



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122203** (13) **C2**  
(51) МПК  
**A61K 31/7048** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2016 10790**  
(22) Дата подання заявки: **11.05.2015**  
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **13.10.2020**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **14 075 031.6**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **09.05.2014**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **EP**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.04.2017, Бюл.№ 8**  
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **12.10.2020, Бюл.№ 19**  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/EP2015/000965, 11.05.2015**

(72) Винахідник(и):  
**Карас Андреас Йоганніс (NL),  
Лонгшо Крістофер Марк (NL)**  
(73) Володілець (володільці):  
**АСТЕЛЛАС ФАРМА ЮРОП ЛТД,**  
2000 Hillswood Drive, Chertsey, Surrey KT16 0RS, United Kingdom (GB)  
(74) Представник:  
**Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30**  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
M. M. SORIANO ET AL, "Novel Fidaxomicin Treatment Regimens for Patients With Multiple Clostridium difficile Infection Recurrences That Are Refractory to Standard Therapies", OPEN FORUM INFECTIOUS DISEASES, (20140801), vol. 1, no. 2, doi:10.1093/ofid/ofu069, pages ofu069 - ofu069, XP055182559 [YP] 1-21 \* pages 5-6 \*  
C. Chilton ET AL, "2013: K-336. Comparison of Extended Duration Fidaxomicin Dosing Regimens for Treatment of Clostridium difficile Infection (CDI) in an in vitro Gut Model", (201309),  
URL: [http://www.icaaconline.com/php/icaac2013/abstracts/data/papers/2013/K/2013\\_K-336.htm](http://www.icaaconline.com/php/icaac2013/abstracts/data/papers/2013/K/2013_K-336.htm), (20150414), XP055182841 [YD] 1-21 \* the whole document \*  
C. H. CHILTON ET AL, "Successful treatment of simulated Clostridium difficile infection in a human gut model by fidaxomicin first line and after vancomycin or metronidazole failure", JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, (20130903), vol. 69, no. 2, doi:10.1093/jac/dkt347, ISSN 0305-7453, pages 451 - 462, XP055182651 [YD] 1-21 \* abstract \*  
S. JOHNSON ET AL, "Fidaxomicin "Chaser" Regimen Following Vancomycin for Patients With Multiple Clostridium difficile Recurrences", CLINICAL INFECTIOUS DISEASES, (20120928), vol. 56, no. 2, doi:10.1093/cid/cis833, ISSN 1058-4838, pages 309 - 310, XP055182579 [A] 1-21 \* page 2, column r \*  
Ther Adv, "Therapeutic Advances in Gastroenterology Review", (2012), pages 395 - 402,  
URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3491684/pdf/10.1177\\_1756283X12461294.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3491684/pdf/10.1177_1756283X12461294.pdf), XP055182638 [A] 1-21 \* page 400 \*  
WO 2013/138748 A1, 19.09.2013  
WO 2005/112990 A2, 01.12.2005

**UA 122203 C2**

- (56) G. W. TANNOCK ET AL, "A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel microbiota of Clostridium difficile-infected patients than does vancomycin", MICROBIOLOGY, (20100819), vol. 156, no. 11, doi:10.1099/mic.0.042010-0, ISSN 1350-0872, pages 3354 - 3359, XP055182699 [Y] 1-21 \* page 3358 \*
- T. J. LOUIE ET AL, "Fidaxomicin Preserves the Intestinal Microbiome During and After Treatment of Clostridium difficile Infection (CDI) and Reduces Both Toxin Reexpression and Recurrence of CDI", CLINICAL INFECTIOUS DISEASES, (20120702), vol. 55, no. suppl 2, doi:10.1093/cid/cis338, ISSN 1058-4838, pages S132 - S142, XP055205254 [Y] 1-21 \* page s137 \*
- WO 2014/111254 A1, 24.07.2014
- "Efficacy of tapered fidaxomicin dosing regimens to treat simulated Clostridium difficile infection (CDI) in an in vitro gut model", (20140514),
- URL:[http://www.researchgate.net/profile/Chris\\_Longshaw/publication/262292381\\_Efficacy\\_of\\_tapered\\_fidaxomicin\\_dosing\\_regimens\\_to\\_treat\\_simulated\\_Clostridium\\_difficile\\_infection\\_\(CDI\)\\_in\\_an\\_in\\_vitro\\_gut\\_model/links/02e7e53737f70bb807000000.pdf?origin=publication\\_detail](http://www.researchgate.net/profile/Chris_Longshaw/publication/262292381_Efficacy_of_tapered_fidaxomicin_dosing_regimens_to_treat_simulated_Clostridium_difficile_infection_(CDI)_in_an_in_vitro_gut_model/links/02e7e53737f70bb807000000.pdf?origin=publication_detail), (20150414), XP055182784 [XP] 1-21 \* the whole document \*
- M. M. SORIANO ET AL, "Novel Fidaxomicin Treatment Regimens for Patients With Multiple Clostridium difficile Infection Recurrences That Are Refractory to Standard Therapies", OPEN FORUM INFECTIOUS DISEASES, (20140801), vol. 1, no. 2, doi:10.1093/ofid/ofu069, pages ofu069 - ofu069, XP055182559 [YP] 1-21 \* pages 5-6 \*
- C. H. CHILTON ET AL, "Efficacy of alternative fidaxomicin dosing regimens for treatment of simulated Clostridium difficile infection in an in vitro human gut model", JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, (20150614), doi:10.1093/jac/dkv156, ISSN 0305-7453, XP055205152 [T] \* page 9 \*

---

#### (54) СХЕМА ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ СПОЛУКИ ТІАКУМІЦИНУ

---

##### (57) Реферат:

Винахід стосується сполуки тіакуміцину, її стереоізомеру, її поліморфної форми або її фармацевтично прийнятного сольвату та фармацевтичної композиції, що містить сполуку тіакуміцину, її стереоізомеру, її поліморфної форми або її фармацевтично прийнятного сольвату для застосування у пероральному лікуванні інфекцій, викликаних Clostridium difficile (CDI), або діареї чи захворювання, пов'язаного з Clostridium difficile (CDAD), у пацієнта відповідно до схеми застосування, вибраної з групи, яка складається з:

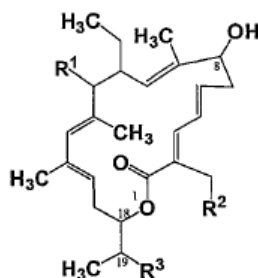
- i. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 5-денним періодом відпочинку та наступним 10-денним періодом застосування 200 мг раз на день та
- ii. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 20-денним періодом застосування 200 мг через день

Також винахід стосується способу відновлення популяції кишкових біфідобактерій у пацієнта, який страждає від інфекцій, викликаних Clostridium difficile (CDI), або діареї чи захворювання, пов'язаного з Clostridium difficile (CDAD), та отримання перорального лікування сполукою тіакуміцину з відновленням до 50-90 % популяції кишкових біфідобактерій, виміряної перед введенням сполуки тіакуміцину, відновленням, що відбувається протягом 15-45 днів після початку лікування пероральним введенням пацієнту сполуки тіакуміцину відповідно до схеми застосування, вибраної з вищезазначеної групи.

Винахід стосується сполуки тіакуміцину, її стереоізомеру, поліморфної форми або фармацевтично прийнятної сольової форми для перорального застосування у лікуванні інфекцій, викликаних *Clostridium difficile* (CDI), або діареї, пов'язаної з *Clostridium difficile* (CDAD) у пацієнта.

Сполуки тіакуміцину є сполуками природного походження з антибіотичною активністю та їх може бути отримано шляхом культивування різних мікроорганізмів, які належать до родини Actinoplanes (особливо рід *Dactylosporangium aurantiacum*, підвид *hamdenensis*) у прийнятному живильному середовищі з прийнятною температурою та шляхом виділення сполук, наділених антибіотичною активністю проти ряду мікроорганізмів (тіакуміцини A-F; Патент США 4918174). Було виявлено, що тіакуміцини B та C виявляють особливу антибіотичну активність проти ряду грам-позитивних бактерій *in vitro*, включаючи застосовані на той час штами, стійкі до терапевтичних антибіотиків. В патенті США 5583115 описано діалкілові сполуки тіакуміцину, які є похідними вищезазначених сполук тіакуміцинів A-F, та які, як було виявлено, є активними *in vitro* проти ряду бактеріальних патогенів та зокрема проти видів *Clostridium*. В патенті США 5767096 описано бромотіакуміцинові сполуки, які також є похідними сполук тіакуміцинів A-F, та які, як було виявлено, мають активність *in vitro* проти деяких бактеріальних патогенів та зокрема проти видів *Clostridium*.

З хімічної точки тіакуміцини мають 18-членне макроциклічне кільце, прикріплене глікозидним зв'язком до одного або до двох вибірково заміщених молекул цукру (Патент США 4918174 та Міжнародна патентна публікація WO 2004/014295) як наведено нижче:



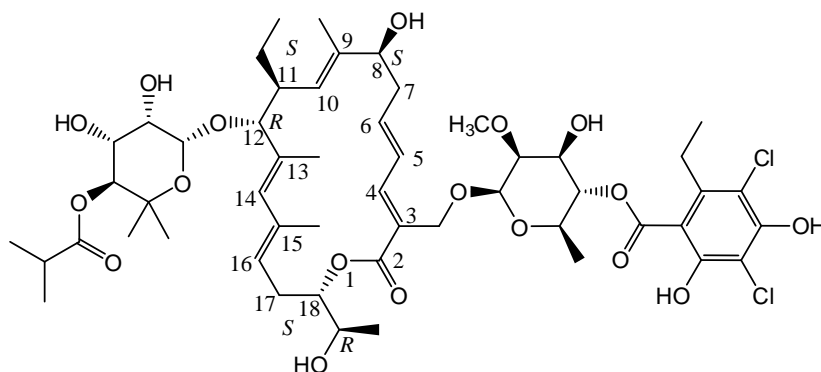
Formula I

У Міжнародній патентній публікації WO 2004/014295 надано опис суттєво чистих R-тіакуміцинів, отриманих шляхом глибокої аеробної ферментації *Dactylosporangium aurantiacum hamdenensis*. Міжнародну патентну публікацію WO 2006/085838 присвячено фармацевтичним композиціям, які містять R-тіакуміцини та особливо R-тіакуміцин B, який має R-гідроксигрупу на C19 та який, як було виявлено, неочікувано знижує рівень MIC (мінімальної пригнічувальної концентрації) у разі тестування *in vitro* проти бактерій виду *Clostridium* у порівнянні з оптично чистим S-ізомером тіакуміцину B та з іншими спорідненими з тіакуміцином сполуками.

У Патентних заявках Китаю (відповідно публікації №№ 102030791 та 102219815) та у роботі S. Niu et al. (2011) у ChemBioChem 12: стор. 1740-1748 надано опис 11 нових аналогів тіакуміцину, всі з яких є позбавленими 2'-О-метилової групи на внутрішній групі рамнози. Було також відкрито, що два з цих аналогів мають покращені антибактеріальні властивості.

R-тіакуміцин B також відомий під назвою фідаксоміцин (3-[[[6-дезоксид-4-О-(3,5-дихлоро-2-етил-4,6-дигідроксибензоїл)-2-О-метил-β-D-манопіранозил]окси]метил]-12(R)-[[6-дезоксид-5-С-метил-4-О-(2-метил-1-оксопропіл)-β-D-ліксо-гексопіранозил]окси]-11(S)-етил-8(S)-гідроксид-18(S)-(1(R)-гідроксиетил)-9,13,15-триметил-оксациклооктадека-3,5,9,13,15-пентаен-2-он, або 3-[[[6-дезоксид-4-О-(3,5-дихлоро-2-етил-4,6-дигідроксибензоїл)-2-О-метил-β-D-манопіранозил]окси]метил]-12-[[6-дезоксид-5-С-метил-4-О-(2-метил-1-оксопропіл)-β-D-ліксо-гексопіранозил]окси]-11-етил-8-гідроксид-18-[(1R)-1-гідроксиетил]-9,13,15-триметил-,

(3E, 5E, 8S, 9E, 11S, 12R, 13E, 15E, 18S)). Він є сполукою, яка має вузький протимікробний спектр дії з активністю, спрямованою проти *Clostridium difficile* та більшості штамів стафілококів та ентерококів, але має незначну активність проти грам-негативних організмів та грибків. Цю сполуку було отримано ферментацією *Dactylosporangium aurantiacum* та вона має наступну формулу (II):



## II

У відповідності з дослідженнями БСК (Біофармацевтичної системи класифікації) *in vitro*, фідаксоміцин є сполукою IV класу за БСК (має низьку розчинність та низьку проникність). Після перорального введення фідаксоміцин погано всмоктується з шлунково-кишкового тракту, отже його пов'язують з низькою частотою системних побічних дій.

Таблетки, які містять 200 мг фідаксоміцину є в продажу на ринку Європи (під торгівельною маркою Дифіклір) та США (під торгівельною маркою Дифіцин).

В попередньо не опублікованій міжнародній патентній заявці РСТ/EP2014/000091 описано композиції, які містять сполуку тіакуміцину у суміші з наповнювачем, вибраним з групи, яка складається з ксантанової камеді, карагінану, альгілату натрію, гуарової камеді, целюлози, здатної до утворення дисперсної системи у воді (мікрокристалічної целюлози та карбоксиметилцелюлози натрію) та їх суміші, яку застосовують, як піногасник для отримання стабілізованих суспензійних композицій.

Фідаксоміцин призначають для лікування інфекцій, викликаних *Clostridium difficile* (CDI) також відомих, як діарея або захворювання, пов'язане з *Clostridium difficile* (CDAD) та для попередження рецидивів. CDI є одним з головних навантажень, які зачіпають медичні установи по всьому світу (Wiegand P.N., Nathwani D., Wilcox M.H. et al. in J. Hosp Infect of 10 April 2012; Ghantoji S.S., Sail, K. Lairson D.R. (2010) in J. Hosp. Infect. 74: 309-318). Ці інфекції звичайно є наслідками змін складу та функцій кишкової флори, які виникають після застосування антимікробних засобів та мають загальну назву діареї, пов'язаної з антибіотиками (AAD).

Інфекція, викликана *Clostridium difficile* є таким типом бактеріальної інфекції, що може уражати систему травлення та звичайно вона уражає людей, які отримали лікування антибіотиками. Симптоми такої інфекції можуть варіюватися від легких до суворих та включають діарею, високу температуру (жар), що перевищує 38°C та хворобливі спазми в животі. Інфекція, викликана *Clostridium difficile* може також призвести до загрозливих для життя ускладнень, як-то до сильного набряку кишечника від накопичення газу (токсичний мегаколон). Інфекції, викликані *Clostridium difficile* (CDI), також відомі, як захворювання, пов'язані з *Clostridium difficile* (CDAD) мають відношення до широкого спектру захворювань з діареєю, викликаних токсинами, які виробляє цей мікроорганізм, включаючи випадки тяжкого псевдомембранозного або звичайного коліту. Частота виникнення діареї, викликаной застосуванням антибіотиків (AAD) сильно змінюється та залежить від ряду факторів, включаючи раптові внутрішньо лікарняні спалахи захворювання, схему застосування протимікробних ліків та індивідуальну сприйнятливість. За оцінками вважають, що розвиток AAD буде виникати у 10-15 % всіх госпіталізованих пацієнтів, які лікувалися антибіотиками та найголовнішим є те, що вдвічі більша кількість таких пацієнтів стане безсимптомними носіями цієї хвороби. Фактори ризику появи цього захворювання включають загрозливий імунний статус, похилий вік, абдомінальну хірургію, супутню патологію, типи та тривале застосування антибіотиків, зменшення кількості шлункової кислоти, а також тривалість госпіталізації. Наприклад, повідомлено, що рівень поширення інфекції, викликаной *Clostridium difficile* після 2 тижнів госпіталізації складає близько 10 %, але після 4 або більше тижнів він може сягнути 50 % (McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. ("Епідеміологія, фактори ризику та види лікування діареї, пов'язаної з застосуванням антибіотиків"). Dig Dis 1998; 16:292–307). Всі групи антибіотиків можуть викликати AAD, але найбільш поширеними винуватцями його виникнення є антибіотики широкого спектру дії, зокрема цефалоспорины, фторхінолони, пеніциліни розширеного спектру дії та кліндаміцин (Wistrom J, Norrby SR, Myhre E, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. ("Проспективне дослідження частоти виникнення діареї, пов'язаної з застосуванням антибіотиків у 2462 госпіталізованих пацієнтів, які

мали антибіотичне лікування") J Antimicrob Chemother 2001; 47:43–50).

Варіанти лікування цієї хвороби є обмеженими та це пов'язано з її впливом на відновлення мікрофлори кишечника пацієнтів та наявністю великої частоти рецидивів, тому залишається потреба у отриманні покращених варіантів лікування та схеми застосування.

Разом з вузьким протимікробним спектром, фідаксоміцин також має пролонговану пост-антибіотичну дію, спрямовану проти *Clostridium difficile*. Крім очевидної користі для пацієнта, профілактика рецидивів дозволить виключити витрати на лікування додаткових епізодів інфекції, викликаной *Clostridium difficile* та призведе до зменшення частоти випадків її переносу від людини до людини. Рекомендована на даний час схема лікування для дорослих та літніх пацієнтів (65 років та старше) полягає у застосуванні лікарського засобу, який вводять (200 мг) двічі на день (q12h) протягом 10 днів.

Це є ефективним лікуванням для CDI та воно пов'язано зі зменшеною частотою виникнення рецидивів у порівнянні з ванкоміцином. Однак це лікування/схему застосування не було оптимізовано для відновлення мікрофлори, адже воно було вибрано на основі існуючого практичного застосування ванкоміцину та метронідазолу. Як ванкоміцин, так і метронідазол руйнують мікрофлору, тобто у цьому разі її відновлення не може розпочатися до закінчення лікування.

У рандомізованих, подвійних сліпих клінічних дослідженнях з двома Фазами III фідаксоміцин виявив не меншу ефективність, ніж ванкоміцин у початковому клінічному лікуванні CDI, але був найкращим у зменшенні рецидиву та у отриманні стійкої клінічної відповіді (Crook et al. (2012) у Clin. Infect. Dis. 55(Suppl 2): S93-103).

У клінічних дослідженнях з Фазою III було зазначено, що період ризику невдалого лікування фідаксоміцином або ванкоміцином, подвоєного у кожен день такого лікування складав менш, ніж 10 днів (T. Louie et al., стендовий доклад на 22-му Європейському конгресі по клінічній мікробіології та інфекційним хворобам у Лондоні (31.03-3.04.2012)). Відносно низький вплив фідаксоміцину на кишкову мікрофлору може дозволити краще відновлення бактерій протягом тривалих періодів лікування, що таким чином зменшує ризик рецидиву CDI (T.J. Louie et al. (2012) in Clin. Infect. Dis. 55(S2) S132-142; Tannock in Microbiology (2010), 156, 3354–3359 (дослідження з Фазою II)).

Отже, лікування інфекцій, викликаних *Clostridium difficile* (CDI), є ускладненим через велику кількість рецидивів з більш, ніж 50 % появою повторних випадків рецидиву (RCDI). У інструкціях рекомендовано керування численними випадками рецидиву шляхом зменшення дози ванкоміцину та немає жодної чіткої рекомендації для пацієнтів, яким не вдалося застосувати цей підхід. У нещодавній доповіді про серію випадків (Soriano et al in Exp Rev Antiinf Ther 2013;11:767-776), пацієнти з множинними RCDI, які були нечутливими до терапії зі зменшенням дози ванкоміцину вживали або фідаксоміцин (200 мг двічі на день впродовж 10 днів (FID-TX)) або повторювали лікування CDI з наступною або 10-денною схемою застосування фідаксоміцину, як засоба-«переслідувача» (FID-CH) або із застосуванням режиму зниження дози (200 мг щоденно протягом тижня з наступним застосуванням 200 мг препарату раз на два дні протягом 7-26 днів (FID-TP)). З історій хвороби пацієнтів було зібрано демографічну інформацію, історію хвороби на CDI, дані стосовно результатів лікування та прихованого періоду хвороби (SFI). Лікування вважалося успішним у разі зникнення симптомів у кінці терапії без потреби у застосуванні додаткового антибіотика. Випадки рецидиву захворювання (RCDI) визначали, як появу симптомів CDI після успішного лікування у попередньому епізоді. 14 пацієнтів отримали 18 курсів фідаксоміцину для лікування RCDI (середній вік 60 років, середня кількість попередніх епізодів CDI – 4,6, середня кількість попередніх курсів ванкоміцину зі зменшенням дози – 2,3). Застосування всіх 18 курсів лікування цим препаратом призвело до успіху у лікуванні (3 курси FID-TX, 8 курсів FID-CH та 7 курсів FID-TP). У випадку застосування 3 курсів FID-TX було відмічено 2 епізоди RCDI (66 %). У разі виключення появи RCDI через вплив протимікробного засобу, було 2 епізоди RCDI (25 %), які спостерігали після застосування 8 курсів FID-CH та жодного випадку виникнення RCDI після застосування 7 курсів FID-TP спостережено не було. Середня тривалість інтервалу SFI після застосування терапії зі зменшенням дози ванкоміцину складала 37 днів. Середня тривалість інтервалу SFI після застосування схем FID-TX, FID-CH та FID-TP складала, відповідно, 73, 240 та 150 днів. Пацієнти з RCDI, які були нечутливими до лікування ванкоміцином зі зменшенням дози мали регресію симптомів після лікування фідаксоміцином. Всі 3 застосовані схеми лікування призвели до отримання значно тривалішого періоду SFI порівняно до лікування ванкоміцином зі зменшенням дози. Жодний пацієнт після застосування схеми лікування FID-TP більш не мав випадків RCDI. У разі застосування FID-CH було спостережено найдовший інтервал SFI, хоча час спостереження у разі застосування FID-TP був меншим через нещодавнє застосування цієї

схеми лікування. Ці результати свідчать про корисність застосування фідаксоміцину у лікуванні RCDI. (M.M. Soriano et al. Abstract 42591; presentation No. 1410; IDWeek, 5 October 2013).

Про застосування фідаксоміцину у *Clostridium difficile* лікуванні інфекцій, викликаних *Clostridium difficile* (CDI) або діареї чи захворювання, пов'язаного з *Clostridium difficile* (CDAD) у

5 дорослого пацієнта за схемою застосування, яку вибрано з групи, що складається з:  
а. 200 мг фідаксоміцину BID (лат. "bis in die", що означає "двічі на день"); протягом 20 днів (зразковий приклад - Модель А)

б. 200 мг фідаксоміцину BID протягом 5 днів з наступним 5-денним періодом відпочинку, після якого курс застосування фідаксоміцину було повторено (ще раз 200 мг фідаксоміцину BID

10 протягом 5 днів) (режим "подвійного пульсу") (зразковий приклад - Модель В)  
було повідомлено С.Н. Chilton на конгресі ICAAC (Міжнародної наукової конференції з протимікробних засобів та хіміотерапії) у вересні 2013 р. (зразковий приклад - С.Н. Chilton et al. (2013) in J. Antimicrobial Chemotherapy Advance Access Sept 2013 та С.Н. Chilton et al., abstract 23<sup>rd</sup> European Congress of Clinical microbiology & Infectious Disease, April 27-30, 2013, Berlin).

15 Отже, залишається потреба у пошуку зміненої схеми застосування для сполук тіакуміцину та зокрема для фідаксоміцину, яка буде поєднувати ефективність, відновлення кишкової мікрофлори або зменшення дії на мікрофлору шлунка, зменшення рецидиву та низьке хімічне навантаження на пацієнтів з прийнятною рентабельністю.

Після здійснення детальних досліджень винахідники отримали змогу надати одну або

20 більше сполуку тіакуміцину, її стереоізомер, поліморфну форму або фармацевтично прийнятний сольват, а також фармацевтичну композицію, що містить одну або більше сполуку тіакуміцину, її стереоізомер, поліморфну форму або фармацевтично прийнятний сольват, для застосування у пероральному *Clostridium difficile* лікуванні інфекцій, викликаних *Clostridium difficile* (CDI) або діареї чи захворювання, пов'язаного з *Clostridium difficile* у пацієнта відповідно

25 до схеми застосування, вибраною з групи, яка складається з:  
і. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 5-денним періодом відпочинку та наступним 10-денним періодом застосування 200 мг раз на день та

іі. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 20-денним періодом застосування 200 мг через день

30 Винахідники також надали спосіб відновлення популяції кишкових біфідобактерій у log<sub>10</sub> КУО/мл у пацієнта, який страждає від інфекцій, викликаних *Clostridium difficile* (CDI) або від діареї чи захворювання, пов'язаного з *Clostridium difficile* (CDAD) та отримання перорального лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину, її стереоізомеру, її поліморфної форми, тобто відновлення популяції цих бактерій до рівня, який складає 50-90 % від рівня популяції кишкових

35 біфідобактерій (у log<sub>10</sub> КУО/мл), виміряного перед введенням сполуки тіакуміцину, відновлення, яке відбувається протягом 15-45 днів після початку лікування шляхом перорального введення пацієнту сполуки тіакуміцину відповідно до схеми застосування, вибраною з групи, яка складається з:  
і. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 5-денним

40 періодом відпочинку та наступним 10-денним періодом застосування 200 мг раз на день та

іі. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 20-денним періодом застосування 200 мг через день  
Стислий опис фігур.  
На Фіг. 1/12 наведено застосовану у Прикладі 1 трьохфазну складену культуральну систему

45 безперервної дії, як описано у Macfarlane et al. (Microbial Ecology (1998), 35: 180-187).

На Фіг. 2/12 наведено графічне зображення схем лікування для зразкового прикладу (А та В) та прикладу 1 (С та D; схеми лікування і та ii).

На Фіг. 3/12 наведено план експерименту для зразкового прикладу (А та В).

На Фіг. 4A/12 наведено графічне зображення загальної кількості мікроорганізмів (ромби),

50 кількості спор (квадрати) та титру цитотоксину (трикутники) в залежності від часу (у днях) для зразкового прикладу А.

На Фіг. 4B/12 наведено графічне зображення загальної кількості анаеробних бактерій в залежності від часу (у днях) для зразкового прикладу А.

На Фіг. 4C/12 наведено графічне зображення кількості бактероїдів в залежності від часу (у

55 днях) для зразкового прикладу А.

На Фіг. 4D/12 наведено графічне зображення кількості біфідобактерій в залежності від часу (у днях) для зразкового прикладу А.

На Фіг. 4E/12 наведено графічне зображення кількості лактобацил в залежності від часу (у

60 днях) для зразкового прикладу А.

На Фіг. 4F/12 наведено графічне зображення кількості ентерококів (позначено трикутниками)

в залежності від часу (у днях) для зразкового прикладу А.

На Фіг. 4G/12 наведено графічне зображення кількості бактерій, залучених до бродіння лактози (позначено колами) в залежності від часу (у днях) для зразкового прикладу А.

На Фіг. 4H/12 наведено графічне зображення загальної кількості бактерій класу Clostridia (позначено хрестиками) в залежності від часу (у днях) для зразкового прикладу А.

На Фіг. 4I/12 наведено графічне зображення кількості факультативних анаеробних бактерій (позначено ромбами) в залежності від часу (у днях) для зразкового прикладу А.

На Фіг. 5A/12 наведено графічне зображення загальної кількості мікроорганізмів (позначено ромбами), кількості спор (квадрати) та титру цитотоксину (трикутники) в залежності від часу (у днях) для зразкового прикладу В.

На Фіг. 5B/12 наведено графічне зображення загальної кількості анаеробних бактерій в залежності від часу (у днях) для зразкового прикладу В.

На Фіг. 5C/12 наведено графічне зображення кількості бактероїдів в залежності від часу (у днях) для зразкового прикладу В.

На Фіг. 5D/12 наведено графічне зображення кількості біфідобактерій в залежності від часу (у днях) для зразкового прикладу В.

На Фіг. 5E/12 наведено графічне зображення кількості лактобацил в залежності від часу (у днях) для зразкового прикладу В.

На Фіг. 5F/12 наведено графічне зображення кількості ентерококів (позначено трикутниками) в залежності від часу (у днях) для зразкового прикладу В.

На Фіг. 5G/12 наведено графічне зображення кількості бактерій, залучених до бродіння лактози (позначено колами) в залежності від часу (у днях) для зразкового прикладу В.

На Фіг. 5H/12 наведено графічне зображення загальної кількості бактерій класу Clostridia (позначено хрестиками) в залежності від часу (у днях) для зразкового прикладу В.

На Фіг. 5I/12 наведено графічне зображення кількості факультативних анаеробних бактерій (позначено ромбами) в залежності від часу (у днях) для зразкового прикладу В.

На Фіг. 6/12 наведено графічне зображення концентрацій протимікробного засобу, досягнутих у моделі кишечника in vitro (IVGM) в залежності від часу (у днях) після 7-денного застосування фідаксоміцину (200 мг, BID).

На Фіг. 7A/12 наведено графічне зображення концентрацій протимікробного засобу, досягнутих у моделі IVGM в залежності від часу (у днях) після 20-денного застосування фідаксоміцину (200 мг, BID).

На Фіг. 7B/12 наведено графічне зображення концентрацій протимікробного засобу, досягнутих у моделі IVGM в залежності від часу (у днях) після застосування фідаксоміцину (200 мг) протягом двох періодів по 5 днів ("пульс"-схема).

На Фіг. 8A/12 наведено план експерименту для прикладу 1 (С та D; схеми лікування i та ii).

На Фіг. 8B/12 наведено альтернативне подання плану експерименту для прикладу 1 (С та D; схеми лікування i та ii).

На Фіг. 9A/12 наведено графічне зображення загальної кількості мікроорганізмів (позначено ромбами), кількості спор (квадрати) та титру цитотоксину (трикутники) в залежності від часу (у днях) для прикладу С.

На Фіг. 9B/12 наведено графічне зображення загальної кількості анаеробних бактерій в залежності від часу (у днях) для прикладу С.

На Фіг. 9C/12 наведено графічне зображення кількості бактероїдів в залежності від часу (у днях) для прикладу С.

На Фіг. 9D/12 наведено графічне зображення кількості біфідобактерій в залежності від часу (у днях) для прикладу С.

На Фіг. 9E/12 наведено графічне зображення кількості лактобацил в залежності від часу (у днях) для прикладу С.

На Фіг. 9F/12 наведено графічне зображення кількості ентерококів (позначено трикутниками) в залежності від часу (у днях) для прикладу С.

На Фіг. 9G/12 наведено графічне зображення кількості бактерій, залучених до бродіння лактози (позначено колами) в залежності від часу (у днях) для прикладу С.

На Фіг. 9H/12 наведено графічне зображення загальної кількості бактерій класу Clostridia (позначено хрестиками) в залежності від часу (у днях) для прикладу С.

На Фіг. 9I/12 наведено графічне зображення кількості факультативних анаеробних бактерій (позначено ромбами) в залежності від часу (у днях) для прикладу С.

На Фіг. 10A/12 наведено графічне зображення загальної кількості мікроорганізмів (позначено ромбами), кількості спор (квадрати) та титру цитотоксину (трикутники) в залежності від часу (у днях) для прикладу D.

На Фіг. 10B/12 наведено графічне зображення загальної кількості анаеробних бактерій в залежності від часу (у днях) для прикладу D.

На Фіг. 10C/12 наведено графічне зображення кількості бактероїдів в залежності від часу (у днях) для прикладу D.

5 На Фіг. 10D/12 наведено графічне зображення кількості біфідобактерій в залежності від часу (у днях) для прикладу D.

На Фіг. 10E/12 наведено графічне зображення кількості лактобацил в залежності від часу (у днях) для прикладу D.

10 На Фіг. 10F/12 наведено графічне зображення кількості ентерококів (позначено трикутниками) в залежності від часу (у днях) для прикладу D.

На Фіг. 10G/12 наведено графічне зображення кількості бактерій, залучених до бродіння лактози (позначено колами) в залежності від часу (у днях) для прикладу D.

На Фіг. 10H/12 наведено графічне зображення загальної кількості бактерій класу Clostridia (позначено хрестиками) в залежності від часу (у днях) для прикладу D.

15 На Фіг. 10I/12 наведено графічне зображення кількості факультативних анаеробних бактерій (позначено ромбами) в залежності від часу (у днях) для прикладу D.

На Фіг. 11A/12 наведено графічне зображення концентрацій протимікробного засобу, досягнутих у моделі IVGM в залежності від часу (у днях) для прикладу C.

20 На Фіг. 11B/12 наведено графічне зображення концентрацій протимікробного засобу, досягнутих у моделі IVGM в залежності від часу (у днях) для прикладу D.

На Фіг. 12A/12 наведено середню загальну кількість життєздатних бактерій Clostridium difficile з ПЛР-риботипом 027 (позначено ромбами), кількість спор ( $\log_{10}$  КУО/мл) (квадрати) та титр цитотоксину (у відносних одиницях (RU), позначено трикутниками) у резервуарі 3 Моделі C (схема застосування i). Горизонтальною пунктирною лінією позначено межу визначення. Літерами A-H позначено різні етапи лікування, як видно у Фіг. 8B/12.

25 На Фіг. 12B/12 наведено концентрацію протимікробного засобу (мг/л) у резервуарі 3 Моделі C (схема застосування i).

На Фіг. 12C/12 наведено середню загальну кількість життєздатних бактерій Clostridium difficile з ПЛР-риботипом 027 (позначено ромбами), кількість спор ( $\log_{10}$  КУО/мл) (квадрати) та титр цитотоксину (у відносних одиницях (RU), позначено трикутниками) у резервуарі 3 Моделі D (схема застосування ii). Горизонтальною пунктирною лінією позначено межу визначення. Літерами A-G позначено різні етапи лікування, як видно у Фіг. 8B/12.

На Фіг. 12D/12 наведено концентрацію протимікробного засобу (мг/л) у резервуарі 3 Моделі D (схема застосування ii).

35 Винахід стосується сполуки тіакуміцину, її стереоізомеру, її поліморфної форми або її фармацевтично прийнятного сольвату, призначеної для застосування у пероральному Clostridium difficile лікуванні інфекцій, викликаних Clostridium difficile (CDI) або діареї чи захворювання, пов'язаного з Clostridium difficile (CDAD) у дорослого пацієнта відповідно до схеми застосування, вибраною з групи, яка складається з:

40 i. застосування 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 5-денним періодом відпочинку та наступним 10-денним періодом застосування 200 мг раз на день та

ii. застосування 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 20-денним періодом застосування 200 мг через день

45 У першому втіленні винахід стосується сполуки тіакуміцину, її стереоізомеру, її поліморфної форми або її фармацевтично прийнятного сольвату для застосування у пероральному Clostridium difficile лікуванні інфекцій, викликаних Clostridium difficile (CDI) або діареї чи захворювання, пов'язаного з Clostridium difficile (CDAD) у пацієнта відповідно до схеми застосування, яка складається з введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 5-денним періодом відпочинку та з наступним введенням 200 мг цієї сполуки раз на день протягом додаткових 10 днів.

У другому втіленні винахід стосується сполуки тіакуміцину, її стереоізомеру, її поліморфної форми або її фармацевтично прийнятного сольвату для застосування у пероральному Clostridium difficile лікуванні інфекцій, викликаних Clostridium difficile (CDI) або діареї чи захворювання, пов'язаного з Clostridium difficile (CDAD) у пацієнта відповідно до схеми застосування, яка включає введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 20-денним періодом застосування 200 мг через день

60 У третьому втіленні винахід стосується сполуки тіакуміцину, її стереоізомеру, її поліморфної форми або її фармацевтично прийнятного сольвату для застосування у пероральному Clostridium difficile лікуванні інфекцій, викликаних Clostridium difficile (CDI) або діареї чи



захворювання, пов'язаного з *Clostridium difficile* (CDAD) у пацієнта відповідно до схеми застосування, яка складається з введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 5-денним періодом відпочинку та з наступним введенням 200 мг цієї сполуки раз на день протягом додаткових 10 днів, в якій інфекції CDI є інфекціями CDI, які важко піддаються лікуванню або рецидивними.

У четвертому втіленні винахід стосується сполуки тіакуміцину, її стереоізомеру, її поліморфної форми або її фармацевтично прийнятного сольвату для застосування у пероральному *Clostridium difficile* лікуванні інфекцій, викликаних *Clostridium difficile* (CDI) або діареї чи захворювання, пов'язаного з *Clostridium difficile* (CDAD) у пацієнта відповідно до схеми застосування, яка містить введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 20-денним періодом застосування 200 мг препарату дні через день, та інфекції CDI є інфекціями CDI, які важко піддаються лікуванню або рецидивними.

Вираз "її стереоізомер" має відношення до ізомерів з ідентичним хімічним складом, які відрізняються просторовим розташуванням атомів. Прикладами стереоізомерів є енантіомери та діастереомери. Термін "енантіомер" має відношення до однієї пари молекулярних видів, які є дзеркальними відображеннями один одного та не поєднуються. Термін "діастереомер" має відношення до стереоізомерів, які не є дзеркальними відображеннями. Термін "рацемат" або "рацемічна суміш" має відношення до композиції, яка складається з еквімолярних кількостей двох енантіомерних видів, тоді як сама композиція не має оптичної активності. Позначками "R" та "S" відображено конфігурацію замісників навколо хірального атома карбону. Ізомерні позначення "R" та "S" застосовано, як тут описано, для позначення конфігурації атома відносно ядра молекули та їх призначено для застосування, як визначено в літературі (IUPAC Recommendations 1996, Pure & Applied Chemistry 68: 2193-2222).

Вираз "її поліморфна форма" стосується будь-якої альтернативної кристалічної форми, що має інші фізичні властивості, обумовлені іншим розташуванням молекул у кристалічній решітці. Більше докладно, сюди включено поліморфні форми, які, наприклад, зазначено у WO2008/091554.

Вираз "її фармацевтично прийнятний сольват" стосується будь-якого фармацевтично прийнятного сольвату, який у разі введення (безпосереднього або не безпосереднього) пацієнту призводить до отримання сполуки тіакуміцину. Переважно цей сольват є гідратом, сольватом зі спиртом, як-то метанол, етанол, пропанол або ізопропанол, сольватом з естером, як-то етилацетат, сольватом з етером, як-то метиловий, етиловий етер або THF (тетрагідрофуран) або сольватом з DMF (диметилформамід), з яких більш переважним є застосування гідрату або сольвату зі спиртом, як-то з етанолом. Розчинник для отримання сольвату переважно є фармацевтично прийнятним розчинником.

Сполука тіакуміцину за винаходом має 18-членну макроциклічну глікозидну структуру та є сполукою, яку наведено у Патентах США 4918174; 5583115; 5767096; та у Патентних заявках Китаю 201010526416,9 та 201110104051,5, включених сюди у вигляді посилання. Переважно, активний інгредієнт вибрано з групи, яка складається з тіакуміцину А, тіакуміцину В та їх аналогів, (діалкілтіакуміцинів та бромотіакуміцинів), тіакуміцину С, тіакуміцину D, тіакуміцину Е, тіакуміцину F та ліпіарміцину. Хоча звичайно всі сполуки тіакуміцину є нерозчинними або майже не розчиняються у воді, активним інгредієнтом переважно є ліпіарміцин або тіакуміцин В або їх стереоізомери або поліморфні форми. Більш переважно, як активний інгредієнт застосовують R-тіакуміцин В (також відомий, як фідаксоміцин, OPT-80 або PAR-101).

У додатковому втіленні винахід стосується сполуки тіакуміцину, її стереоізомеру, її поліморфної форми або її фармацевтично прийнятного сольвату для застосування у пероральному *Clostridium difficile* лікуванні інфекцій, викликаних *Clostridium difficile* (CDI) або діареї чи захворювання, пов'язаного з *Clostridium difficile* (CDAD) у пацієнта відповідно до схеми застосування, яка складається з введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 5-денним періодом відпочинку та з наступним введенням 200 мг цієї сполуки раз на день протягом додаткових 10 днів, в якій сполукою тіакуміцину є фідаксоміцин.

У додатковому втіленні винахід стосується сполуки тіакуміцину, її стереоізомеру, її поліморфної форми або її фармацевтично прийнятного сольвату для застосування у пероральному *Clostridium difficile* лікуванні інфекцій, викликаних *Clostridium difficile* (CDI) або діареї чи захворювання, пов'язаного з *Clostridium difficile* (CDAD) у пацієнта відповідно до схеми застосування, яка складається з введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 20-денним періодом застосування 200 мг дні через день за умови, що сполукою тіакуміцину є фідаксоміцин.

У додатковому втіленні винахід стосується сполуки тіакуміцину, її стереоізомеру, її поліморфної форми або її фармацевтично прийнятного сольвату для застосування у

пероральному Clostridium difficile лікуванні інфекцій, викликаних Clostridium difficile (CDI) або діареї чи захворювання, пов'язаного з Clostridium difficile (CDAD) у пацієнта відповідно до схеми застосування, яка складається з введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 5-денним періодом відпочинку та з наступним введенням 200 мг цієї сполуки раз на день протягом додаткових 10 днів, інфекції CDI є інфекціями CDI, які важко піддаються лікуванню або рецидивними та лікування здійснюють за умови, що сполукою тіакуміцину є фідаксоміцин.

У додатковому втіленні винахід стосується сполуки тіакуміцину, її стереоізомеру, її поліморфної форми або її фармацевтично прийнятного сольвату для застосування у пероральному Clostridium difficile лікуванні інфекцій, викликаних Clostridium difficile (CDI) або діареї чи захворювання, пов'язаного з Clostridium difficile (CDAD) у пацієнта відповідно до схеми застосування, яка містить введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 20-денним періодом застосування 200 мг через день, інфекції CDI є інфекціями CDI, які важко піддаються лікуванню або рецидивними та лікування здійснюють за умови, що сполукою тіакуміцину є фідаксоміцин.

Додатковим втіленням винаходу є фармацевтична композиція, яка містить сполуку тіакуміцину, її стереоізомер, її поліморфну форму або її фармацевтично прийнятний сольват, призначена для застосування у пероральному Clostridium difficile лікуванні інфекцій, викликаних Clostridium difficile (CDI) або діареї чи захворювання, пов'язаного з Clostridium difficile (CDAD) у пацієнта відповідно до схеми застосування, вибраної з групи, яка складається з:

- i. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 5-денним періодом відпочинку та наступним 10-денним періодом застосування 200 мг раз на день та
- ii. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 20-денним періодом застосування 200 мг через день

Інше втілення стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку тіакуміцину, її стереоізомер, її поліморфну форму або її фармацевтично прийнятний сольват, призначеної для застосування у пероральному Clostridium difficile лікуванні інфекцій, викликаних Clostridium difficile (CDI) або діареї чи захворювання, пов'язаного з Clostridium difficile (CDAD) у пацієнта відповідно до схеми застосування, вибраної з групи, яка складається з:

- i. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 5-денним періодом відпочинку та наступним 10-денним періодом застосування 200 мг раз на день та
- ii. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 20-денним періодом застосування 200 мг через день,

в якій сполукою тіакуміцину є фідаксоміцин.

Інше втілення стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку тіакуміцин, її стереоізомер, її поліморфну форму або її фармацевтично прийнятний сольват, призначеної для застосування у пероральному лікуванні інфекції, пов'язаної з Clostridium difficile (CDI) або діареї чи захворювання, пов'язаного з Clostridium difficile (CDAD) у пацієнта відповідно до схеми застосування, вибраної з групи, яка складається з:

- i. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 5-денним періодом відпочинку та наступним 10-денним періодом застосування 200 мг раз на день та
- ii. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 20-денним періодом застосування 200 мг через день,

в якій сполукою тіакуміцину є фідаксоміцин та його вводять у покритих плівкою таблетках.

Композиції для застосування у схемі вживання препарату відповідно за винаходом можуть бути водною суспензією, сухим порошком для водної суспензії, сухим гранулятом для водної суспензії або розчинною таблеткою, капсулою, таблеткою, вибірково покритою плівкою. Бажаною композицією для перорального введення є таблетка, зокрема таблетка, яку покрито плівкою. Також бажаною композицією є водна суспензія. Водну суспензію може бути введено в готовому стані або може бути отримано шляхом додавання прийнятної кількості води до призначеного для отримання водної суспензії сухого порошку, сухого грануляту або розчинної таблетки.

Термін "таблетка" також включає таблетки зі швидким вивільненням вмісту, серед яких слід зазначити диспергувальні таблетки та шипучі таблетки.

Більш часто застосовані способи отримання таблеток полягають у прямому пресуванні та сухому та вологому гранулюванні. Пряме пресування полягає у пресуванні суміші, яка містить активний інгредієнт (інгредієнти) та наповнювач (наповнювачі) із застосуванням пресу для виробництва таблеток (Lachman et al., in: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy ("Теорія та практика промислової фармацевтики"), 3rd ed., 1986). Для отримання таблеток, які мають рівномірний вміст активного інгредієнта (інгредієнтів) призначена для пресування суміш

повинна мати гарну плинність та здатність до стиснення. Доброї плинності не завжди може бути досягнуто шляхом додавання до суміші відповідних наповнювачів, як-то мастил, антиадгезивних засобів та засобів, які покращують плинність, тому перед пресуванням суміш часто гранулюють.

Гранулювання є процесом, з допомогою якого з суміші порошків утворюють сфероподібні агрегати або агрегати симетричної, які мають назву гранул. Це може бути досягнуто із застосуванням способів сухого та вологого гранулювання. Гранулювання також застосовують для перетворення суміші порошків з поганою когезією на агрегати, з яких після пресування отримують таблетки з добрими когезивними властивостями.

У випадку таблеток зі швидким вивільненням вмісту, активний інгредієнт(інгредієнти), вибірково у суміші з одним або кількома наповнювачами переважно надають разом з покриттям з метою маскування смаку цього інгредієнту (інгредієнтів) та/або з метою його захисту проти можливих шкідливих дій світла та/або вологості та у разі бендамустину це застосовують для захисту слизової оболонки порожнини рота від шкідливого впливу активної сполуки. Для цієї мети гранулят переважно отримують та обробляють, як буде додатково описано нижче.

Вираз "гранулят" має відношення до агрегатів частинок, які інколи мають назву гранул. Загальним чином гранулят отримують із застосуванням способів ущільнення та/або пресування (сухе гранулювання) або способів вологого гранулювання, із застосуванням рідини, в якій, як варіант, розчинено в'язивник для вологого гранулювання (Remington's Pharmaceutical Sciences 18th ed. 1990, page 1641). До способів вологого гранулювання також належать і способи екструзії. Відповідно термін "гранулят" також включає гранули, кульки та екструдати, з яких в якості прикладів грануляту переважно застосовують гранули.

Гранулу може бути описано, як малу частинку діаметром приблизно 1,0 – 1,6 мм, яка має певну постійну щільність та яку отримано із застосуванням фармацевтичних процесів екструзії та сферонізації порошкових сумішей.

Активний інгредієнт (інгредієнти), вибірково у суміші з одним або кількома наповнювачами, може бути переважно надано з покриттям з метою маскування смаку цього інгредієнту та/або з метою його захисту проти можливих шкідливих дій світла та/або вологості та/або для захисту слизової оболонки порожнини рота від шкідливого впливу активної сполуки.

Лікарські форми для застосування відповідно за схемами вживання за винаходом переважно отримують із застосуванням способів напівсухого пресування. Прийнятні способи напівсухого пресування наведено, наприклад, у Remington's Pharmaceutical Science 18th. ed. 1990, page 1644. Ці способи полягають у сухому гранулюванні, вальцюванні та у прямому пресуванні. У разі отримання таблеток із застосуванням цих способів найбільш корисним є застосування прямого пресування.

Лікарські форми для застосування відповідно за схемою лікування за винаходом переважно забезпечено покриттям. Це покриття застосовують з різною метою: воно може маскувати смак застосованого у композиції активного інгредієнту (інгредієнтів) та одночасно захищати цей активний інгредієнт від можливих шкідливих дій світла та/або вологи, як-то від окислення, руйнування тощо. Крім того, шар покриття може запобігати пошкодження активним інгредієнтом слизової оболонки порожнини рота пацієнта.

Нанесення шару покриття на лікарські форми може бути здійснено із застосуванням добре відомих у цій галузі способів, як-то покриття розпиленням та мікроінкапсулювання. Покриття для таблеток може бути плівковим покриттям, сахаридним покриттям або оболонкою, отриманою шляхом пресування та переважно застосовують плівкове покриття ((Remington's Pharmaceutical Sciences 18th ed. 1990, page 1666). У разі, якщо активний інгредієнт вимагає застосування покриття для швидкорозчинних таблеток, може бути застосовано зручне надання окремих гранул з покриттям перед їх пресуванням у таблетки.

Лікарська форма також переважно містить наповнювач або розріджувачі. Прикладами таких прийнятних сполук є:

- цукри, які може бути вибрано з групи, яка складається з цукрози, фруктози, сорбіту, ксиліту, мальтіту, аспартаму, еритриту, ізомальту, трегалози, мальтози, манози, сорбози, ксилози, декстрану, декстрину, пулулану, маніту та лактози;
- мікрокристалічна целюлоза або дрібнодисперсна целюлоза;
- крохмаль, розчинний крохмаль або похідні крохмалю, як-то гідроксиетилкрохмаль;
- карбонат кальцію, хлорид натрію, фосфат кальцію, вторинний кислий фосфат кальцію, сульфат кальцію, фосфат натрію, кармелоза калію, кармелоза кальцію, кармелоза натрію, синтетичний силікат алюмінію тощо.

Більш бажаними є мікрокристалічна целюлоза та цукор, вибрані з групи, яка складається з D-маніту, еритриту, ізомальту та трегалози. Проте існує перевага у застосуванні мікрокристалічної целюлози з точки зору стійкості у різних умовах зберігання композиції, яка

містить фідаксоміцин та ксантанову камедь. Крім того, для певних груп пацієнтів, які не повинні вживати цукровмісних композицій, найбільш прийнятним буде застосування мікрокристалічної целюлози.

5 Кількість мікрокристалічної целюлози повинно бути найнижчим, але воно не повинно бути критичним. Це ж саме повинно бути у разі застосування цукру.

Гранулят може також містити один або декілька розпушувачів, оскільки важливим є отримання швидкої та рівномірної дисперсії фідаксоміцину, як *in vitro*, так і *in vivo*. Прийнятними розпушувачами є кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, частково прежелатинізований крохмаль, але також може бути застосовано так звані супер-розпушувачі, прикладами яких є кроскармелоза кальцію, кроскармелоза натрію, кросповідон, натрію крохмальліколят, 10 низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза та Amberlite IRP 88. Бажаним розпушувачем є натрію крохмальліколят, який є у продажу під торгівельною маркою Primojel®. Було виявлено, що цей розпушувач є ефективним у композиціях, які містять або мікрокристалічну целюлозу або цукор в якості розріджувачів. Також було показано, що його застосування сприяє легкому виготовленню 15 композиції грануляту. Як варіант, може бути застосовано другий розпушувач, як-то частково прежелатинізований крохмаль.

Композиція для застосування відповідно за схемою лікування за винаходом може бути водною суспензією, переважно у суміші з наповнювачами, як-то буферними агентами, консервантами, ароматизаторами, підсолоджувачами та в'язівниками. Більш переважно ці 20 композиції містять ароматизатори та підсолоджувачі для маскування смаку сполук тіакуміцину.

Прикладами буферних агентів є соляна кислота, розведена соляна кислота, сірчана кислота, адипінова кислота та її сіль, лимонна кислота та її сіль, глюконова кислота та її та її сіль, бурштинова кислота та її сіль, аскорбінова кислота та її сіль, крижана оцтова кислота та її сіль, оцтова кислота та її сіль, винна кислота та її сіль, фумарова кислота та її сіль, малеїнова 25 кислота та її сіль, молочна кислота та її сіль, яблучна кислота та її сіль, фосфорна кислота та її сіль, гліцин, гідрокарбонат натрію, карбонат натрію, гідроксид натрію, гідроксид магнію тощо та комбінації вищезгаданих агентів.

Прикладами консервантів є бензойна кислота та її сіль, едетина кислота та її сіль, саліцилова кислота та її сіль, дибутилгідрокситолуол, сорбінова кислота, дигідроацетат натрію, 30 пара-гідроксибензойна кислота та її сіль, метилпарабен, пропілпарабен тощо та комбінації вищезазначених консервантів.

Прикладами ароматизаторів є помаранчева есенція, апельсинова олія, карамель, камфора, олія кориці, олія колосовий м'яти, полунична есенція, шоколадна есенція, вишневий ароматизатор, олія гіркого апельсина, сосни та ананасу, м'ятна олія, ванільний ароматизатор, 35 гірка есенція, фруктовий ароматизатор, есенція перцевої м'яти, суміш ароматизаторів, м'ятний ароматизатор, ментол, лимонний порошок, лимонна олія, трояндова олія тощо та комбінації вищезгаданих ароматизаторів.

Прикладами підсолоджувачів є сукралоза, аспартам, фруктоза, ксиліт, глициризина кислота та її солі, сахарин та його солі, стевія, сахароза, сорбіт, глюкоза, гідрогенізований 40 мальтозний крохмальний сироп, мальтит, мальтоза тощо та комбінації вищезгаданих підсолоджувачів.

Прикладами в'язівників є целюлози, як-то метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, карбокси-метилцелюлоза; камеді, як-то ксантанова камедь, гуарова камедь, геланова камедь, декстран, 45 карагенан; полівінілпіролідон; особливо оброблені мікрокристалічні целюлози, як-то вододисперсні целюлози (мікрокристалічна целюлоза та карбоксиметилцелюлоза натрію); та комбінації вищезазначених в'язівників.

Як варіант, для застосування у схемі лікування за винаходом з метою отримання розчинних таблеток може бути застосовано гранулят у суміші з позагранулярними наповнювачами.

50 Обидві схеми застосування за винаходом (i та ii) швидко зменшують кількість *Clostridium difficile* до рівня, який знаходиться поза межами визначення. Хоча час від часу ще виявляли спори, але вже не було виявлено жодних ознак рецидиву вегетативного росту або вироблення токсину. Отримане припинення CDI можна було порівняти з результатами попередньо досліджених схем застосування. Дія фідаксоміцину на мікроорганізми, які складають популяцію 55 кишкової мікрофлори, як-то всі анаеробні бактерії, бактероїди, всі представники класу *Clostridia*, лактобацили, бактерії, залучені до бродіння лактози та факультативні анаероби була помірною та призводила до зниження лише популяцій біфідобактерій та ентерококів. Хоча внаслідок цього кількість біфідобактерій опинилася за межею визначення, вона з часом знову майже досягла попереднього рівня, що свідчило про відновлення концентрацій цих бактерій до 60 показників, виміряних перед лікуванням сполукою тіакуміцину. Дія фідаксоміцину на кількість

біфідобактерій у попередніх моделях змінювалася, ймовірно через різні композиції видів біфідобактерій у зразках фекалій добровольців. Було відмічено наявність тривалої дії фідаксоміцину з високим рівнем MIC (2-5 мг/л), але в меншій мірі, ніж це було спостережено у разі застосування деяких попередніх схем вживання фідаксоміцину (20 мг/л). Тривалість дії протимікробного засобу може запобігти відновленню CDI зі спор протягом тривалого часу, водночас дозволяючи відновлення кишкової мікрофлори, отже відновлення протидії колонізації.

Отже, інше втілення стосується способу відновлення популяції кишкових біфідобактерій (у  $\log_{10}$  КУО/мл) у пацієнта, який страждає від інфекції, викликаной *Clostridium difficile* (CDI) або діареї чи захворювання, пов'язаного з *Clostridium difficile* (CDAD) та отримання перорального лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину, її стереоізомером, її поліморфною формою або її фармацевтично прийнятним сольватом, тобто відновлення популяції цих бактерій до рівня, який складає 50-90 % від рівня популяції кишкових біфідобактерій (у  $\log_{10}$  КУО/мл), вимірюного перед введенням сполуки тіакуміцину, відновлення, яке відбувається протягом 15-45 днів після початку лікування шляхом перорального введення пацієнту сполуки тіакуміцину відповідно до схеми застосування, вибраною з групи, яка складається з:

- i. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 5-денним періодом відпочинку та наступним 10-денним періодом застосування 200 мг раз на день та
- ii. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 20-денним періодом застосування 200 мг через день

Інше втілення стосується способу відновлення популяції кишкових біфідобактерій (у  $\log_{10}$  КУО/мл) у пацієнта, який страждає від Інфекції, викликаной *Clostridium difficile* (CDI) або діареї чи захворювання, пов'язаного з *Clostridium difficile* (CDAD) та отримання перорального лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину, її стереоізомером, її поліморфною формою або її фармацевтично прийнятним сольватом, тобто відновлення популяції цих бактерій до рівня, який складає 50-90 % від рівня популяції кишкових біфідобактерій (у  $\log_{10}$  КУО/мл), вимірюного перед введенням сполуки тіакуміцину, відновлення, яке відбувається протягом 15-45 днів після початку лікування шляхом перорального введення пацієнту сполуки тіакуміцину відповідно до схеми застосування, вибраною з групи, яка складається з:

- i. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 5-денним періодом відпочинку та наступним 10-денним періодом застосування 200 мг раз на день та
- ii. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 20-денним періодом застосування 200 мг через день,

в якій сполукою тіакуміцину є фідаксоміцин.

Додаткове втілення стосується способу відновлення популяції кишкових біфідобактерій (у  $\log_{10}$  КУО/мл) у пацієнта, який страждає від Інфекції, викликаной *Clostridium difficile* (CDI) або діареї чи захворювання, пов'язаного з *Clostridium difficile* (CDAD) та отримання перорального лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину, її стереоізомером, її поліморфною формою або її фармацевтично прийнятним сольватом, тобто відновлення популяції цих бактерій до рівня, який складає 50-90 % від рівня популяції кишкових біфідобактерій (у  $\log_{10}$  КУО/мл), вимірюного перед введенням сполуки тіакуміцину, відновлення, яке відбувається протягом 15-45 днів після початку лікування шляхом перорального введення пацієнту сполуки тіакуміцину відповідно до схеми застосування, вибраною з групи, яка складається з:

- i. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 5-денним періодом відпочинку та наступним 10-денним періодом застосування 200 мг раз на день та
  - ii. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 20-денним періодом застосування 200 мг через день,
- в якій сполукою тіакуміцину є фідаксоміцин та її вводять пацієнту у вигляді таблетки з плівковим покриттям.

Додаткове втілення стосується способу підтримання концентрації сполуки тіакуміцину протягом принаймні 20 днів після завершення застосування наступної схеми лікування у пацієнта, який страждає від інфекції, викликаной *Clostridium difficile* (CDI) або діареї чи захворювання, пов'язаного з *Clostridium difficile* (CDAD) у разі вживання двічі на день протягом 5 днів 200 мг сполуки тіакуміцину, її стереоізомеру, її поліморфної форми або її фармацевтично прийнятного сольвату, на рівні 2-7 % від концентрації сполуки тіакуміцину, вимірюної на 5 день лікування, шляхом перорального введення пацієнту сполуки тіакуміцину у відповідності з наступною схемою вживання, вибраною з групи, яка складається з:

- i. 5 днів спокою з наступним застосуванням 200 мг сполуки тіакуміцину раз на день протягом додаткових 10 днів та
- ii. одноразового введення 200 мг сполуки тіакуміцину через день протягом 20 днів.

Наступний приклад є додатковою ілюстрацією винаходу та фахівцям у цій галузі буде

зрозуміло, що ці приклади наведено виключно з ілюстративною метою та не повинні бути розглянутими для обмеження винаходу.

Приклади.

Зразковий приклад

5 Порівняння схем застосування фідаксоміцину з подовженим строком дії, призначених для лікування інфекції, викликаной *Clostridium difficile* (CDI) у моделі кишечника *in vitro*.

У цих дослідженнях було здійснено порівняння ефективності довгого (Модель А: 200 мг BID протягом 20 днів) та короткого "пульсуючого" (Модель В: 200 мг BID протягом 5 днів, період відпочинку протягом 5 днів та 5 днів 200 мг BID) курсу вживання фідаксоміцину із застосуванням вже перевіреної моделі CDI. Результати досліджень цієї моделі можна знайти у науковій літературі (C.H. Chilton et al. (2013) in J. Antimicrobial Chemotherapy Advance Access Sept 2013 and C.H. Chilton et al., abstract 23<sup>rd</sup> European Congress of Clinical microbiology & Infectious Disease, April 27-30, 2013, Berlin). Опис цієї моделі наведено у Прикладі 1.

15 Дві трьохфазні хемостатні моделі кишечника інокулювали об'єднаними фекаліями (n=5), додали до них спори CD (*Clostridium difficile*) риботику 027 (NAP1/B1) (107 KYO) та потім для викликання CDI (тобто для проростання спор та вироблення токсину) додали кліндаміцин (CL, 33.9 мг/л, 5 разів на день, 7 днів). Потім отримані моделі обробили фідаксоміцином (200 мг/л, 2 рази на день) протягом 20 або 5 днів до досягнення рівнів, відповідних рівням у кишечнику *in vivo*. У другій моделі "короткого курсу" було застосовано "пульсуючу" 5-денну схему додавання фідаксоміцину через 5 днів після лікування. Протягом всього періоду досліджень було виміряно загальну кількість життєздатних бактерій CD (TVC), кількість спор (SP) та титри токсину (CYT), та концентрацію кишкових бактерій. Отримані дані також було порівняно з 7-денними результатами для фідаксоміцину (FDX) (Модель 7).

Результати:

25 Застосування кліндаміцину (CL) викликало проростання спор CD та високий рівень утворення токсину ( $\geq 3$  відн.одиниць.) Показники CD TVC та CYT у Моделі А зменшилися до межі визначення (LOD), відповідно, на 5 – 7 день (Фіг. 4/12) без явних ознак рецидиву. Показники CD TVC у Моделі В також помітно зменшилися ( $\sim 4 \log_{10}$  KYO/мл), але на 5 день лікування їх ще можна було визначити. Впродовж других 5 днів "пульсуючої" схеми вживання фідаксоміцину, показники TVC та SP знизилися до LOD (Фіг. 4/12).

Обидві схеми застосування мали обмежену дію на мікрофлору шлунка, за виключенням біфідобактерій, кількість яких знизилася  $\sim 6-8 \log_{10}$  KYO/мл до значення, яке було поза межами LOD та вже не відновлювалася (Фіг. 5/12).

Висновки:

35 5 – денне застосування фідаксоміцину було менш ефективним у моделі кишечника *in vitro*, ніж 20 - денне (або 7 - денне) стосовно зменшення показників CD TVC, SP та CYT, але додаткове застосування 5 – денної "пульсуючої" схеми вживання фідаксоміцину призвело до підвищення ефективності та отриманий загальний результат можна було порівняти з іншими схемами вживання цього засобу (Модель В та Модель 7).

40 Дія на кишкову флору була однаково незначною у разі застосування Моделі А та Моделі В (та Моделі 7).

5 – денного вживання одного лише фідаксоміцину може бути недостатньо для лікування CDI, однак застосування Моделі А ("пульсуюча" схема вживання, тобто 5 днів + 5 днів) може бути так само ефективним, як і застосування Моделі В (20 – денне застосування фідаксоміцину, яка подовжує загальну тривалість дії до 15 днів).

Приклад 1.

Пілотні дослідження схем застосування фідаксоміцину з подовженим строком дії, призначених для лікування інфекції, викликаной *Clostridium difficile* у моделі кишечника *in vitro*.

50 Ці дві перевірки було здійснено паралельно у перевірній трьохфазній складеній безперервній культуральній системі (Freeman J, O'Neill FJ, Wilcox MH. The effects of cefotaxime and desacetylcefotaxime upon *Clostridium difficile* proliferation and toxin production in a triple-stage chemostat model of the human gut ("Дія цефотаксиму та дезацетил-цефотаксиму на розмноження бактерій *Clostridium difficile* та вироблення токсину у трьохфазній хемостатній моделі кишечника людини"). J Antimicrob Chemother 2003; 52: 96–102; Baines SD, Freeman J, Wilcox MH. Effects of piperacillin/tazobactam on *Clostridium difficile* growth and toxin production in a human gut model ("Дія піперациліну/тазобактаму на ріст бактерій *Clostridium difficile* та вироблення токсину у моделі кишечника людини"). J Antimicrob Chemother 2005; 55: 974–82). Моделі інокулювали об'єднаним рідким розчином фекалій (10 % розчин у дистильованій та очищеній анаеробним біологічним очищенням воді), отриманих від здорових добровольців (n=5, вік >60 років).

60 Безперервна культуральна система складалася з трьох резервуарів, V1, V2, та V3, робочі

об'єми яких, відповідно, складали 0,22, 0,32 та 0,32 л. (Фіг. 1/12). Температуру (37 °C) та pH контролювали автоматично для відтворення відповідних умов у проксимальному та дистальному відділах товстої кишки. pH культури у кожному з трьох резервуарів дорівнював, відповідно, 5,5, 6,2 та 6,8. Рідину у кожному ферменторі перемішували з допомогою магнітної мішалки та підтримували в умовах, збагачених CO<sub>2</sub>. Середовище для росту бактерій безперервно продували вільним від кисню азотом та подавали у резервуар V1 із застосуванням перистальтичної помпи. Послідовне постачання середовища з резервуара V1 до резервуарів V2 та V3 було здійснено з допомогою серії зливних перетинок. Склад культурального середовища був наступним: (г·л<sup>-1</sup>) у дистильованій воді: крохмаль (BDH Ltd.) – 5,0; пектин (цитрусовий) – 2,0; гуарова камедь – 1,0; муцин (зі свинячого шлунку, тип III) – 4,0; ксилан (з плівок зерен вівса) – 2,0; арабіногалактан (з деревини модрина) – 2,0; інулін – 1,0; казеїн (BDH Ltd.) – 3,0; пептонна вода – 5,0; триптон – 5,0; солі жовчних кислот № 3, – 0,4; дріжджовий екстракт – 4,5; FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O – 0,005; NaCl – 4,5; KCl – 4,5; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 0,5; MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O – 1,25; CaCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O – 0,15; NaHCO<sub>3</sub> – 1,5; цистеїн – 0,8; гемін – 0,05; Tween 80 – 1,0. Спочатку роботу системи було здійснено з часом утримування (R) 27,1 год. (експеримент 1) з наступним підвищенням до R=66,7 год. (експеримент 2). Час утримування було обчислено, як зворотну величину швидкості розведення. Загальне значення утримування для системи являло собою суму окремих значень R у кожному ферментері. Значення мінімального часу подвоєння для бактерій було обчислено, як 0,693/D, де D є швидкістю розбавлення (h<sup>-1</sup>) для кожного резервуару з культурою. Кожен ферментер було інокульовано 100 мл свіжого 10 % (відношення маси до об'єму) фекального рідкого розчину від здорових донорів, шлунково-кишкові гази яких не містили метан. Рівноважний стан системи ферментації тривав протягом 2 тижнів, після чого у середовищі було включено помпу, яка працювала зі швидкістю 13,2 мл/год. (час утримування системи - 67 год.) протягом принаймні 336 год. в кожен момент часу утримування для встановлення стаціонарного стану перед відбором матеріалу для аналізу. Оцінку умов стаціонарного стану здійснювали шляхом контролювання утворення коротко ланцюгових жирних кислот (КЖК). З кожного стаціонарного стану було здійснено відбір двох зразків з інтервалом у 48 год. Після стабілізації популяцій кишкової мікробіоти у моделі було введено 107 спор *Clostridium difficile* (ПЛР - риботип 027) та шляхом введення кліндаміцину (33.9 мг/л, чотири рази на день) було викликано модельовану інфекцію CDI. Одразу після спостереження вироблення великої кількості токсину було розпочато лікування фідаксоміцином. У моделі С було застосовано схему вживання 200 мг/л фідаксоміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 5-денним періодом відпочинку та наступним вживанням 200 мг/л фідаксоміцину раз на день протягом додаткових 10 днів (схема застосування i). У моделі D було застосовано схему вживання 200 мг/л двічі на день протягом 5 днів з наступним застосуванням одиничної дози фідаксоміцину у 200 мг/л раз на два дні протягом 20 днів (схем застосування ii). Цю модель залишили ще на 21-денний період після лікування без додаткових втручань.

Вимірювання:

- Загальна кількість життєздатних бактерій та кількість спор *Clostridium difficile* (КУО/мл)
- Концентрація токсину (аналіз нейтралізації цитотоксину у клітинах Vero)
- Склад мікрофлори (визначення із застосуванням селективної культури)
- Розвиток протимікробної стійкості
- Концентрація протимікробного засобу (біоаналіз)

Обидві схеми застосування зі зменшенням дози призвели до швидкого (<3 днів) зменшення життєздатної кількості *Clostridium difficile* (~6 log<sub>10</sub> КУО/мл), кількості спор (~4 log<sub>10</sub> КУО/мл) та титрів токсину (3 відн. одиниці) до значень, які знаходилися поза межами визначення. Кількість безспорових клітин бактерій та концентрація токсину також залишалися поза межами визначення протягом позосталого періоду експерименту. Періодично було виявлено наявність спор в межах визначення у всіх трьох резервуарах Моделі С, але у Моделі D. спори було виявлено лише час від часу у резервуарі 3. Пікові концентрації фідаксоміцину у обох моделях складали близько ~100 мг/л. Тривалість активності фідаксоміцину була трохи більшою у Моделі D (5 мг/л) (див. Фіг. 11B/12), ніж у Моделі С (2-5 мг/л) (див.Фіг. 11A/12) та залишалася вище рівня MIC (0,25 мг/л) у обох моделях протягом експерименту. Дія обох схем застосування на мікрофлору шлунка була однаково обмеженою зі зниженням концентрації ентерококів (2-5 log<sub>10</sub> КУО/мл) та біфідобактерій (6-8 log<sub>10</sub> КУО/мл до межі визначення).

Наприкінці експерименту кількість біфідобактерій у обох моделях відновилася до рівнів, спостережених перед додаванням фідаксоміцину.

- 5 - денного застосування фідаксоміцину було достатньо для усунення вироблення токсину.
- але воно було менш ефективним, ніж застосування Моделі А або Моделі 7 зі зменшенням загальної кількості бактерій та спор *Clostridium difficile*.

- однак додаткове 5 - денне застосування фідаксоміцину (у "пульс-режимі") додатково зменшило кількість *Clostridium difficile* (у порівнянні з Моделлю А або Моделлю 7)
- дія "пульсуючого" застосування фідаксоміцину у порівнянні із подовженим дозованим застосуванням цього засобу на кишкову флору так само є незначною.

5     • стійкість активного фідаксоміцину у "подовжених" та "пульсуючих" схемах застосування є більш великою.

- "пульсуюча" схем застосування може підвищити тривалість дії фідаксоміцину.
- для визначення оптимальної схеми застосування з метою мінімізувати випадки рецидиву необхідні подальші дослідження.

10   Висновки: Обидві досліджені схеми застосування зі зниженням дози були ефективними у швидкому усуненні модельованої інфекції CDI у моделі кишечника *in vitro* та їх можна порівняти з попередньо оціненими стандартною та "пульсуючою" схемами застосування. Також було досліджено збереження активності протимікробного засобу та певне пригнічення відновлення спор *Clostridium difficile*. Схеми застосування зі зниженням дози можуть допомогти у пригніченні

15   проростання спор *Clostridium difficile* протягом тривалого часу, одночасно дозволяючи відновлення природної мікрофлори шлунка.

Можливість промислового застосування

Зазначені схеми лікування із застосуванням композицій фідаксоміцину виявляють багато переваг.

20   Подовження тривалості періоду лікування з 10 до 20 або 25 днів надає додатковий час на відновлення кишкової мікрофлори пацієнта, яка створює опір до його колонізації, спрямований проти наступних повторень/рецидивів CDI без застосування додаткового лікування.

Існує очевидна перевага цих схем застосування за винаходом над застосуванням 20 – денної схеми вживання засобу двічі на день, яка полягає в тому, що вона надає еквівалентну

25   ефективність з точки зору зменшення кількості токсину, клітин та спор *Clostridium difficile*, одночасно дозволяючи відновлення кишкової флори, яке, як очікується, призведе до подальшого зниження частоти рецидивів у порівнянні з існуючою схемою вживання (200 мг BID протягом 10 днів), але це може бути здійснено із застосуванням лише одного стандартного 10-денного пакування таблеток фідаксоміцину (DIFICLIR™) замість застосування двох подібних наборів.

30   наборів.

Отже, в результаті змінення частоти дозованого вживання препарату очікується, що зростання випадків довготривалого клінічного одужання із застосуванням одного пакування таблеток фідаксоміцину (DIFICLIR™) може бути збільшено від приблизно 14 % до <5 %. В той же час слід зазначити, що інші композиції, які містять фідаксоміцин, як-то суспензії, будуть мати

35   таку ж саме дію.

Якщо запропоновані на основі результатів цих перевірок *in vitro* клінічні дослідження будуть успішними, то потім буде очевидно, що там, де це можливо, рекомендовану схему застосування препарату буде змінено від 10-денного вживання 200 мг двічі на день до схем застосування цього препарату за винаходом. Очікуваною користю для пацієнтів, лікарів та суспільства в

40   цілому було б зменшення випадків рецидиву до рівня нижче 5 %, що значно змінить аргумент про ефективність витрат на користь фідаксоміцину.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

45   1. Спосіб лікування інфекцій, викликаних *Clostridium difficile* (CDI), або діареї чи захворювання, пов'язаного з *Clostridium difficile* (CDAD), у пацієнта відповідно до схеми застосування, вибраної з групи, яка складається з:

50   і. введення перорально пацієнту 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 5-денним періодом відпочинку та наступним 10-денним періодом застосування 200 мг раз на день і

ii. введення перорально пацієнту 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 20-денним періодом застосування 200 мг через день.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполуку тіакуміцину вибрано з групи, яка складається з тіакуміцину А, тіакуміцину В та їх аналогів таких, як діалкілтіакуміцину та бромотіакуміцину, тіакуміцину С, тіакуміцину D, тіакуміцину Е, тіакуміцину F та ліпіарміцину.

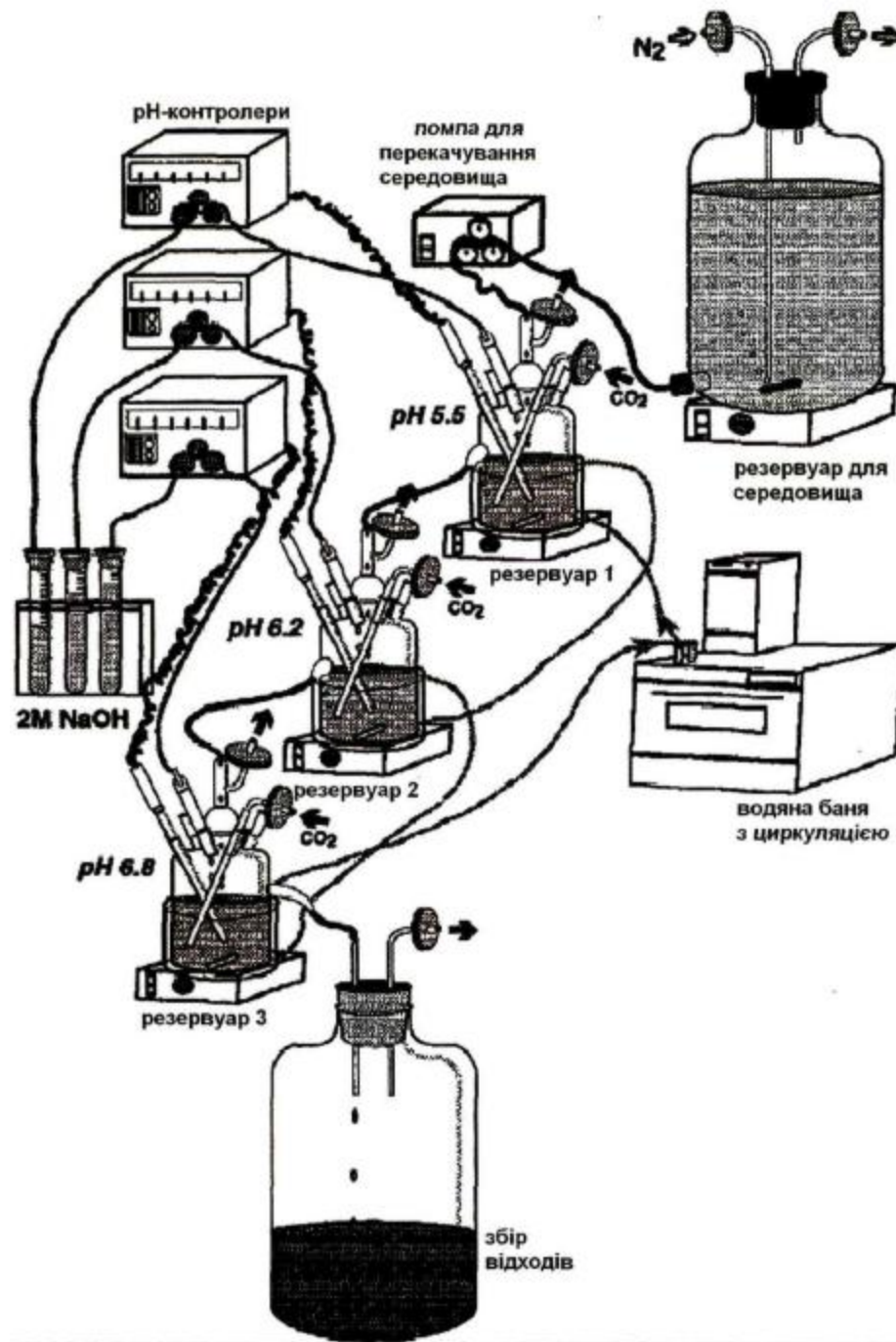
55   3. Спосіб за пп. 1-2, який **відрізняється** тим, що сполука тіакуміцину є ліпіарміцином або тіакуміцином В.

4. Спосіб за пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що сполука тіакуміцину є тіакуміцином В.

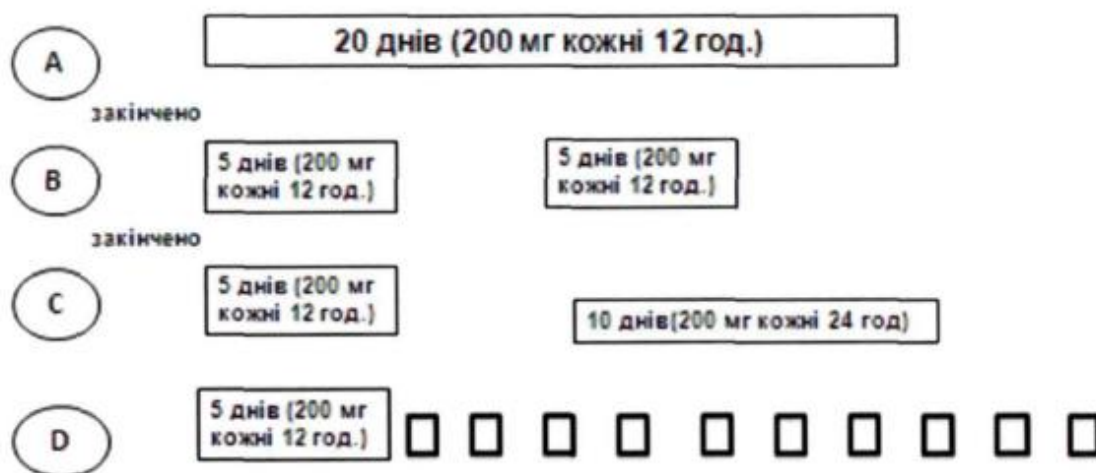


5. Спосіб за пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що сполука тіакуміцину є R-тіакуміцином В (фідаксоміцином).
6. Спосіб за пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що сполука тіакуміцину представлена у вигляді таблетки, суспензії, сухого порошку для водної суспензії, сухого грануляту для водної суспензії, таблетки, покритої плівкою, або диспергувальної таблетки.
7. Спосіб за пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що використовують таблетку, покриту плівкою.
8. Спосіб за пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що сполуку тіакуміцину вводять у формі фармацевтичної композиції.
9. Спосіб відновлення популяції кишкових біфідобактерій у log10 КУО/мл у пацієнта, що страждає від інфекцій, викликаних *Clostridium difficile* (CDI), або діареї чи захворювання, пов'язаного з *Clostridium difficile* (CDAD), та отримує лікування із пероральним введенням сполуки тіакуміцину, до рівня 50 - 90% популяції кишкових біфідобактерій у log10 КУО/мл перед введенням сполуки тіакуміцину протягом 15-45 днів після початку лікування, який полягає у пероральному введенні пацієнту сполуки тіакуміцину відповідно до схеми застосування, вибраної з групи, яка складається з:
  - i. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 5-денним періодом відпочинку та наступним 10-денним періодом застосування 200 мг раз на день і
  - ii. введення 200 мг сполуки тіакуміцину двічі на день протягом 5 днів з наступним 20-денним періодом застосування 200 мг через день
10. Спосіб відновлення за п. 9, який **відрізняється** тим, що сполуку тіакуміцину вибрано з групи, яка складається з тіакуміцину А, тіакуміцину В та їх аналогів таких як, діалкілтіакуміцину та бромотіакуміцину, тіакуміцину С, тіакуміцину D, тіакуміцину Е, тіакуміцину F та ліпіарміцину.
11. Спосіб відновлення за пп. 9-10, який **відрізняється** тим, що сполука тіакуміцину є ліпіарміцином або тіакуміцином В.
12. Спосіб відновлення за пп. 9-11, який **відрізняється** тим, що сполука тіакуміцину є тіакуміцином В.
13. Спосіб відновлення за пп. 9-12, який **відрізняється** тим, що сполука тіакуміцину є R-тіакуміцином В (фідаксоміцином).
14. Спосіб відновлення за пп. 9-13, який **відрізняється** тим, що сполука тіакуміцину представлена у вигляді таблетки, суспензії, сухого порошку для водної суспензії, сухого грануляту для водної суспензії, таблетки, покритої плівкою, або диспергувальної таблетки.
15. Спосіб відновлення за пп. 9-14, який **відрізняється** тим, що таблетка є таблеткою, покритою плівкою.

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 1



Фіг. 2

## План експерименту

A: 20-денна доза (200 мг фідаксоміцину два рази на день протягом 20 днів)

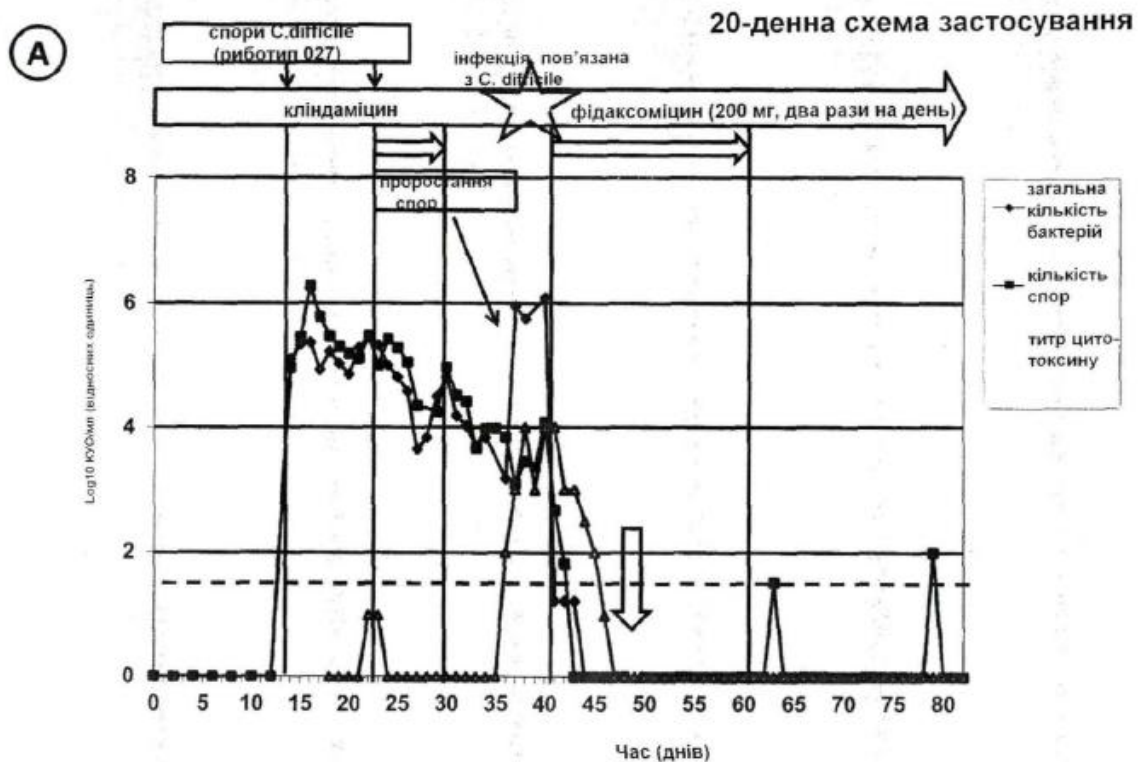


B: схема застосування з подвійним «пульсуючим» режимом (200 мг фідаксоміцину два рази на день впродовж двох 5-денних періодів з 5-денним періодом відпочинку)



Фіг. 3

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 4А

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 4В

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміну



Фіг. 4С

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміну



Фіг. 4D



Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 4Е

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 4F

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 4G

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 4H

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 4I

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 5A



Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину

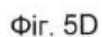


Фіг. 5В

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 5С





Фіг. 5F



Фіг. 5G

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 5H

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину

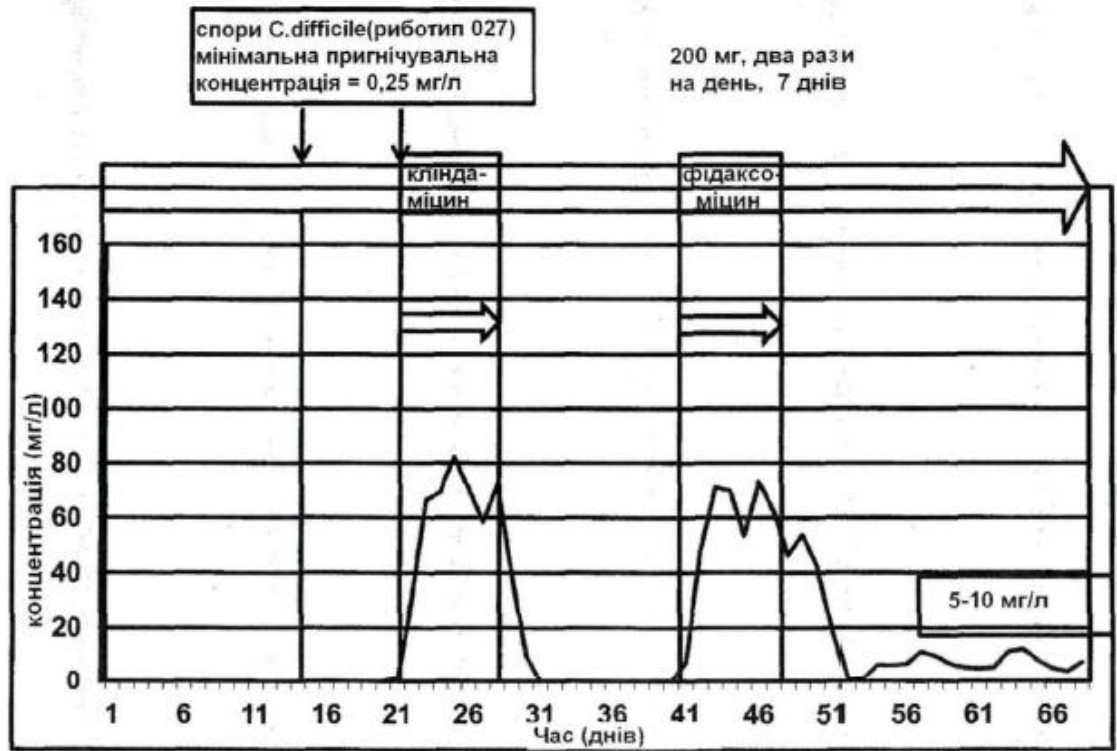


Фіг. 5I



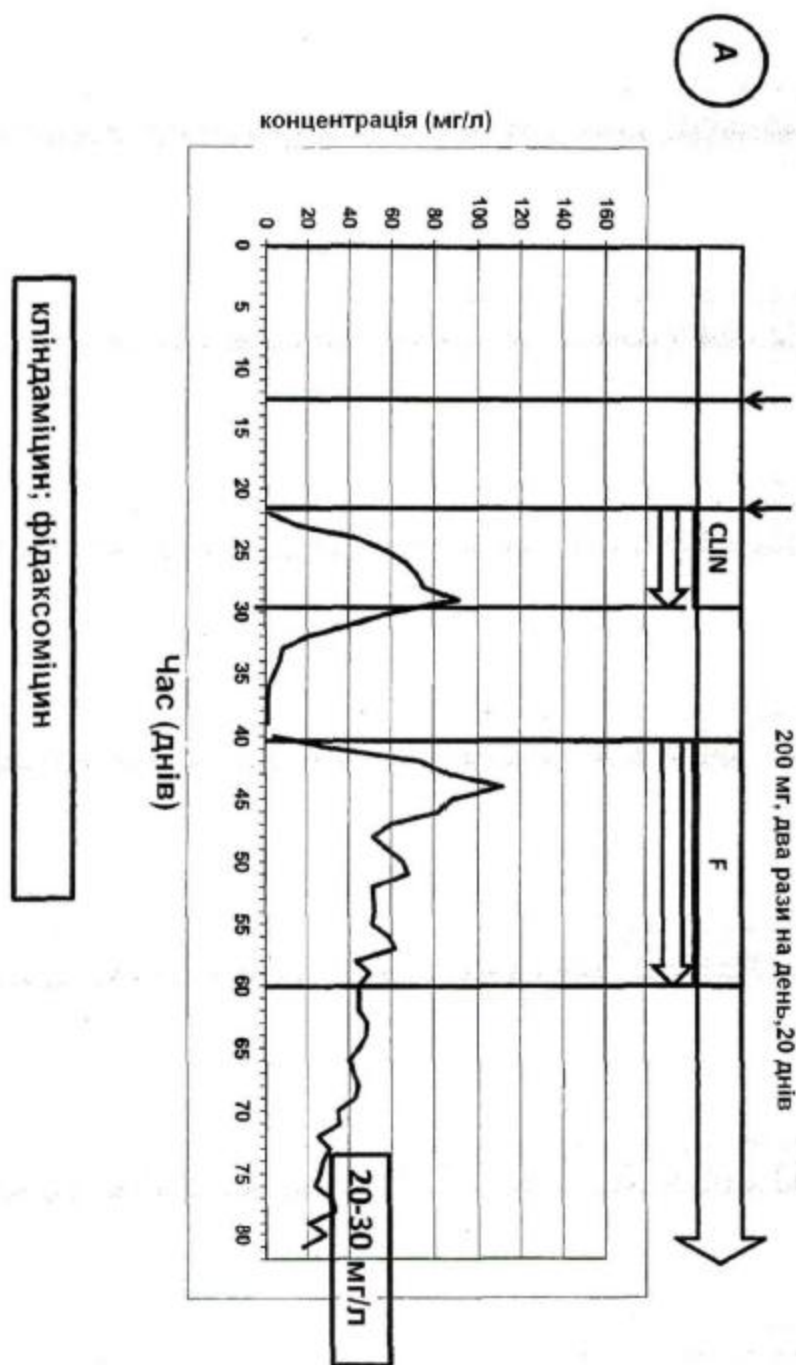
Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину

# концентрація антимікробного засобу, досягнута у моделі кишечника in vitro



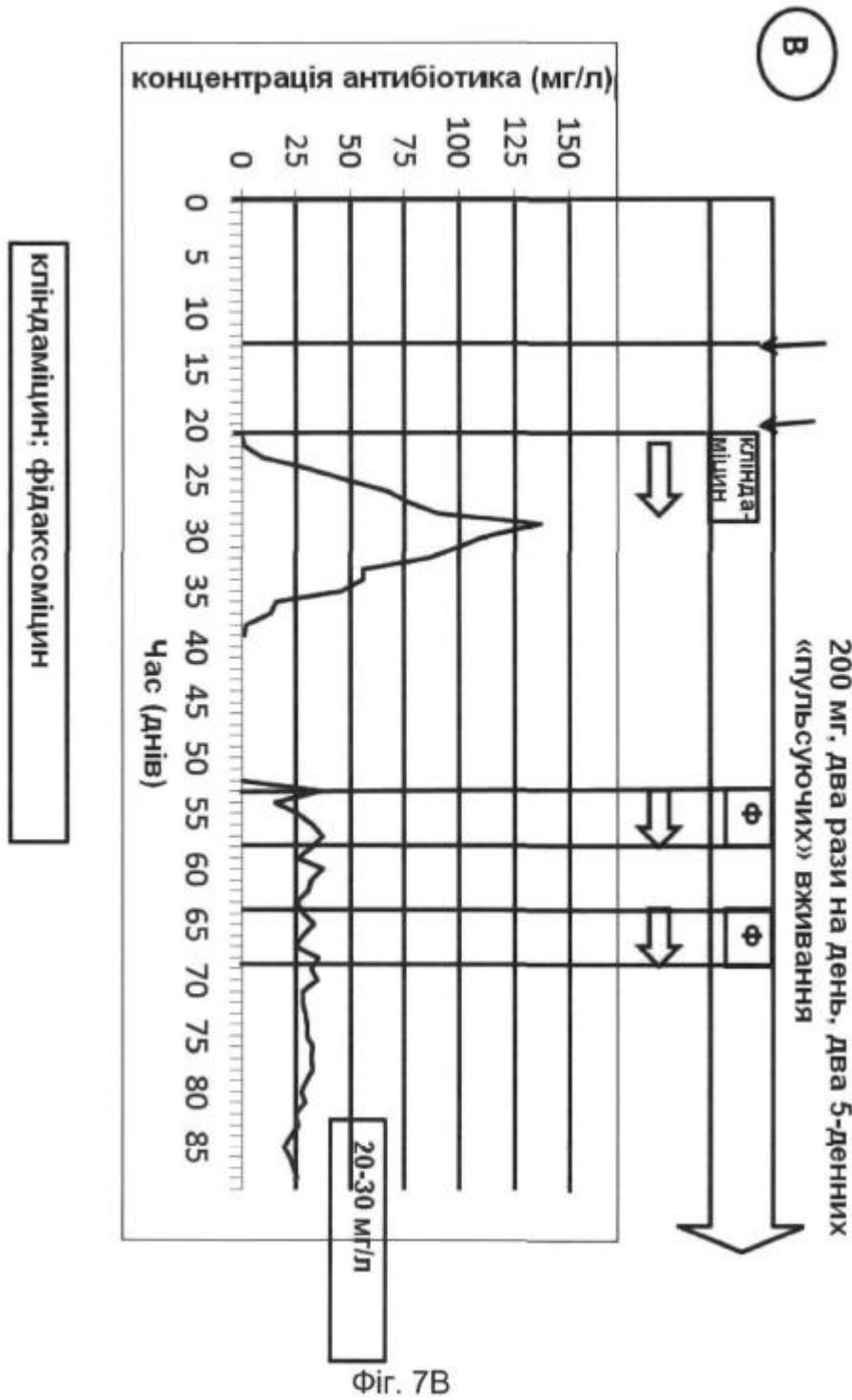
Фіг. 6

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 7А

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину

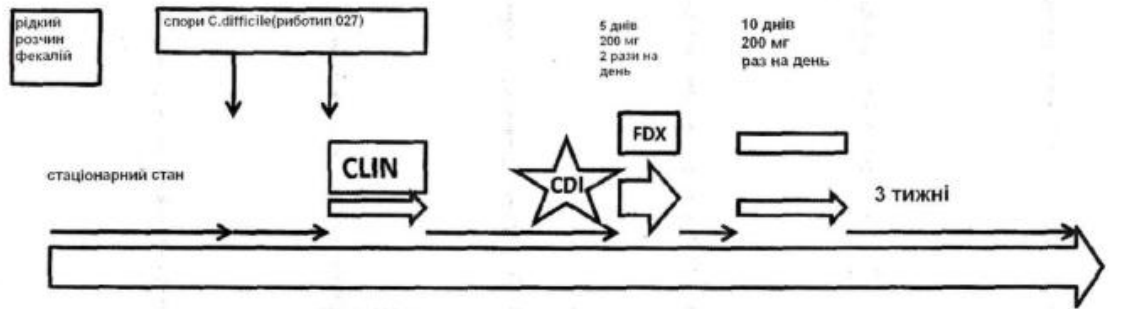


Фіг. 7В

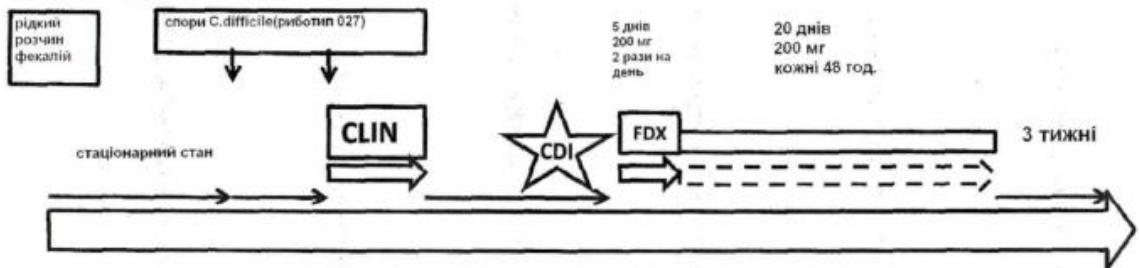
Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину

### план експерименту

«пульсуюча» схема застосування зі зниженням дози (5 днів 200 мг фідаксоміцину два рази на день, потім 5-денний період відпочинку, потім 10-денне вживання фідаксоміцину раз на день)



альтернативна схема застосування (5 днів 200 мг фідаксоміцину два рази на день, потім 20-денне вживання 200 мг цього засобу раз на два дні)



Фіг. 8А

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину

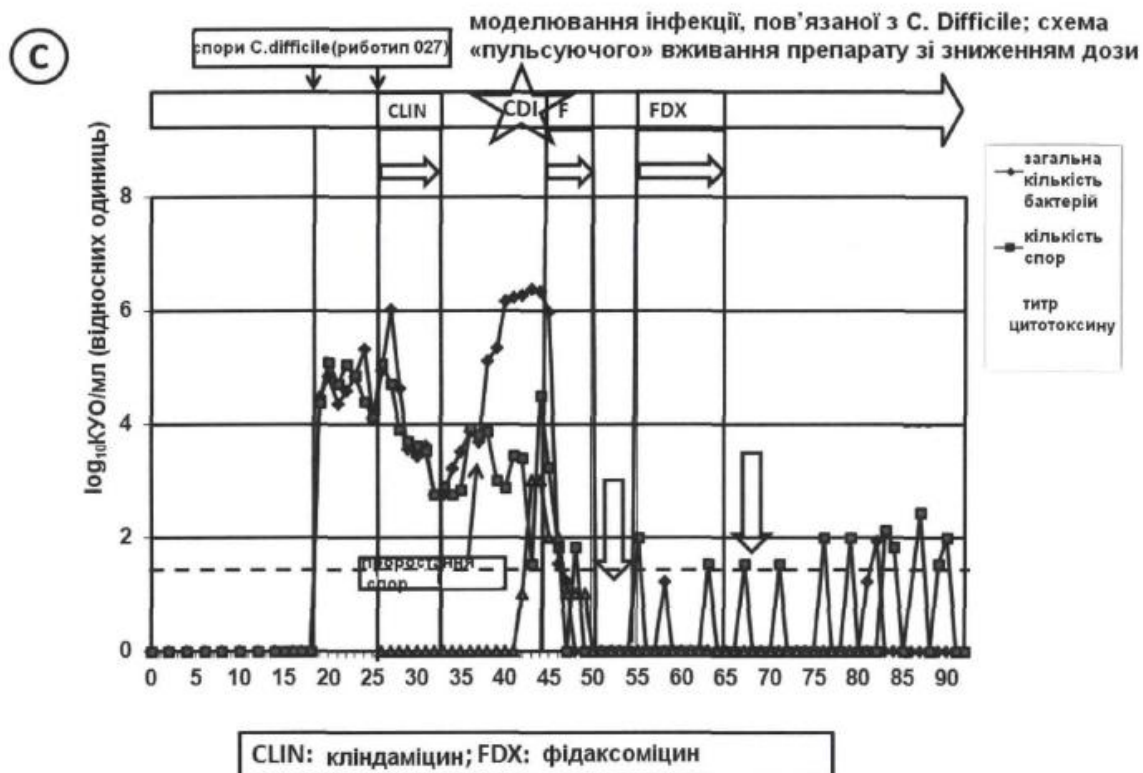


Схема експерименту (застосування двох моделей)  
DA = кліндаміцин , FDX == фідаксоміцин , CDI -інфекція, пов'язана з *C. difficile*

Фіг. 8В

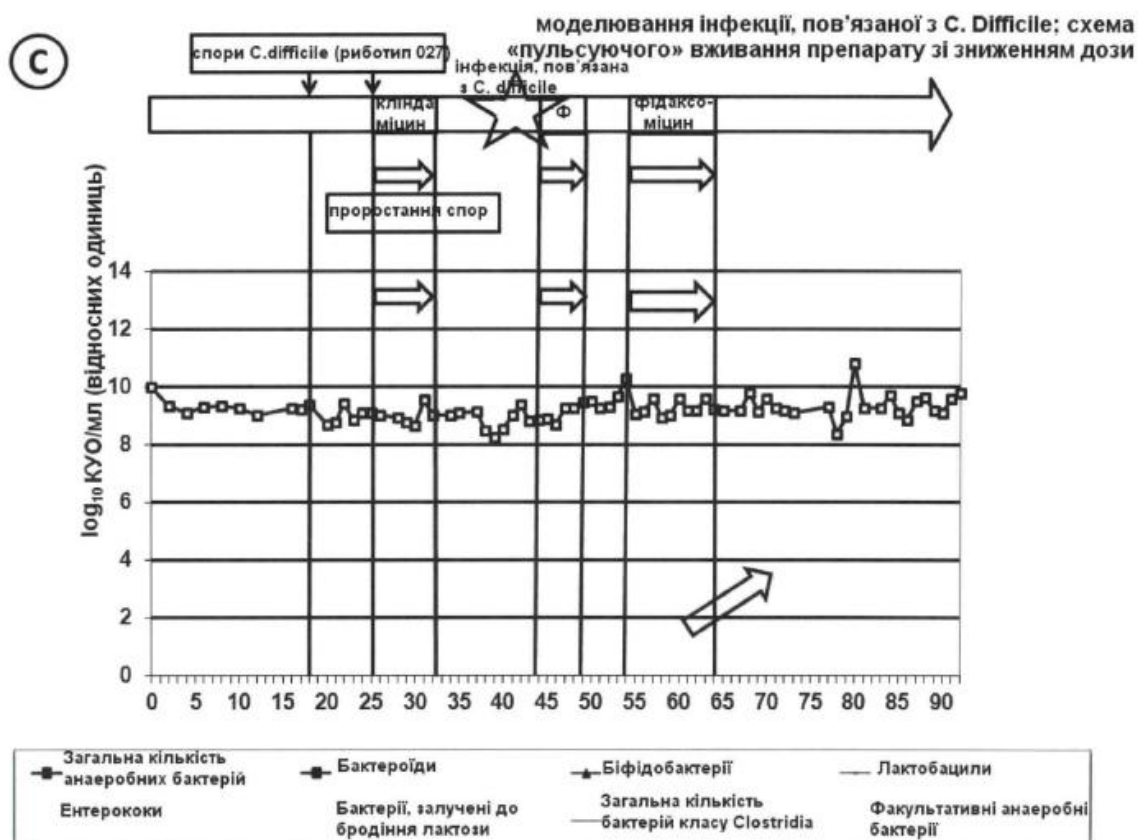


Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 9А

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 9В

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміну

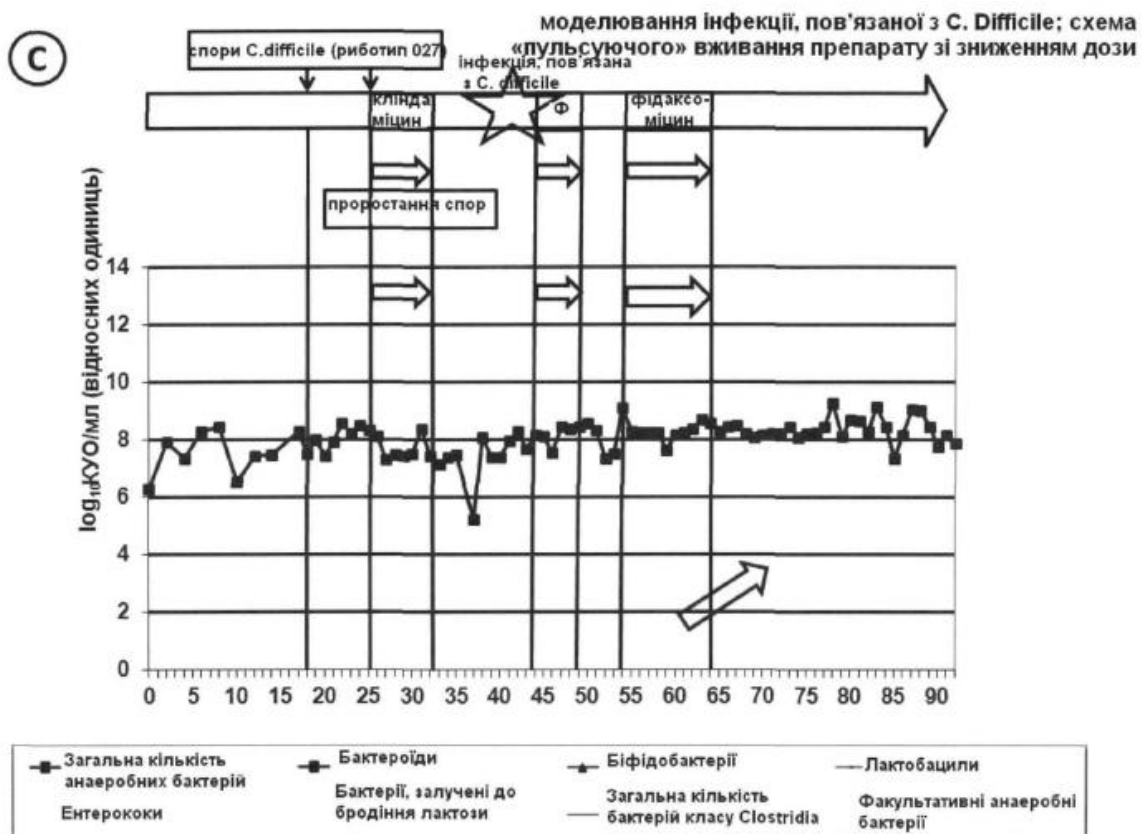


Fig. 9C

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміну

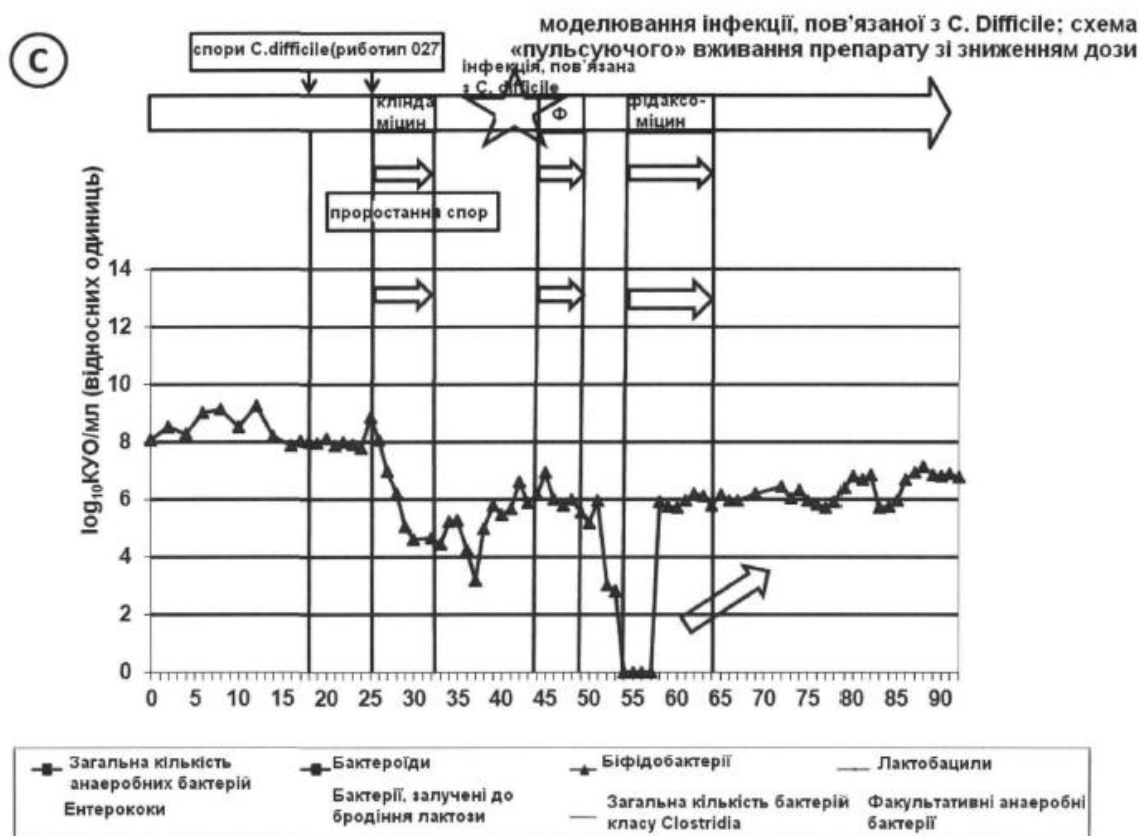


Fig. 9D

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміну



Fig. 9E

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміну

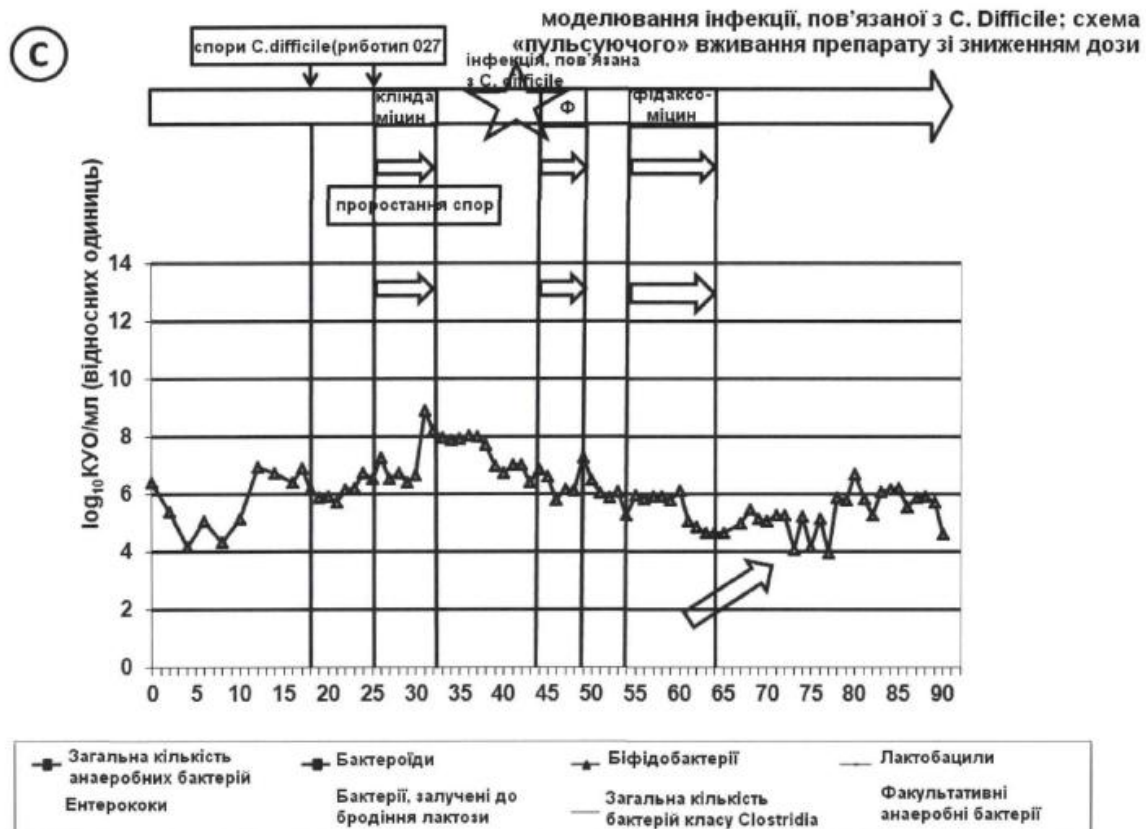


Fig. 9F

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину

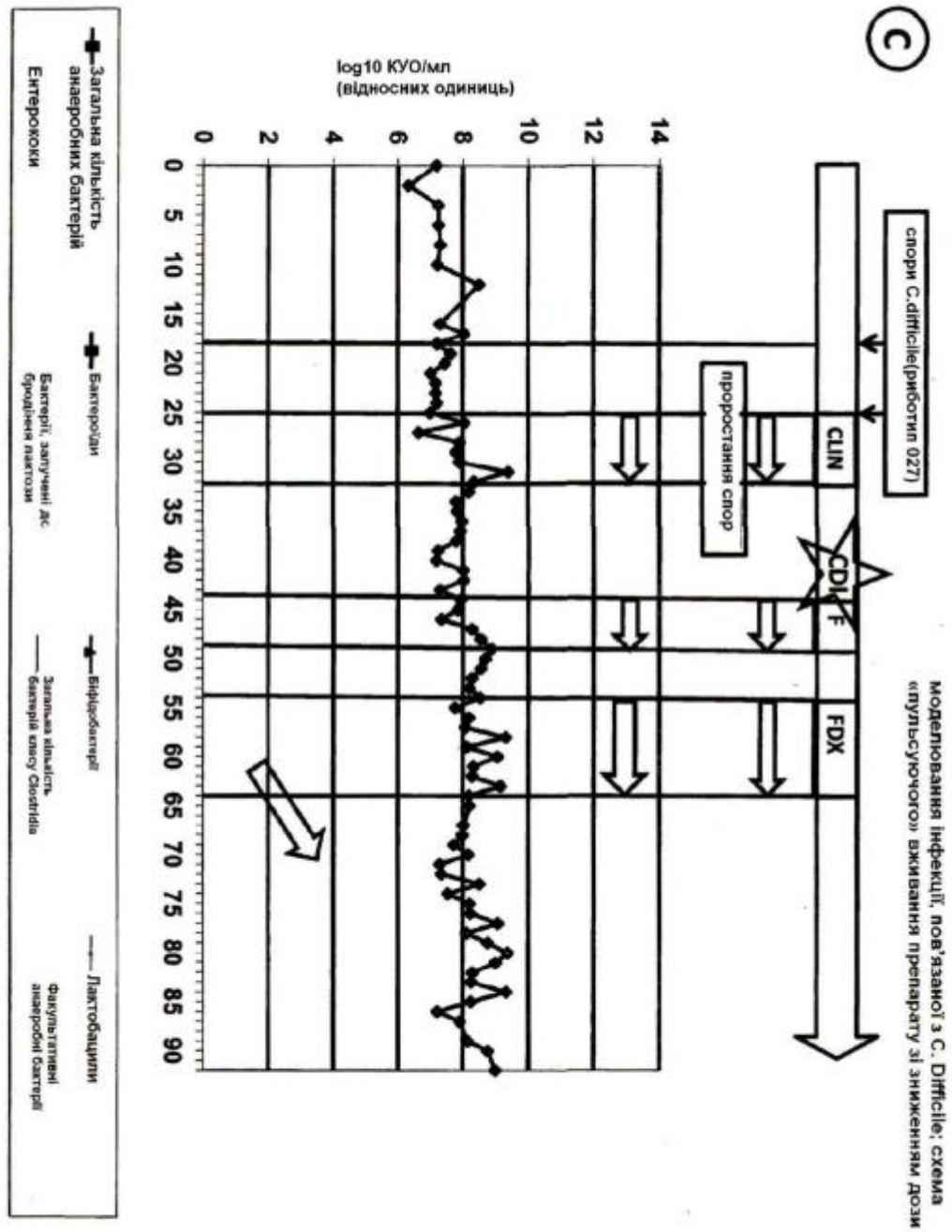


Fig. 91

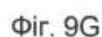
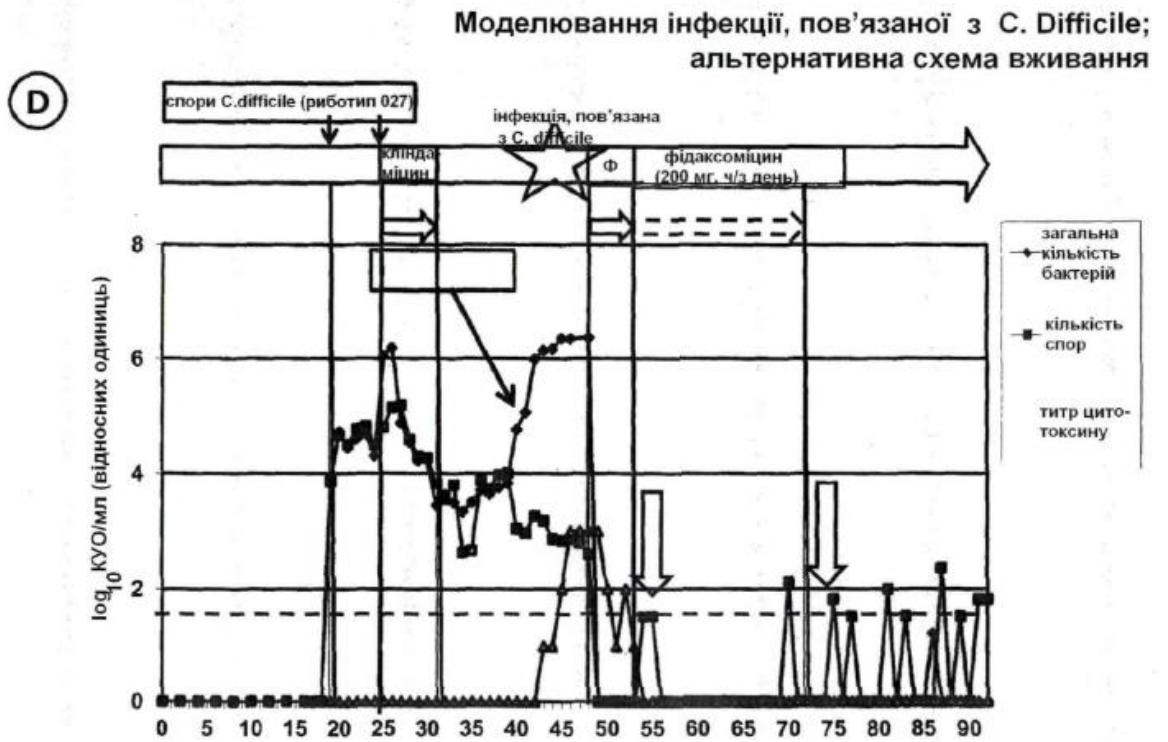


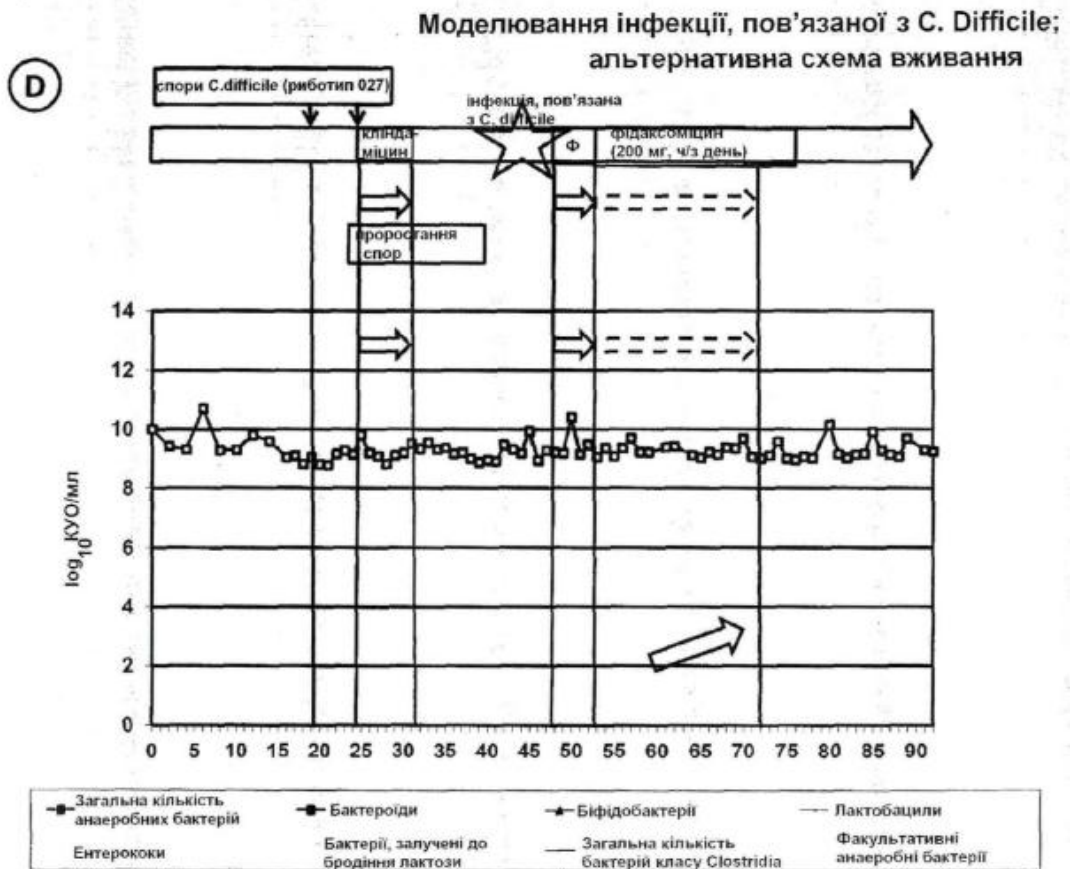


Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



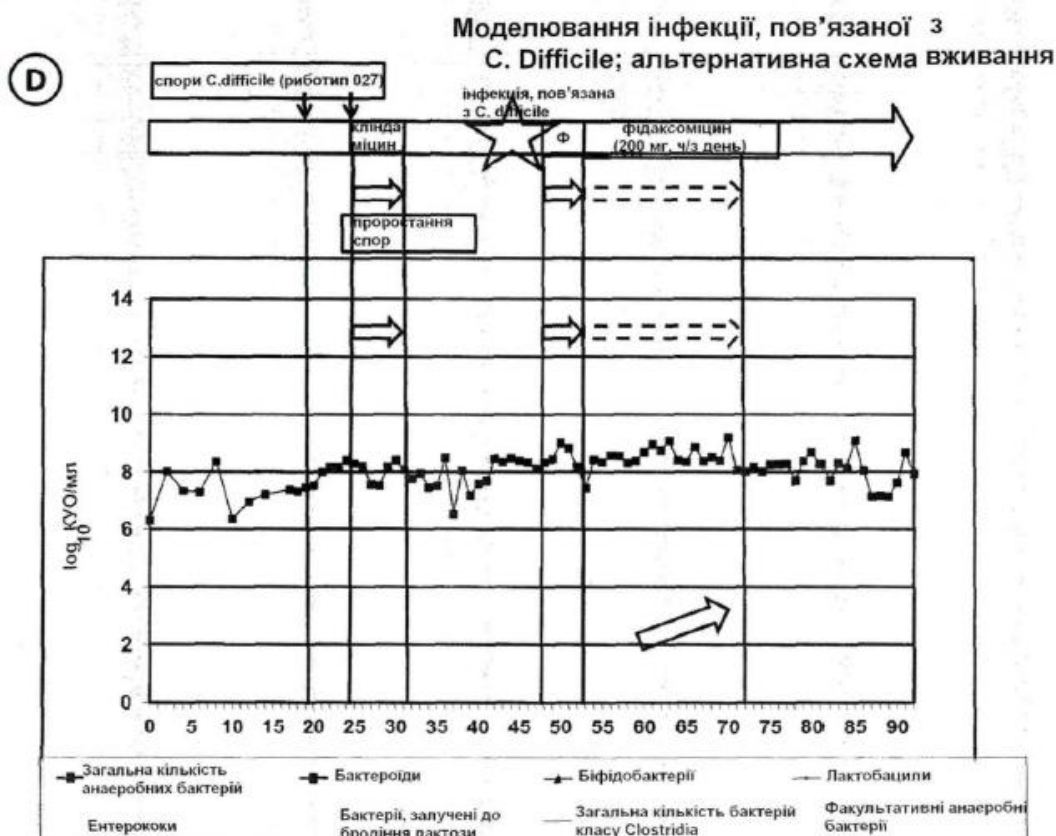
Фіг. 10А

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 10В

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 10C

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



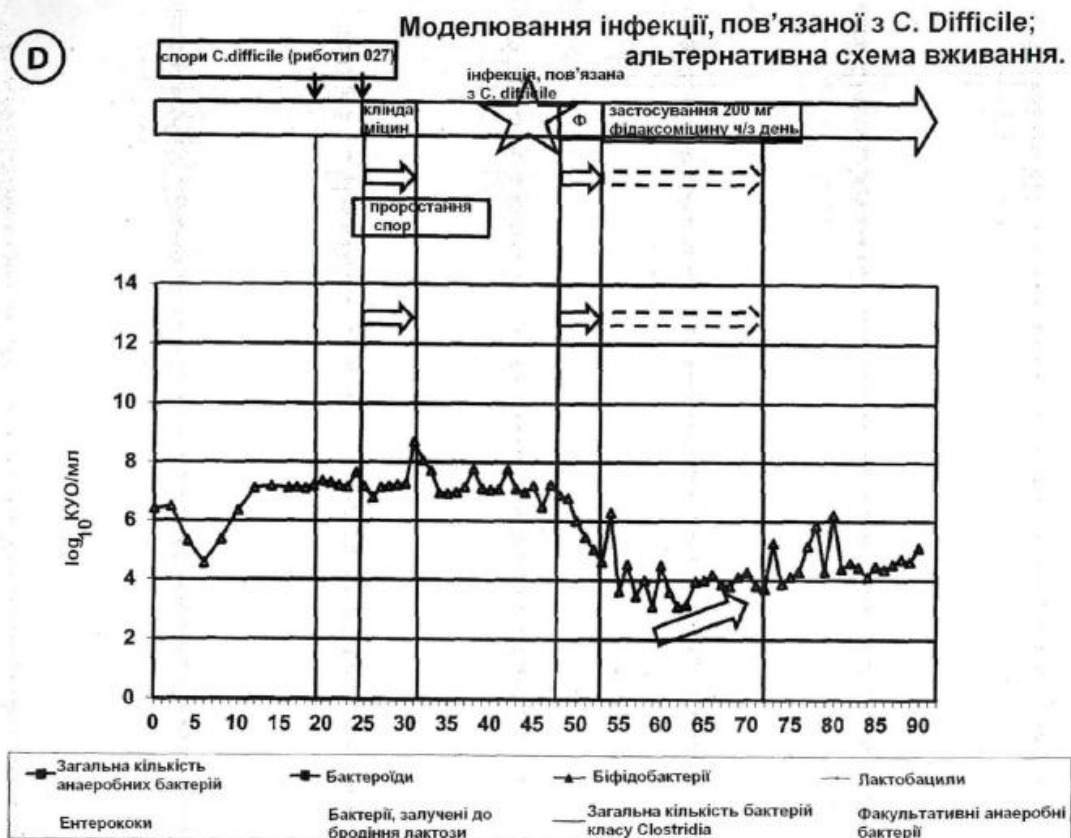
Фіг. 10D

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 10Е

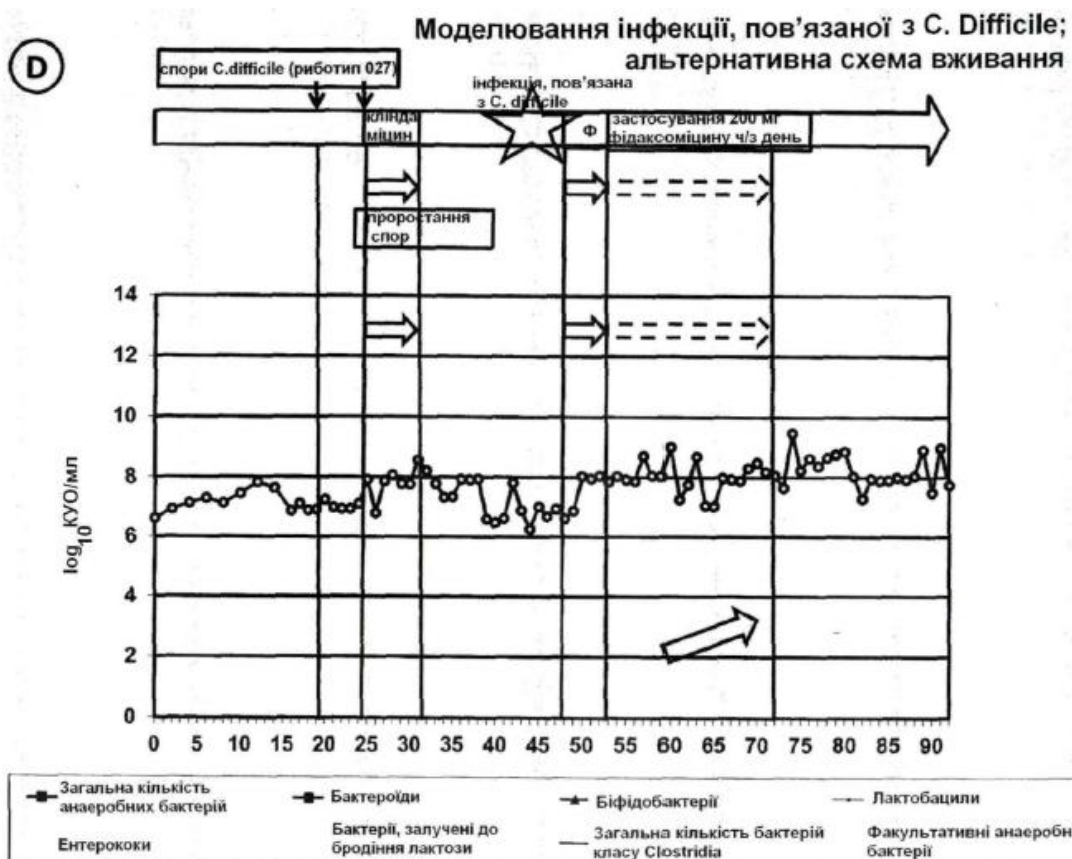
Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 10F

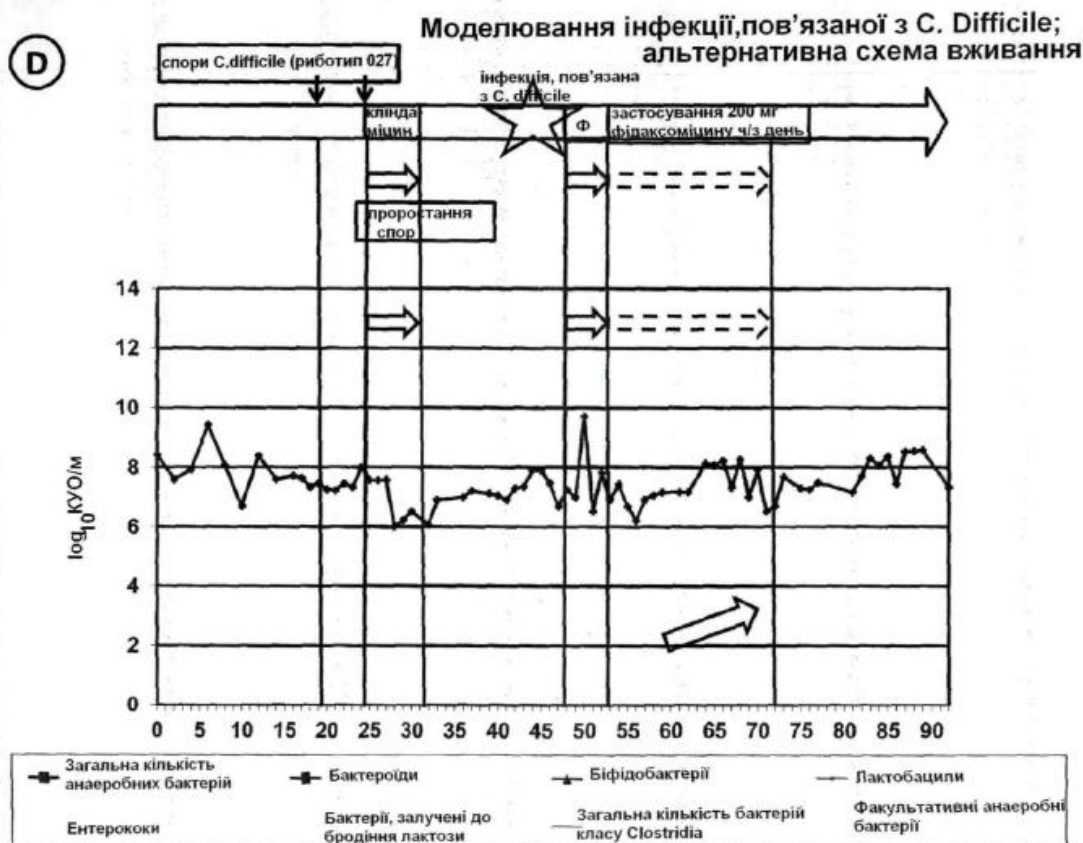


Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 10G

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 10H



Fig. 101

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину

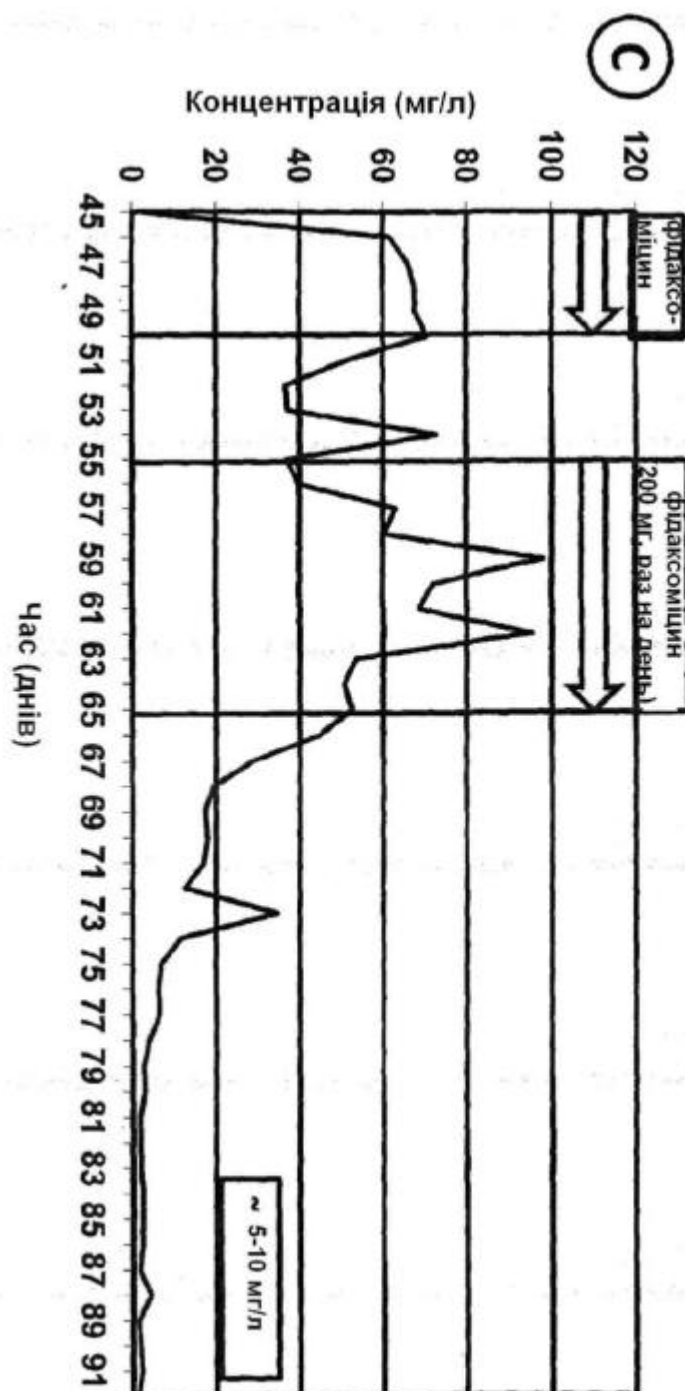
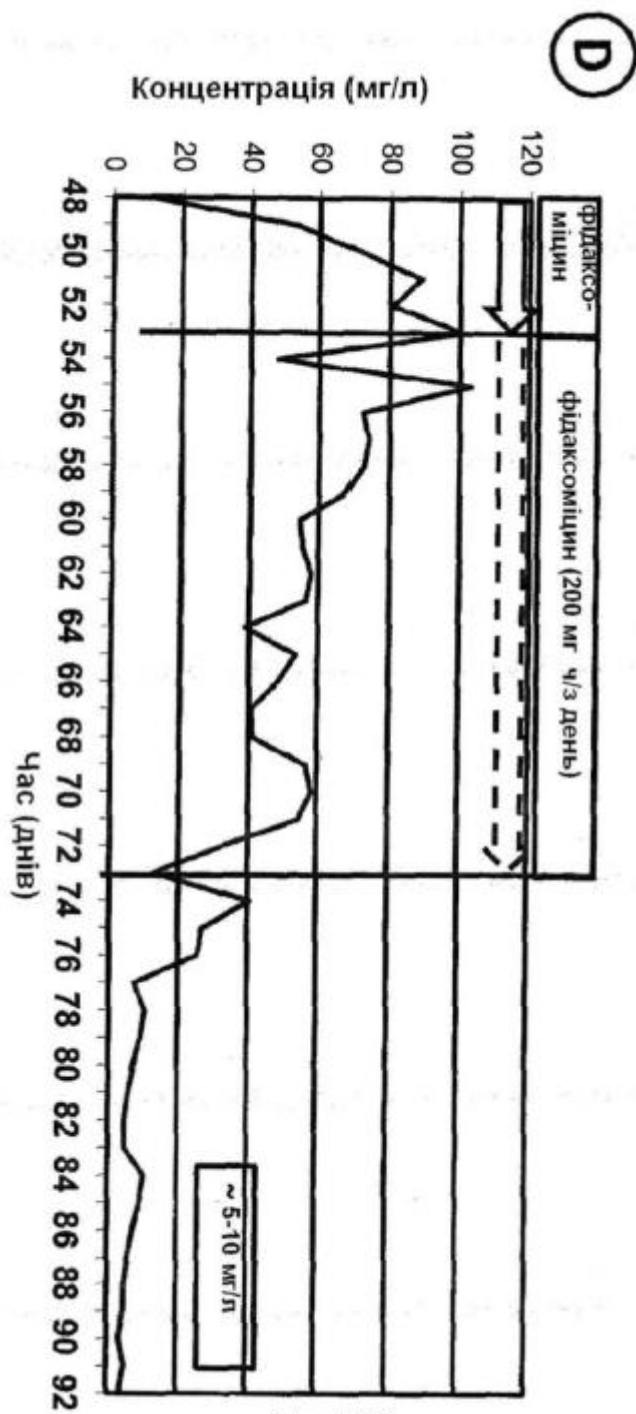
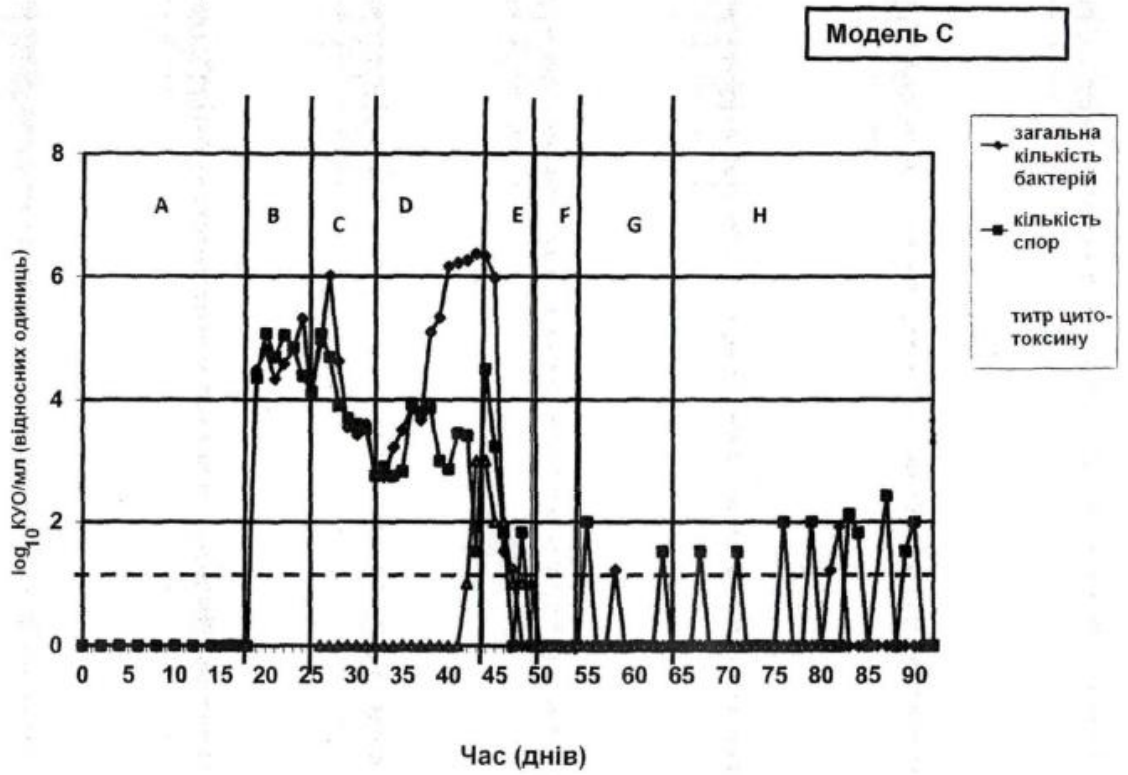


Fig. 11A



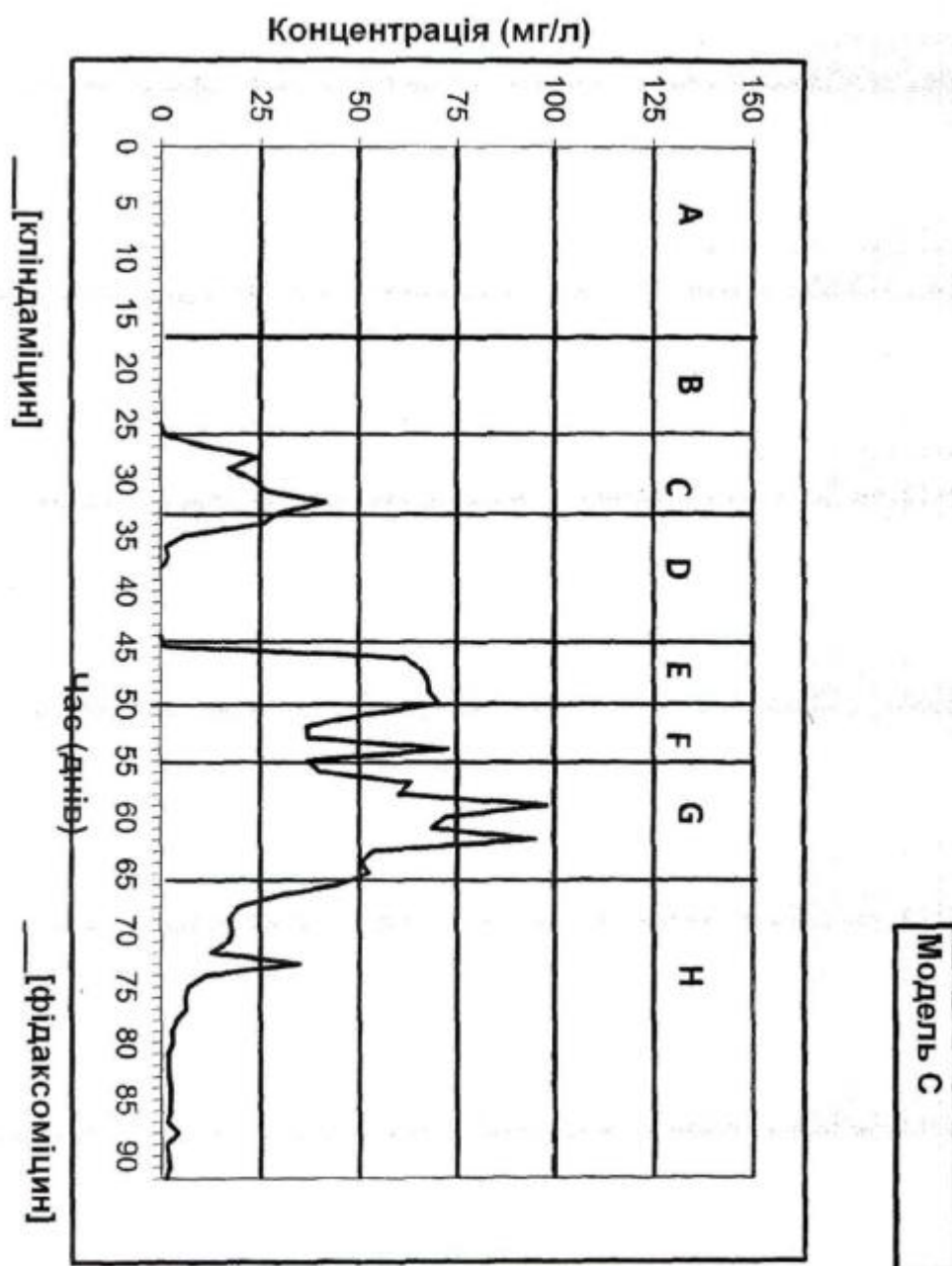
Фіг. 11В

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



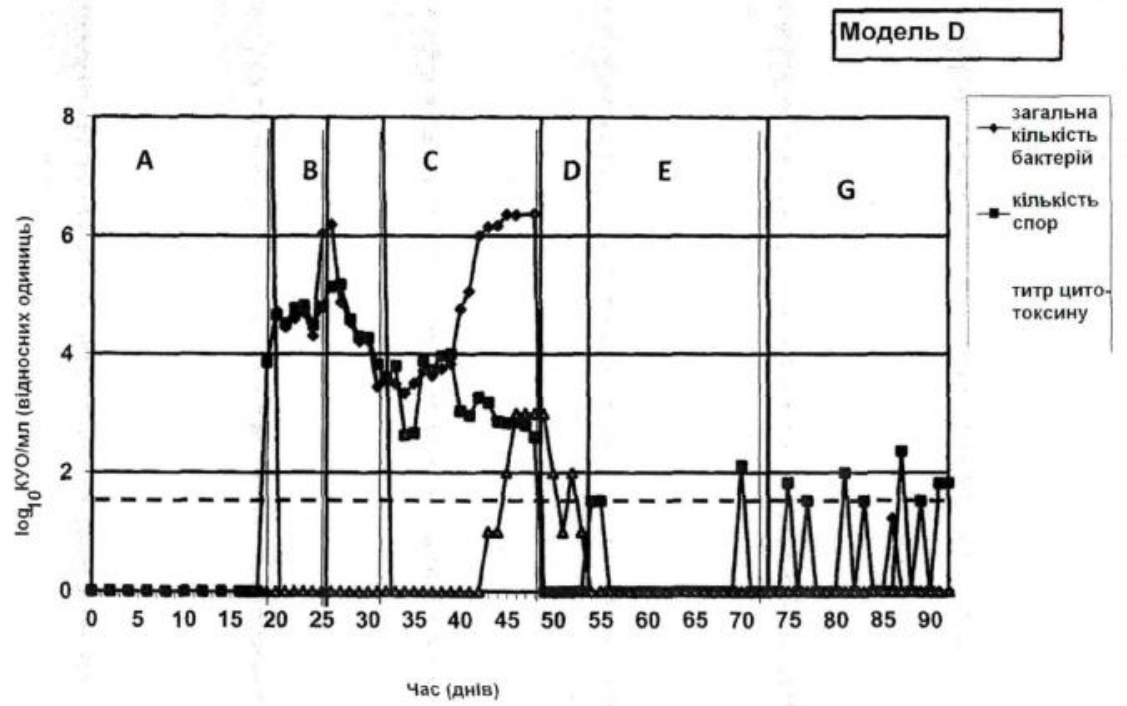
Фіг. 12А

Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 12В

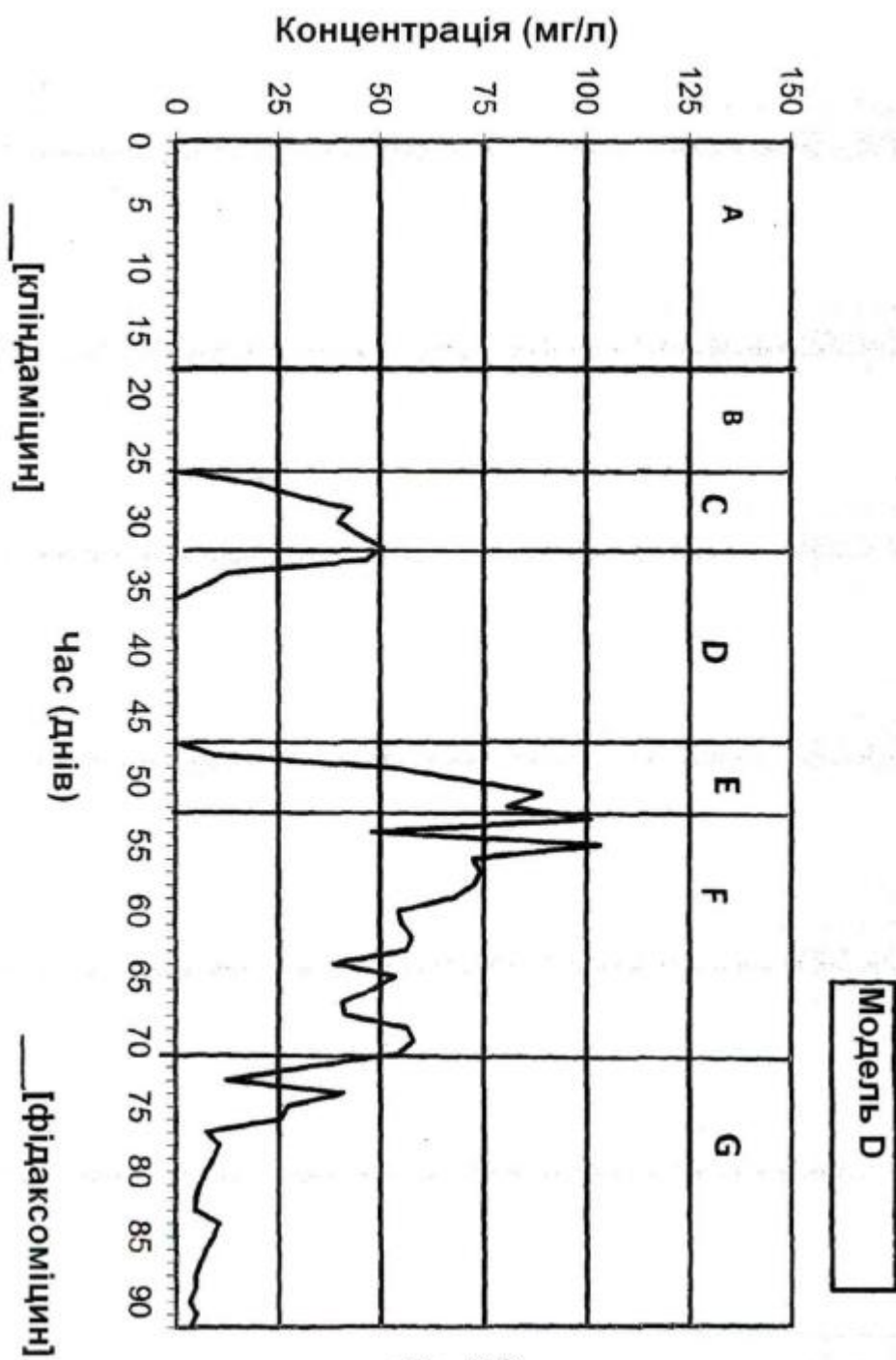
Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміну



Фіг. 12С



Схема лікування із застосуванням сполуки тіакуміцину



Фіг. 12D

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601