lipopeptider så som daptomycin; oksazolidoner så som linezolid; ketolider så som telitromycin; og diverse antibiotika så som klofoktol, heksedin, magaininer, metenamin, metenamin anhydrometylen-citrat, metenamin hippurat, metenamin-mandelat, metenamin-sulfosalisylat, nitroksolin, skvalamin, xibornol, sykloserin, mupirosin, og tuberin.

**[0096]** Eksempler på antimikrobiske og antibiotiske midler som er velegnet for bruk omfatter, uten begrensning, mandelsyre, 2,4-diklorobenzenmetanol, 4-[bis(etyltio)metyl]-2-metoksifenol, 4-epi-tetrasyklin, 4-heksylresorsinol, 5,12-dihydro-5,7,12,14-tetrazapentasen, 5-klorokarvakrol, 8-hydroksykvlinolin, acetarsol, acetylkitasamycin, akriflavin, alatrofloxasin, ambazon, amfomycin, amikasin, amikasinsulfat, aminoakridin, aminosalisylat-kalsium, aminosalisylat-natrium, aminosalisylsyre, ammoniumsulfobituminat, amorolfin, amoksicillin, amoksicillin-natrium, amoksicillin-trihydrat, amoksicillin-kalium-klavulanatforbindelse, amfoterisin B, ampicillin, ampicillin-natrium, ampicillin-trihydrate, ampicillin-sulbaktam, apalcillin, arbekasin, aspoksicillin, astromisin, astromisinsulfat, azanidazol, azidamfenikol, azidocillin, azitromycin, azlocillin, aztreonam, bakampicillin, bacitracin, bacitracin-sink, bekanamycin, benzalkonium, benzetonium-klorid, benzoksonium-klorid, berberin-hydroklorid, biapenem, bibrokatol, biklotymol, bifonazol, bismuth-subsalisylat, bleomycin antibiotikakompleks, bleomycin hydroklorid, bleomycin-sulfat, brodimoprim, bromoklorosalisylanilid, bronopol, broksykvlinolin, butenafin, butenafin-hydroklorid, butokonazol, kalsium-undesylenat, candicidin antibiotikakompleks, kapreomycin, karbenicillin, karbenicillin disodium, karfecillin, karindacillin, karumonam, karzinofilin, kaspofungin-acetat, cefacetril, cefaklor, cefadroksil, cefaleksin, cefaleksin-hydroklorid, cefaleksin-natrium, cefaloglycin, cefaloridin, cefalotin, cefalotin-natrium, cefamandol, cefamandol-nafat, cefamandol-natrium, cefapirin, cefapirin-natrium, cefatrizin, cefatrizin-propylenglykol, cefazedon, cefazedon-natriumsalt, cefazolin, cefazolin-natrium, cefbuperazon, cefbuperazon-natrium, cefcapen, cefcapen-pivoksil-hydroklorid,



cefdinir, cefditoren, cefditoren-pivoksil, cefepim, cefepim-hydroklorid, cefetamet,  
 cefetamet-pivoksil, cefiksim, cefinenoksim, cefinetazol, cefinetazol-natrium,  
 cefininox, cefininox-natrium, cefmoleksin, cefodizim, cefodizim-natrium, cefonisid,  
 cefonisid-natrium, cefoperazon, cefoperazon-natrium, ceforanid, cefoselis-sulfat,  
 5 cefotaksim, cefotaksim-natrium, cefotetan, cefotetan-dinatrium, cefotiam, cefotiam-  
 hexetil-hydroklorid, cefotiam-hydroklorid, cefoksitin, cefoksitin-natrium, cefozopran-  
 hydroklorid, cefpiramid, cefpiramid-natrium, cefpirom, cefpirom-sulfat, cefpodoksim,  
 cefpodoksim-proksetil, cefprozil, cefkvinom, cefradin, cefroksadin, cefsulodin,  
 ceftazidim, cefteram, cefteram-pivoksil, ceftazol, ceftibuten, ceftizoksim, ceftizoksim-  
 10 natrium, ceftriakson, ceftriakson-natrium, cefuroksim, cefuroksim-aksetil,  
 cefuroksim-natrium, cetalkonium-klorid, ceftrimid, ceftrimonium, cetylpyridinium,  
 kloramin T, kloramfenikol, kloramfenikol-palmitat, kloramfenikol-sukscinat-natrium,  
 klorheksidin, klormidazol, klormidazol-hydroklorid, kloroksilenol, klorfenesin,  
 klorkvinaldol, klortetrasyklin, klortetrasyklin-hydroklorid, ciklacillin, ciklopirox,  
 15 cinoksasin, ciprofloksasin, ciprofloksasin-hydroklorid, sitronsyre, klaritromycin,  
 klavulanat-kalium, klavulanat-natrium, klavulansyre, klindamycin, klindamycin-  
 hydroklorid, klindamycin-palmitat-hydroklorid, klindamycin-fosfat, kliokvinol,  
 klokonazol, klokonazol-monohydroklorid, klofazimin, klofoktol, klometocillin,  
 klomosykin, klotrimazol, kloksacillin, kloksacillin-natrium, kolistin, kolistin-natrium-  
 20 metansulfonat, kolistinsulfat, sykloserin, daktinomycin, danofloksasin, dapson,  
 daptomycin, daunorubisin, DDT, demeklosykin, demeklosykin-hydroklorid,  
 dekvalinium, dibekasin, dibekasinsulfat, dibrompropamidin, diklorofen, dikloksacillin,  
 dikloxacillin-natrium, didesyldimetylammoniumklorid, dihydrostreptomycin,  
 dihydrostreptomycinsulfat, diiodohydroksykvinnolin, dimetridazol, dipyrition,  
 25 diritromycin, DL-mentol, D-mentol, dodesyltrifenylfosfoniumbromid, doksorubisin,  
 doksorubisin-hydroklorid, doksysykin, doksysykin-hydroklorid, ekonazol, ekonazol-  
 nitrat, enilkonazol, enoksasin, enrofloksasin, eosin, epicillin, ertapenem-natrium,  
 erytromycin, erytromycin-estolat, erytromycin-etylsuksinat, erytromycin-laktobionat,  
 erytromycin-stearat, etakridin, etakridin-laktat, etambutol, eddiksyre, etionamid,  
 30 etylalkohol, evgenol, eksalamid, faropenem, fentikonazol, fentikonazolnitrat, fezation,  
 fleroksasin, flomoksef, flomoksefnatrium, florfenikol, flukloksacillin, flukloksacillin-  
 magnesium, flukloksacillin-natrium, flukonazol, flukytosin, flumekvin, fluritromycin,  
 flutrimazol, fosfomycin, fosfomycin-kalsium, fosfomycin-natrium, framysetin,  
 framysetinsulfat, furagin, furazolidon, fusafungin, fusidinsyre, fusidinsyre-natriumsalt,  
 35 gatifloksasin, gemifloksasin, gentamisin antibiotikakompleks, gentamicin cla,  
 gentamycinsulfat, glutaraldehyd, gramisidin, grepafloksasin, griseofulvin, halazon,  
 haloprogin, hetacillin, hetacillin-kalium, heksaklorofen, heksamidin, heksetidin,  
 hydrargafen, hydrokvinon, hygromycin, imipenem, isepamicin, isepamicinsulfat,



isokonazol, isokonazolnitrat, isoniazid, isopropanol, itrakonazol, josamycin,  
 josamycin-propionat, kanamycin, kanamycinsulfat, ketokonazol, kitasamycin,  
 melkesyre, lanokonazol, lenampicillin, levkomycin A1, levkomycin A13, levkomycin  
 A4, levkomycin A5, levkomycin A6, levkomycin A7, levkomycin A8, levkomycin A9,  
 5 levofloksasin, linkomycin, linkomycin-hydroklorid, linezolid, liranaftat, 1-mentol,  
 lomefloksasin, lomefloksasin-hydroklorid, lorakarbef, lymesyklin, lysozym, mafenid-  
 asetat, magnesium-monoperoksoftalat-heksahydrat, mesetronium-etylsulfat,  
 mesillinam, meklosyklin, meklosyklin-sulfosalisylat, mepartrisin, merbromin,  
 meropenem, metalkoniumklorid, metampicillin, metasyklin, methenamin, metyl-  
 10 salisylat, metylbenzetoniumklorid, metylrosaniliniumklorid, meticillin, meticillin-  
 natrium, metronidazol, metronidazolbenzoat, mezlocillin, mezlocillinnatrium,  
 mikonazol, mikonazolnitrat, mikronomisin, mikronomisinsulfat, midekamycin,  
 minosyklin, minosyklin-hydroklorid, miokamycin, miristalkoniumklorid, mitomycin c,  
 monensin, monensin-natrium, morinamid, moksalaktam, moksalaktam-dinatrium,  
 15 moksifloksasin, mupirosin, mupirosin-kalsium, nadifloksasin, nafcillin, nafcillin-  
 natrium, naftifin, nalidixinsyre, natamycin, neomycin a, neomycin  
 antibiotikakompleks, neomycin C, neomycinsulfat, netikonazol, netilmicin, netilmicin-  
 sulfat, nifuratel, nifuroksazide, nifurtinol, nifurzyd, nimorazol, niridazol,  
 nitrofurantoin, nitrofurazon, nitroksolin, norfloksasin, novobiosin, nystatin  
 20 antibiotikakompleks, oktenidin, ofloksasin, oleandomycin, omokonazol, orbifloksasin,  
 ornidazol, ortho-fenylfenol, oksacillin, oksacillin-natrium, oksikonazol, oksikonazol-  
 nitrat, oksoferin, oksolinsyre, oksyklorosen, oksytetrasyklin, oksytetrasyklinskalsium,  
 oksytetrasyklin-hydroklorid, panipenem, paromomycin, paromomycinsulfat,  
 pazufloksasin, pefloksasin, pefloksasin-mesylat, penamecillin, penicillin G, penicillin  
 25 G kalium, penicillin G natrium, penicillin V, penicillin V kalsium, penicillin V kalium,  
 pentamidin, pentamidin-diisetionat, pentamidine mesilas, pentamycin, feneticillin,  
 fenol, fenoksyetanol, fenylmerkuriborat, PHMB, ftalylsulfatiazol, pikloksydin,  
 pipemidinsyre, piperacillin, piperacillin-natrium, piperacillin-matrium-tazobaktam-  
 natrium, piromidinsyre, pivampicillin, pivkefaleksin, pivmesillinam, pivmesillinam-  
 30 hydroklorid, polikresulen, polymyksen antibiotikakompleks, polymyksen B,  
 polymyksen B-sulfat, polymyksen B 1, polynoksylin, povidon-iodin, propamidin,  
 propenidazol, propicillin, propicillin-kalium, propionsyre, protionamid, protiofat,  
 pyrazinamid, pyrimetamin, pyrition, pyrrolnitrin, kvinolin, kvinupristin-dalfopristin,  
 resorcinol, ribostamycin, ribostamycinsulfat, rifabutin, rifampisin, rifamycin,  
 35 rifapentin, rifaximin, ritiometan, rokitamycin, rolitetrasyklin, rosoksasin,  
 roksitromycin, rufloksasin, salisylsyre, seknidazol, selenium disulfid, sertakonazol,  
 sertakonazolnitrat, sikkanin, sisomisin, sisomisinsulfat, natrium-tiosulfat,  
 sparfloksasin, spektinomycin, spektinomycin-hydroklorid, spiramycin

antibiotikakompleks, spiramycin b, streptomycin, streptomycinsulfat, succinylsulfatiazol, sulbaktam, sulbaktamnatrium, sulbenicillin-dinatrium, sulbentin, sulkonazol, sulkonazolnitratt, sulfabenzamid, sulfakarbamid, sulfacetamid, sulfacetamidnatrium, sulfaklorpyridazin, sulfadiazin, sulfadiazinsølv, sulfadiazin-  
 5 natrium, sulfadikramid, sulfadimetoksin, sulfadoksin, sulfaguanidin, sulfalen, sulfamazon, sulfamerazin, sulfametazin, sulfametazin-natrium, sulfametizol, sulfametoksazol, sulfametoksazol-trimetoprim, sulfametoksypyridazin, sulfamonometoksin, sulfamoksol, sulfanilamid, sulfaperin, sulfafenazol, sulfapyridin, sulfakvinoksalin, sulfasuccinamid, sulfatiazol, sulfatiourea, sulfatolamid, sulfatriazin,  
 10 sulfisomidin, sulfisoksazol, sulfisoksazol-acetyl, sulfonamider, sultamicillin, sultamicillin-tosilat, takrolimus, talampicillin-hydroklorid, teikoplanin A2-kompleks, teikoplanin A2-1, teikoplanin A2-2, teikoplanin A2-3, teikoplanin A2-4, teikoplanin A2-5, teikoplanin A3, teikoplanin antibiotikakompleks, telitromycin, temafloksasin, temocillin, tenoinsyre, terbinafin, terkonazol, terizidon, tetrasyklin, tetrasyklin-  
 15 hydroklorid, tetrasyklin-metafosfat, tetrametyltiuram-monosulfid, tetroksoprim, tiabendazol, tiamfenikol, tiafenikol-glysinat-hydroklorid, tiomersal, tiram, tymol, tibeazonium-iodid, tikarcillin, tikarcillin-klavulansyremikstur, tikarcillin-dinatrium, tikarcillin-mononatrium, tilbrokvinol, tilmikosin, timidazol, tiokonazol, tobramycin, tobramycinsulfat, tolsiklat, tolindat, tolnaftat, tolokonium-metilsulfat, toltrazuril,  
 20 tosfloksasin, triklojarban, triklosan, trimetoprim, trimetoprim-sulfat, trifenylstibinsulfid, troleandomycin, trovafloksasin, tylosin, tyrotrisin, undekoylium-klorid, undesylensyre, vankomycin, vankomycin-hydroklorid, viomycin, virginiamycin antibiotikakompleks, vorikonazol, xantocillin, xibomol og sink-undesylenat.

**[0097]** Særlig velegnede antibiotika for anvendelse beskrevet her inkludere, for eksempel neomycin, metronidazol, teikoplanin, doksisyklin, tetrasyklin, ciprofloksasin, augmentin, kefaleksin (f.eks., Keflex), penicillin, ampicillin, kanamycin, rifamycin, rifaximin eller vankomycin, som vil kunne tildeles oralt,  
 30 intravenøst, rektalt eller ved annen metode som finnes nyttig av en kyndig fagperson, så som gjennom et matingsrør eller stoma. (R. K. Cleary [1998]; C. P. Kelly og J. T. LaMont, Clostridium difficile infection, Annu. Rev. Med. 49:375-90 [1998]; C. M. Reinke og C. R. Messick, Update on Clostridium difficile-induced colitis, Part 2, Am. J. Hosp. Pharm. 51(15):1892-1901 [1994]).

**[0098]** I visse utforminger er det fordelaktig å tildele en antiinflammatorisk sammensetning. Velegnede antiinflammatoriske legemidler inkluderer, for eksempel, steroide antiinflammatoriske midler, ikke-steroide antiinflammatoriske midler, eller

kombinasjoner av disse. I noen utforminger omfatter antiinflammatoriske legemidler,  
 for eksempel, alklofenak, alklometason-dipropionat, algeston-asetonid, alfa-amylase,  
 amsinafal, amsinafid, amfenak-natrium, amiprilos-hydroklorid, anakinra, anirolak,  
 anitrazafen, apazon, balsalazid-dinatrium, bendazak, benoksaprofen, benzydamin-  
 5 hydroklorid, bromelainer, broperamol, budesonid, karprofen, sikloprofen, sintazon,  
 klipprofen, Clobetasol-propionat, klobetasol-butytrat, klopiprak, klotikason-propionat,  
 kormetason-asetat, kortodokson, deflazakort, desonid, desoksimetason, deksametason-  
 dipropionat, diklofenak-kalium, diklofenak-natrium, diflorason-diasetat, diflumidon-  
 natrium, diflunisal, difluprednat, diftalon, dimetyl-sulfoksid, drosinonid, endryson,  
 10 enlimomab, enolikamnatrium, eprizol, etodolak, etofenamat, felbinak, fenamol,  
 fenbufen, fenklofenak, fenklorak, fendosal, fempipalon, fentiazak, flazalon, fluazakort,  
 flufenaminsyre, flumizol, flunisolid-asetat, fluniksin, fluniksin-meglumin, fluokortin-  
 butyl, fluorometolon-asetat, flukvazon, flurbiprofen, fluretofen, flutikason-propionat,  
 fuiraprofen, furobufen, halsinonid, halobetasol-propionat, halopredon-asetat, ibufenak,  
 15 ibuprofen, ibuprofen-aluminum, ibuprofen-pikonol, ilonidap, indometasin,  
 indometasin-natrium, indoprofen, indoksol, intrazol, isoflupredon-asetat, isoksepak,  
 isoksikam, ketoprofen, lofemizol-hydroklorid, lomoksikam, loteprednol-etabonat,  
 meklofenamat-natrium, meklofenaminsyre, meklorison-dibutytrat, mefenaminsyre,  
 mesalamin, meseklazon, metylprednisolon-suleptanat, momiflumet, nabumeton,  
 20 naproksen, naproksen-natrium, naproksol, nimazon, olsalazin-natrium, orgotein,  
 orpanoksin, oksaprozin, oksyfenbutazon, paranylin-hydroklorid, pentosan-polysulfat-  
 natrium, fenbutazon-natriumglyserat, pirfenidon, piroksikam, piroksikam-sinamat,  
 piroksikam-olamin, pirprofen, prednazat, prifelon, prodolinsyre, prokvazon, proksazol,  
 proksazol-citrat, rimeksolon, romazarit, salkoleks, salnasedin, salsalat,  
 25 sangvinariumklorid, seklazon, sermetasin, sudoksikam, sulindak, suprofen, talmetasin,  
 talniflumet, talosalat, tebufelon, tenidap, tenidap-natrium, tenoksikam, tesikam,  
 tesimid, tetrydamin, tiopinak, tiksokortol-pivalat, tolmetin, tolmetin-natrium, triklonid,  
 triflumidat, zidometasin, zomepirak-natrium, aspirin (acetylsalisylsyre), salisylsyre,  
 kortikosteroider, glukokortikoider, takrolimus, pimekorlimus, prodrugs av disse, co-  
 30 drugs av disse, og kombinasjoner av disse.

### Responsens varighet

[0099] Visse utforminger relaterer til oppdagelsen av at doseringsregimet beskrevet  
 35 her for rifaximin resulterer i en varig respons og forbedring av tarmsykdoms-  
 symptomer i pasienter som har behov for det. En utforming er en anvendelse for  
 behandling av tarmsykdommer (BD) med en varig antibiotikarespons, ved å tildele en  
 terapeutisk effektiv mengde av en rifamycin-klasse antibiotika til en pasient som

trenger det, ved å velge ut pasienter som responderer på behandling etter å ha vært behandlet i mellom rundt 1 og rundt 24 uker, og ved å fjerne en responderende pasient fra behandling hvor det etter fjerning av behandling er en varig respons. Utvelgingen kan foretas av helsefaglig utøver, ved egen-utvelgelse eller ved utvelging av en som er i en stilling til å avgjøre eller skjelne symptomer eller diagnostisere en respons på antibiotika. Fjerning av behandling omfatter, for eksempel, å slutte å tildele, slutte å anbefale tildeling av antibiotika, og/eller gi råd til responderende pasienter om å slutte å ta antibiotika.

- 10 **[0100]** Også beskrevet her er metoder for å opprettholde forbigående bedring av tarmsykdom hos en pasient, herunder tildeling av en terapeutisk effektiv mengde av rifaximin for minst 25 uker til en pasient som har behov for det.

- 15 **[0101]** Enda et annet aspekt relaterer til behandling av en pasient (f.eks., pattedyr, menneske, hest, hund, katt) med rifaximin som har behov for det. Det å identifisere en pasient med behov for slik behandling kan være en bedømmelse av en pasient eller en helsefaglig utøver og kan være subjektiv (f.eks. en mening) eller objektiv (f.eks. målbar ved en test eller diagnosemetode).

- 20 **[0102]** Rifaximin vil kunne brukes i ulike behandlingsregimer. Disse regimene kan variere avhengig av pasienten og type av behandling.

- 25 **[0103]** Rifaximin vil for eksempel kunne tildeles én gang en dag, to ganger en dag, tre ganger en dag, eller fire ganger en dag. Rifaximin vil kunne tildeles i doser, for eksempel på fra rundt mellom 50 mg BID til rundt 2500 mg TID. Et annet eksempel er tildeling av rifaximin fra mellom rundt 600mg/dag til rundt 3000mg/dag. Rifaximin vil for eksempel kunne tildeles i tablettform, pulverform, flytende form eller i kapsler.

- 30 **[0104]** Pasienter med behov for det inkluderer pasienter som er mottagelig for tarmsykdommer, som er i forbigående bedring fra tarmsykdom, menn og/eller eldre pasienter med lang sykdomsvarighet, som avdekket videre nedenfor.

- 35 **[0105]** Slik det anvendes her, betyr en terapeutisk effektiv mengde en mengde som er effektiv når den tildeles et menneske eller ikke-menneskelig pasient, for å gi en terapeutisk fordel så som en forbedring av symptomer, f.eks., en mengde som er effektiv for å redusere symptomene på tarmsykdommer, eller holde ved like en forbigående bedring av en tarmsykdom.

**[0106]** I visse utforminger tildeles rifaximin til en pasient fra mellom rundt 1 uke til rundt 6 uker i varighet, fra mellom rundt 8 uker til rundt 12 uker i varighet, eller fra mellom 1 dag og rundt 7 dager. Rifaximin vil kunne tildeles sporadisk eller kontinuerlig i løpet av behandlingen. Lengden på behandlingen vil kunne variere

5 avhengig av typen og lengden av sykdom og den hensiktsmessige lengde på behandlingen vil lett kunne bestemmes av en kyndig fagperson som har fordelene av denne avdekkingen.

**[0107]** For enhver av utformingene vil rifaximin kunne tildeles, for eksempel, en gang

10 daglig, to ganger daglig, tre ganger daglig, eller fire ganger daglig til en pasient. I noen særlig foretrukne metoder av herværende oppfinnelse kan rifaximin tildeles to ganger daglig til pasienten fordi det, for eksempel, vil kunne minimalisere bivirkningene og øke pasientens overholdelse.

**[0108]** Doseringer, i henhold til visse foretrukne utforminger, spenner fra mellom rundt 50 til rundt 6000 mg rifaximin tildelt daglig. For eksempel, en dose på 3000 mg vil kunne tildeles til en pasient to ganger daglig. Andre hensiktsmessige doseringer for metoder i henhold til denne oppfinnelse vil kunne bestemmes helsefaglige utøvere eller av pasienten. Mengden av rifaximin som tildeles daglig vil kunne økes eller

20 reduseres basert på vekt, alder, helse, kjønn eller pasientens medisinske tilstand. En kyndig fagperson vil være i stand til å bestemme rett dose for en pasient basert på denne avdekkingen.

**[0109]** Indikasjoner inkludere en pasient som mottar radioterapi, kjemoterapi, og/eller

25 kirurgisk behandling som følge av behandling for kreft i livmorhalsen, prostata, blindtarmen, tykktarmen, innvollene, rektum, eller annen gastrointestinal ondartet svulst, eller prostatektomi.

**[0110]** I henhold til visse utforminger kan rifaximin tildeles i kombinasjon med andre

30 forbindelser, inkludert for eksempel, kjemoterapeutiske midler, antiinflammatoriske midler, antipyretiske midler, radiofølsomme midler, radioprotektive midler, urologiske midler, antiemetiske midler, og/eller antidiarémidler. for eksempel, cisplatin, karboplatin, docetaxel, paklitaxel, flurourasil, kapesitabin, gemsitabin, irinotekan, topotekan, etoposid, mitomycin, gefitinib, vinkristin, vinblastin, doksorubisin,

35 syklofosfamid, celekoksib, rofekoksib, valdekoksib, ibuprofen, naproksen, ketoprofen, deksametason, prednison, prednisolon, hydrokortison, acetaminofen, misonidazol, amifostin, tamsulosin, fenazopyridin, ondansetron, granisetron, alosetron,

palonosetron, prometazin, proklorperazin, trimetobenzamid, aprepitant, difenoksyilat med atropin, og/eller loperamid.

[0111] De anvendelser som avdekkes her er også nyttige for å beskytte en pasient mot strålingsfremkalt tarmkatarr ved å tildele til en pasient som trenger det en terapeutisk effektiv mengde rifaximin. For eksempel vil profylaktiske doser kunne tildeles før en pasient gjennomgår stråling.

[0112] De anvendelser som avdekkes her er nyttige for å beskytte en pasient mot strålingsfremkalt skade på tykktarmens slimhinne, samt mot strålingsfremkalt kolorektal betennelse ved å tildele til en pasient som trenger det en terapeutisk effektiv mengde rifaximin.

### **Farmasøytiske preparater**

[0113] Avdekkingen gir også farmasøytiske sammensetninger, som inneholder en effektiv mengde av GI rensemiddel og rifaximin. Rifaximin, som for eksempel vil kunne finnes som en polymorf, salt, hydrat eller som en amorf form vil kunne formuleres med en farmasøytisk akseptabel bærer. I en videre utforming er den effektive mengde effektiv for å behandle en bakterieinfeksjon, f.eks., småvokst med tarmbakterier, Crohns sykdom, hepatisk encefalopati, antibiotika-forbundet tykktarmsbetennelse, og/eller divertikulitt.

[0114] For eksempler på anvendelse av rifaximin for å behandle reisediaré, se 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; og 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.

[0115] Ett aspekt av avdekkingen gir farmasøytiske sammensetninger som omfatter et GI rensemiddel og et antibiotikum i en farmasøytisk akseptabel bærer. GI rensemiddel vil for eksempel kunne velges ut på grunnlag av pasientens evne til å tåle natriumfosfat, smakspreferanse eller metode for tildeling (flytende kontra fast), ønskede mengder av systemisk adsorpsjon, oppløsningsprofil, ønsket lokalisering i den fordøyelseskanal som skal behandles, og lignende. Den farmasøytiske sammen-



setningen omfatter videre tilsetninger, for eksempel, ett eller flere av et fortynningsmiddel, bindemiddel, smøremiddel, nedbrytningsmiddel, fargemiddel, smakstilsetningsmiddel eller søtningsmiddel. Antibiotikasammensetninger vil kunne formuleres for utvalgte overtrukkede og ikke-overtrukkede tabletter, harde og myke gelatinkapsler, sukkerdekkede piller, stikkpiller, oblater, piller og pulver i forseglet pakke. For eksempel, sammensetninger vil kunne formuleres for topisk bruk, for eksempel, salver, pomader, kremer, gel og lotion.

**[0116]** I et aspekt tildeles antibiotika til pasienten ved hjelp av en farmasøytisk-akseptabel formulering, f.eks., en farmasøytisk-akseptabel formulering som gir vedvarende levering av antibiotika til en pasient i minst 4 timer, 6 timer, 8 timer, 12 timer, 18 timer, 24 timer, 36 timer, 48 timer, en uke, to uker, tre uker, eller fire uker etter at den farmasøytisk-akseptable formulering er tildelt til pasienten.

**[0117]** I visse aspekter er disse farmasøytiske sammensetningene velegnet for topisk eller oral tildeling til en pasient. I andre aspekter, som beskrevet i detalj nedenfor, kan den farmasøytiske sammensetningen for bruk i denne oppfinnelse formuleres spesielt for tildeling i fast eller flytende form, inkludert de som er tilpasset for følgende: (1) oral tildeling, for eksempel, gjennombløtinger (vannholdige eller ikke-vannholdige oppløsninger eller oppheng), tabletter, boluser, pulver, granula, pastaer; (2) parenteral tildeling, for eksempel, gjennom underhuds-, intramuskulær eller intravenøs injeksjon som, for eksempel, en steril oppløsning eller oppheng; (3) topisk applikasjon, for eksempel, som krem, salve eller spray påført huden; (4) intravaginalt eller intrarektalt, for eksempel, som pessar, krem eller skum; eller (5) aerosol, for eksempel, som en vannholdig aerosol, liposomalt preparat eller faste partikler som inneholder forbindelsen.

**[0118]** Frasen "farmasøytisk akseptabel" viser til de antibiotika og GI rensemidler som er beskrevet her, sammensetninger som inneholder slike forbindelser, og/eller doseringsformer som er, innenfor rammen av sunt medisinsk skjønn, velegnet for bruk i kontakt med vevene til mennesker og dyr uten overdreven giftighet, irritasjon, allergisk respons, eller annet problem eller komplikasjon, i samsvar med en rimelig fordel/risiko-rate.

**[0119]** Frasen "farmasøytisk-akseptabel bærer" inkluderer farmasøytisk-akseptabelt materiale, sammensetning eller hjelpemiddel, så som et flytende eller fast påfyllingsredskap, utvanningsmiddel, tilsetning, løsemiddel eller innkapslende materiale, som er involvert i å bære eller transportere pasientens kjemikalie fra ett



organ eller del av kroppen til et annet organ eller del av kroppen. Hver bærer må være "akseptabel" i betydningen av å være kompatibel med de andre ingrediensene i formuleringen og ikke være til skade for pasienten. Noen eksempler på materialer som kan tjene som farmasøytisk-akseptable bærere inkluderer: (1) sukker, så som laktose, glukose og sukrose; (2) stivelser, så som maisstivelse og potetstivelse; (3) cellulose, og dets avledninger, så som natrium-karboksymetyl-cellulose, etyl-cellulose og cellulose-acetat; (4) tragant i pulverform; (5) malt; (6) gelatin; (7) talkum; (8) tilsetninger, så som kokosmør og stikkpillevoks; (9) oljer, så som peanøttolje, bomullsfrøolje, salflorolje, sesamolje, olivenolje, maisolje og soyaolje; (10) glykoler, så som propylen-glykol; (11) polyoler, så som glyserin, sorbitol, mannitol og polyetylen-glykol; (12) esterer, så som etyl-oleat og etyl-laurat; (13) agar; (14) bufringsmidler, så som magnesium-hydroksid og aluminium-hydroksid; (15) alginsyre; (16) pyrogenfritt vann; (17) isotonisk saltløsning; (18) Ringers oppløsning; (19) etyl-alkohol; (20) fosfat bufferoppløsninger; og (21) andre ikke-toksiske kompatible substanser anvendt i farmasøytiske formuleringer.

**[0120]** Fuktingsmidler, emulgeringsmidler og smøremidler, så som natriumlauryl-sulfat og magnesiumstearat, samt fargingsmidler, formslippmidler, kledningsmidler, søtnings-, smakstilsetnings- og luktilsetningsmidler, konserveringsmidler og antioksidanter kan også være tilstede i sammensetningene.

**[0121]** Eksempler på farmasøytisk-akseptable antioksidanter inkluderer: (1) vannoppløselige antioksidanter, så som askorbinsyre, cystein-hydroklorid, natriumbisulfat, natrium-metabisulfitt, natriumsulfitt og lignende; (2) oljeoppløselige antioksidanter, så som askorbylpalmitat, butylhydroksyanisol (BHA), butylhydroksytoluen (BHT), lecitin, propylgallat, alfa-tokoferol, og lignende; og (3) metalchelatatdannere, så som sitronsyre, etylnediamin-tetraeddiksyre (EDTA), sorbitol, vinsyre, fosforsyre, og lignende.

**[0122]** Sammensetninger som inneholder et antibiotikum inkluderer de som er velegnet for oral, nasal, topisk (inkludert bukkal og sublingual), rektal, vaginal, aerosol og/eller parenteral tildeling. Sammensetningene vil mest beleilig kunne presenteres i form av enhetsdoser og vil kunne tilberedes gjennom hvilke som helst metoder som er vel kjent i farmasifaget. Den mengde av aktiv ingrediens som kan kombineres med en bærer som er vesentlig for å produsere en enkeltdoseform vil variere avhengig av den vert som behandles og den særskilte tildelingsmåte. Den mengde av aktiv ingrediens som kan kombineres med en bærer som er vesentlig for å produsere en enkeltdoseform vil i alminnelighet være den mengde av forbindelsen som fremkaller en terapeutisk

effekt. I alminnelighet, av ett hundre prosent, vil denne mengde spenne fra rundt 1% til rundt 99 % med aktiv ingrediens, fortrinnsvis fra rundt 5 % til rundt 70 %, aller helst fra rundt 10 % til rundt 30 %.

- 5 **[0123]** Metoder for tilberedning av disse sammensetningene inkluderer det steg å sette bæreren i forbindelse med et antibiotikum og, eventuelt, en eller flere tilleggs- ingredienser. I alminnelighet tilberedes formuleringene gjennom jevnt og inngående å bringe et antibiotikum i forbindelse med likvide bærere, eller med finoppdelte faste bærere, eller begge, og deretter, om nødvendig, forme produktet.

10

- [0124]** Sammensetninger som er velegnet for oral tildeling vil kunne være i form av kapsler, piller, tabletter, pastiller (med en smakstilsatt basis, vanligvis sukrose og akasia eller tragant), pulver, granulum, eller som en oppløsning eller suspensjon i en vannholdig eller ikke-vannholdig væske, eller som en olje-i-vann eller vann-i-olje  
15 væskeemulsjon, eller som en eliksir eller sirup, eller som pastiller (med en inaktiv basis, så som gelatin og glyserin, eller sukrose og akasia) og/eller som munnskylling og lignende, hver inneholdende en forhåndsbestemt mengde av antibiotika som en aktiv ingrediens. En forbindelse vil også kunne tildeles som en bolus, medisin blandet med honning eller annet søtstoff, eller som pasta.

20

- [0125]** Den amorfe formen, Form  $\alpha$ , Form  $\beta$ , Form  $\gamma$ , Form  $\delta$ , Form  $\epsilon$ , Form  $\zeta$ , eller Form  $\eta$  polymorf av rifaximin kan med fordel anvendes i fremstilling av medisinske preparater som har antibiotika-aktivitet, da det inneholder rifaximin, for både oral og topisk bruk. De medisinske preparatene for oral bruk vil inneholde en eller flere av en  
25 amorf form, Form  $\alpha$ , Form  $\beta$ , Form  $\gamma$ , Form  $\delta$ , Form  $\epsilon$ , Form  $\zeta$ , eller Form  $\eta$  polymorf av rifaximin sammen med de vanlige tilsetningene, for eksempel fortynningsmidler så som mannitol, laktose og sorbitol; bindemidler så som stivelser, gelatiner, sukker, cellulosederivater, naturlig gummi og polyvinylpyrrolidon; smøremidler så som talkum, stearater, hydrerte vegetabiliske oljer, polyetylenglykol og kolloidal  
30 silikondioksid; nedbrytningsmidler så som stivelser, celluloser, alginater, gummi og nettfornede polymerer; fargings-, smakstilsetnings- og søtningsmidler.

- [0126]** Aspekter av avdekkingen relatere til alle av de faste preparatene som kan tildeles via oral vei, for eksempel overtrukkede og udekkede tabletter, av myke og  
35 harde gelatinkapsler, sukkerdekkede piller, pastiller, oblater, piller og pulver i forseglede pakker eller andre beholdere.

- [0127]** De medisinske preparatene for topisk bruk kan inneholde en eller flere av en

amorf form, Form  $\alpha$ , Form  $\beta$ , Form  $\gamma$ , Form  $\delta$ , Form  $\epsilon$ , Form  $\zeta$ , eller Form  $\eta$  polymorf av rifaximin sammen med vanlige tilsetninger, så som hvit petrolatum, hvit voks, lanolin og derivater av dette, stearyl-alkohol, propylen-glykol, natrium-laurylsulfat, eter av fettholdige polyoksyetylenalkoholer, esterer av fettholdige polyoksyetylsyrer, sorbitanmonostearat, glycerylmonostearat, propylenglykol-monostearat, polyetylenglykoler, metylcellulose, hydroksymetyl-propylcellulose, natrium-karboksymetylcellulose, kolloidal-aluminium og magnesiumsilikat, natriumalginat.

**[0128]** En utforming relaterer til alle av de topiske preparatene, for eksempel salver, pomader, kremer, gel og lotion.

**[0129]** I faste doseringsformer for oral tildeling (kapsler, tabletter, piller, drasjéer, pulver, granula og lignende), blir den aktive ingrediensen typisk blandet med en eller flere farmasøytisk-akseptable bærere, så som natriumsitrat eller dikalsiumfosfat, og/eller hvilke som helst av de følgende: (1) fyllstoff, så som stivelser, laktose, sukrose, glukose, mannitol, og/eller kiselsyre; (2) bindemidler, så som, for eksempel, karboksymetylcellulose, alginater, gelatin, polyvinyl-pyrrolidon, sukrose og/eller akasia; (3) fuktingsmidler, så som glyserol; (4) nedbrytningsmidler, så som agar-agar, kalsiumkarbonat, potetstivelse eller tapiokastivelse, alginsyre, visse silikater, og natriumkarbonat; (5) løsningshemmende midler, så som parafin; (6) absorberingsakseleratorer, så som kvartære ammoniumforbindelser; (7) fuktemidler, så som, for eksempel, acetyl-alkohol og glyserol-monostearat; (8) absorpsjonsmidler, så som kaolin og bentonittleire; (9) smøremidler, så som talkum, kalsiumstearat, magnesiumstearat, faste polyetylenglykoler, natriumlaurylsulfat, og miksturer av dette; og (10) fargingsmidler. I tilfelle av kapsler, tabletter og piller, kan de farmasøytiske sammensetningene også omfatte bufringsmidler. Faste sammensetninger av en lignende type vil også kunne anvendes som fyllstoffer i myke og hard-fylte gelatinkapsler ved hjelp av slike tilsetninger som laktose eller melkesukker, samt polyetylenglykoler med høy molekylvekt og lignende.

**[0130]** En tablett kan være lagd ved kompresjon eller støping, etter valg med en eller flere tilleggsingredienser. Komprimerte tabletter kan tilberedes ved hjelp av bindemiddel (for eksempel, gelatin eller hydroksypropylmetyl-cellulose), smøremiddel, inaktivt tynningsmiddel, konserveringsmiddel, nedbrytningsmiddel (for eksempel, natriumstivelse-glykolat eller kryss-forbundet natriumkarboksymetyl-cellulose), overflateaktivt middel eller dispergeringsmiddel. Støpte tabletter kan være lagd ved å forme i en egnet maskin en mikstur av pulverformet aktiv ingrediens fuktet med et inaktivt flytende tynningsmiddel.

**[0131]** Tabletter, og andre faste doseringsformer for denne oppfinnelsens farmasøytiske sammensetninger, så som drasjéer, kapsler, piller og granula, kan etter valg merkes eller tilberedes med belegg og skall, så som tarmkledning og andre kledninger som er vel kjent i den farmasøytisk-formulerende teknikk. De vil også kunne formuleres for å gi en langsom eller kontrollert frigivning av den aktive ingrediens som anvendes, for eksempel, hydroksypropylmetyl-cellulose i varierende proporsjoner for å gi den ønskede frigivningsprofil, andre polymermatriser, liposomer og/eller mikrosfærer. De vil kunne steriliseres ved, for eksempel, filtrering gjennom et bakterie-oppdemmende filter, eller ved å inkorporere steriliseringsmidler i form av sterile faste sammensetninger som kan oppløses i sterilt vann, eller noe annet sterilt injiserbart medium umiddelbart før bruk. Disse sammensetningene kan også etter valg inneholde fordunklingsmidler og vil kunne være av en slik sammensetning at de frigir de aktive ingrediensene kun, eller fortrinnsvis, i en bestemt del av det gastrointestinale organ, eventuelt, på en forsinket måte. Eksempler på innkapslingssammensetninger som kan brukes inkluderer polymeriske substanser og voks. Den aktive ingrediensen kan eventuelt også være i mikro-innkapslet form, med en eller flere av de ovenfor beskrevne tilsetningene.

**[0132]** Flytende doseringsformer for oral eller rektal tildeling av antibiotika inkluderer farmasøytisk-akseptable emulsjoner, mikroemulsjoner, oppløsninger, suspensjoner, sirup og eliksirer. I tillegg til den aktive ingrediens, kan de flytende doseringsformene inneholde inaktive tynningsmidler som vanligvis brukes i profesjonen, så som, for eksempel, vann eller andre løsemidler, løsningshjelpemidler og emugeringsmidler, så som etylalkohol, isopropylalkohol, etylkarbonat, etylacetat, benzylalkohol, benzylbenzoat, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, oljer (spesielt bomullsfrø-, jordnøtt-, mais-, spire-, oliven-, lakser- og sesamoljer), glyserol, tetrahydrofurylalkohol, polyetylenglykoler og fettsyreestere av sorbitan, og miksturer av dette.

**[0133]** I tillegg til inaktive tynningsmidler kan de oral sammensetningene inkludere hjelpemidler så som fuktingsmidler, emulgeringsmidler og suspenderingsmidler, søtningsmidler, smakstilsetnings-, fargings-, lukttilsetnings- og konserveringsmidler.

**[0134]** Suspensjoner, kan i tillegg til det aktive antibiotikamidlet (f.eks., GI rensemiddel og/eller antibiotika) inneholde suspenderingsmidler dom, for eksempel, etoksylerte isostearylalkoholer, polyoksyetylenesorbitol og sorbitanesterer, mikrokrySTALLinsk cellulose, aluminiummetahydroksid, bentonitt, agar-agar og tragant, og miksturer av dette.

[0135] Farmasøytiske sammensetninger for rektal tildeling vil kunne presenteres som stikkpiller, som kan tilberedes ved å blande ett eller flere antibiotika med en eller flere egnede ikke-irriterende tilsetninger eller bærere omfattende, for eksempel, kakaosmør, polyetylen glykol, stikkpille voks eller salisylat, og som er fast ved romtemperatur, men flytende ved kroppstemperatur og derfor vil smelte i rektum eller vaginahulrommet og frigi det aktive stoffet.

[0136] Sammensetninger som er egnede for vaginal tildeling kan inkludere pessarer, tamponger, kremer, gel, pasta, skum eller spray-formuleringer som inneholder slike bærere som i faget er kjent å være hensiktsmessig.

[0137] Doseringsformer for topisk eller transdermal tildeling av antibiotika kan inkludere pulver, sprayer, salver, pasta, kremer, lotion, gel, oppløsninger, lapper og inhalasjonsmidler. De aktive antibiotika vil kunne blandes under sterile betingelser med en farmasøytisk-akseptabel bærer, og med eventuelle konserveringsmidler, buffere eller drivmidler som måtte kreves.

[0138] Salvener, pastaer, kremene og gelen vil i tillegg til antibiotika kunne inneholde tilsetninger, så som animalsk og vegetabilsk fett, oljer, voks, parafin, stivelse, tragent, cellulosederivater, polyetylen glykoler, silikoner, bentonitt, kiselsyre, talkum og sinkoksid, eller miksturer av dette.

[0139] Pulver og sprayer kan i tillegg til antibiotika inneholde tilsetninger så som laktose, talkum, kiselsyre, aluminiumhydroksid, kalsiumsilikater og polyamidpulver, eller miksturer av disse substansene. Sprayer kan i tillegg inneholde sedvanlige drivmidler, så som klorfluorhydrokarboner og flyktige ikke-substituerte hydrokarboner, så som butan og propan.

[0140] Antibiotika kan alternativt tildeles ved aerosol. Dette oppnås ved å tilberede vannholdig aerosol, liposomalpreparat eller faste partikler som inneholder forbindelsen. En ikke-vannholdig (f.eks., fluorkarbondrivmiddel) suspensjon kan brukes. Soniske nebulisatorer foretrekkes fordi de minimaliserer eksponering av midlet for kutting, som kan resultere i forringelse av forbindelsen.

[0141] Vanligvis lages en vannholdig aerosol ved å formulere en vannholdig oppløsning eller suspensjon for midlet sammen med konvensjonelle farmasøytisk-akseptable bærere og stabilisatorer. Bærerne og stabilisatorene varierer med kravene fra den særskilte forbindelsen, men inkluderer typisk ikke-ioniske overflateaktive stoff

(Tweens, Pluronic, eller polyetylglykol), harmløse proteiner som serum-albumin, sorbitanesterer, oljesyre, lecitin, aminosyrer så som glysin, buffere, salter, sukker eller sukkeralkoholer. Aerosol generelt tilberedes fra isotoniske oppløsninger.

5    **[0142]** Transdermale lapper har den ekstra fordel at de gir kontrollert levering av antibiotika til kroppen. Slike doseringsformer kan lages ved å løse opp eller spre ut midlet i det rette medium. Absorberingsforsterkere kan også brukes for å øke strømmen i den aktive ingrediens over huden. Rate for slik strømming kan kontrolleres enten ved en ratekontrollerende membran eller ved å spre ut den aktive ingrediens i en  
10    polymermatrise eller gel.

**[0143]** Farmasøytiske sammensetninger egnet for parenteral tildeling kan omfatte en eller flere antibiotika i kombinasjon med en eller flere farmasøytisk-akseptable sterile isotoniske vannholdige eller ikke-vannholdige oppløsninger, spredninger, suspensjoner  
15    eller emulsjoner, eller sterile pulver som vil kunne rekonstitueres til sterile injiserbare oppløsninger eller spredninger klare for bruk, som vil kunne inneholde antioksidanter, buffere, bakteriostater, løsningsprodukter som gjør formuleringen isotonisk med blodet til den tilsiktede mottaker eller suspensjons- eller fortykningsmidler.

20    **[0144]** Eksempler på velegnede vannholdige og ikke-vannholdige bærer som vil kunne anvendes i farmasøytiske sammensetninger kan inkludere vann, etanol, polyoler (så som glyserol, propylenglykol, polyetylglykol, og lignende), og velegnede miksturer av dette, vegetabiliske oljer, så som olivenolje, og injiserbare organiske ester, så som etyloljeat. Den rette flytende egenskap kan for eksempel opprettholdes  
25    ved å bruke beleggingsmaterialer, så som lecitin, ved å opprettholde den påkrevde partikkelstørrelse i tilfelle av spredninger, og ved bruk av overflateaktive stoffer.

**[0145]** Disse sammensetningene vil også kunne inneholde hjelpestoffer så som konserveringsmidler, fuktighetsmidler, emulgeringsmidler og dispergeringsmidler.  
30    Forebygging mot innvirkning fra mikroorganismer vil kunne sikres ved å inkludere ulike antibakteriemidler og antisoppmidler, for eksempel, paraben, klorobutanol, fenolsorbinsyre, og lignende. Det kan også være ønskelig å inkludere isotoniske stoffer, så som sukker, natriumklorid, og lignende i sammensetningene. I tillegg vil en langvarig absorbering av den injiserbare farmasøytiske formen kunne frembringes  
35    gjennom å inkludere stoffer som forsinker absorberingen så som aluminiummonostearat og gelatin.

**[0146]** I noen tilfeller, for å forlenge effekten av et legemiddel, er det ønskelig å senke



farten på absorbering av legemiddel fra underhudsinjeksjon eller intramuskulær injeksjon. Dette vil kunne oppnås gjennom bruk av en flytende suspensjon av krystallinsk eller amorft materiale som har dårlig vannoppløselighet. Raten for absorbering av legemidlet avhenger da av dets oppløsningsrate, som igjen vil kunne  
5 avhenge av krystallstørrelse og krystallinsk form. Alternativt oppnås forsinket absorbering av en parenteralt-tildelt legemiddelform gjennom å løse opp eller suspendere legemidlet i en oljeoppløsning.

**[0147]** Injiserbare depotformer lages ved å forme mikroinnkapslingsmatriser av  
10 antibiotika i bionedbrytbare polymerer så som polylaktid-polyglykolid. Avhengig av raten av legemidler til polymer, og arten av det særskilte polymer som anvendes, kan raten for frigivelse av legemidler kontrolleres. Eksempler på andre bionedbrytbare polymerer inkluderer poly(ortoesterer) og poly(anhydrider). Depotinjiserbare formuleringer tilberedes også ved å fange inn legemidlet i liposomer eller  
15 mikroemulsjoner som er kompatible med kroppsvev.

**[0148]** Når antibiotika tildeles som farmasøytiske midler, til mennesker og dyr, kan de gis *per se* eller som en farmasøytisk sammensetning som inneholder, for eksempel, 0,1 til 99,5% (fortrinnsvis 0,5 til 90%) av aktiv ingrediens i kombinasjon med en  
20 farmasøytisk-akseptabel bærer.

**[0149]** Uansett hvilken tildelingsmåte som velges, vil de antibiotika som måtte være anvendt i en egnet hydrert form, og/eller denne oppfinnelsens farmasøytiske sammensetninger, bli formulert i farmasøytisk-akseptable doseringsformer ved  
25 konvensjonelle metoder kjent blant kyndige fagpersoner.

**[0150]** Faktiske doseringsnivåer og tidsløp for tildeling av de aktive ingrediensene i de farmasøytiske sammensetningene vil kunne varieres for å oppnå et omfang av den aktive ingrediens som er effektivt for å nå den ønskede terapeutiske respons for en  
30 bestemt pasient, sammensetning, og tildelingsmåte, uten at det blir toksisk for pasienten. Et eksempel på dosespenn er fra 100 til 3000 mg per dag.

**[0151]** En foretrukket dose med antibiotika for denne oppfinnelsen er det maksimum som en pasient kan tolerere uten å utvikle alvorlige bivirkninger. Fortrinnsvis vil  
35 antibiotika for herværende oppfinnelse tildeles til en konsentrasjon på rundt 1 mg til rundt 200 mg per kg kroppsvekt, rundt 10 - rundt 100 mg/kg eller rundt 40 mg - rundt 80 mg/kg av kroppsvekt. De spenn som ligger imellom de ovennevnte verdiene er også ment å være en del av dette.

**[0152]** I kombinasjonsterapibehandling tildeles både forbindelser og de andre legemiddelstoffene til pasientene (f.eks., mennesker, menn eller kvinner) gjennom hensiktsmessige metoder. Stoffene vil kunne tildeles i form av en enkelt dose eller i form av separate doser. Effektive mengder av de andre terapeutiske stoffene for særskilte formål er vel kjent for kyndige fagpersoner. Imidlertid er det godt innenfor den kyndige fagpersons rekkevidde å bestemme de andre terapeutiske stoffenes optimale effektive omfang. I ett aspekt hvor et annet terapeutisk stoff tildeles til en pasient er den effektive mengde av forbindelsen mindre enn dets effektive mengde i tilfelle det andre terapeutiske stoffet ikke tildeles. I et annet aspekt er den effektive mengde av stoffet mindre enn dets effektive mengde i tilfelle forbindelsen ikke tildeles. På denne måten vil uønskede bivirkninger med høye doser av hvert av stoffene kunne minimaliseres. Andre potensielle fordeler (inkludert uten begrensning forbedrede doseringsregimer og/eller reduserte legemiddelkostnader) vil være åpenbare for kyndige fagpersoner.

**[0153]** I ulike aspekter tildeles terapiene (f.eks., profylaktiske eller terapeutiske midler) med mindre enn 5 minutters mellomrom, mindre en 30 minutters mellomrom, med 1 times mellomrom, med rundt 1 times mellomrom, med rundt 1 til rundt 2 timers mellomrom, med rundt 2 til rundt 3 timers mellomrom, med rundt 3 til rundt 4 timers mellomrom, med rundt 4 til rundt 5 timers mellomrom, med rundt 5 til rundt 6 timers mellomrom, med rundt 6 til rundt 7 timers mellomrom, med rundt 7 til rundt 8 timers mellomrom, med rundt 8 til rundt 9 timers mellomrom, med rundt 9 til rundt 10 timers mellomrom, med rundt 10 til rundt 11 timers mellomrom, med rundt 11 til rundt 12 timers mellomrom, med rundt 12 til 18 timers mellomrom, med 18 til 24 timers mellomrom, med 24 til 36 timers mellomrom, med 36 til 48 timers mellomrom, med 48 til 52 timers mellomrom, med 52 til 60 timers mellomrom, med 60 til 72 timers mellomrom, med 72 til 84 timers mellomrom, med 84 til 96 timers mellomrom, eller med 96 til 120 timers mellomrom. I foretrukne utforminger tildeles to eller flere terapier innenfor den samme pasientens visitt.

**[0154]** I visse utforminger tildeles en eller flere antibiotika og en eller flere andre terapier (f.eks., profylaktiske eller terapeutiske midler) på rundgang. Syklisk terapi involverer tildeling av en første terapi (f.eks., et første profylaktisk eller terapeutisk middel) for en periode, etterfulgt av tildeling av en terapi nummer to (f.eks., et annet profylaktisk eller terapeutisk middel) for en periode, eventuelt ettervalg, etterfulgt av tildeling av en tredje terapi (f.eks., profylaktisk eller terapeutisk middel) for en periode og så videre, og deretter gjentakelse av sekvensen med tildeling, f.eks., syklusen med sikte på å redusere utvikling av resistens mot en av terapiene, for å unngå eller

redusere bivirkningene av en av terapiene, og/eller for å forbedre effektiviteten av terapiene.

5 [0155] I visse utforminger kan tildeling av samme forbindelse gjentas og tildelingene vil kunne adskilles av minst 1 dag, 2 dager, 3 dager, 5 dager, 10 dager, 15 dager, 30 dager, 45 dager, 2 måneder, 75 dager, 3 måneder, eller minst 6 måneder. I andre utforminger kan tildeling av samme terapi (f.eks., profylaktisk eller terapeutisk middel) annet enn et antibiotikum gjentas og tildelingen vil kunne adskilles av minst 1 dag, 2 dager, 3 dager, 5 dager, 10 dager, 15 dager, 30 dager, 45 dager, 2 måneder, 75  
10 dager, 3 måneder, eller minst 6 måneder.

[0156] Visse indikasjoner vil kunne kreve lengre behandlingstider. For eksempel, reisediaré-behandling vil kunne vare fra rundt 12 timer til rundt 72 timer, mens en behandling for Crohns sykdom kan vare fra rundt 1 dag til rundt 3 måneder.

15 [0157] Tarmrelaterte forstyrrelser inkludere en eller flere av irritabel tarmsyndrom, reisediaré, småvokst med tarmbakterier, Crohns sykdom, tarmkatarr eller tykktarmbetennelse.

20 [0158] Lengden på behandlingen for en bestemt tarmlidelse vil dels avhenge av lidelsen. For eksempel kan reisediaré kreve behandlingsvarighet på bare 12 til rundt 72 timer, mens Crohns sykdom vil kunne kreve behandling som varer fra rundt 2 dager til 3 måneder. Doseringer av rifaximin vil også variere avhengig av lidelsens tilstand. Riktige doseringsspenn gis her nedenfor.

25 [0159] Identifiseringen av de pasientene som har behov for profylaktisk behandling for tarmlidelser er godt innenfor kompetansen og kunnskapen til en kyndig fagperson. Enkelte av de måter for identifisering av pasienter som risikerer å utvikle en tarmlidelse som kan behandles med den aktuelle behandling er anerkjent i den medisinske fagkunnskapen, så som familiehistorie, reisehistorie og forventede reiseplaner, tilstedeværelse av risikofaktorer forbundet med utviklingen av den aktuelle sykdomstilstand i pasienten. En fagkyndig kliniker kan uten problemer identifisere slike kandidatpasienter, ved hjelp av, for eksempel, kliniske tester, fysisk undersøkelse og medisinsk/familie-/reisehistorie.

35 [0160] Et antibiotikum kan tildeles som innledende dosering på fra rundt 0,001 mg/kg til rundt 1000 mg/kg daglig. Et daglig dosespenne på fra rundt 0,01 mg/kg til rundt 500 mg/kg, fra rundt 0,1 mg/kg til rundt 200 mg/kg, fra rundt 1 mg/kg til rundt 100 mg/kg,

eller fra rundt 10 mg/kg til rundt 50 mg/kg, kan anvendes. Doseringene vil imidlertid kunne varieres avhengig av individets krav, alvorligheten av tarmsykdoms-symptomene, og det antibiotikum som blir anvendt. For eksempel kan doseringene fastsettes empirisk under hensyn til alvorligheten av IBS-symptomer i et individ som klassifiseres som å ha IBS i henhold til de metoder som beskrives her. Dose som tildeles til et individ i sammenheng med denne oppfinnelse bør være tilstrekkelig til å påvirke en gunstig terapeutisk respons hos individet over tid. Størrelsen av dosen kan også bestemmes av eksistensen, arten og rekkevidden av eventuelle negative bivirkninger som ledsager tildelingen av et bestemt antibiotikum i et individ.

Fastsetting av rett dosering for en særskilt situasjon er innenfor fagpersonens ferdighetsnivå. Generelt igangsettes behandling med mindre doser som er mindre enn den optimale dosen for det aktuelle antibiotikum. Deretter økes doseringen litt etter litt inntil den optimale effekt etter forholdene er oppnådd. Etter som det passer kan den samlede daglige dosering deles opp og tildeles i porsjoner i løpet av dagen, dersom dette skulle være ønskelig.

**[0161]** I enkelte utforminger vil andre terapeutiske sammensetninger, så som "IBS-legemidler" kunne tildeles forut for, under, mellom eller ettertildeling av GI rensemiddel og antibiotika. Slik den anvendes her inkluderer begrepet "IBS-legemiddel" for eksempel, alle farmasøytisk akseptable former for et legemiddel som er nyttig for å behandle ett eller flere symptomer er forbundet med IBS. For eksempel kan IBS-legemiddel være i en racemisk eller isomerisk mikstur, et fast kompleks bundet til et ionebyttedepik, eller lignende. I tillegg kan IBS-legemiddel være i en solvatform. Begrepet "IBS-legemiddel" er også ment å inkludere alle farmasøytisk akseptable salter, derivater og analoger av IBS-legemidlet som beskrives, samt kombinasjoner av dette. For eksempel inkluderer de farmasøytisk akseptable saltene i et IBS-legemiddel tartrat, suksinat tartarat, bitartarat, dihydroklorid, salisylat, hemisuksinat, sitrat, maleat, hydroklorid, karbamat, sulfat, nitrat og benzoatsaltformer av dette, samt kombinasjoner av dette og lignende. Enhver form av et IBS-legemiddel er velegnet for bruk i herværende oppfinnelse, f.eks., et farmasøytisk akseptabelt salt i et IBS-legemiddel, en fri base i et IBS-legemiddel, eller en mikstur av dette.

**[0162]** Egnede legemidler som er nyttige for behandling av ett eller flere symptomer forbundet med IBS inkluderer serotonergimidler, antidepressiva, kloridkanal-aktivatorer, kloridekanalhemmere, guanylatcyklas-agonister, antibiotika, opioider, nevrokininantagonister, antispasmodiske eller antikolinergiske midler, belladonna-alkaloider, barbiturater, glukagon-lignende peptid-1 (GLP-1)-analoger, kortikotropin-frigivende faktor (CRF)-antagonister, probiotiske stoffer, frie baser av dette,

farmasøytisk akseptable salter av dette, derivater av dette, analoger av dette, og  
 kombinasjoner av dette. Andre IBS-legemidler inkluderer fyllmidler,  
 dopaminantagonister, karminativer, beroligende midler, dekstofisopam, fenytoin,  
 timolol og diltiazem. Serotonergiske midler er nyttige for behandling av IBS-  
 symptomer så som konstipasjon, diaré, og/eller alternerende konstipasjon og diaré.  
 5      Eksempler på serotonergiske midler er beskrevet i Cash m. fl., Aliment. Pharmacol.  
 Ther., 22:1047-1060 (2005), og inkluderer 5-HT<sub>3</sub>reseptoragonister (f.eks., MKC-733,  
 osv.), 5-HT<sub>4</sub> reseptoragonister (f.eks., tegaserod (Zelnorm TM), prukaloprid, AG1-001,  
 osv.), 5-HT<sub>3</sub> reseptorantagonister (f.eks., alosetron (Lotronex.RTM.), cilansetron,  
 10      ondansetron, granisetron, dolasetron, ramosetron, palonosetron, E-3620, DDP-225,  
 DDP-733, osv.), blandede 5-HT<sub>3</sub> reseptorantagonister/5-HT<sub>4</sub> reseptoragonists (f.eks.,  
 cisaprid, mosaprid, renzaprid, osv.), frie baser av dette, farmasøytisk akseptable salter  
 av dette, derivater av dette, analoger av dette, og kombinasjoner av dette. I tillegg kan  
 aminosyrer som glutamin og glutaminsyre som regulerer innvollspermeabiliteten ved å  
 15      påvirke nervecellenes eller gliacellenes signalisering tildeles for å behandle pasienter  
 med IBS. Antidepressiva så som selektiv serotonin gjenopptakshemmer (SSRI) eller  
 trisykliske antidepressiva er særlig nyttige for behandling av IBS-symptomer så som  
 buksmerter, konstipasjon og/eller diaré. Ikke-begrensede eksempler på SSRI-  
 antidepressiva inkluderer citalopram, fluvoksamin, paroksetin, fluoksetin, sertralin,  
 20      frie baser av dette, farmasøytisk akseptable salter av dette, derivater av dette, analoger  
 av dette, og kombinasjoner av dette. Eksempler på trisykliske antidepressiva  
 inkluderer desipramin, nortriptylin, protriptylin, amitriptylin, klomipramin, doksepin,  
 imipramin, trimipramin, maprotilin, amoxkspin, klomipramin, frie baser av dette,  
 farmasøytisk akseptable salter av dette, derivater av dette, analoger av dette, og  
 25      kombinasjoner av dette. Kloridkanalaktivatorer er nyttige for behandling av IBS-  
 symptomer så som konstipasjon. Et eksempel på en kloridkanalaktivator er lubiproston  
 (Amitiza TM), en fri basis av dette, en farmasøytisk akseptabel salt av dette, et derivat  
 av dette, eller en analog av dette. I tillegg er kloridkanalhemmere så som krofelemer  
 nyttige for behandling av IBS-symptomer så som diaré. Guanylatcyklaseagonister så  
 30      som MD-1100 er nyttige for behandling av konstipation forbundet med IBS (se,  
 f.eks., Bryant m. fl., Gastroenterol., 128:A-257 (2005)). Antibiotika så som neomysin  
 kan også være velegnet for anvendelse i behandling av konstipasjon forbundet med  
 IBS (se, f.eks., Park m. fl., Gastroenterol., 128:A-258 (2005)). Ikke-absorberbare  
 antibiotika som rifaximin (Xifaxan.TM.) er velegnet for å behandle småvokst med  
 35      tarmbakterier og/eller konstipasjon forbundet med IBS (se, f.eks., Sharara m. fl., Am.  
 J. Gastroenterol., 101:326-333 (2006)).

**[0163]** Opioider så som kappaopioider (f.eks., asimadolin) kan være nyttige for

behandling av smerte og/eller konstipasjon forundet med IBS. Nevrokinin (NK)-antagonister så som talnetant, saredutant, og andre NK2 og/eller NK3-antagonister kan være nyttige for behandling av IBS-symptomer så som overfølsomhet i tykktarm-musklene, konstipasjon, og/eller diaré. Antispasmodiske eller antikolinergiske midler så som disyklomin kan være nyttige for behandling av IBS-symptomer så som spasmer i musklene i tarmene og blæren. Andre antispasmodiske eller antikolinergiske midler så som belladonna-alkaloider (f.eks., atropin, skopolamin, hyoskyamin, osv.) kan brukes i kombinasjon med barbiturater så som fenobarbital for å redusere tarmspasmer forbundet med IBS. GLP-1-analoger så som GTP-010 kan være nyttige for behandling av IBS-symptomer så som konstipasjon. CRF-antagonister så som astressin og probiotiske stoffer så som VSL#3 TM kan være nyttige for behandling av ett eller flere IBS-symptomer. En kyndig fagperson vil kjenne til hvilke ytterligere IBS-legemidler som for tiden vil være i bruk eller under utvikling som er velegnet for behandling av ett eller flere symptomer forbundet med IBS.

**[0164]** Et individ kan også overvåkes med regelmessige mellomrom for å vurdere effektiviteten av et bestemt terapeutisk regime så snart en prøve fra individet er blitt klassifisert som en IBS-prøve. For eksempel vil nivåene for enkelte markører endre seg basert på den terapeutiske effekten av en behandling så som et legemiddel. Pasienten overvåkes for å vurdere respons og forstå effektene av visse legemidler eller behandlinger i en individualisert tilnærming. Dessuten kan det være at pasienter ikke responderer på et legemiddel, men markørene vil kunne endre seg, noe som antyder at disse pasientene tilhører en spesiell populasjon (ikke responderende) som kan identifiseres gjennom deres markørnivåer. Disse pasientene kan trekkes ut av sin inneværende terapi og alternative behandlinger kan foreskrives.

## Diagnose

**[0165]** I enkelt aspekts vil tarmsykdom kunne diagnostiseres. For eksempel, slik som de som er beskrevet i US patentsøknad nr. 20080085524. Eksempler på diagnostiske tester for IBS, for eksempel, inkluderer hydrogen-pusteprobe eller en blodprøve-diagnose. Diagnose vil også kunne baseres på en pasients symptomer.

## Fabrikasjonsvare

**[0166]** Et annet aspekt av avdekkingen inkluderer fabrikasjonsvarer som for eksempel omfatter en beholder som rommer en farmasøytisk GI rensediddelforbindelse og en farmasøytisk antibiotikaforbindelse som er velegnet for oral eller topisk tildeling i



kombinasjon med trykte etikettinstruksjoner som gir en drøftelse av når en bestemt  
 forbindelse og doseringsform bør tildeles. Eksempler på doseringsformer og  
 tildelingsprotokoller er beskrevet nedenfor. Forbindelsen vil bli oppbevart i en egnet  
 beholder som vil være i stand til å romme og dele ut doseringsformer og som ikke i  
 5 vesentlig grad vil virke inn på forbindelsen og som videre vil stå i fysisk forbindelse  
 med den aktuelle etikettmerkingen. Etikettinstruksjonene vil være konsistente med den  
 behandlingen som beskrives her ovenfor. Etiketten vil kunne forbindes med  
 beholderen på en hvilken som helst måte som opprettholder en fysisk nærhet til de to,  
 som et eksempel som ikke er uttømmende kan de begge være oppbevart i et  
 10 innpakkingsmateriale, så som en boks eller krympepakke av plastikk eller de kan  
 forbindes med instruksjoner som er festet til beholderen med lim som ikke  
 vanskeliggjør lesing av instruksjonene eller andre festemidler eller midler for  
 oppbevaring.

15 **[0167]** Et annet aspekt er en fabrikkasjonsvare som omfatter en beholder inneholdende  
 en farmasøytisk sammensetning som omfatter et GI rensemiddel og rifaximin hvor  
 beholderen rommer et GI rensemiddel i en formulering som er klar til å drikkes eller  
 tildeles og en rifaximinforbindelse i form av enhetsdoser og som er forbundet med  
 trykte etikettinstruksjoner som gir pasienten råd om hvordan forbindelsen skal tas.

20 **[0168]** Innpakkeforbindelser leveres også, og vil kunne omfatte en terapeutisk  
 effektiv mengde av et GI rensemiddel og av rifaximin. Rifaximin og en farmasøytisk  
 akseptabel bærer eller tynningsmiddel, hvor forbindelsen er formulert for å behandle  
 en pasient som lider av eller er mottagelig for en tarmsykdom, og innpakket med  
 25 instruksjoner for behandling av en pasient som lider av eller er mottagelig for en  
 tarmsykdom.

**[0169]** Det antibiotikum som brukes i nevnte oppfinnelse er rifaximin. Rifaximin  
 eksisterer i flere forskjellige, distinkte former. Slike former er, for eksempel, beskrevet  
 30 i US 7,045,620 B1; USSNs 11/135,651; 11/658,702; 11/873,841; og US 61/031,329;  
 registrert 25. feb 2008, hvorav alle er inkorporert her gjennom henvisning i sin  
 helhet. US 61/031,329 beskriver Form ζ, Form η og ytterligere amorfe former. Den  
 polymorfe Form ζ fremviser ved røntgen et pulverdiffraksjonsmønster som har  
 karakteristiske topper uttrykt i grader 2θ (+/- 0,20 grad θ) ved 4,7 (dublett), 7,6  
 35 (dublett), og 9,5 grader 2-θ; eller 4,7 (dublett), 7,3 og 8,2 grader 2-θ; eller 7,6  
 (dublett), 8,6 og 10,5 grader 2-θ; eller 8,2, 8,6 og 9,5 grader 2-θ; eller 10,2 (triplett),  
 12,6 (kvintett), og 13,2 (dublett) grader 2-θ; eller 7,3, 10,5 og 12,9 (dublett) grader 2-  
 θ; eller 7,3, 7,6 (dublett), 8,2, 8,6 grader 2-θ; eller 4,7 (dublett), 7,3, 7,6 (dublett), 9,5

og 10,5 grader 2- $\theta$ ; eller 8,2, 8,6, 9,5, 10,2 (triplett), og 10,5 grader 2- $\theta$ ; eller 8,6, 9,5, 10,2 (triplett), 10,5 og 11,2 (dublett) grader 2- $\theta$ ; eller 4,7 (dublett), 6,3, 6,4, 7,3, 7,6 (dublett), 8,2, 8,6, 9,5, 10,2 (triplett), 10,5, 11,2 (dublett), 11,9 (dublett), 12,2 (svak), 12,6 (kvintett), 12,9 (dublett), 13,2 (dublett) grader 2- $\theta$ .

5

**[0170]** I henhold til ett aspekt fremviser Form  $\eta$  ved røntgen et pulverdiffraksjonsmønster som har karakteristiske topper uttrykt i grader 2 $\theta$  (+/- 0,20 grad  $\theta$ ) ved 6,1, 7,3 og 7,5 grader 2- $\theta$ ; eller 6,1, 7,3 og 7,9 grader 2- $\theta$ ; eller 6,1, 7,3 og 8,8 grader 2- $\theta$ ; eller 6,1, 7,3 og 12,7 grader 2- $\theta$ ; eller 6,1, 7,5 og 8,8 grader 2- $\theta$ ; eller 6,1, 7,5 og 7,9 grader 2- $\theta$ ; eller 5,3, 6,1 og 7,3 grader 2- $\theta$ ; eller 5,3, 6,1 og 7,9 grader 2- $\theta$ ; eller 5,3, 6,1 og 12,7 grader 2- $\theta$ ; eller 5,3, 6,1 og 7,5 grader 2- $\theta$ ; eller 5,3, 6,1 og 8,8 grader 2- $\theta$ ; eller 6,1, 7,3, 7,5, 7,9, 8,8 og 12,7 grader 2- $\theta$ ; eller 5,3, 6,1, 7,3, 7,5, 7,9, 8,8, 12,7 grader 2- $\theta$ ; eller 5,3, 6,1, 7,3, 7,9, 8,8 og 12,7 grader 2- $\theta$ ; eller 5,3, 6,1, 7,3, 7,5, 8,8 og 12,7 grader 2- $\theta$ ; eller 5,3, 6,1, 7,3, 7,5, 7,9, 8,8 og 12,7 grader 2- $\theta$ .

15

**[0171]** I henhold til ett aspekt fremviser en polymorf amorf form ved røntgen et pulverdiffraksjonsmønster som har karakteristiske topper uttrykt i grader 2 $\theta$  (+/- 0,20 grad  $\theta$ ) ved 7,3 (omtrentlig maksimal halo), 11,3-17,8 (amorf halospenn), og 15,8 (omtrentlig maksimal halo) grader 2- $\theta$ ; eller 5,1-10,1 (amorf halospenn), 11,3-17,8 (amorf halospenn), og 15,8 (omtrentlig maksimal halo) grader 2- $\theta$ ; eller 5,1-10,1 (amorf halospenn), 7,3 (omtrentlig maksimal halo), og 11,3-17,8 (amorf halospenn) grader 2- $\theta$ ; eller 5,1-10,1 (amorf halospenn), 7,3 (omtrentlig maksimal halo), og 15,8 (omtrentlig maksimal halo) grader 2- $\theta$ ; eller 5,1-10,1 (amorf halospenn), 7,3 (omtrentlig maksimal halo), 11,3-17,8 (amorf halospenn), 15,8 (omtrentlig maksimal halo) grader 2- $\theta$ . Formene  $\zeta$ ,  $\eta$ , og amorf beskrives videre i USSN 61/031,329.

25

## EKSEMPLER

**[0172]** Dette eksemplet viser til en studie med tre rifaximin-doser hos pasienter med dIBS. Pasientene ble randomisert til å motta daglige BID-doser med rifaximin 275 mg, 550 mg eller 1100 mg i 14 dager. En femte pasientgruppe mottok rifaximin 550 mg BID i en periode på 28 dager. Pasientene ble spurt om i hvor stor grad de samlede symptomene på irritabel tarm-syndrom eller oppblåsthet ble redusert. Adekvat lindring av IBS-relaterte symptomer (SGA) og IBS-relatert oppblåsthet (IBS-B) ble testet, en dose på 550 mg BID i 2 uker demonstrerte statistisk signifikant lindring i begge endepunktene når sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. Analysen definerte suksess som et "ja"-svar på spørsmål om adekvat lindring av SGA eller IBS-B i minst 2 av de 3 siste ukene av den dobbeltblinde behandlingsperioden.

35

[0173] Responsanalyser viser at responsen var lik på tvers av noen undergrupper, men det fantes kvalitative forskjeller. Ytterligere analyser viste at alder (eldre pasienter og pasienter som har hatt IBS lengre), kjønn (menn) og baseline alvorlighetsgrad (milde til moderate symptomer) hadde betydning for responsen. Baseline alvorlighetsgrad ble bestemt ved bruk av en 7-punkts Lickert-skala under screening for magesmerte/-ubehag og oppblåsthet, og antall, type (normal, hard, løs) avføring, samt hvor akutt man måtte på toalettet.

[0174] Varigheten av effekten ble vurdert i en 12-ukers oppfølgingperiode. Pasienter som responderte på behandlingen i den dobbeltblinde behandlingsperioden på 4 uker, ble fulgt opp i ytterligere 3 måneder. 53 pasienter fra gruppen som fikk 550 mg i 2 uker og 59 pasienter fra placebogruppen deltok i denne fasen. Pasientene i placebo-gruppen hadde større nedgang i respons enn pasienter i 550 mg BID 2u-gruppen, et funn som viser at pasienter behandlet med rifaximin (RFX) hadde større sannsynlighet for å fortsette å være fri for symptomer enn pasienter i placebogruppen.

### **Daglig symptomscore**

[0175] Pasientene registrerte følgende opplysninger om dIBS-symptomer daglig gjennom hele studien:

- Antall normale avføringer/dag;
- Antall harde eller klumpete avføringer/dag;
- Antall løse eller vannaktige avføringer/dag;
- Antall løse eller vannaktige avføringer/dag med symptomer på akutt behov;
- Hvor belastende er magesmertene og ubehaget? [7-punkts svarskala: 0 (ikke belastende) til 6 (svært belastende)];
- Hvor belastende er oppblåsthetsen? [(7-punkts svarskala: 0 (ikke belastende) til 6 (svært belastende))].

[0176] Ukentlige sammendragsvariabler ble beregnet ved å ta gjennomsnittet av de registrerte verdiene for alle dager før behandlingen startet eller for de syv dagene som kom forut for den aktuelle dagen for vurdering etter avsluttet behandling. For eksempel, baseline inkluderte dag -10 til 0, uke 1 inkluderte dag 1 til 7, uke 2 inkluderte dag 8 til 14 osv. til uke 16. Endringer fra baselinevariablene ble beregnet for hver ukentlig score.

[0177] Som vist i Tabell 1, hadde pasienter som hadde fått tarmrensemiddel før behandling med rifaximin som beskrevet nedenfor i eksemplene, betydelig høyere

sannsynlighet for å få effekt av behandlingen enn pasienter som ikke hadde rensset tarmen før behandlingen startet.

Tabell 1:

|                                               | <b>Terskler</b> | <b>Behandlingseffekt (IBS Sx, oppblåsthet)</b> |
|-----------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------|
| GI rensemiddel før<br>anvendelse av Rifaximin | J vs.           | 11,6 %, 13,8 %                                 |
|                                               | N               | 4,7 %, -0,9 %                                  |

5

Tabell 2:

| Effektanalyse for adekvat lindring av IBS-symptomer og oppblåsthet ved utløp av behandlingsfasen |                                          |            |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------|------------|
|                                                                                                  |                                          | PBO 4w     | RFX 550 2w |
| Har gjennomgått screening<br>kolonoskopi?                                                        |                                          | (N=197)    | (N=191)    |
|                                                                                                  |                                          | n (%)      | n (%)      |
| Ja                                                                                               | Adekvat lindring av<br>IBS-symptomer [1] |            |            |
|                                                                                                  | Vellykket                                | 42 (44.7%) | 54 (56.3%) |
|                                                                                                  | Mislykket                                | 52 (55.3%) | 42 (43.8%) |
|                                                                                                  | Adekvat lindring av<br>oppblåsthet [2]   |            |            |
|                                                                                                  | Vellykket                                | 38 (40.4%) | 52 (54.2%) |
|                                                                                                  | Mislykket                                | 56 (59.6%) | 44 (45.8%) |
| Nei                                                                                              | Adekvat lindring av<br>IBS-symptomer [1] |            |            |
|                                                                                                  | Vellykket                                | 45 (43.7%) | 46 (48.4%) |
|                                                                                                  | Mislykket                                | 58 (56.3%) | 49 (51.6%) |
|                                                                                                  | Adekvat lindring av<br>oppblåsthet [2]   |            |            |
|                                                                                                  | Vellykket                                | 40 (38.8%) | 36 (37.9%) |
|                                                                                                  | Mislykket                                | 63 (61.2%) | 59 (62.1%) |
| [1] Behandlingen ble vurdert som vellykket hvis pasienten svarte "ja" på spørsmålet              |                                          |            |            |

| Effektanalyse for adekvat lindring av IBS-symptomer og oppblåsthet ved utløp av behandlingsfasen                                                                                                                                                                                                                                                   |  |         |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------|------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | PBO 4w  | RFX 550 2w |
| Har gjennomgått screening kolonoskopi?                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  | (N=197) | (N=191)    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | n (%)   | n (%)      |
| om IBS-symptomer stilt av IVR-systemet (f.eks. om adekvat lindring eller kontroll) for =2 av de 3 siste behandlingsukene.<br>[2] Behandlingen ble vurdert som vellykket hvis pasienten svarte "ja" på spørsmålet om symptomer på oppblåsthet stilt av IVR-systemet (f.eks. adekvat lindring eller kontroll) for =2 av de 3 siste behandlingsukene. |  |         |            |

**[0178]** Tabellene nedenfor, Tabell 3–8, viser at pasienter som har gjennomgått screening kolonoskopi

- 5 , og dermed gitt et GI rensemiddel før behandling med rifaximin, oppnådde en større grad av lindring av symptomene. Dette viser at anvendelse av GI rensemiddel før anvendelse av et antibiotikum har virkning for behandling av tarmsykdommer.

Tabell 3:

10

| Effektanalyse av adekvat lindring av IBS-symptomer og oppblåsthet ved utløp av behandlingsfasen |                                       |             |             |             |             |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                                                                                 |                                       | PBO 4u      | RFX 275 2u  | RFX 550 2u  | RFX 1100 2u | RFX 550 4u  |
|                                                                                                 |                                       | (N=197)     | (N=95)      | (N=191)     | (N=99)      | (N=98)      |
|                                                                                                 |                                       | n (%)       | n (%)       | n (%)       | n (%)       | n (%)       |
| Har gjennomgått screening kolonoskopi?                                                          |                                       |             |             |             |             |             |
| Ja                                                                                              | Adekvat lindring av IBS-symptomer [1] |             |             |             |             |             |
|                                                                                                 | Vellykket                             | 42 (44,7 %) | 19 (45,2 %) | 54 (56,3 %) | 23 (42,6 %) | 19 (46,3 %) |
|                                                                                                 | Mislykket                             | 52 (55,3 %) | 23 (54,8 %) | 42 (43,8 %) | 31 (57,4 %) | 22 (53,7 %) |

|     |                                       | PBO 4u      | RFX 275<br>2u | RFX 550 2u  | RFX 1100<br>2u | RFX 550<br>4u |
|-----|---------------------------------------|-------------|---------------|-------------|----------------|---------------|
|     |                                       | (N=197)     | (N=95)        | (N=191)     | (N=99)         | (N=98)        |
|     |                                       | n (%)       | n (%)         | n (%)       | n (%)          | n (%)         |
|     | Adekvat lindring av oppblåsthet [2]   |             |               |             |                |               |
|     | Vellykket                             | 38 (40,4 %) | 18 (42,9 %)   | 52 (54,2 %) | 23 (42,6 %)    | 18 (43,9 %)   |
|     |                                       | 56 (59,6 %) | 24 (57,1 %)   | 44 (45,8 %) | 31 (57,4 %)    | 23 (56,1 %)   |
| Nei | Adekvat lindring av IBS-symptomer [1] |             |               |             |                |               |
|     | Vellykket                             | 45 (43,7 %) | 21 (39,6 %)   | 46 (48,4 %) | 18 (40,0 %)    | 22 (38,6 %)   |
|     | Mislykket                             | 58 (56,3 %) | 32 (60,4 %)   | 49 (51,6 %) | 27 (60,0 %)    | 35 (61,4 %)   |
|     | Adekvat lindring av oppblåsthet [2]   |             |               |             |                |               |
|     | Vellykket                             | 40 (38,8 %) | 17 (32,1 %)   | 36 (37,9 %) | 15 (33,3 %)    | 20 (35,1 %)   |
|     | Mislykket                             | 63 (61,2 %) | 36 (67,9 %)   | 59 (62,1 %) | 30 (66,7 %)    | 37 (64,9 %)   |

[1] Behandlingen ble vurdert som vellykket hvis pasienten svarte "ja" på spørsmålet om IBS-symptomer stilt av IVR-systemet (f.eks. om adekvat lindring eller kontroll) for =2 av de 3 siste behandlingsukene.

[2] Behandlingen ble vurdert som vellykket hvis pasienten svarte "ja" på spørsmålet om symptomer på oppblåsthet stilt av IVR-systemet (f.eks. adekvat lindring eller kontroll) for =2 av de 3 siste behandlingsukene.



Tabell 4:

| Effektanalyse av adekvat lindring av IBS-symptomer og oppblåsthet ved utløp av behandlingsfasen |                                       |             |               |               |                |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
|                                                                                                 |                                       | PBO 4u      | RFX<br>275 2u | RFX 550<br>2u | RFX<br>1100 2u | RFX<br>550 4u |
|                                                                                                 |                                       | (N=197)     | (N=95)        | (N=191)       | (N=99)         | (N=98)        |
|                                                                                                 |                                       | n (%)       | n (%)         | n (%)         | n (%)          | n (%)         |
| Screening kolonoskopi                                                                           |                                       |             |               |               |                |               |
| <=26<br>dager                                                                                   | Adekvat lindring av IBS-symptomer [1] |             |               |               |                |               |
|                                                                                                 | Vellykket                             | 23 (45,1 %) | 7 (38,9 %)    | 24 (54,5 %)   | 17 (47,2 %)    | 14 (56,0 %)   |
|                                                                                                 | Mislykket                             | 28 (54,9 %) | 11 (61,1 %)   | 20 (45,5 %)   | 19 (52,8 %)    | 11 (44,0 %)   |
|                                                                                                 | Adekvat lindring av oppblåsthet [2]   |             |               |               |                |               |
|                                                                                                 | Vellykket                             | 23 (45,1 %) | 8 (44,4 %)    | 26 (59,1 %)   | 16 (44,4 %)    | 13 (52,0 %)   |
|                                                                                                 | Mislykket                             | 28 (54.9%)  | 10 (55.6%)    | 18 (40.9%)    | 20 (55.6%)     | 12 (48.0%)    |
| >26<br>dager                                                                                    | Adekvat lindring av IBS-symptomer [1] |             |               |               |                |               |
|                                                                                                 | Vellykket                             | 19 (44,2 %) | 12 (50,0 %)   | 30 (57,7 %)   | 6 (33,3 %)     | 5 (31,3 %)    |
|                                                                                                 | Mislykket                             | 24 (55,8 %) | 12 (50,0 %)   | 22 (42,3 %)   | 12 (66,7 %)    | 11 (68,8 %)   |

| Effektanalyse av adekvat lindring av IBS-symptomer og oppblåsthet ved utløp av behandlingsfasen |                                     |             |             |             |             |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                                                                                 |                                     | PBO 4u      | RFX 275 2u  | RFX 550 2u  | RFX 1100 2u | RFX 550 4u  |
|                                                                                                 |                                     | (N=197)     | (N=95)      | (N=191)     | (N=99)      | (N=98)      |
|                                                                                                 |                                     | n (%)       | n (%)       | n (%)       | n (%)       | n (%)       |
|                                                                                                 | Adekvat lindring av oppblåsthet [2] |             |             |             |             |             |
|                                                                                                 | Vellykket                           | 15 (34,9 %) | 10 (41,7 %) | 26 (50,0 %) | 7 (38,9 %)  | 5 (31,3 %)  |
|                                                                                                 | Mislykket                           | 28 (65,1 %) | 14 (58,3 %) | 26 (50,0 %) | 11 (61,1 %) | 11 (68,8 %) |

[1] Behandlingen ble vurdert som vellykket hvis pasienten svarte "ja" på spørsmålet om IBS-symptomer stilt av IVR-systemet (f.eks. om adekvat lindring eller kontroll) for =2 av de 3 siste behandlingsukene.

[2] Behandlingen ble vurdert som vellykket hvis pasienten svarte "ja" på spørsmålet om symptomer på oppblåsthet stilt av IVR-systemet (f.eks. adekvat lindring eller kontroll) for =2 av de 3 siste behandlingsukene.

Tabell 5:

| Karakteristikker for baseline screening kolonoskopi |        |            |            |             |            |
|-----------------------------------------------------|--------|------------|------------|-------------|------------|
|                                                     | PBO 4u | RFX 275 2u | RFX 550 2u | RFX 1100 2u | RFX 550 4u |
|                                                     | (N=94) | (N=42)     | (N=96)     | (N=54)      | (N=41)     |
|                                                     | n (%)  | n (%)      | n (%)      | n (%)       | n (%)      |
| Dager med kolonoskopi før behandling                |        |            |            |             |            |
| n                                                   | 94     | 42         | 96         | 54          | 41         |
| Gjennomsnitt                                        | 25,9   | 30,6       | 28,2       | 27,0        | 26,2       |
| SD                                                  | 7,81   | 11,18      | 8,90       | 20,02       | 8,30       |
| Median                                              | 26,0   | 29,0       | 27,0       | 25,0        | 25,0       |

| Karakteristikker for baseline screening kolonoskopi |                |                |                |                |                |
|-----------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                                                     | PBO 4u         | RFX 275<br>2u  | RFX 550<br>2u  | RFX 1100<br>2u | RFX 550<br>4u  |
|                                                     | (N=94)         | (N=42)         | (N=96)         | (N=54)         | (N=41)         |
|                                                     | n (%)          | n (%)          | n (%)          | n (%)          | n (%)          |
| Min.                                                | 6              | 15             | 8              | -23            | 8              |
| Maks.                                               | 49             | 82             | 63             | 145            | 46             |
| Alder                                               |                |                |                |                |                |
| n                                                   | 94             | 42             | 96             | 54             | 41             |
| Gjennomsnitt                                        | 46,1           | 46,3           | 40,6           | 41,1           | 43,7           |
| SD                                                  | 13,77          | 14,24          | 11,70          | 13,82          | 13,92          |
| Median                                              | 48,5           | 44,5           | 40,0           | 39,5           | 45,0           |
| Min.                                                | 20             | 23             | 19             | 22             | 19             |
| Maks.                                               | 81             | 78             | 72             | 73             | 78             |
| Kjønn                                               |                |                |                |                |                |
| Mann                                                | 23 (24,5<br>%) | 5 (11,9<br>%)  | 31 (32,3<br>%) | 17 (31,5<br>%) | 12 (29,3<br>%) |
| Kvinne                                              | 71 (75,5<br>%) | 37 (88,1<br>%) | 65 (67,7<br>%) | 37 (68,5<br>%) | 29 (70,7<br>%) |

Tabell 6:

| Karakteristikker for baseline screening kolonoskopi |           |               |               |                |               |
|-----------------------------------------------------|-----------|---------------|---------------|----------------|---------------|
|                                                     | PBO 4u    | RFX 275<br>2u | RFX 550<br>2u | RFX 1100<br>2u | RFX 550<br>4u |
|                                                     | (N=94)    | (N=42)        | (N=96)        | (N=54)         | (N=41)        |
|                                                     | n (%)     | n (%)         | n (%)         | n (%)          | n (%)         |
| Baseline score for magesmerte                       |           |               |               |                |               |
| Ikke belastende                                     | 0         | 0             | 1 (1,0 %)     | 1 (1,9 %)      | 0             |
| Lite                                                | 4 (4,3 %) | 3 (7,1 %)     | 7 (7,3 %)     | 0              | 2 (4,9 %)     |

| Karakteristikker for baseline screening kolonoskopi |             |               |               |                |               |
|-----------------------------------------------------|-------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
|                                                     | PBO 4u      | RFX 275<br>2u | RFX 550<br>2u | RFX 1100<br>2u | RFX 550<br>4u |
|                                                     | (N=94)      | (N=42)        | (N=96)        | (N=54)         | (N=41)        |
|                                                     | n (%)       | n (%)         | n (%)         | n (%)          | n (%)         |
| belastende                                          |             |               |               |                |               |
| Litt belastende                                     | 18 (19,1 %) | 6 (14,3 %)    | 24 (25,0 %)   | 9 (16,7 %)     | 4 (9,8 %)     |
| Moderat belastende                                  | 32 (34,0 %) | 15 (35,7 %)   | 24 (25,0 %)   | 17 (31,5 %)    | 13 (31,7 %)   |
| Ganske belastende                                   | 26 (27,7 %) | 13 (31,0 %)   | 27 (28,1 %)   | 17 (31,5 %)    | 13 (31,7 %)   |
| Belastende                                          | 14 (14,9 %) | 5 (11,9 %)    | 10 (10,4 %)   | 10 (18,5 %)    | 6 (14,6 %)    |
| Svært belastende                                    | 0           | 0             | 3 (3,1 %)     | 0              | 3 (7,3 %)     |
|                                                     |             |               |               |                |               |
| Baseline score for ubehag ved oppblåsthet           |             |               |               |                |               |
| Ikke belastende                                     | 1 (1,1 %)   | 0             | 1 (1,0 %)     | 1 (1,9 %)      | 1 (2,4 %)     |
| Lite belastende                                     | 8 (8,5 %)   | 3 (7,1 %)     | 8 (8,3 %)     | 1 (1,9 %)      | 1 (2,4 %)     |
| Litt belastende                                     | 17 (16,1 %) | 9 (21,4 %)    | 17 (17,7 %)   | 11 (20,4 %)    | 4 (9,8 %)     |
| Moderat belastende                                  | 22 (23,4 %) | 15 (35,7 %)   | 26 (27,1 %)   | 14 (25,9 %)    | 14 (34,1 %)   |
| Ganske belastende                                   | 29 (30,9 %) | 10 (23,8 %)   | 28 (29,2 %)   | 17 (31,5 %)    | 6 (14,6 %)    |
| Belastende                                          | 15 (16,0 %) | 5 (11,9 %)    | 10 (10,4 %)   | 9 (16,7 %)     | 9 (22,0 %)    |
| Svært belastende                                    | 2 (2,1 %)   | 0             | 6 (6,3 %)     | 1 (1,9 %)      | 6 (14,6 %)    |

Tabell 7:

| Adhoc tabell 20                                                                            |                                       |             |               |               |                |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| Effektanalyse av screening kolonoskopi:                                                    |                                       |             |               |               |                |               |
| Adekvat lindring av IBS-symptomer og oppblåsingssymptomer mot slutten av behandlingsfasen. |                                       |             |               |               |                |               |
|                                                                                            |                                       | PBO 4u      | RFX 275<br>2u | RFX 550<br>2u | RFX 1100<br>2u | RFX 550<br>4u |
|                                                                                            |                                       | (N=94)      | (N=42)        | (N=96)        | (N=54)         | (N=41)        |
|                                                                                            |                                       | n (%)       | n (%)         | n (%)         | n (%)          | n (%)         |
| Gjennomsnittlig score for ubehag ved oppblåsing ved baseline                               |                                       |             |               |               |                |               |
| <=4                                                                                        | Adekvat lindring av IBS-symptomer [1] |             |               |               |                |               |
|                                                                                            | Vellykket                             | 32 (41,6 %) | 16 (43,2 %)   | 46 (57,5 %)   | 23 (52,3 %)    | 11 (42,3 %)   |
|                                                                                            | Mislykket                             | 45 (58,4 %) | 21 (56,8 %)   | 34 (42,5 %)   | 21 (47,7 %)    | 15 (57,7 %)   |
|                                                                                            | Adekvat lindring av oppblåsing [2]    |             |               |               |                |               |
|                                                                                            | Vellykket                             | 30 (39,0 %) | 15 (40,5 %)   | 44 (55,0 %)   | 23 (52,3 %)    | 11 (42,3 %)   |
|                                                                                            | Mislykket                             | 47 (61,0 %) | 22 (59,5 %)   | 36 (45,0 %)   | 21 (47,7 %)    | 15 (57,7 %)   |
| >4                                                                                         | Adekvat lindring av IBS-symptomer [1] |             |               |               |                |               |
|                                                                                            | Vellykket                             | 10 (58,8 %) | 3 (60,0 %)    | 8 (50,0 %)    | 0              | 8 (53,3 %)    |
|                                                                                            | Mislykket                             | 7 (41,2 %)  | 2 (40,0 %)    | 8 (50,0 %)    | 10 (100,0 %)   | 7 (46,7 %)    |
|                                                                                            | Adekvat lindring av oppblåsing [2]    |             |               |               |                |               |
|                                                                                            | Vellykket                             | 8 (47,1 %)  | 3 (60,0 %)    | 8 (50,0 %)    | 0              | 7 (46,7 %)    |

| Adhoc tabell 20                                                                            |           |               |               |               |                 |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|
| Effektanalyse av screening kolonoskopi:                                                    |           |               |               |               |                 |               |
| Adekvat lindring av IBS-symptomer og oppblåsingssymptomer mot slutten av behandlingsfasen. |           |               |               |               |                 |               |
|                                                                                            |           | PBO 4u        | RFX 275<br>2u | RFX 550<br>2u | RFX 1100<br>2u  | RFX 550<br>4u |
|                                                                                            |           | (N=94)        | (N=42)        | (N=96)        | (N=54)          | (N=41)        |
|                                                                                            |           | n (%)         | n (%)         | n (%)         | n (%)           | n (%)         |
|                                                                                            |           | %)            |               |               |                 |               |
|                                                                                            | Mislykket | 9 (52,9<br>%) | 2 (40,0 %)    | 8 (50,0 %)    | 10 (100,0<br>%) | 8 (53,3 %)    |

[1] Behandlingen ble vurdert som vellykket hvis pasienten svarte "ja" på spørsmålet om IBS-symptomer stilt av IVR-systemet (f.eks. om adekvat lindring eller kontroll) for =2 av de 3 siste behandlingsukene.

[2] Behandlingen ble vurdert som vellykket hvis pasienten svarte "ja" på spørsmålet om symptomer på oppblåsthet stilt av IVR-systemet (f.eks. adekvat lindring eller kontroll) for =2 av de 3 siste behandlingsukene.

Tabell 8:

| Effektanalyse av pasienter som har gjennomgått screening kolonoskopi:                      |                                              |                |                |                |                |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Adekvat lindring av IBS-symptomer og oppblåsingssymptomer mot slutten av behandlingsfasen. |                                              |                |                |                |                |                |
|                                                                                            |                                              | PBO 4u         | RFX<br>275 2u  | RFX<br>550 2u  | RFX<br>1100 2u | RFX<br>550 4u  |
|                                                                                            |                                              | (N=94)         | (N=42)         | (N=96)         | (N=54)         | (N=41)         |
|                                                                                            |                                              | n (%)          | n (%)          | n (%)          | n (%)          | n (%)          |
| Gjennomsnittlig score for oppblåsingssmerter i baseline                                    |                                              |                |                |                |                |                |
| <=4                                                                                        | Adekvat lindring<br>av IBS-<br>symptomer [1] |                |                |                |                |                |
|                                                                                            | Vellykket                                    | 33 (41,3<br>%) | 16 (43,2<br>%) | 46 (55,4<br>%) | 21 (47,7<br>%) | 13 (40,6<br>%) |



| Effektanalyse av pasienter som har gjennomgått screening kolonoskopi:                                                                                                                                         |                                              |                |                |                |                |                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Adekvat lindring av IBS-symptomer og oppblåsingssymptomer mot slutten av behandlingsfasen.                                                                                                                    |                                              |                |                |                |                |                |
|                                                                                                                                                                                                               |                                              | PBO 4u         | RFX<br>275 2u  | RFX<br>550 2u  | RFX<br>1100 2u | RFX<br>550 4u  |
|                                                                                                                                                                                                               |                                              | (N=94)         | (N=42)         | (N=96)         | (N=54)         | (N=41)         |
|                                                                                                                                                                                                               |                                              | n (%)          | n (%)          | n (%)          | n (%)          | n (%)          |
|                                                                                                                                                                                                               | Mislykket                                    | 47 (58,8<br>%) | 21 (56,8<br>%) | 37 (44,6<br>%) | 23 (52,3<br>%) | 19 (59,4<br>%) |
|                                                                                                                                                                                                               | Adekvat lindring<br>av oppblåsing<br>[2]     |                |                |                |                |                |
|                                                                                                                                                                                                               | Vellykket                                    | 30 (37,5<br>%) | 15 (40,5<br>%) | 45 (54,2<br>%) | 22 (50,0<br>%) | 13 (40,6<br>%) |
|                                                                                                                                                                                                               | Mislykket                                    | 50 (62,5<br>%) | 22 (59,5<br>%) | 38 (45,8<br>%) | 22 (50,0<br>%) | 19 (59,4<br>%) |
| >4                                                                                                                                                                                                            | Adekvat lindring<br>av IBS-<br>symptomer [1] |                |                |                |                |                |
|                                                                                                                                                                                                               | Vellykket                                    | 9 (64,3<br>%)  | 3 (60,0<br>%)  | 8 (61,5<br>%)  | 2 (20,0<br>%)  | 6 (66,7<br>%)  |
|                                                                                                                                                                                                               | Mislykket                                    | 5 (35,7<br>%)  | 2 (40,0<br>%)  | 5 (38,5<br>%)  | 8<br>(80,08)   | 3 (33,3<br>%)  |
|                                                                                                                                                                                                               | Adekvat lindring<br>av oppblåsing<br>[2]     |                |                |                |                |                |
|                                                                                                                                                                                                               | Vellykket                                    | 8 (57,1<br>%)  | 3 (60,0<br>%)  | 7 (53,8<br>%)  | 1 (10,0<br>%)  | 5 (55,6<br>%)  |
|                                                                                                                                                                                                               | Mislykket                                    | 6 (42,9<br>%)  | 2 (40,0<br>%)  | 6 (46,2<br>%)  | 9 (90,0<br>%)  | 4 (44,4<br>%)  |
| [1] Behandlingen ble vurdert som vellykket hvis pasienten svarte "ja" på spørsmålet om IBS-symptomer stilt av IVR-systemet (f.eks. om adekvat lindring eller kontroll) for =2 av de 3 siste behandlingsukene. |                                              |                |                |                |                |                |

| Effektanalyse av pasienter som har gjennomgått screening kolonoskopi:                                                                                                                                                 |  |        |               |               |                |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| Adekvat lindring av IBS-symptomer og oppblåsingssymptomer mot slutten av behandlingsfasen.                                                                                                                            |  |        |               |               |                |               |
|                                                                                                                                                                                                                       |  | PBO 4u | RFX<br>275 2u | RFX<br>550 2u | RFX<br>1100 2u | RFX<br>550 4u |
|                                                                                                                                                                                                                       |  | (N=94) | (N=42)        | (N=96)        | (N=54)         | (N=41)        |
|                                                                                                                                                                                                                       |  | n (%)  | n (%)         | n (%)         | n (%)          | n (%)         |
| [2] Behandlingen ble vurdert som vellykket hvis pasienten svarte "ja" på spørsmålet om symptomer på oppblåsthet stilt av IVR-systemet (f.eks. adekvat lindring eller kontroll) for =2 av de 3 siste behandlingsukene. |  |        |               |               |                |               |

**[0179]** Det designes en studie for å evaluere effektiviteten av et 14-dagers program med administrering av 550 mg TID med henblikk på å oppnå adekvat lindring av symptomer på diaré-forbundet irritabel tarm syndrom over fire uker.

- 5 Studiepopulasjonene inkluderer pasienter diagnostisert med dIBS i henhold til Rome III-kriterier, med bruk av subtypen for dIBS fra Rome II-kriteriene. Pasientene har en gjennomsnittlig score for magesmerter og ubehag på < 4.5, en gjennomsnittlig score for oppblåsthet på < 4.5 og en gjennomsnittlig score for avføring (løs og vannholdig) på < 3.5 i minst 7 av de 10 dagene screeningen pågår. Måling av effektivitet er basert
- 10 på pasientenes svar på spørsmål relatert til deres IBS-symptomer, stilt i forbindelse med den ukentlige subjektive generelle vurderingen (SGA) som ble gjort over de 4 ukene studien varte. SGA-spørsmålet stilles ukentlig og er som følger: "*I løpet av de siste 7 dagene, har du hatt en adekvat lindring av dine IBS-symptomer? (Ja/Nei.)*" Det observeres at pasienter i behandlingsgruppen som tar oral rifaximin svarer "Ja" oftere
- 15 enn pasienter som ikke tar oral rifaximin. Et annet mål på effektivitet er basert på pasientenes svar på spørsmål relatert til IBS-symptomet oppblåsthet, stilt i forbindelse med den ukentlige subjektive generelle vurderingen (SGA) som ble gjort over de 4 ukene studien varte. SGA-spørsmålet stilles ukentlig og er som følger: "*I løpet av de siste 7 dagene, har du hatt en adekvat lindring av IBS-symptomet oppblåsthet? "*"
- 20 *(Ja/Nei).* Det observeres at pasienter i behandlingsgruppen som tar oral rifaximin svarer "Ja" oftere enn pasienter som ikke tar oral rifaximin. Andre mål på effektivitet inkluderer ukentlige endringer i dIBS-symptomene fra basissymptomer for hver uke i den 4 uker lange studien (f.eks. magesmerter og ubehag, oppblåsthet, antall avføringer per dag, konsistens på avføringen, avføringstrang med løs eller vannholdig avføring).

25

**[0180]** I et annet tilfelle, ble pasienter valgt ut tilfeldig basert på pasientenes svar på de

ukentlige SGA-spørsmålene samt daglige spørsmål relatert til IBS-symptomer, stilt over en periode på  $10 \pm 3$  dager. Dersom kolonoskopi er påkrevd, vil registreringen av daglige data påbegynnes minst 7 dager etter at kolonoskopien ble utført.

- 5 **[0179]** Det designes en studie for å evaluere effektiviteten av et 14-dagers program med administrering av 550 mg TID med henblikk på å oppnå adekvat lindring av symptomer på diaré-forbundet irritabel tarm syndrom over fire uker. Studie-
- 10 populasjonene inkluderer pasienter diagnostisert med dIBS i henhold til Rome III-kriterier, med bruk av subtypen for dIBS fra Rome II-kriteriene. Pasientene har en
- 15 gjennomsnittlig score for magesmerter og ubehag på  $< 4.5$ , en gjennomsnittlig score for oppblåsthet på  $< 4.5$  og en gjennomsnittlig score for avføring (løs og vannholdig) på  $< 3.5$  i minst 7 av de 10 dagene screeningen pågår. Måling av effektivitet er basert på pasientenes svar på spørsmål relatert til deres IBS-symptomer, stilt i forbindelse med den ukentlige subjektive generelle vurderingen (SGA) som ble gjort over de 4
- 20 ukene studien varte. SGA-spørsmålet stilles ukentlig og er som følger: *"I løpet av de siste 7 dagene, har du hatt en adekvat lindring av dine IBS-symptomer? (Ja/Nei.)"* Det observeres at pasienter i behandlingsgruppen som tar oral rifaximin svarer "Ja" oftere enn pasienter som ikke tar oral rifaximin. Et annet mål på effektivitet er basert på pasientenes svar på spørsmål relatert til IBS-symptomet oppblåsthet, stilt i forbindelse med den ukentlige subjektive generelle vurderingen (SGA) som ble gjort over de 4
- 25 ukene studien varte. SGA-spørsmålet stilles ukentlig og er som følger: *"I løpet av de siste 7 dagene, har du hatt en adekvat lindring av IBS-symptomet oppblåsthet? "* (Ja/Nei). Det observeres at pasienter i behandlingsgruppen som tar oral rifaximin svarer "Ja" oftere enn pasienter som ikke tar oral rifaximin. Andre mål på effektivitet inkluderer ukentlige endringer i dIBS-symptomene fra basissymptomer for hver uke i den 4 uker lange studien (f.eks. magesmerter og ubehag, oppblåsthet, antall avføringer per dag, konsistens på avføringen, avføringstrang med løs eller vannholdig avføring).

- 30 **[0180]** I et annet tilfelle, ble pasienter valgt ut tilfeldig basert på pasientenes svar på de ukentlige SGA-spørsmålene samt daglige spørsmål relatert til IBS-symptomer, stilt over en periode på  $10 \pm 3$  dager. Dersom kolonoskopi er påkrevd, vil registreringen av daglige data påbegynnes minst 7 dager etter at kolonoskopien ble utført.

## Patentkrav

1. Anvendelse av gastrointestinalt (GI) rensemiddel og terapeutisk effektiv mengde rifaximin for fremstilling av et legemiddel til behandling av tarmsykdommer (BD) som omfatter:

administrering av det gastrointestinale (GI) rensemiddelet til en pasient som har behov for slik behandling; og administrering av den terapeutisk effektive mengden rifaximin, der administreringen av det gastrointestinale (GI) rensemiddelet gjøres innen mellom ca. 1 til ca. 90 dager før administreringen av rifaximin.

2. Anvendelse ifølge krav 1, der GI rensemiddelet og rifaximin gir en adekvat lindring av ett eller flere IBS-symptomer, magesmertesyntomer eller oppblåsthet hos ca. 35 til ca. 70 % av pasientene som ble gitt GI rensemiddel og rifaximin.

3. Anvendelse ifølge krav 1, der GI rensemiddelet har en PEG-basert sammensetning og/eller en natriumfosfatbasert sammensetning, eller der GI rensemiddelet inneholder polyetylenglykol (PEG), natriumsulfat, natriumklorid, kaliumklorid og askorbinsyre.

4. Anvendelse ifølge krav 1, der bruken i tillegg inkluderer administrering av et antibiotikum før eller samtidig med administreringen av det gastrointestinale rensemiddelet.

5. Anvendelse ifølge krav 4, der antibiotikumet som administreres før eller samtidig med administreringen av det gastrointestinale legemiddelet er minst én fra gruppen: rifamyciner, aminoglykosider, amfenikoler, ansamyciner,  $\beta$ -laktamer, karbapenemer, cefalosporiner, cefamyciner, monobaktamer, oksacefemer, linkosamider, makrolider, polypeptider, tetrasykliner eller 2,4-diaminopyrimidiner.

6. Anvendelse ifølge krav 1 eller 4, der anvendelsen i tillegg inkluderer å utføre en kolonoskopi av pasienten etter administreringen av det gastrointestinale rensemiddelet.

7. Anvendelse ifølge krav 1, der ett eller flere anti-inflammatoriske midler, ett eller flere antibiotika, crofelemer eller metoklopramid, blir administrert til pasienten.

8. Anvendelse ifølge krav 1, der tarmsykdom omfatter én eller flere av inflammatorisk tarmsykdom (IBD), Crohns sykdom, tarmkatarr, tykktarmbetennelse, irritabel tarm-syndrom (IBS), reisediaré, småvokst av tarmbakterier, ukontrollert diaré-forbundet

irritabel tarm-syndrom (dIBS) eller diaré-forbundet irritabel tarm-syndrom (dIBS).

**9.** Anvendelse ifølge krav 1, der den terapeutisk effektive mengden rifaximin er på mellom ca. 100 mg og ca. 6000 mg; mellom ca. 50 mg og ca. 2500 mg BID; mellom ca. 50 mg og ca. 2000 mg TID; 550 mg TID; 550 mg BID; 600 mg TID; 600 mg BID; 1650 mg QD; 200 mg TID; 200 mg BID eller 200 mg QD.

**10.** Anvendelse ifølge krav 2, der symptomene omfatter ett eller flere av samtlige BD-symptomer eller oppblåsthet.

**11.** En terapeutisk sammensetning som omfatter et gastrointestinalt (GI) rensemiddel og terapeutisk effektiv mengde rifaximin til bruk som behandlingsmetode for tarmsykdom (BD) hos en pasient som behøver slik behandling, der metoden omfatter: administrering av det gastrointestinale (GI) rensemiddelet til en pasient som behøver slik behandling; og administrering av terapeutisk effektiv mengde rifaximin, der administreringen av det gastrointestinale (GI) rensemiddelet gjøres innen mellom ca. 1 og 90 dager før administreringen av rifaximin.

**12.** Sammensetning for bruk i henhold til påstand 11, der den terapeutisk effektive mengden rifaximin er på mellom ca. 100 mg og 6000 mg; mellom ca. 50 mg og ca. 2500 mg BID; mellom ca. 50 mg og ca. 2000 mg TID; 550 mg TID; 550 mg BID; 600 mg TID; 600 mg BID; 1650 mg QD; 200 mg TID; 200 mg BID eller 200 mg QD.

**13.** Sammensetning for bruk i henhold til påstand 11, der GI rensemiddelet har en PEG-basert sammensetning og/eller en natriumfosfatbasert sammensetning.