

ÖZET**TİAKUMİSİN BİLEŞİĞİ İÇİN TEDAVİ REJİMİ**

Bir hastada aşağıdaki gruptan seçilen bir dozaj rejimine göre *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) veya *Clostridium difficile*'yle ilişkili ishal/hastalığın (CDAD) 5 ağız-yoluyla tedavisinde kullanım için, bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatı ve tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatını içeren farmasötik bileşim sağlanmaktadır: i. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 5 gün ara ve sonrasında 10 gün daha günde bir kez 200 mg tiakumisin bileşiği uygulanması ve ii. 10 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 20 gün süreyle gün aşırı tek bir 200 mg tiakumisin bileşiğinin uygulanması.

İSTEMLER

1. Bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatu olup, bir hastada aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir dozaj rejimine göre *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal/hastalığın (CDAD) ağız yoluyla tedavisinde kullanıma mahsustur:
 - i. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 5 gün ara ve daha sonra 10 gün daha günde bir kez 200 mg tiakumisin bileşiği uygulanması ve
 - ii. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 20 gün süreyle gün aşırı tek bir 200 mg tiakumisin bileşiğinin uygulanması.
2. İstem 1'e göre kullanım için tiakumisin bileşiği olup, özelliği, tiakumisin bileşiğinin tiakumisin A, tiakumisin B ve bunların analogları, (dialkiltiakumisinler ve bromotiakumisinler), tiakumisin C, tiakumisin D, tiakumisin E, tiakumisin F ve lipiarmisinden oluşan gruptan seçilmesidir.
3. İstem 1-2'nin her birine göre kullanım için tiakumisin bileşiği olup, özelliği, tiakumisin bileşiğinin lipiarmisin veya tiakumisin B veya bunların bir stereo-izomeri olmasıdır.
4. İstem 1-3'ün her birine göre kullanım için tiakumisin bileşiği olup, özelliği, tiakumisin bileşiğinin tiakumisin B veya bunun bir polimorfu olmasıdır.
5. İstem 1-4'ün her birine göre kullanım için tiakumisin bileşiği olup, özelliği, tiakumisin bileşiğinin R-tiakumisin B (fidaksomisin) olmasıdır.
6. İstem 1-5'in her birine göre kullanım için tiakumisin bileşiği olup, özelliği, bir tablet, bir süspansiyon, bir sulu süspansiyon için bir kuru toz, bir sulu süspansiyon için bir kuru granül, bir ince tabaka kaplı tablet veya bir dağılabilen tablet kullanılmasıdır.
7. İstem 1-6'nın her birine göre kullanım için tiakumisin bileşiği olup, özelliği, bir ince tabaka kaplı tablet kullanılmasıdır.
8. Bir farmasötik bileşim olup, bir hastada aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir dozaj rejimine göre *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) veya

Clostridium difficile ile ilişkili ishal/hastalığın (CDAD) ağız yoluyla tedavisinde kullanım için, bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatını içerir:

- i. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 5 gün ara ve daha sonra 10 gün daha günde bir kez 200 mg tiakumisin bileşiği uygulanması ve
 - ii. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 20 gün süreyle gün aşırı tek bir 200 mg tiakumisin bileşiğinin uygulanması.
9. İstem 8'e göre kullanım için tiakumisin bileşiği içeren farmasötik bileşim olup, özelliği, tiakumisin bileşiğinin tiakumisin A, tiakumisin B ve bunların analogları, (dialkiltiakumisinler ve bromotiakumisinler), tiakumisin C, tiakumisin D, tiakumisin E, tiakumisin F ve lipiarmisinden oluşan gruptan seçilmesidir.
 10. İstem 8-9'un her birine göre kullanım için tiakumisin bileşiği içeren farmasötik bileşim olup, özelliği, tiakumisin bileşiğinin lipiarmisin veya tiakumisin B veya bunların bir stereo-izomeri olmasıdır.
 11. İstem 8-10'un her birine göre kullanım için tiakumisin bileşiği içeren farmasötik bileşim olup, özelliği, tiakumisin bileşiğinin tiakumisin B veya bunun bir polimorfu olmasıdır.
 12. İstem 8-11'in her birine göre kullanım için tiakumisin bileşiği içeren farmasötik bileşim olup, özelliği, tiakumisin bileşiğinin R-tiakumisin B (fidaksomisin) olmasıdır.
 13. İstem 8-12'nin her birine göre kullanım için tiakumisin bileşiği içeren farmasötik bileşim olup, özelliği, bileşimin bir tablet, bir süspansiyon, bir sulu süspansiyon için bir kuru toz, bir sulu süspansiyon için bir kuru granül, bir ince tabaka kaplı tablet veya bir dağılabilen tablet olmasıdır.
 14. İstem 8-13'ün her birine göre kullanım için tiakumisin bileşiği içeren farmasötik bileşim olup, özelliği, bileşimin bir ince tabaka kaplı tablet olmasıdır.

TARİFNAME

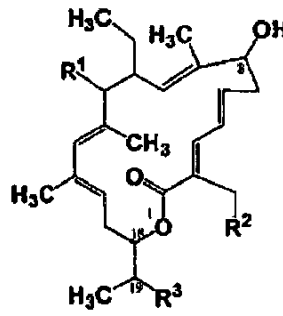
TİAKUMİSİN BİLEŞİĞİ İÇİN TEDAVİ REJİMİ

Mevcut buluş, bir hastada *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal/hastalığın (CDAD) ağız yoluyla tedavisinde
5 kullanım için, bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatu ile ilgilidir.

BULUŞ İLE İLGİLİ BİLİLEN HUSUSLAR

Tiakumisin bileşikleri *Actinoplanes* familyasına (özellikle *Dactylosporangium aurantiacum* sınıfı, hamdenensis alt-türleri) ait çeşitli mikroorganizmaların uygun bir
10 sıcaklıkta uygun bir besin ortamı içinde kültürlenmesi ve çeşitli mikroorganizmalara karşı antibiyotik aktivitesine sahip olan bileşiklerin izole edilmesiyle elde edilebilen bir antibiyotik aktivitesine sahip olan doğal olarak oluşan bileşiklerdir (tiakumisin A-F; ABD Patenti 4,918,174). Özellikle tiakumisin B ve C'nin günümüzde kullanılan terapötik antibiyotiklere dirençli suşlar dahil çeşitli Gram-pozitif bakterilere karşı in
15 vitro antibiyotik aktivitesine sahip olduğu ortaya çıkmıştır. ABD patenti 5,583,115'te, yukarıda bahsedilen tiakumisin A-F bileşiklerinin türevleri olan, çeşitli bakteriyel patojenlere karşı ve özellikle *Clostridium* türlerine karşı in vitro aktiviteye sahip oldukları bulunan dialkiltiakumisin bileşikleri açıklanmaktadır. ABD patenti 5,767,096'da, yine tiakumisin A-F bileşiklerinin türevleri olan, bazı bakteriyel
20 patojenlere karşı ve özellikle *Clostridium* türlerine karşı in vitro aktiviteye sahip oldukları bulunan bromotiakumisin bileşikleri açıklanmaktadır.

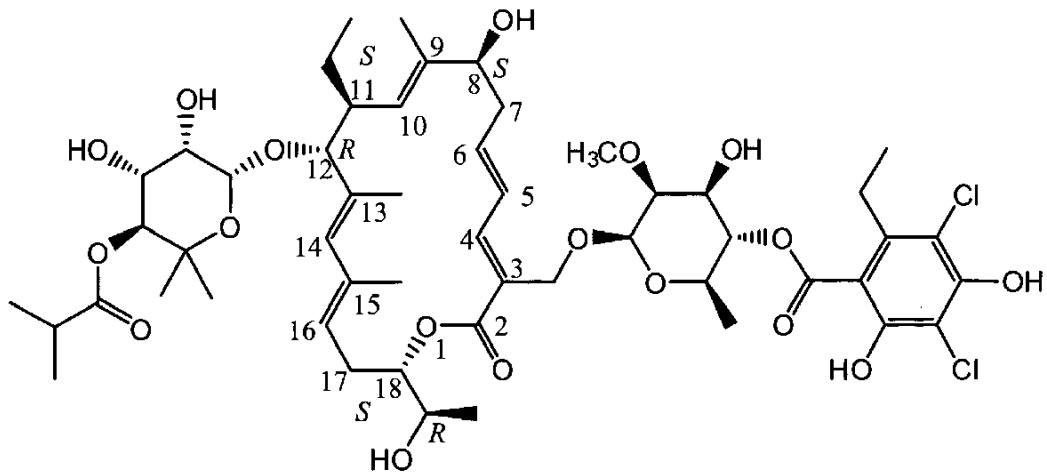
Kimyasal bakış açısına göre, aşağıdaki gibi glikosidik olarak bir veya iki isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş şeker molekülüne bağlı olan bir 18-elemanlı makrosiklik halka tiakumisinlerde ortaktır (ABD patenti 4,918,174 ve WO 2004/014295):



Formül I

WO 2004/014295'te, *Dactylosporangium aurantiacum hamdenensis* su altındaki aerobik fermantasyonuyla elde edilen büyük ölçüde saf R-tiakumisinler
 5 açıklanmaktadır. WO 2006/085838'de, C19'da bir R-hidroksi-grubu içeren, *Clostridium* türlerine karşı test edildiğinde optik olarak saf tiakumisin B S-izomeri ve diğer tiakumisin ile ilişkili bileşiklerden sürpriz bir şekilde daha düşük MIC değerleri sergileyen R-tiakumisinler ve özellikle R-tiakumisin B içeren farmasötik bileşimler açıklanmaktadır.

- 10 Yayın numaraları sırasıyla 102030791 ve 102219815 olan Çin patent başvuruları ve S. Niu vd. (2011), ChemBioChem 12: sayfa 1740-1748'de dahili ramnoz parçasında 2'-O-metil grubu içermeyen 11 yeni tiakumisin analogu açıklanmaktadır. Bu analogların ikisinin geliştirilmiş antibakteriyel özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. R-tiakumisin B ayrıca fidaksomisin (3-[[[6-deoksi-4-O-(3,5-dikloro-2-etil-4,6-dihidroksibenzoil)-2-O-metil-β-D-mannopiranosil]oksi] metil]-12(R)-[[6-deoksi-5-C-metil-4-O-(2-metil-1-oksopropil)-β-D-likso-heksopiranosil]oksi]-11(S)-etil-8(S)-hidroksi-18(S)-(1(R)-
 15 hidroksietil)-9,13,15-trimetiloksasiklooktadeka-3,5,9,13,15-pentaen-2-on veya oksasiklooktadeka-3,5,9,13,15-pentaen-2-on, 3-[[[6-deoksi-4-O-(3,5-dikloro-2-etil-4,6-dihidroksibenzoil)-2-O-metil-β-D-mannopiranosil]oksi]metil]-12-[[6-deoksi-5-C-metil-4-O-(2-metil-1-oksopropil)-β-D-likso-heksopiranosil]oksi]-11-etil-8-hidroksi-18-[(1R)-1-hidroksietil]-9,13,15-trimetil-, (3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)) adıyla da bilinmektedir. *Clostridium difficile* ve çoğu stafilokok ve enterokok suşuna karşı aktivite ve gram-negatif organizmalara ve mantarlara karşı göz ardı edilebilir aktiviteyle, dar bir antimikrobiyal spektruma sahip olan bir bileşiktir.
 20 *Dactylosporangium aurantiacum*'un fermantasyonuyla elde edilir ve aşağıdaki formül II'ye karşılık gelir:



II

Bir in vitro BCS çalışmasına göre, fidaksomisin bir BCS (Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi) Sınıf IV bileşiktir (düşük çözünürlük, düşük geçirgenlik). Ağız yoluyla uygulandığında, fidaksomisin bağırsak sisteminden çok az absorbe edilir ve dolayısıyla düşük oranda sistemik yan etkilerle ilişkilidir.

Avrupa'da (Dificelir markasıyla) ve ABD'de (Dificin markasıyla) 200 mg fidaksomisin içeren tabletler piyasadan temin edilebilmektedir.

Önceden yayınlanmamış olan uluslararası patent başvurusu PCT/EP2014/000091'de, stabilize edilmiş süspansiyon formülasyonları hazırlamak için bir köpük önleyici olarak kullanılan ksantan gomu, karagenan, sodyum alginat, guar gomu, suda çözünebilen selüloz (mikrokristalin selüloz ve sodyum karboksimetilselüloz) ve bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen bir yardımcı maddeyle karışım halinde, bir tiakumisin bileşiği içeren bileşimler açıklanmaktadır.

Fidaksomisin *C. difficile* ile ilişkili ishal veya hastalık (CDAD) olarak da bilinen *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) tedavisi ve nüksetmesinin önlenmesi için uygundur. CDI dünya çapında sağlık tesisleri üzerinde önemli bir yüküdür (Wiegand P.N., Nathwani D., Wilcox M.H. vd., J. Hosp Infect of 10 April 2012; Ghantoji S.S., Sail, K. Lairson D.R. (2010), J. Hosp. Infect. 74: 309-318). Bu enfeksiyonlara normal olarak antimikrobiyallerin kullanımının ardından bağırsak florasının bileşimi ve fonksiyonundaki değişimler neden olur ve antibiyotikle ilişkili ishal (AAD) olarak adlandırılır.

Bir *Clostridium difficile* enfeksiyonu sindirim sistemini etkileyebilen bir bakteriyel

enfeksiyon tipidir. En çok antibiyotik tedavisi gören kişileri etkiler. Bir *C. difficile* enfeksiyonunun semptomları orta ila ciddi arasında değişebilir ve ishal, 38°C'den yüksek sıcaklık (ateş) ve ağrılı karın krampları içerebilir. Bir *C. difficile* enfeksiyonu ayrıca gaz birikmesinden dolayı ciddi bağırsak şişmesi (toksik megakolon) gibi hayati tehlike arz eden komplikasyonlara yol açabilir. *C. difficile* ile ilişkili hastalık (CDAD) olarak da bilinen *Clostridium difficile* enfeksiyonları (CDI), psödomembranlar olan veya olmayan ciddi kolit vakaları dahil, bu organizma tarafından üretilen toksinlerin neden olduğu çok çeşitli ishal hastalıklarını belirtmektedir. AAD görülme oranı önemli ölçüde değişir ve hastane salgınları, antimikrobiyal reçete düzenleri ve kişisel duyarlılık dahil, çeşitli faktörlerden etkilenir. Antibiyotiklerle tedavi edilen hastaneye yatan hastaların %10 ila %15'inde AAD ortaya çıkacağı hesaplanmaktadır. En önemlisi, bunun iki katı semptom göstermeyen taşıyıcı olacaktır. Risk faktörlerine zayıf bağışıklık durumu, ilerlemiş yaş, karın ameliyatı, komorbidite, antibiyotik tipleri ve uzun süre kullanımı, düşük mide asidi ve uzun süre hastanede yatma dahildir. Örneğin, *C. difficile* enfeksiyon oranlarının 2 hafta hastanede kalmadan sonra %10 civarında olduğu, ancak 4 hafta veya daha uzun süreden sonra %50'ye ulaşabildiği rapor edilmektedir (McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. Dig Dis 1998; 16:292-307). Tüm antibiyotik grupları AAD'ye neden olabilir, ancak geniş spektrumlu olanlar - özellikle sefalosporinler, florokinolonlar, genişletilmiş kapsamlı penisilinler ve klindamisin - en yaygın sorumlulardır (Wistrom J, Norrby SR, Myhre E, vd. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. J Antimicrob Chemother 2001; 47:43-50).

Tedavi seçenekleri sınırlıdır ve hastaların bağırsak mikroflorası iyileşmesi üzerinde etkiler ve yüksek nüksetme oranlarıyla ilişkilidir.

Dolayısıyla, geliştirilmiş tedavi seçeneklerine ve dozaj rejimlerine ihtiyaç devam etmektedir. Dar antimikrobiyal spektrumuyla birlikte, fidaksomisin ayrıca *C. difficile*'ye karşı uzun süreli bir antibiyotik sonrası etkiye sahiptir. Hasta için bariz faydasının yanı sıra, nüksetmesinin önlenmesi ek *C. difficile* enfeksiyonu vakalarının tedavi maliyetini ortadan kaldırır ve kişiler arası bulaşma oranını düşürür. Yetişkinler ve yaşlılar (65 yaş ve üzeri) için halihazırda önerilen tedavi rejimi 10 gün süreyle günde iki kez (q12h) uygulanan 200 mg'dir.

Bu, CDI için etkili bir tedavidir ve vankomisine kıyasla daha düşük nüksetme oranlarıyla ilişkilidir. Ancak, bu tedavi/doz uygulama rejimi mikroflora iyileşmesi için optimize edilmemiştir ve vankomisin ve metronidazol için mevcut uygulamaya göre seçilmiştir. Hem vankomisin ve hem de metronidazol mikroflorayı bozar ve dolayısıyla tedavi sona erdirilene kadar iyileşme başlayamaz.

İki Faz III, randomize, çift-körlü, klinik denemede, fidaksomisin ilk klinik CDI iyileşmesi için vankomisine eşdeğer, ancak nüksetmenin azaltılması ve uzun süreli klinik cevap bakımından üstün olmuştur (Crook vd. (2012), Clin. Infect. Dis. 55 (Ek 2): S93-103).

- 10 Faz III klinik denemelerde, fidaksomisin veya vankomisin tedavisinin başarısız olma riski 10 günün altındaki her tedavi günü için ikiye katlanmıştır (T. Louie vd. 22. Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Bulaşıcı Hastalıklar Kongresinde Asılan Poster, 31 Mart - 3 Nisan 2012, Londra). Fidaksomisin bağırsak mikroflorası üzerindeki nispeten düşük etkisi uzun süreli tedavi periyotları sırasında bakterilerin daha iyi iyileşmesine olanak sağlayabilir, böylece CDI nüksetmesi riskini azaltabilir (T.J. Louie vd. (2012), Clin. Infect. Dis. 55(S2) S132-142; Tannock, Microbiology (2010), 156, 3354-3359 (Faz II denemeler)).

Dolayısıyla *C. difficile* enfeksiyonlarının yönetimi %50'nin üzerinde nüksetme yaşayan ikinci vakalarla (RDCI) yüksek nüksetme oranlarıyla karmaşık hale gelmektedir.

- 20 Kılavuzlar birden fazla nüksetmenin giderek azalan vankomisinle yönetilmesini önermektedir. Bun yaklaşımın başarısız olduğu hastalar için herhangi bir açık öneri mevcut değildir. Bir yeni seri vaka raporunda (Soriano vd., Exp Rev Antiinf Ther 2013;11:767-776), giderek azalan vankomisin tedavisine cevap vermeyen birden fazla RCDI'sı olan hastalara 10 gün süreyle BID 200 mg fidaksomisin (FID-TX) veya CDI 25 tedavisinin bir tekrarı ve ardından bir destek olarak 10-günlük bir fidaksomisin rejimi (FID-CH) veya 7 gün süreyle günde 200 mg'lık giderek azalan tedavi ve ardından 7-26 gün süreyle 200 mg QOD (FID-TP) uygulanmıştır. Hasta kayıtlarından demografik bilgi, CDI geçmişi, tedavi sonuçları ve semptomsuz geçen süre (SFI) toplanmıştır. Terapinin sonunda semptomlar çözümlendiği ve herhangi bir ek antibiyotiğe ihtiyaç 30 kalmadığı takdirde, tedavi başarılı kabul edilmiştir. RCDI, bir önceki nöbetin başarılı tedavisinin ardından CDI semptomlarının başlaması şeklinde tanımlanmıştır. 14 hastaya

RCDI için 18 fidaksomisin süreci uygulanmıştır (ortalama yaş 60, ortalama 4.6 önceden CDI nöbeti, ortalama 2.3 önceden giderek azalan vankomisin süreci). 18 sürecin hepsi başarılı tedaviyle sonuçlanmıştır (3 FID-TX, 8 FID-CH ve 7 FID-TP süreci). 3 FID-TX sürecinde, 2 RCDI nöbeti olmuştur (%66). Antimikrobiyale maruz kalmadan kaynaklanan RCDI çıkarıldığında, 8 FID-CH sürecinden sonra 2 RCDI (%25) gözlemlenmiş ve 7 FID-TP sürecinin ardından hiç gözlemlenmemiştir. Giderek azalan vankomisinin ardından ortalama SFI 37 gün olmuştur. FID-TX, FID-CH ve FID-TP'nin ardından ortalama SFI sırasıyla 73, 240 ve 150 gün olmuştur. Birden fazla giderek azalan vankomisinin başarısız olduğu RCDI'lı hastalarda fidaksomisin terapisinin ardından semptomlar çözümlenmiştir. 3 rejimin tümü giderek azalan vankomisine kıyasla daha uzun bir SFI sağlamıştır. Hiçbir hasta FID-TP'nin ardından RCDI yaşamamıştır. FID-CH en uzun SFI'ya sahip olmuştur, ancak FID-TP ile izleme süresi bu rejim daha yeni benimsendiğinden daha kısa olmuştur. Bu sonuçlar RCDI tedavisi için fidaksomisin kullanılmasının faydalı olduğunu göstermektedir. (M.M. Soriano vd. Abstract 42591; sunum No. 1410; IDWeek, 5 Ekim 2013).

Bir yetişkin hastada aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen dozaj rejimiyle *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal veya hastalığın (CDAD) tedavisi için fidaksomisin kullanımı:

- a. 20 gün süreyle BID 200 mg fidaksomisin (Latince: bis in die; günde iki kez anlamına gelir) (referans örneği Model A)
- b. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 5 gün ara ve daha sonra 5 gün daha BID 200 mg fidaksomisin (ikili parti) (referans örneği Model B)

Eylül 2013'te ICAAC kongresi sırasında C.H. Chilton tarafından belirtilmiştir (referans örneği; C.H. Chilton vd. (2013), J. Antimicrobial Chemotherapy Advance Access Eylül 2013 ve C.H. Chilton vd., abstract 23rd European Congress of Clinical microbiology & Infectious Disease, 27-30 Nisan 2013, Berlin).

Ancak, tiakumisin bileşikleri için ve özellikle fidaksomisin için etkinlik, bağırsak mikroflorası iyileşmesi veya bağırsak mikroflorası üzerinde daha az etki, nüksetmede azalma ve hastalar için düşük kimyasal yükü düşük maliyetle birleştiren bir modifiye edilmiş doz uygulama rejimine hala ihtiyaç vardır.

BULUŞUN ÖZETİ

Detaylı araştırmalar gerçekleştirildikten sonra, mevcut buluş sahipleri, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir dozaj rejimine göre, bir hastada *Clostridium difficile* enfeksiyonları (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal veya hastalığın ağız yoluyla tedavisinde kullanım için, bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatından bir veya daha fazlasının yanı sıra bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatından bir veya daha fazlasını içeren bir farmasötik bileşim sağlayabilmiştir:

- i. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 5 gün ara ve daha sonra 10 gün daha günde bir kez 200 mg tiakumisin bileşiği ve
- ii. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 20 gün süreyle gün aşırı tek bir 200 mg tiakumisin bileşiği.

Buluş sahipleri ayrıca, *Clostridium difficile* enfeksiyonları (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal veya hastalığı (CDAD) olan ve bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatıyla ağız yoluyla tedavi gören bir hastada log10cfu/ml cinsinden bağırsak Bifidobakteri popülasyonunu, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir dozaj rejimine göre hastaya tiakumisin bileşiğinin ağız yoluyla uygulanmasında tedaviye başladıktan sonraki 15-45 gün boyunca tiakumisin bileşiğinin uygulanmasından önceki log10cfu/ml cinsinden bağırsak Bifidobakteri popülasyonunun %50 ila %90'ına kadar iyileştirmek için bir usul sağlamaktadır:

- i. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 5 gün ara ve daha sonra 10 gün daha günde bir kez 200 mg tiakumisin bileşiği uygulanması ve
- ii. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 20 gün süreyle gün aşırı tek bir 200 mg tiakumisin bileşiğinin uygulanması.

ŞEKİLLERE YÖNELİK KISA AÇIKLAMA

Şekil 1/12, Macfarlane vd. tarafından açıklandığı gibi (Microbial Ecology (1998), 35: 180-187), örnek 1'de kullanılan üç aşamalı bileşik kesintisiz kültür sistemini temsil

etmektedir.

Şekil 2/12, referans örneği (A ve B) ve örnek 1 (C ve D; tedavi rejimi i ve ii) için tedavi rejimlerinin bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 3/12, referans örneği (A ve B) için deney tasarımını göstermektedir.

- 5 Şekil 4A/12, referans örneği A için gün cinsinden zamana karşı toplam sayım (elmaslar/dikdörtgenler), spor sayımı (kareler) ve sitotoksin titresinin (üçgenler) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 4B/12, referans örneği A için gün cinsinden zamana karşı anaerobların toplam seviyesinin bir grafiksel temsilini göstermektedir.

- 10 Şekil 4C/12, referans örneği A için gün cinsinden zamana karşı Bakteroidlerin seviyesinin bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 4D/12, referans örneği A için gün cinsinden zamana karşı Bifidobakterilerin seviyesinin bir grafiksel temsilini göstermektedir.

- 15 Şekil 4E/12, referans örneği A için gün cinsinden zamana karşı Laktobasil seviyesinin bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 4F/12, referans örneği A için gün cinsinden zamana karşı Enterokok seviyesinin (üçgenler) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 4G/12, referans örneği A için gün cinsinden zamana karşı Laktoz fermente edicilerinin seviyesinin (daireler) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

- 20 Şekil 4H/12, referans örneği A için gün cinsinden zamana karşı toplam klostridya seviyesinin (çarpılar) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 4I/12, referans örneği A için gün cinsinden zamana karşı fakültatif anaerobların seviyesinin (elmaslar/dikdörtgenler) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

- 25 Şekil 5A/12, referans örneği B için gün cinsinden zamana karşı toplam sayım (elmaslar/dikdörtgenler), spor sayımı (kareler) ve sitotoksin titresinin (üçgenler) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 5B/12, referans örneği B için gün cinsinden zamana karşı anaerobların toplam seviyesinin bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 5C/12, referans örneği B için gün cinsinden zamana karşı Bakteroidlerin seviyesinin bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 5D/12, referans örneği B için gün cinsinden zamana karşı Bifidobakterilerin seviyesinin bir grafiksel temsilini göstermektedir.

- 5 Şekil 5E/12, referans örneği B için gün cinsinden zamana karşı Laktobasil seviyesinin bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 5F/12, referans örneği B için gün cinsinden zamana karşı Enterokok seviyesinin (üçgenler) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

- 10 Şekil 5G/12, referans örneği B için gün cinsinden zamana karşı Laktoz fermente edicilerinin seviyesinin (daireler) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 5H/12, referans örneği B için gün cinsinden zamana karşı toplam klostridya seviyesinin (çarpılar) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 5I/12, referans örneği B için gün cinsinden zamana karşı fakültatif anaerobların seviyesinin (elmaslar/dikdörtgenler) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

- 15 Şekil 6/12, güne karşı İn Vitro Bağırsak Modelinde (IVGM) elde edilen antimikrobiyal konsantrasyonlarının bir grafiksel temsilini göstermektedir (7 gün süreyle BID 200 mg fidaksomisinden sonra).

Şekil 7A/12, güne karşı IVGM'de elde edilen antimikrobiyal konsantrasyonlarının bir grafiksel temsilini göstermektedir (20 gün süreyle BID 200 mg fidaksomisinden sonra).

- 20 Şekil 7B/12, güne karşı IVGM'de elde edilen antimikrobiyal konsantrasyonlarının bir grafiksel temsilini göstermektedir (200 mg fidaksomisin 2x5 partisinden sonra).

Şekil 8A/12, örnek 1 (C ve D; tedavi rejimi i ve ii) için deney tasarımını göstermektedir.

Şekil 8B/12, örnek 1 (C ve D; tedavi rejimi i ve ii) için deney tasarımının bir alternatif temsilini göstermektedir.

- 25 Şekil 9A/12, örnek C için gün cinsinden zamana karşı toplam sayım (elmaslar/dikdörtgenler), spor sayımı (kareler) ve sitotoksin titresinin (üçgenler) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 9B/12, örnek C için gün cinsinden zamana karşı anaerobların toplam seviyesinin

bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 9C/12, örnek C için gün cinsinden zamana karşı Bakteroidlerin seviyesinin bir grafiksel temsilini göstermektedir.

5 Şekil 9D/12, örnek C için gün cinsinden zamana karşı Bifidobakterilerin seviyesinin bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 9E/12, örnek C için gün cinsinden zamana karşı Laktobasil seviyesinin bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 9F/12, örnek C için gün cinsinden zamana karşı Enterokok seviyesinin (üçgenler) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

10 Şekil 9G/12, örnek C için gün cinsinden zamana karşı Laktoz fermente edicilerinin seviyesinin (daireler) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 9H/12, örnek C için gün cinsinden zamana karşı toplam klostridya seviyesinin (çarpılar) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

15 Şekil 9I/12, örnek C için gün cinsinden zamana karşı fakültatif anaerobların seviyesinin (elmaslar/dikdörtgenler) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 10A/12, örnek D için gün cinsinden zamana karşı toplam sayım (elmaslar/dikdörtgenler), spor sayımı (kareler) ve sitotoksin titresinin (üçgenler) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

20 Şekil 10B/12, örnek D için gün cinsinden zamana karşı anaerobların toplam seviyesinin bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 10C/12, örnek D için gün cinsinden zamana karşı Bakteroidlerin seviyesinin bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 10D/12, örnek D için gün cinsinden zamana karşı Bifidobakterilerin seviyesinin bir grafiksel temsilini göstermektedir.

25 Şekil 10E/12, örnek D için gün cinsinden zamana karşı Laktobasil seviyesinin bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 10F/12, örnek D için gün cinsinden zamana karşı Enterokok seviyesinin (üçgenler) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 10G/12, örnek D için gün cinsinden zamana karşı Laktoz fermente edicilerinin seviyesinin (daireler) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 10H/12, örnek D için gün cinsinden zamana karşı toplam klostridya seviyesinin (çarpılar) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

- 5 Şekil 10I/12, örnek D için gün cinsinden zamana karşı fakültatif anaerobların seviyesinin (elmaslar/dikdörtgenler) bir grafiksel temsilini göstermektedir.

Şekil 11A/12, örnek C için güne karşı IVGM'de elde edilen antimikrobiyal konsantrasyonlarının bir grafiksel temsilini göstermektedir.

- 10 Şekil 11B/12, örnek D için güne karşı IVGM'de elde edilen antimikrobiyal konsantrasyonlarının bir grafiksel temsilini göstermektedir.

- Şekil 12A/12, Model C kap 3'teki (doz uygulama rejimi i) ortalama *C. difficile* PCR ribotip 027 toplam canlı sayımlarını (elmaslar/dikdörtgenler) ve spor sayımlarını ($\log_{10}$ cfu/mL) (kareler) ve sitotoksin titrelerini (nispi birimler, RU) (üçgenler) göstermektedir. Yatay noktalı çizgi tespit limitini belirtmektedir. A-H harfleri Şekil 8B/12'de gösterilen tedavideki farklı aşamaları belirtmektedir.
- 15

Şekil 12B/12, Model C kap 3'teki (doz uygulama rejimi i) antimikrobiyal konsantrasyonunu (mg/L) göstermektedir.

- Şekil 12C/12, Model D kap 3'teki (doz uygulama rejimi ii) ortalama *C. difficile* PCR ribotip 027 toplam canlı sayımlarını (elmaslar/dikdörtgenler) ve spor sayımlarını ($\log_{10}$ cfu/mL) (kareler) ve sitotoksin titrelerini (nispi birimler, RU) (üçgenler) göstermektedir. Yatay noktalı çizgi tespit limitini belirtmektedir. A-G harfleri Şekil 8B/12'de gösterilen tedavideki farklı aşamaları belirtmektedir.
- 20

Şekil 12D/12, Model D kap 3'teki (doz uygulama rejimi ii) antimikrobiyal konsantrasyonunu (mg/L) göstermektedir.

25 **BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI**

Mevcut buluş, bir yetişkin hastada aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir dozaj rejimine göre *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal/hastalığın (CDAD) ağız yoluyla tedavisinde kullanım için, bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir

solvatı ile ilgilidir:

- i. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 5 gün ara ve daha sonra 10 gün daha günde bir kez 200 mg tiakumisin bileşiği ve
- ii. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 20 gün süreyle gün aşırı tek bir 200 mg tiakumisin bileşiği.

Bir birinci düzenlemede, mevcut buluş, bir hastada 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 5 gün ara ve daha sonra 10 gün daha günde bir kez 200 mg tiakumisin bileşiği uygulanmasından oluşan bir dozaj rejimine göre *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal veya hastalığın (CDAD) ağız yoluyla tedavisinde kullanım için, bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatı ile ilgilidir.

Bir ikinci düzenlemede, mevcut buluş, bir hastada 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 20 gün süreyle gün aşırı olarak tek bir 200 mg tiakumisin bileşiği uygulanmasını içeren bir dozaj rejimine göre *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal veya hastalığın (CDAD) ağız yoluyla tedavisinde kullanım için, bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatı ile ilgilidir.

Bir üçüncü düzenlemede, mevcut buluş, bir hastada 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 5 gün ara ve daha sonra 10 gün daha günde bir kez 200 mg tiakumisin bileşiği uygulanmasından oluşan bir dozaj rejimine göre *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal veya hastalığın (CDAD) ağız yoluyla tedavisinde kullanım için, bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatı ile ilgilidir, burada CDI inatçı CDI veya nükseden CDI'dır.

Bir dördüncü düzenlemede, mevcut buluş, bir hastada 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 20 gün süreyle gün aşırı olarak tek bir 200 mg tiakumisin bileşiği uygulanmasını içeren bir dozaj rejimine göre *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal veya hastalığın (CDAD) ağız yoluyla tedavisinde kullanım için, bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatı ile ilgilidir, burada CDI inatçı CDI

veya nükseden CDI'dır.

"Stereo-izomeri" ifadesi atomlarının uzaydaki düzeni bakımından farklı olan özdeş yapıdaki izomerleri belirtmektedir. Enantiomerler ve diastereomerler stereoizomerlerin örnekleridir. "Enantiomer" terimi birbirinin ayna görüntüsü olan ve birbiriyle 5 çakışmayan bir çift molekülden birini belirtmektedir. "Diastereomer" terimi birbirlerinin ayna görüntüsü olmayan stereoizomerleri belirtmektedir. "Rasemat" veya "rasemik karışım" terimi eşit mol miktarlarında iki enantiomerik türden oluşan, optik aktiviteye sahip olmayan bir bileşimi belirtmektedir. "R" ve "S" sembolleri bir kiral karbon atomu çevresindeki süstitüentlerin konfigürasyonunu temsil etmektedir. "R" ve "S" izomerik 10 tanımlayıcıları burada bir çekirdek moleküle göre atom konfigürasyonunu belirtmek için kullanılmaktadır ve literatürde tanımlandığı gibi kullanılması öngörülmektedir (IUPAC Recommendations 1996, Pure & Applied Chemistry 68: 2193-2222).

"Polimorfu" terimi molekülün bir kristal kafes içindeki farklı sıralanmasının bir sonucu olarak farklı fiziksel özelliklere sahip olan herhangi bir alternatif kristalin formunu 15 belirtmektedir. Özellikle, WO2008/091554'te açıklananlar gibi polimorflar kapsanmaktadır.

"Farmasötik olarak uygun solvatu" ifadesi bir hastaya uygulandığında (doğrudan veya dolaylı olarak) bir tiakumisin bileşiği sağlayan herhangi bir farmasötik olarak uygun solvat anlamına gelir. Tercihen, solvat bir hidrat, metanol, etanol, propanol veya 20 izopropanol gibi bir alkol içeren bir solvat, etil asetat gibi bir ester içeren bir solvat, metil eter, etil eter veya THF (tetrahidrofuran) gibi bir eter içeren bir solvat veya DMF (dimetilformamid) içeren bir solvattır, bunların arasından bir hidrat veya etanol gibi bir alkol içeren bir solvat daha tercih edilir. Solvatu oluşturan bir çözücü tercihen farmasötik olarak uygun bir çözücüdür.

25 Mevcut buluşa göre olan tiakumisin bileşiği bir 18-elemanlı makrosiklik glikosid yapısına sahiptir ve burada referans olarak dahil edilen ABD Patenti 4,918,174; 5,583,115; 5,767,096; ve Çin patent başvurusu 201010526416.9 ve 201110104051.5'te açıklanan bir bileşiktir. Tercihen, aktif bileşen tiakumisin A, tiakumisin B ve bunların analogları, (dialkiltiakumisinler ve bromotiakumisinler), tiakumisin C, tiakumisin D, 30 tiakumisin E, tiakumisin F ve lipiarmisinden oluşan gruptan seçilir. Tüm tiakumisin bileşiklerinin ortak özelliği su içinde çözünmez veya hemen hemen çözünmez olmaları

olmasına rağmen, aktif bileşen lipiarmisin veya tiakumisin B veya bunun bir stereo-izomeri veya bir polimorfudur. En çok tercihen aktif bileşen olarak R-tiakumisin B (fidaksomisin, OPT-80 veya PAR-101 olarak da bilinir) kullanılır.

Bir başka düzenlemede, mevcut buluş, bir hastada 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından
5 5 gün ara ve daha sonra 10 gün daha günde bir kez 200 mg tiakumisin bileşiği uygulanmasından oluşan bir dozaj rejimine göre *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal veya hastalığın (CDAD) ağız yoluyla tedavisinde kullanım için, bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatu ile ilgilidir, burada tiakumisin
10 bileşiği fidaksomisindir.

Yine bir başka düzenlemede, mevcut buluş, bir hastada 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 20 gün süreyle gün aşırı olarak tek bir 200 mg tiakumisin bileşiği uygulanmasından oluşan bir dozaj rejimine göre *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal veya hastalığın (CDAD) ağız yoluyla
15 tedavisinde kullanım için, bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatu ile ilgilidir, burada tiakumisin bileşiği fidaksomisindir.

Yine bir başka düzenlemede, mevcut buluş, bir hastada 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 5 gün ara ve daha sonra 10 gün daha günde bir kez 200 mg tiakumisin bileşiği
20 uygulanmasından oluşan bir dozaj rejimine göre *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal veya hastalığın (CDAD) ağız yoluyla tedavisinde kullanım için, bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatu ile ilgilidir, burada CDI inatçı CDI veya nükseden CDI'dır ve burada tiakumisin bileşiği fidaksomisindir.

Yine bir başka düzenlemede, mevcut buluş, bir hastada 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 20 gün süreyle gün aşırı olarak tek bir 200 mg tiakumisin bileşiği uygulanmasını içeren bir dozaj rejimine göre *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal veya hastalığın (CDAD) ağız yoluyla tedavisinde kullanım için, bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir
30 polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatu ile ilgilidir, burada CDI inatçı CDI veya nükseden CDI'dır ve burada tiakumisin bileşiği fidaksomisindir.

Bir başka düzenleme, bir hastada aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir dozaj rejimine göre *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal/hastalığın (CDAD) ağız yoluyla tedavisinde kullanım için, bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatını içeren bir farmasötik bileşimdir:

- i. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 5 gün ara ve daha sonra 10 gün daha günde bir kez 200 mg tiakumisin bileşiği uygulanması ve
- ii. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 20 gün süreyle gün aşırı tek bir 200 mg tiakumisin bileşiğinin uygulanması.

10 Yine bir başka düzenleme, bir hastada aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir dozaj rejimine göre *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal/hastalığın (CDAD) ağız yoluyla tedavisinde kullanım için, bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatını içeren bir farmasötik bileşim ile ilgilidir:

- 15 i. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 5 gün ara ve daha sonra 10 gün daha günde bir kez 200 mg tiakumisin bileşiği uygulanması ve
- ii. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 20 gün süreyle gün aşırı tek bir 200 mg tiakumisin bileşiğinin uygulanması

burada tiakumisin bileşiği fidaksomisindir.

20 Yine bir başka düzenleme, bir hastada aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir dozaj rejimine göre *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal/hastalığın (CDAD) ağız yoluyla tedavisinde kullanım için, bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatını içeren bir farmasötik bileşim ile ilgilidir:

- 25 i. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 5 gün ara ve daha sonra 10 gün daha günde bir kez 200 mg tiakumisin bileşiği uygulanması ve
- ii. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 20 gün süreyle gün aşırı tek bir 200 mg tiakumisin bileşiğinin uygulanması

burada tiakumisin bileşiği fidaksomisindir ve bir ince tabaka kaplı tablet içinde

uygulanır.

Buluşa göre olan dozaj rejiminde kullanılacak olan bileşimler bir sulu süspansiyon, bir sulu süspansiyon için bir kuru toz, bir sulu süspansiyon için bir kuru granül veya bir dağılabilen tablet, bir kapsül, isteğe bağlı olarak ince tabakayla kaplı bir tablet olabilir.

- 5 Ağız yoluyla uygulama için tercih edilen bir bileşim bir tablet, özellikle bir ince tabakayla kaplanmış tablettir. Bir başka tercih edilen bileşim bir sulu süspansiyondur. Sulu süspansiyon olduğu gibi uygulanabilir veya bir sulu süspansiyon için bir kuru toza, bir sulu süspansiyon için bir kuru granüle veya bir dağılabilen tablete yeterli bir miktarda su eklenmesiyle hazırlanabilir.

- 10 Tablet terimi ayrıca dağılabilir tabletler ve efervesan tabletlerin dahil olduğu hızla dağılan tabletleri kapsar.

En yaygın olarak kullanılan tablet hazırlama usulleri doğrudan sıkıştırma, kuru granülleştirme ve ıslak granülleştirmedir. Doğrudan sıkıştırma aktif bileşen(ler) ve yardımcı madde(ler) içeren bir karışımın bir tablet presinde sıkıştırılmasını içerir (L.

- 15 Lachman vd., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3. baskı, 1986). Tekdüze bir aktif bileşen(ler) içeriğine sahip olan tabletler üretmek için, sıkıştırılacak olan karışım hem iyi akış ve hem de sıkışma özelliklerine sahip olmalıdır. İyi akış özellikleri her zaman karışıma kayganlaştırıcılar, yapışma önleyici maddeler ve akış destekleyiciler gibi uygun yardımcı maddeler eklenmesiyle elde edilemez. Dolayısıyla sıklıkla karışım sıkıştırma işleminden önce granülleştirilir.

Granülleştirme, toz karışımından granüller olarak adlandırılan küre benzeri veya düzenli şekilli agregaların oluşturulduğu bir işlemdir. Bu, kuru granülleştirme usulleri ve ıslak granülleştirme usulleriyle gerçekleştirilebilir. Granülleştirme ayrıca, sıkıştırıldığında iyi bir arada durma özellikler olan tabletler sağlayan, yetersiz bir arada durma özelliği olan

- 25 bir toz karışımını agregalara dönüştürmek için kullanılır.

Hızla dağılan tabletler durumunda, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla yardımcı madde ile karışım halindeki aktif bileşen(ler) avantajlı olarak tatlarını maskeleyerek ve/veya ışık ve/veya nemin neden olduğu olası zararlı etkilere karşı koruma için ve bendamustin durumunda ağız mukozasının aktif bileşiğin uyguladığı zararlı etkilere

- 30 karşı korunması için bir kaplamayla donatılır. Bu amaçla, bir granül tercihen ayrıca

aşağıda belirtildiği gibi hazırlanır ve işlenir.

"Granül" ifadesi bazen granüller olarak belirtilen tanecik agregalarını belirtmektedir. Bir granül genel olarak sıkma ve/veya sıkıştırma teknikleriyle (kuru granülleştirme) veya isteğe bağlı olarak içinde bir ıslak granülleştirme bağlayıcı maddesi çözölen bir sıvı

5 kullanılan ıslak granülleştirme teknikleriyle hazırlanır (Remington's Pharmaceutical Sciences 18. baskı, 1990, sayfa 1641). Islak granülleştirme tekniklerine ayrıca ekstrüzyon teknikleri de dahildir. Buna paralel olarak, granül terimi ayrıca peletleri, kürecikleri ve ekstrüzyon ürünlerini kapsar, bunların arasından tercihen peletler granül örnekleri olarak kullanılır.

10 Bir pelet çapı yaklaşık 1.0 - 1.6 mm olan ve belirli bir yoğunluğa sahip olan, toz karışımlarına farmasötik ekstrüzyon ve küreleştirme işlemlerinin uygulanmasıyla hazırlanan bir küçük tanecik olarak tanımlanabilir.

İsteğe bağlı olarak bir veya daha fazla yardımcı madde ile karışım halindeki aktif bileşen(ler) avantajlı olarak tatlarını maskelemek için ve/veya ışık ve/veya nemin neden

15 olduğu olası zararlı etkilere karşı koruma için ve/veya ağız mukozasının aktif bileşimin uyguladığı zararlı etkilere karşı korunması için bir kaplamayla donatılabilir.

Tercihen buluşa göre olan dozaj rejimlerine göre kullanılacak olan dozaj formları kuru sıkıştırma teknikleriyle hazırlanır. Uygun teknikler örneğın Remington's Pharmaceutical Science 18. baskı, 1990, sayfa 1644'te açıklanmaktadır. Bunlara kuru granülleştirme,

20 merdaneyle sıkıştırma ve doğrudan sıkıştırma dahildir. Tabletler bu tekniklerle hazırlandığında, doğrudan sıkıştırma kullanılması daha da avantajlıdır.

Mevcut buluşa göre olan tedavi rejimine göre kullanılacak olan dozaj formları tercihen bir kaplamayla donatılır. Kaplama farklı amaçlara hizmet eder: bileşimde kullanılan aktif bileşenlerin tadını maskeleme görevi görebilirken, aynı zamanda aktif bileşeni

25 oksitlenme, parçalanma vb. gibi ışık ve/veya nemin olası zararlı etkilerine karşı korur. Ayrıca, kaplama katmanı bireyin ağız mukozasının aktif bileşenin neden olduğu tahribata karşı koruyabilir.

Kaplama katmanı dozaj formlarına sprey-kaplama ve mikro-kapsülleme gibi teknikte iyi bilinen tekniklerle uygulanabilir. Tabletler için, bir ince tabaka kaplaması, bir sakkarid

30 kaplaması veya bir sıkıştırma kaplaması formunda olabilir. Tercihen bir ince tabaka

kaplama işlemi kullanılır (Remington's Pharmaceutical Science 18. baskı, 1990, sayfa 1666). Bir aktif bileşenin hızla dağılan tabletler için bir kaplama uygulanmasını gerektirdiği durumda, ayrı ayrı granüller uygun şekilde tablet halinde sıkıştırılmadan önce bir kaplamayla donatılabilir.

5 Tercihen ayrıca bir dolgu maddesi veya seyreltici maddeler içerir. Bu tip uygun bileşiklerin örnekleri şunlardır:

- sükroz, fruktoz, sorbitol, ksilitol, maltitol, aspartam, eritritol, izomalt, trehaloz, maltoz, manoz, sorboz, ksiloz, dekstran, dekstrin, pullulan, manitol ve laktozdan oluşan gruptan seçilebilen şekerler;
- 10 - mikrokristalin selüloz veya mikron boyutunda selüloz;
- nişasta, bir çözünebilen nişasta veya bir nişasta türevi, örneğin bir hidroksietil nişastası;
- kalsiyum karbonat, sodyum klorür, kalsiyum fosfat, kalsiyum hidrojen fosfat, kalsiyum sülfat, sodyum fosfat, karmeloz potasyum, karmeloz kalsiyum, karmeloz
- 15 sodyum, sentetik alüminyum silikat, vb.

En çok tercih edilen mikrokristalin selüloz ve D-manitol, eritritol, izomalt ve trehalozdan oluşan gruptan seçilen bir şekerdir. Ancak, çeşitli saklama koşulları altında, fidaksomisin ve ksantan gomu içeren bileşimin stabilitesi bakımından, mikrokristalin selüloz kullanılması tercih edilir. Buna ek olarak, şeker içeren bileşimler almaması

20 gereken belirli hasta grupları için, mikrokristalin selüloz kullanılması avantajlıdır.

Mikrokristalin selüloz miktarı mümkün olduğu kadar düşük olmalıdır, ancak bu çok önemli görülmemektedir. Aynı durum bir şeker kullanıldığında da geçerlidir.

Granül ayrıca bir veya daha fazla dağıtıcı içerebilir, çünkü fidaksomisinin hem in vitro ve hem de in vivo durumlarda hızlı ve tekdüze bir şekilde dağılması önemlidir. Uygun

25 dağıtıcı maddeler şunlardır: mısır nişastası, patates nişastası, kısmen önceden jelatinleştirilmiş nişasta, ancak süper dağıtıcılar olarak adlandırılanlar da kullanılabilir; bunların örnekleri ise şunlardır: kroskarmeloz kalsiyum, kroskarmeloz sodyum, krosprovidon, sodyum nişasta glikolat, düşük-süstitüe edilmiş hidroksipropilselüloz ve Amberlite IRP 88. Tercih edilen bir dağıtıcı piyasadan Primojel® markasıyla temin

30 edilebilen sodyum nişasta glikolatıdır. Bu dağıtıcının seyrelticiler olarak mikrokristalin

selüloz veya bir şeker içeren bileşimlerde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bir granül bileşiminin kolay üretilmesine katkı sağladığı gösterilmiştir. İsteğe bağlı olarak kısmen önceden jelatinleştirilmiş nişasta gibi bir ikinci dağıtıcı kullanılabilir.

5 Buluşa göre olan tedavi rejimine göre kullanılacak olan bileşim tercihen tamponlama maddeleri, koruyucular, aroma maddeleri, tatlandırıcı maddeler ve viskozite arttırıcı maddeler gibi yardımcı maddelerle karışım halinde bir sulu süspansiyon olabilir. En çok tercih edilen bileşimlerin tiakumisin bileşiklerinin tadını maskelemek için aroma ve tatlandırıcı maddeler içermesidir.

10 Tamponlama maddelerinin örnekleri şunlardır: hidroklorik asit, seyreltik hidroklorik asit, sülfürik asit, adipik asit ve tuzu, sitrik asit ve tuzu, glükonik asit ve tuzu, süksinik asit ve tuzu, askorbik asit ve tuzu, glasiyel asetik asit ve tuzu, asetik asit ve tuzu, tartarik asit ve tuzu, fumarik asit ve tuzu, maleik asit ve tuzu, laktik asit ve tuzu, malik asit ve tuzu, fosforik asit ve tuzu, glisin, sodyum hidrojenkarbonat, sodyum karbonat, sodyum hidroksit, magnezyum hidroksit vb. ve bahsedilen maddelerin kombinasyonları.

15 Koruyucuların örnekleri şunlardır: benzoik asit ve tuzu, bir edetat asit ve tuzu, salisilik asit ve tuzu, dibütilhidroksitolüen, sorbik asit ve tuzu, bir sodyum dehidroasetat, para-hidroksibenzoik asit ve tuzu, metilparaben, propilparaben, vb. ve bahsedilen koruyucuların kombinasyonları.

20 Aroma maddelerinin örnekleri şunlardır: portakal özü, bir portakal yağı, karamel, kafur, tarçın yağı, bir yeşil nane yağı, çilek özü, çikolata özü, bir vişne aroması, turunç yağı, çam/ananas yağı, menta yağı, bir vanilya aroması, acı öz, bir meyve aroması, nane özü, bir aroma karışımı, bir nane aroması, mentol, limon tozu, bir limon yağı, bir gül yağı vb. ve bahsedilen aroma maddelerinin kombinasyonları.

25 Tatlandırıcı maddelerin örnekleri şunlardır: sükraloz, aspartam, fruktoz, ksilitol, glisirizinik asit ve tuzu, sakkarin ve tuzu, stevya, sükroz, sorbitol, glükoz, hidrojene maltoz nişasta şurubu, maltitol, maltoz vb. ve bahsedilen tatlandırıcı maddelerin kombinasyonları.

30 Viskozite arttırıcı maddelerin örnekleri şunlardır: selülozlar, örneğin metilselüloz, etilselüloz, hidroksipropilselüloz, hidroksietilselüloz, hidroksipropilmetilselüloz, karboksimetilselüloz; gomlar, örneğin ksantan gomu, guar gomu, gellan gomu,

dekstran, karagenan; polivinilpirolidon; özellikle işlenmiş mikrokristalin selülozlar, örneğin suda dağılabilen selülozlar (mikrokristalin selüloz ve sodyum karboksimetilselüloz); ve bahsedilen viskozite arttırıcı maddelerin kombinasyonları.

Alternatif olarak, buluşa göre olan tedavi rejimine göre kullanılacak olan ekstra-granül
5 yardımcı maddeleriyle karışım halindeki granül dağılabilen tabletlerin hazırlanması için kullanılabilir.

Buluşa göre olan her iki dozaj rejimi i ve ii *C. difficile* sayımlarını hızlı bir şekilde tespit seviyesinin altına düşürmüştür. Zaman zaman sporlar tespit edilmiştir, ancak herhangi bir nükseden vejetatif büyüme veya toksin üretimi işareti gözlemlenmemiştir. CDI
10 iyileşmesi önceden incelenmiş doz uygulama rejimlerine benzer olmuştur. Toplam anaeroblar, Bakteroidler, total Klostridya, Laktobasil, laktoz fermente ediciler ve fakültatif anaeroblar gibi bağırsak mikroflorası popülasyonları üzerindeki fidaksomisin etkileri makul olmuştur ve sadece Bifidobakteri ve Enterokok popülasyonları azalmıştır. Bifidobakteri tespit seviyesinin altına düşmesine rağmen, uygulama öncesi sayımlara
15 yakın seviyelere iyileşmiştir, bu da hemen hemen tiakumisin bileşiği ile tedaviden önceki konsantrasyonlar anlamına gelir. Fidaksomisinin önceki modellerde bifidobakteri seviyeleri üzerindeki etkileri, muhtemelen gönüllülerin dışkı numunelerindeki bifidobakteri türlerinin bileşimindeki varyasyondan dolayı, değişik olmuştur. MIC seviyesinin üzerinde, ancak önceki bazı fidaksomisin doz uygulama
20 rejimleriyle (20 mg/L) görülenden daha düşük bir ölçüde, fidaksomisinin kalmaya devam ettiği belirlenmiştir (2-5 mg/L). Antimikrobiyalın kalmaya devam etmesi, bağırsak mikroflorasının iyileşmesine ve dolayısıyla kolonileşme direncinin iyileşmesine izin verirken, CDI sporlarının daha fazla kötüleşmesini önleyebilir. Dolayısıyla, burada, *Clostridium difficile* enfeksiyonları (CDI) veya *Clostridium*
25 *difficile* ile ilişkili ishal veya hastalığı (CDAD) olan ve bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatıyla ağız yoluyla tedavi gören bir hastada log10cfu/ml cinsinden bağırsak Bifidobakteri popülasyonunu, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir dozaj rejimine göre hastaya tiakumisin bileşiğinin ağız yoluyla uygulanmasında tedaviye başladıktan sonraki 15-45 gün
30 boyunca tiakumisin bileşiğinin uygulanmasından önceki log10cfu/ml cinsinden bağırsak Bifidobakteri popülasyonunun %50 ila %90'ına kadar iyileştirmek için bir usul

açıklanmaktadır:

- i. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 5 gün ara ve daha sonra 10 gün daha günde bir kez 200 mg tiakumisin bileşiği uygulanması ve
- ii. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 20 gün süreyle gün aşırı tek bir 200 mg tiakumisin bileşiğinin uygulanması.

Ayrıca, *Clostridium difficile* enfeksiyonları (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal veya hastalığı (CDAD) olan ve bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatıyla ağız yoluyla tedavi gören bir hastada log10cfu/ml cinsinden bağırsak Bifidobakteri popülasyonunu, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir dozaj rejimine göre hastaya tiakumisin bileşiğinin ağız yoluyla uygulanmasında tedaviye başladıktan sonraki 15-45 gün boyunca tiakumisin bileşiğinin uygulanmasından önceki log10cfu/ml cinsinden bağırsak Bifidobakteri popülasyonunun %50 ila %90'ına kadar iyileştirmek için bir usul açıklanmaktadır:

- i. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 5 gün ara ve daha sonra 10 gün daha günde bir kez 200 mg tiakumisin bileşiği uygulanması ve
- ii. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 20 gün süreyle gün aşırı tek bir 200 mg tiakumisin bileşiğinin uygulanması,

burada tiakumisin bileşiği fidaksomisindir. Ayrıca, *Clostridium difficile* enfeksiyonları (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal veya hastalığı (CDAD) olan ve bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatıyla ağız yoluyla tedavi gören bir hastada log10cfu/ml cinsinden bağırsak Bifidobakteri popülasyonunu, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir dozaj rejimine göre hastaya tiakumisin bileşiğinin ağız yoluyla uygulanmasında tedaviye başladıktan sonraki 15-45 gün boyunca tiakumisin bileşiğinin uygulanmasından önceki log10cfu/ml cinsinden bağırsak Bifidobakteri popülasyonunun %50 ila %90'ına kadar iyileştirmek için bir usul açıklanmaktadır:

- i. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 5 gün ara ve daha sonra 10 gün daha günde bir kez 200 mg tiakumisin bileşiği uygulanması ve
- ii. 5 gün süreyle BID 200 mg, ardından 20 gün süreyle gün aşırı tek bir 200 mg tiakumisin bileşiğinin uygulanması,

burada tiakumisin bileşiği fidaksomisindir ve hastaya bir ince tabaka kaplı formunda uygulanır. Ayrıca, *Clostridium difficile* enfeksiyonları (CDI) veya *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal veya hastalığı (CDAD) olan, 5 gün süreyle BID 200 mg bir tiakumisin bileşiği, bunun bir stereo-izomeri, bir polimorfu veya farmasötik olarak uygun bir solvatını almış olan ve sonuç olarak bir tiakumisin bileşiği konsantrasyonuna sahip olan bir hastada, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir takip dozaj rejimine göre hastaya ağız yoluyla tiakumisin bileşiği uygulayarak, gün 5'te ölçüldüğünde %2-7'lik tiakumisin bileşiği konsantrasyonunu korumak için bir usul açıklanmaktadır:

- i. 5 gün ara ve daha sonra 10 gün daha günde bir kez 200 mg tiakumisin bileşiği ve
- ii. takip dozaj rejimi tamamlandıktan sonra en az 20 gün, 20 gün süreyle gün aşırı olarak tek bir 200 mg tiakumisin bileşiği.

Aşağıdaki örnekle buluş daha detaylı olarak açıklanmaktadır. Teknikte uzman kişilerce anlaşılacağı gibi, bu örnekler sadece açıklama amaçlıdır ve buluşu sınırlayıcı olarak kabul edilmemelidir.

15 ÖRNEKLER

Referans Örneği

Bir in vitro bağırsak modelinde *Clostridium difficile* enfeksiyonu (CDI) tedavisi için Uzun Süreli fidaksomisın doz uygulama rejimlerinin karşılaştırılması

Bir doğrulanmış CDI modeli kullanılan uzun (Model A: 20 gün boyunca BID 200 mg) ve kısa süreli (Model B: 5 gün boyunca BID 200 mg, 5 gün boyunca ara ve 5 gün BID 200 mg) fidaksomisın sürecinin etkinliği araştırılmıştır. Sonuçlar bu model için mevcuttur (C.H. Chilton vd. (2013), J. Antimicrobial Chemotherapy Advance Access Eylül 2013 ve C.H. Chilton vd., 23rd European Congress of Clinical microbiology & Infectious Disease özeti, 27-30 Nisan 2013, Berlin). Model örnek 1'de açıklanmaktadır (bkz., örnek).

İki 3-aşamalı kemostat bağırsak modeli toplanan dışkılarla aşılanmıştır (n=5). 107 cfu CD ribotip 027 (NAP1/BI) sporu eklenmiş ve daha sonra CDI tetiklemek, yani çimlenme ve toksin üretimi için klindamisin (CL, 33.9 mg/L qid, 7 gün) damlatılmıştır. Modeller daha sonra in vivo bağırsak seviyeleri elde etmek için 20 veya 5 gün süreyle

fidaksomisin (200 mg/L bd) ile tedavi edilmiştir. Kısa süreç modelindeki tedaviden 5 gün sonra, bir başka 5 günlük fidaksomisin partisi uygulanmıştır. Çalışma boyunca CD toplam canlı sayımları (TVC), spor sayımları (SP), toksin titreleri (CYT) ve bağırsak bakterileri ölçülmüştür. Veriler ayrıca 7 gün süreyle verilen FDX sonuçlarıyla da karşılaştırılmıştır (model 7).

SONUÇLAR:

CL CD çimlenmesini ve yüksek seviyede toksin üretimini (≥ 3 RU) tetiklemiştir. Model A'da, CD TVC ve CYT, herhangi bir nüksetme kanıtı olmadan, gün 5 ve 7'de (Şekil 4/12) tespit limitine (LOD) düşmüştür. Model B'de, CD TVC'ler belirgin bir şekilde düşmüştür ($14 \log_{10}$ cfu/mL), ancak tedavide gün 5'te hala tespit edilebilir seviyede olmuştur. İkinci 5 günlük fidaksomisin partisi TVC ve SP'yi LOD'ye düşürmüştür (Şekil 4/12).

Her iki doz uygulama rejimi $\sim 6-8 \log_{10}$ cfu/mL ila LOD'nin altında bir seviyeye düşen ve iyileşmeyen bifidobakteri dışında, bağırsak florası üzerinde sınırlı etkiye sahip olmuştur (Şekil 5/12).

NETİCE:

Bir in vitro bağırsak modelinde, 5 gün fidaksomisin CD TVC, SP ve CYT'nin azaltılmasında 20 günlük (veya 7 günlük) fidaksomisinden daha az etkili olmuştur, ancak bir başka 5 günlük fidaksomisin partisi etkinliği arttırmıştır ve toplamda diğer doz uygulama rejimlerine (model B ve model 7) benzer olmuştur.

Bağırsak florası üzerindeki etkiler model A ve model B'de (ve model 7) benzer şekilde makul olmuştur. Tek başına 5 günlük fidaksomisin CDI tedavisi için optimum olmayabilir, ancak model A (5 gün + 5 günlük partiler halinde bir doz uygulama rejimi) model B kadar (toplam kapsama süresi uzunluğunu 15 güne uzatan 20 günlük fidaksomisin) etkili olabilir.

Örnek 1

Bir in vitro bağırsak modelinde *C. difficile* enfeksiyonu tedavisi için uzun süreli doz uygulama rejimlerinin pilot çalışması

Bir doğrulanmış üç aşamalı bileşik kesintisiz kültür sisteminde (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. 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. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 974-82) iki test paralel olarak gerçekleştirilmiştir. Modeller sağlıklı gönüllülerden toplanan dışkı bulamacıyla (anaerobik damıtık su içinde %10) aşılانmıştır (n=5, yaş >60 yıl).

Kesintisiz kültür sistemi 0.22, 0.32 ve 0.32 L'lik çalışma hacimleriyle üç kaptan, V1, V2 ve V3, oluşmuştur (Şekil 1/12). Sıcaklık (37°C) ve pH yakın-uzak kolonu yansıtacak şekilde otomatik olarak kontrol edilmiştir. Üç kaptaki kültür pH'si sırasıyla 5.5, 6.2 ve 6.8 olmuştur. Her bir fermentör manyetik olarak karıştırılmış ve CO₂ atmosferi altında tutulmuştur. Büyüme ortamına sürekli O₂ içermeyen N₂ verilmiş ve V1'e peristaltik pompayla beslenmiştir. V1 sırayla bir oluk serisi aracılığıyla V2 ve V3'e beslenmiştir. Kültür ortamı damıtık su içinde müteakiben verilenlerden oluşmuştur (g litre⁻¹): nişasta (BDH Ltd.), 5.0; pektin (narenciye), 2.0; guar gomu, 1.0; musin (domuz midesi tip III), 4.0; ksilan (yulaf yemi), 2.0; arabinogalaktan (karaçam ağacı), 2.0; inülin, 1.0; kazein (BDH Ltd.), 3.0; pepton suyu, 5.0; tripton, 5.0; safra tuzları No. 3, 0.4; maya ekstratı, 4.5; FeSO₄ z 7H₂O, 0.005; NaCl, 4.5; KCl, 4.5; KH₂PO₄, 0.5; MgSO₄ z 7H₂O, 1.25; CaCl₂ z 6H₂O, 0.15; NaHCO₃, 1.5; sistein, 0.8; hemin, 0.05; Tween 80, 1.0. Sistem ilk olarak 27.1 saatlik bir tutulma süresinde (*R*) (deney 1) çalıştırılmış, ardından *R* = 66.7 saate (deney 2) yükseltilmiştir. Tutulma süresi seyreltme hızının tersi olarak hesaplanmıştır. Sistem tutulması her bir fermentördeki ayrı ayrı *R* değerlerinin toplamını teşkil eder. Bakterilerin minimum iki katına çıkma süreleri 0.693/*D* şeklinde hesaplanmıştır, burada *D* her bir kültür kabı için seyreltme hızıdır (h-1). Her bir fermentör bir sağlıklı, metan üretmeyen donörün bir yeni %10 (a/h) dışkı bulamacının 100 ml'si ile aşılانmıştır. Fermentasyon sistemi 2 hafta dengelenmeye bırakıldıktan sonra 13.2 ml/saat akış hızında ortam pompası başlatılmış (Sistem tutulma süresi 67 saat) ve analiz için malzeme alınmasından öne durağan hal koşulları oluşturmak için her bir tutulma süresinde en az 336 saat çalıştırılmıştır. Durağan hal koşulları kısa-zincirli yağ asidi (SCFA) oluşumunun izlenmesiyle değerlendirilmiştir. Her bir durağan halde 48 saat arayla iki numune alınmıştır. Bağırsak mikrobiyota popülasyonları stabilize olduktan sonra, modellere 107 PCR ribotip 027 *C. difficile* sporu uygulanmış ve simüle

edilmiş CDI klindamisin damlatılarak (33.9 mg/L, QDS) tetiklenmiştir. Yüksek seviyede toksin üretimi gözlemlendiğinde, fidaksomisin tedavisine başlanmıştır. Model C'ye 5 gün BID 200 mg/L fidaksomisin, ardından beş gün ara ve daha sonra 10 gün daha günde bir kez 200 mg/L fidaksomisin damlatılmıştır (doz uygulama rejimi i).

5 Model D'ye 5 gün BID 200 mg/L fidaksomisin, ardından 20 gün süreyle gün aşırı olarak 200 mg/L fidaksomisin dozu damlatılmıştır (doz uygulama rejimi ii). İşlemden sonra 21 gün süreyle modele başka müdahale yapılmamıştır.

- Ölçümler:

- *C. difficile* Toplam canlı sayımı ve spor sayımı (CFU/ml)
- 10 – Toksin konsantrasyonu (Vero hücre sitotoksin nötrleştirme analizi)
- Seçici kültürle mikroflora bileşimi
- Direnç oluşması
- Antimikrobiyal konsantrasyon (biyoanaliz)

Her iki giderek azalan doz uygulama rejimi (<3 gün) *C. difficile* canlı sayımlarını (~6 log₁₀ cfu/mL), spor sayımlarını (~4 log₁₀ cfu/mL) ve toksin titrelerini (3 RU) tespit seviyelerinin altına düşürmüştür. Vejetatif hücreler ve toksin deneyin kalanı boyunca tespit seviyesinin altında kalmıştır. Sporlar üç model C kabının hepsinde zaman zaman tespit limitinde tespit edilmiştir, ancak model D'de sadece kap 3'te aralıklı olarak tespit edilmiştir. Fidaksomisin konsantrasyonları her iki modelde maksimum ~100 mg/L olmuştur. Fidaksomisin kalmaya devam eden aktivitesi model D'de (5 mg/L) (bkz., Şekil 11B/12) model C'den (2-5 mg/L) (bkz., Şekil 11 A/12) biraz daha yüksek olmuş ve her iki modelde deney süresi boyunca MIC'nin üstünde (0.25 mg/L) kalmıştır. Her iki doz uygulama rejiminin bağırsak mikroflorası üzerindeki etkileri, enterokok (2-5 log₁₀ cfu/mL) ve Bifidobakteride (6-8 log₁₀ cfu/mL ila tespit limiti) azalmalarla, benzer şekilde sınırlı olmuştur.

25

Bifidobakteri popülasyonları her iki modelde de deneyin sonuna kadar fidaksomisinden öncekilere yakın seviyelere kadar iyileşmiştir.

- 5 günlük fidaksomisin toksin üretimini sonlandırmak için yeterlidir
- ancak, *C. difficile* toplam sayımlarının ve sporların azaltılmasında Model A veya

model 7'den daha az etkilidir

- bununla birlikte, bir ek 5 günlük fidaksomisin partisi *C. difficile* sayımlarını daha da azaltmıştır (model A veya model 7'ye benzer)
- Uzun süreli doz uygulamaya kıyasla fidaksomisin partisinin bağırsak florası üzerindeki etkileri benzer şekilde makuldür
- Kalmaya devam eden aktif fidaksomisin uzun süreli ve parti halinde doz uygulama rejimlerinde daha yüksektir
- Parti halinde doz uygulama rejimi kalmaya devam eden fidaksomisini arttırabilir
- Nüksetmeyi en aza indirmek için en uygun doz uygulamasını belirlemek için ek çalışmalar gereklidir

Netice: Değerlendirilen her iki giderek azalan doz uygulama rejimi bir in vitro bağırsak modelinde simüle eden CDI'nın hızla çözömlenmesinde etkili olmuş ve önceden değerlendirilen standart ve parti halindeki doz uygulama rejimine benzer olmuştur. Antimikrobiyal aktivitenin kalmaya devam ettiği ve *C. difficile* sporu iyileşmesinin bir miktar bastırıldığı gözlemlenmiştir. Giderek azalan doz uygulama rejimleri, doğal bağırsak mikroflorasının iyileşmesine izin verirken, uzun periyotlar boyunca *C. difficile* sporu çimlenmesinin bastırılmasına yardımcı olabilir.

ENDÜSTRİYEL UYGULANABİLİRLİK

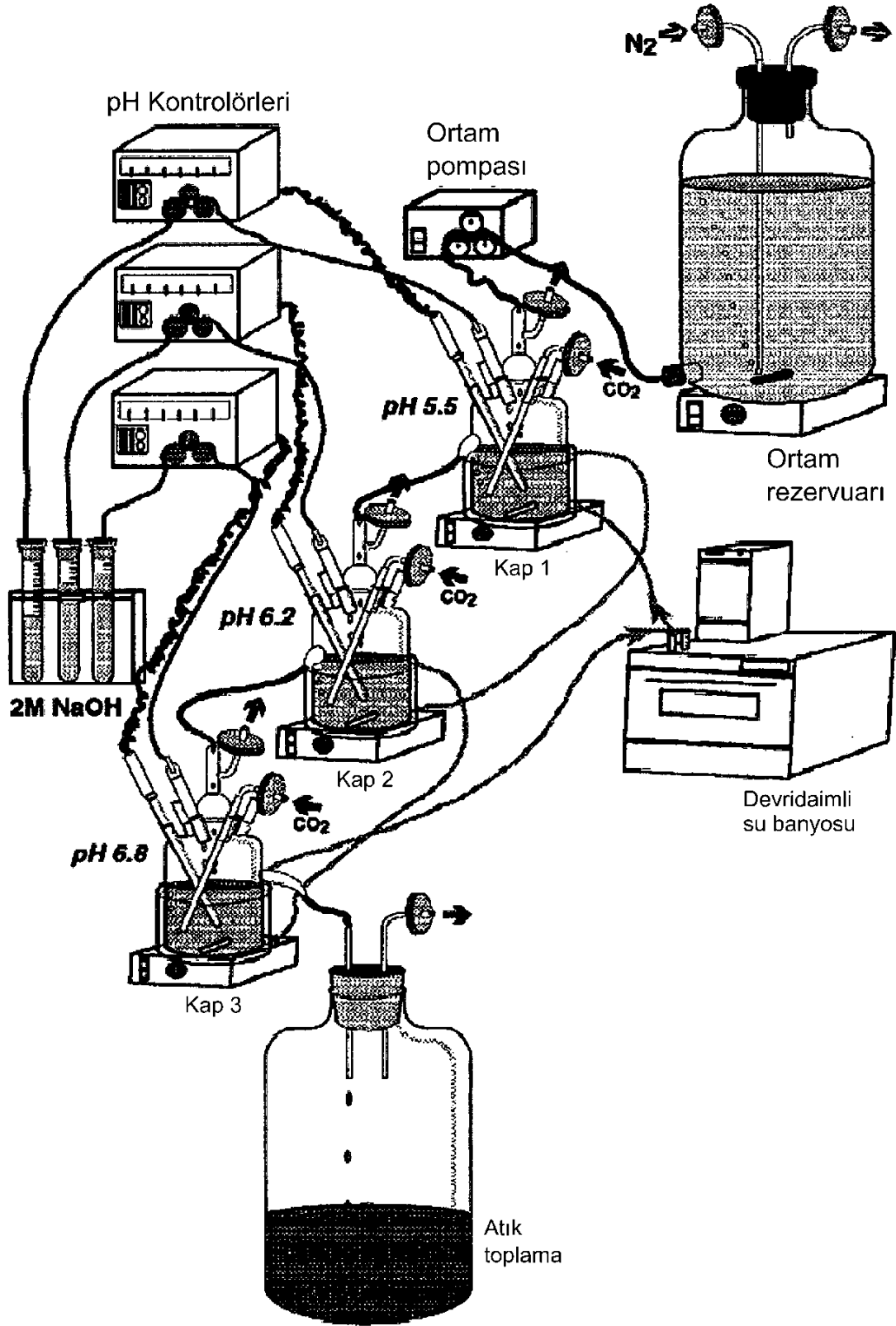
Mevcut buluşa göre olan fidaksomisin bileşimleriyle tedavi rejimleri birçok avantaj sergilemektedir.

Tedavi süresi periyodunun 10 günden 20 veya 25 güne uzatılması hastaların kolon mikroflorasının iyileşmesi için ek süre sağlar, bu da ek ilaç kullanılmadan müteakip CDI tekrarlanması/nüksetmesine karşı kolonizasyon direnci sağlar. Dolayısıyla, mevcut buluşa göre olan 20 gün günde iki kez uygulama içeren doz uygulama rejiminin bariz faydası, *C. difficile* hücreleri, sporları ve toksininin azaltılması bakımından eşdeğer etkinlik sağlarken, mevcut doza (10 gün boyunca BID 200 mg) göre nüksetme oranında ek bir azalma sağlaması beklenen şekilde bağırsak florasının iyileşmesine izin vermesidir, ancak bunu 2 paket yerine standart 10 günlük fidaksomisin tableti paketi (DIFICLIR™) kullanarak gerçekleştirmesidir.

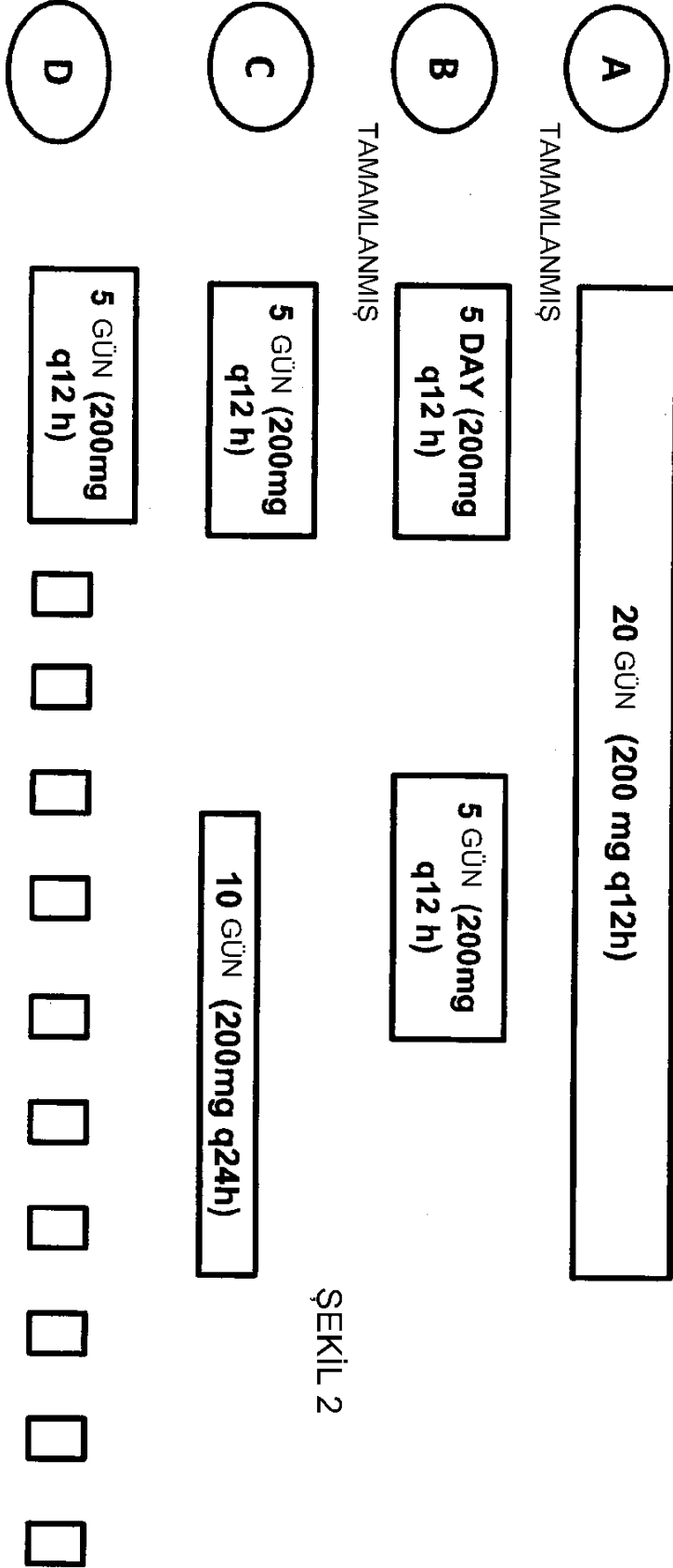
Dolayısıyla, doz uygulama sıklığının değiştirilmesiyle 1 paket fidaksomisin tableti (DIFICLIR™) kullanılarak elde edilen uzun süreli klinik iyileşmenin yaklaşık %14'ten <%5'e arttırılması beklenmektedir. Ancak ayrıca bir süspansiyon gibi başka fidaksomisin içeren bileşimler de aynı etkiye sahip olacaktır.

- 5 İn vitro testin sonuçlarına göre önerilen klinik çalışma başarılı olduğu takdirde, mümkün olduğu durumda, önerilen doz uygulama rejimi 10 gün süreyle günde iki kez 200 mg rejiminden mevcut buluşa göre olan doz uygulama rejimlerine dönüştürülecektir. Hastalar, doktorlar ve toplum için beklenen fayda, nüksetmenin %5'in altına indirilmesinin düşük maliyet argümanını önemli ölçüde fidaksomisin lehine
- 10 değiştirecek olmasıdır.

ŞEKİL 1



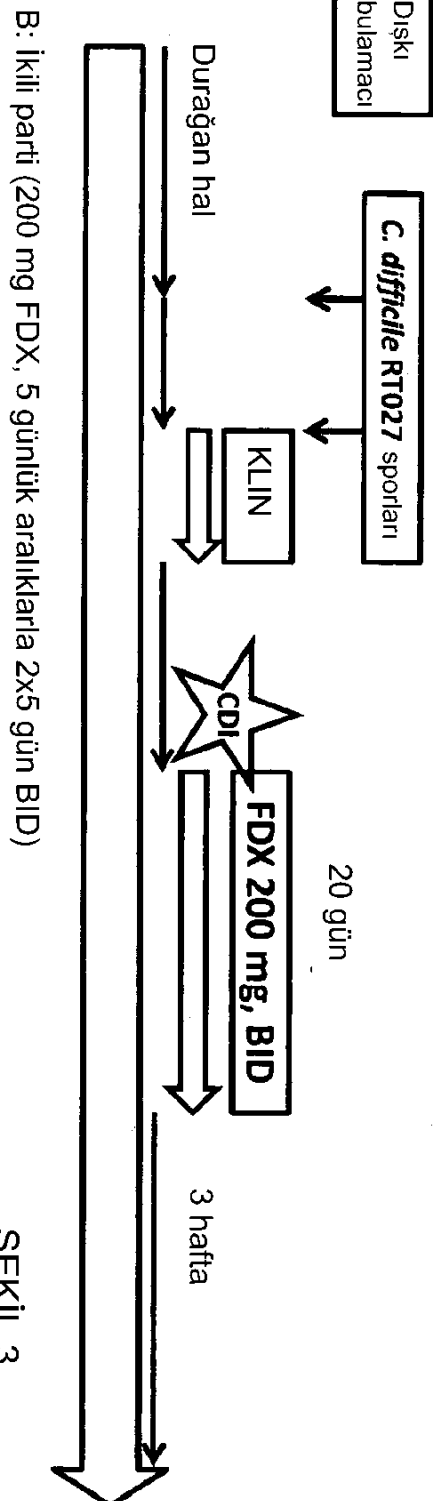
EP 3 139 932 B1



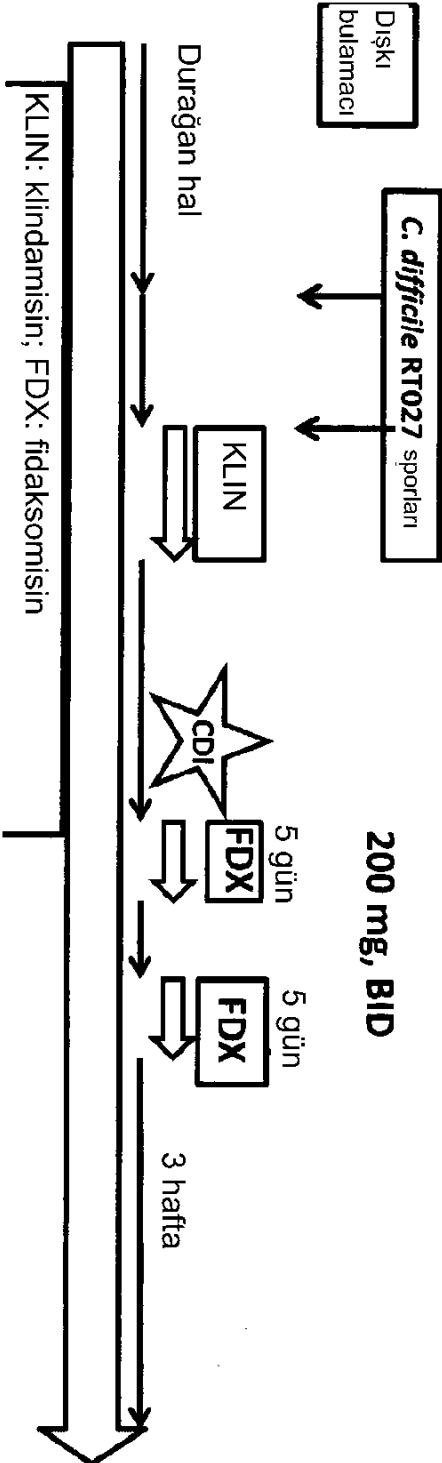
ŞEKİL 2

Deney Tasarımı

A: 20 günlük doz (200 mg FDX, 20 gün süreyle BID)

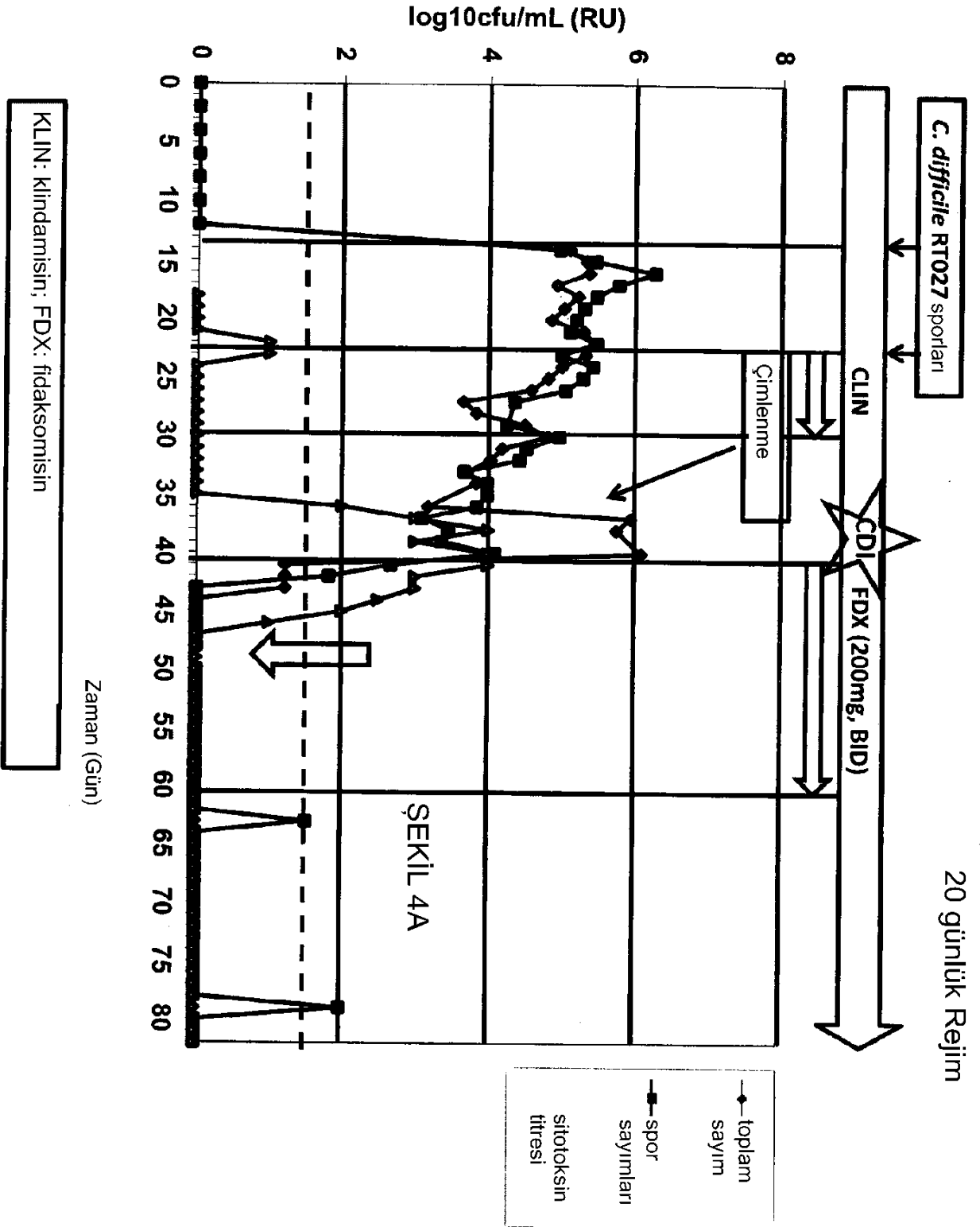


B: İkili parti (200 mg FDX, 5 günlük aralıklarla 2x5 gün BID)

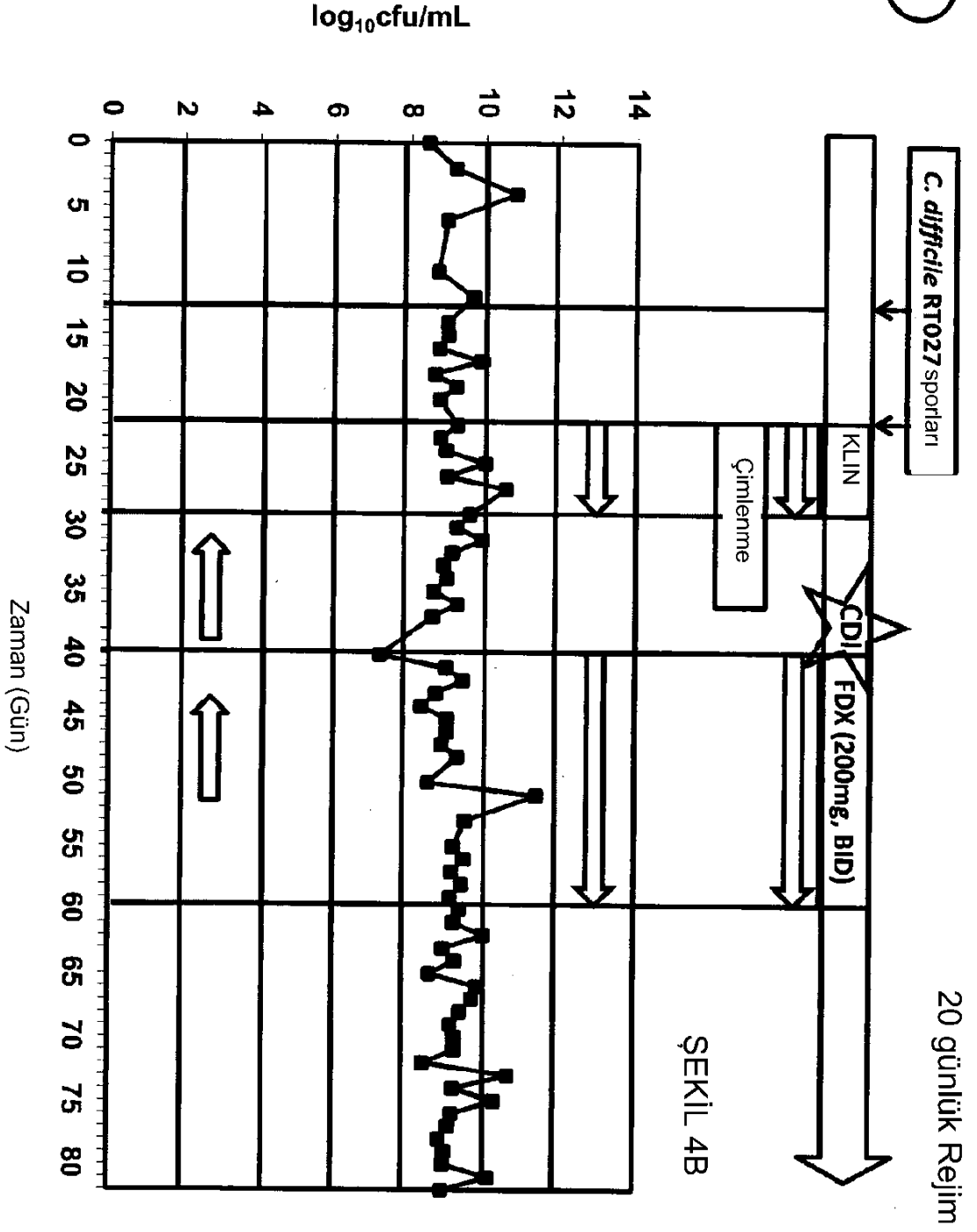


ŞEKİL 3

A



A



A

20 günlük Rejim

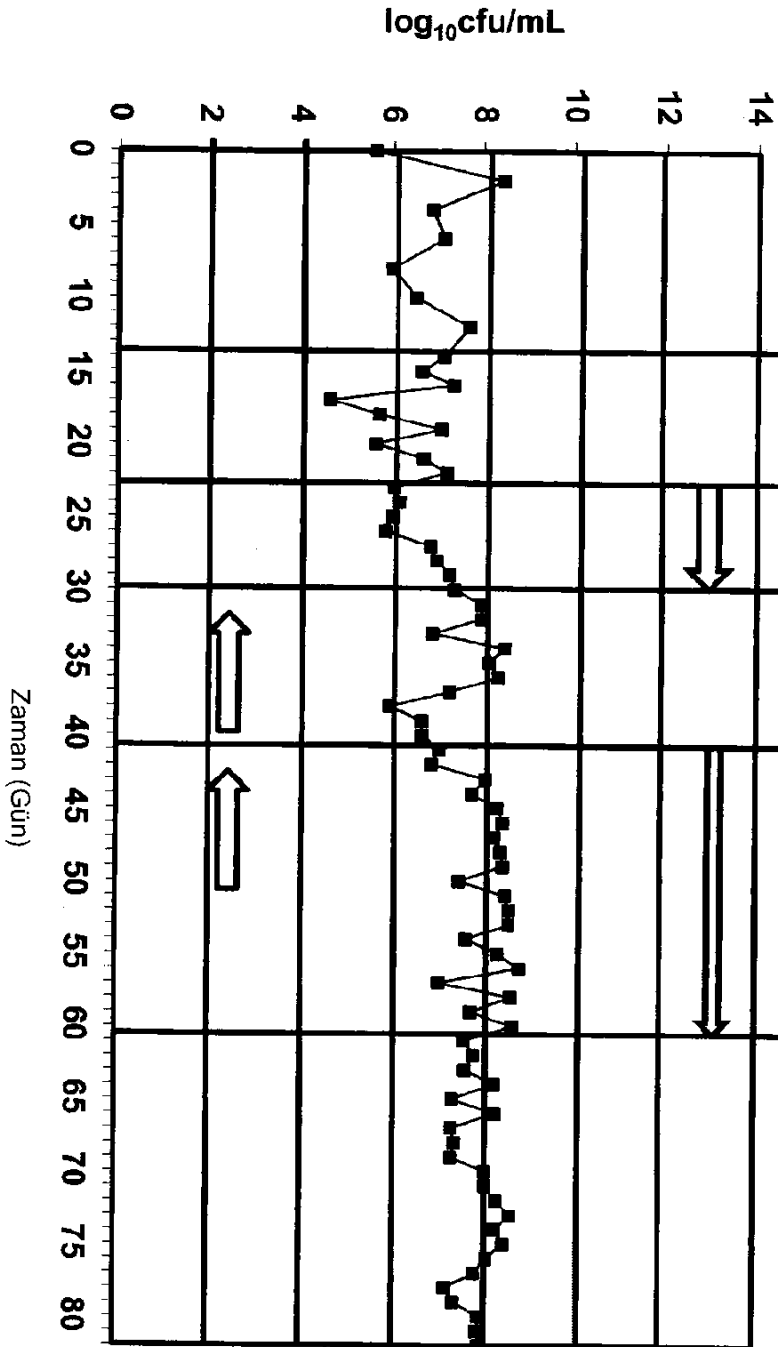
C. difficile RT027 sporları

KLİN

Çimlenme

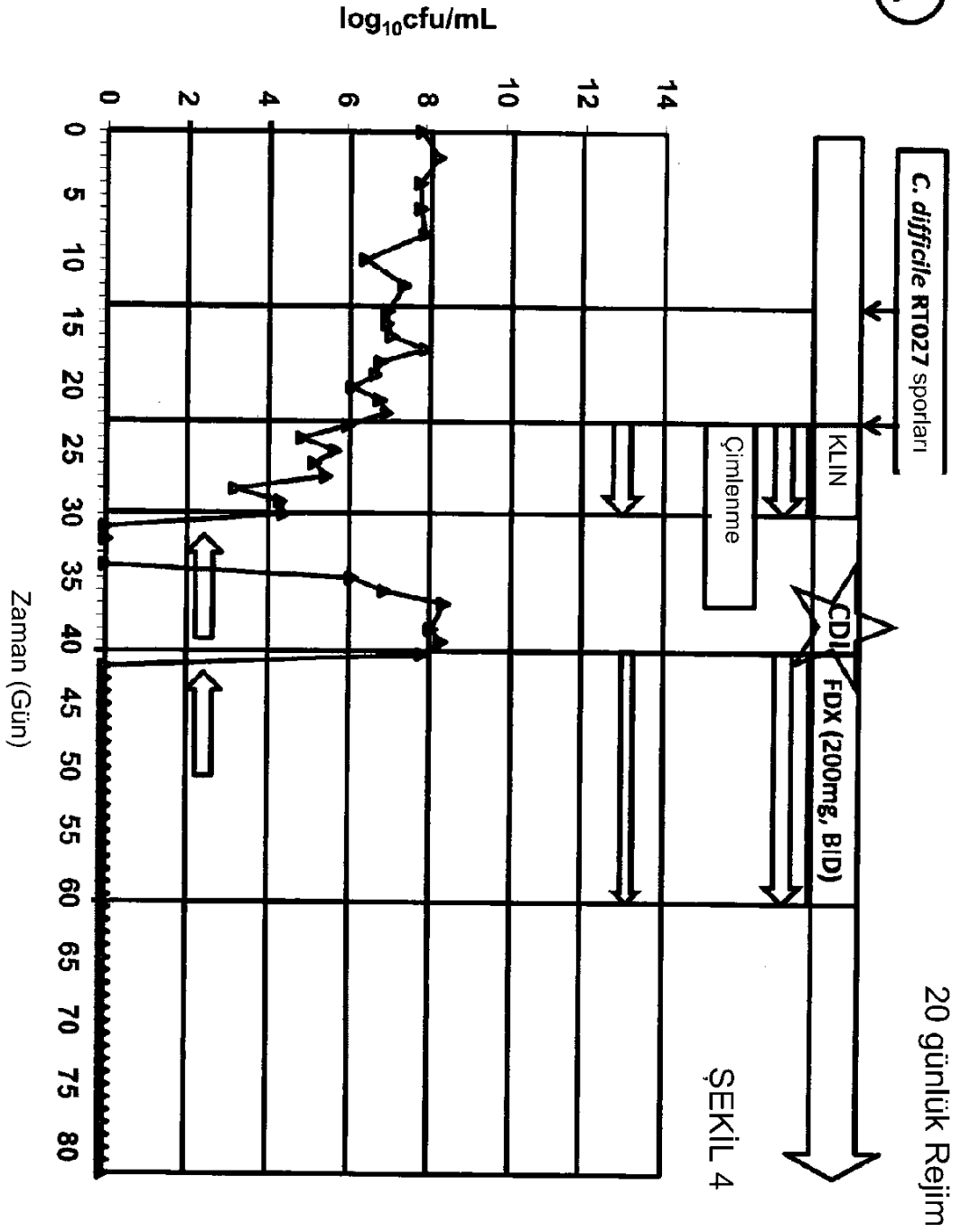
CDL FDX (200mg, BID)

ŞEKİL 4C



Toplam anaeroblar
Bakteroidler
Bifidobakteriler
Laktobasil
Enterokok
Laktöz fermente ediciler
Toplam klostridya
Fakültatif anaeroblar

A



—●— Toplam anaeroblar —●— Bakteroidler —▲— Bifidobakteriler ——— Laktobasil

Enterokok Laktöz fermente ediciler ——— Toplam klostridya Fakültatif anaeroblar

A

C. difficile RT027 sporları

20 günlük Rejim

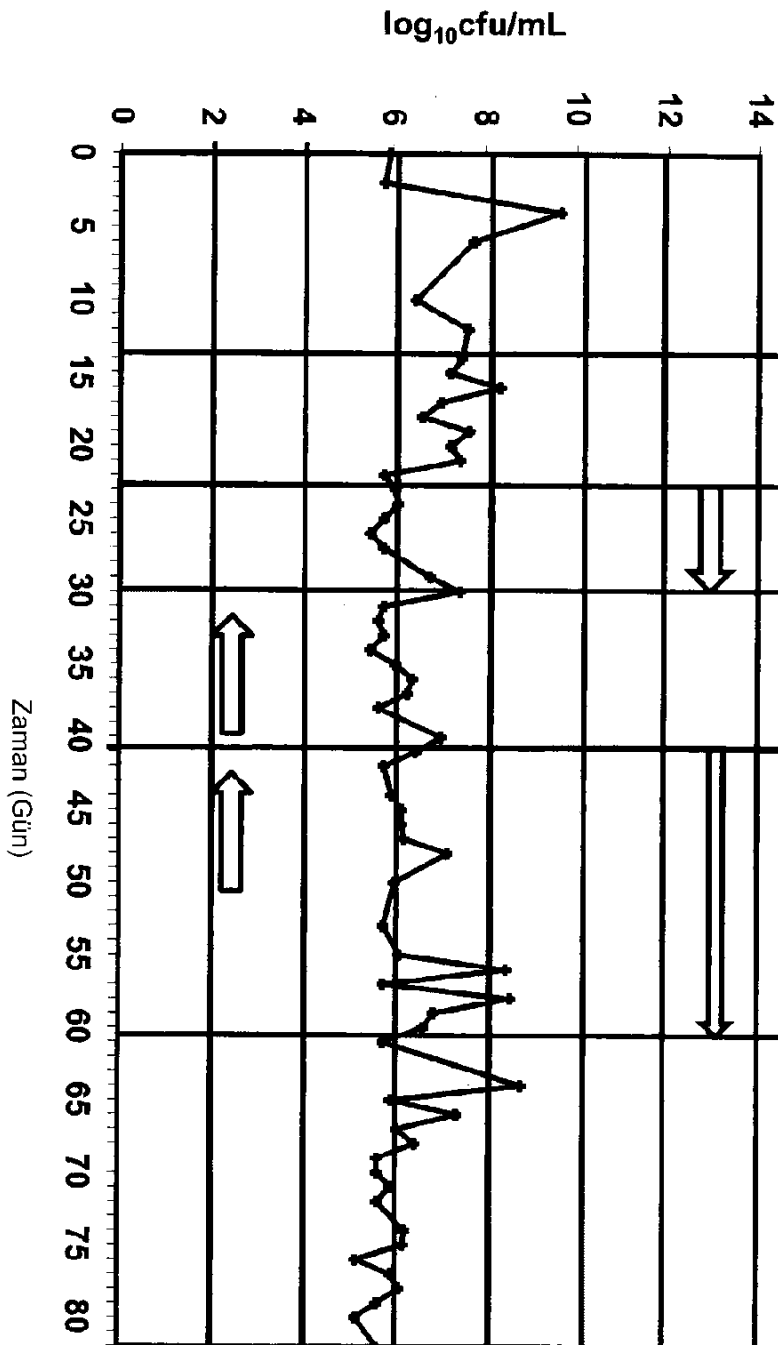
CLIN

FDX (200mg, BID)

1

Çimlenme

ŞEKİL 4E



—■— Toplam anaeroblar

—■— Bakteroidler

—2— Bifidobakteriler

—Laktobasil

Enterokok

Laktoz fermente ediciler

Fakültatif anaeroblar

A

C. difficile RT027 sporları

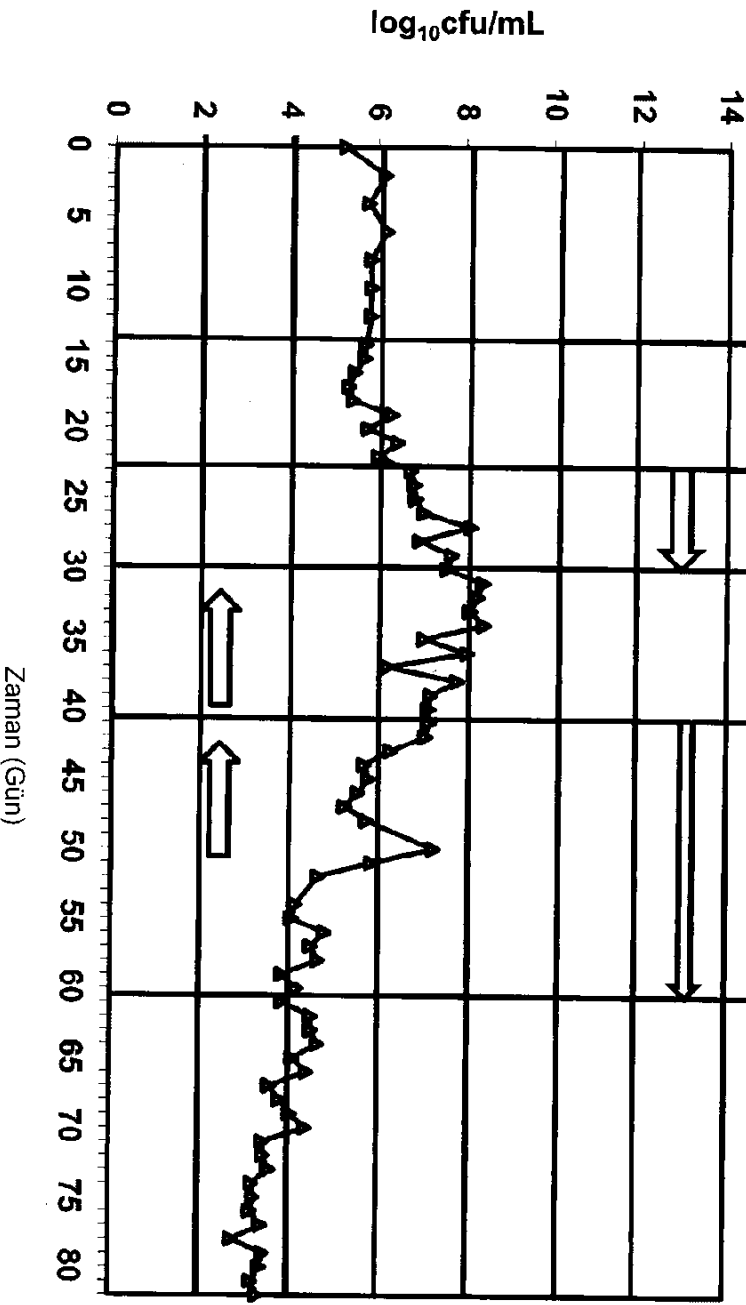
20 günlük Rejim

KLİN

Çimlenme

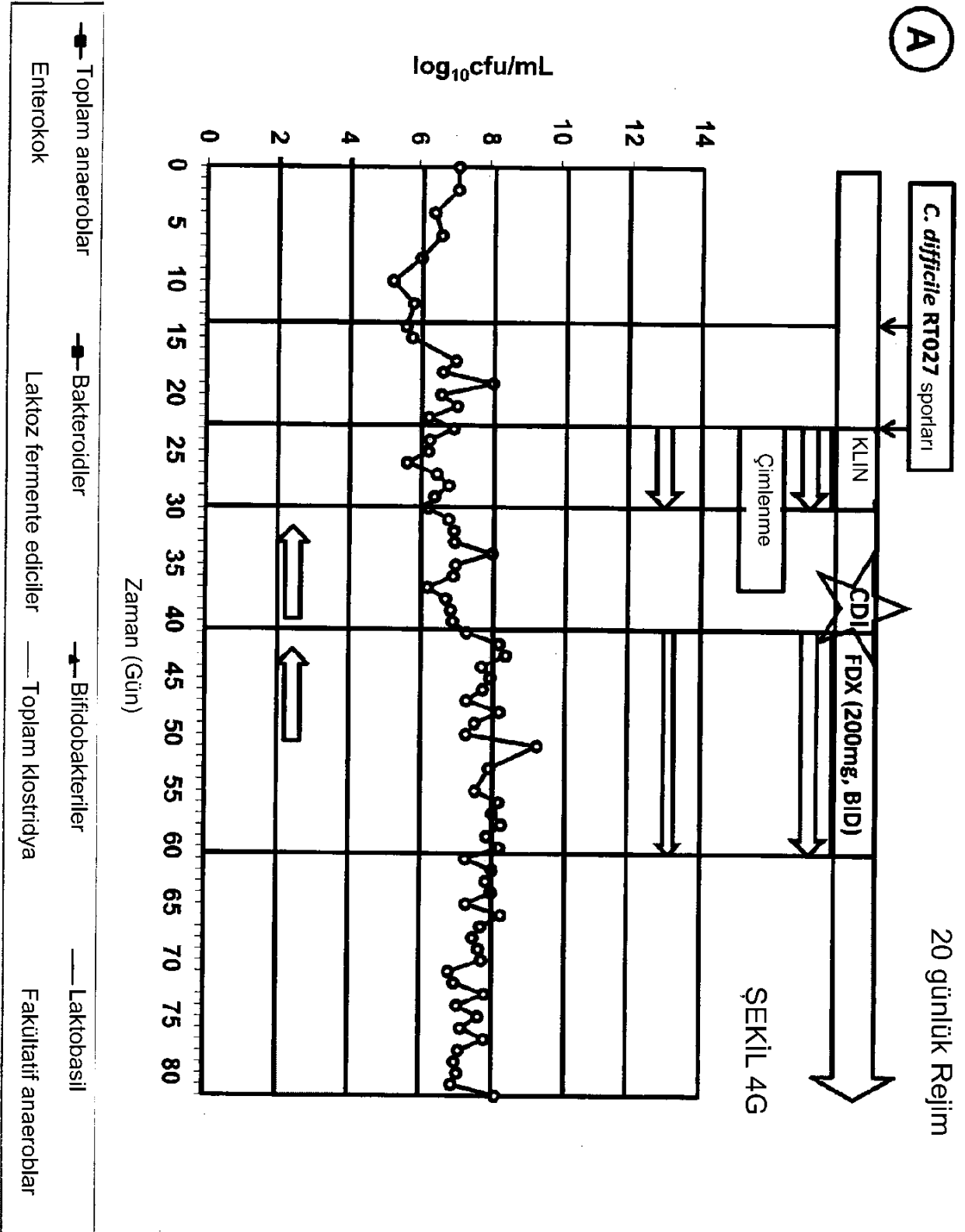
CDL FDX (200mg, BID)

ŞEKİL 4F

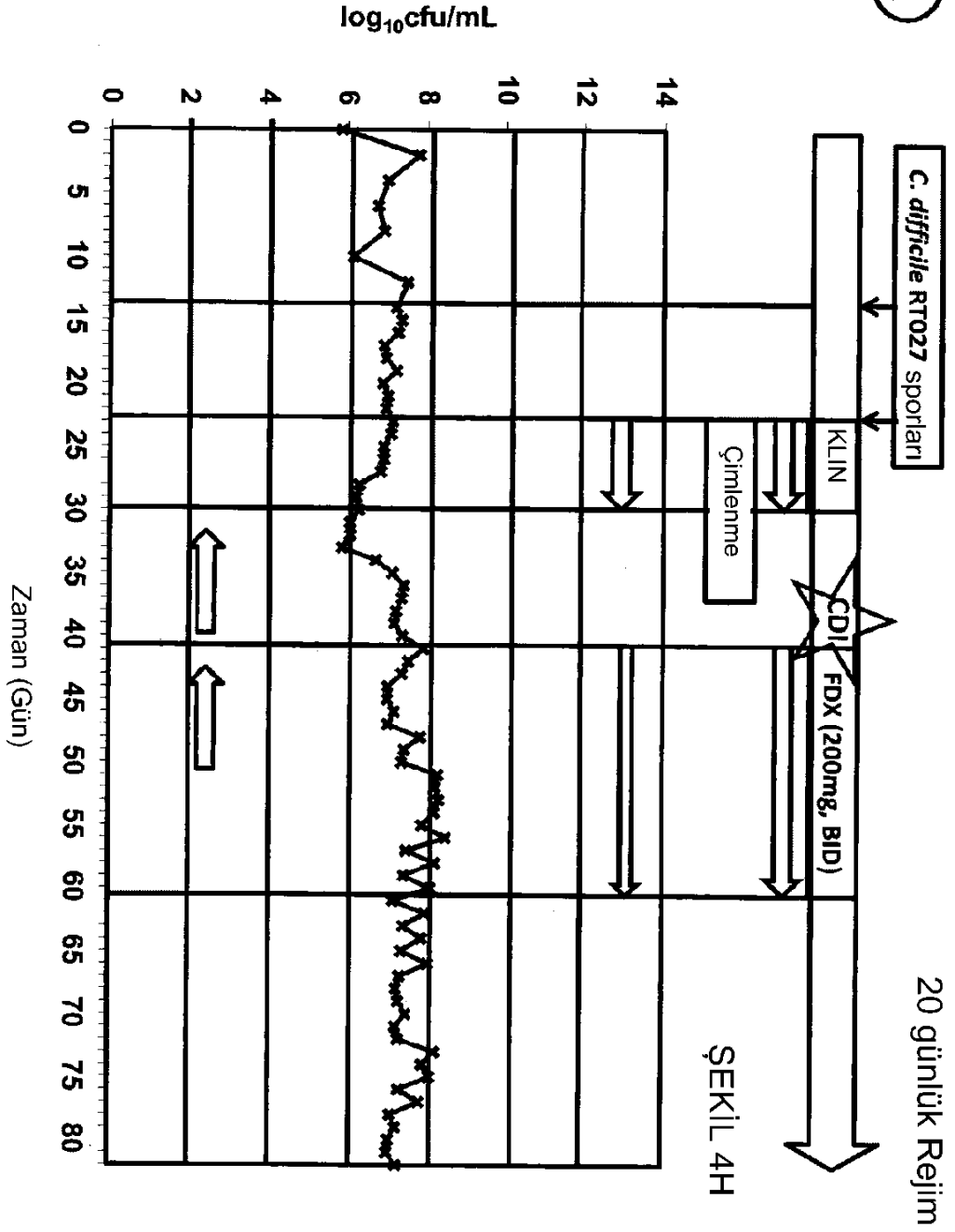


Toplam anaeroblar
Bakteroidler
Bifidobakteriler
Laktobasil
Enterokok
Laktöz fermente ediciler
Toplam klostridya
Fakültatif anaeroblar

A



A



A

20 günlük Rejim

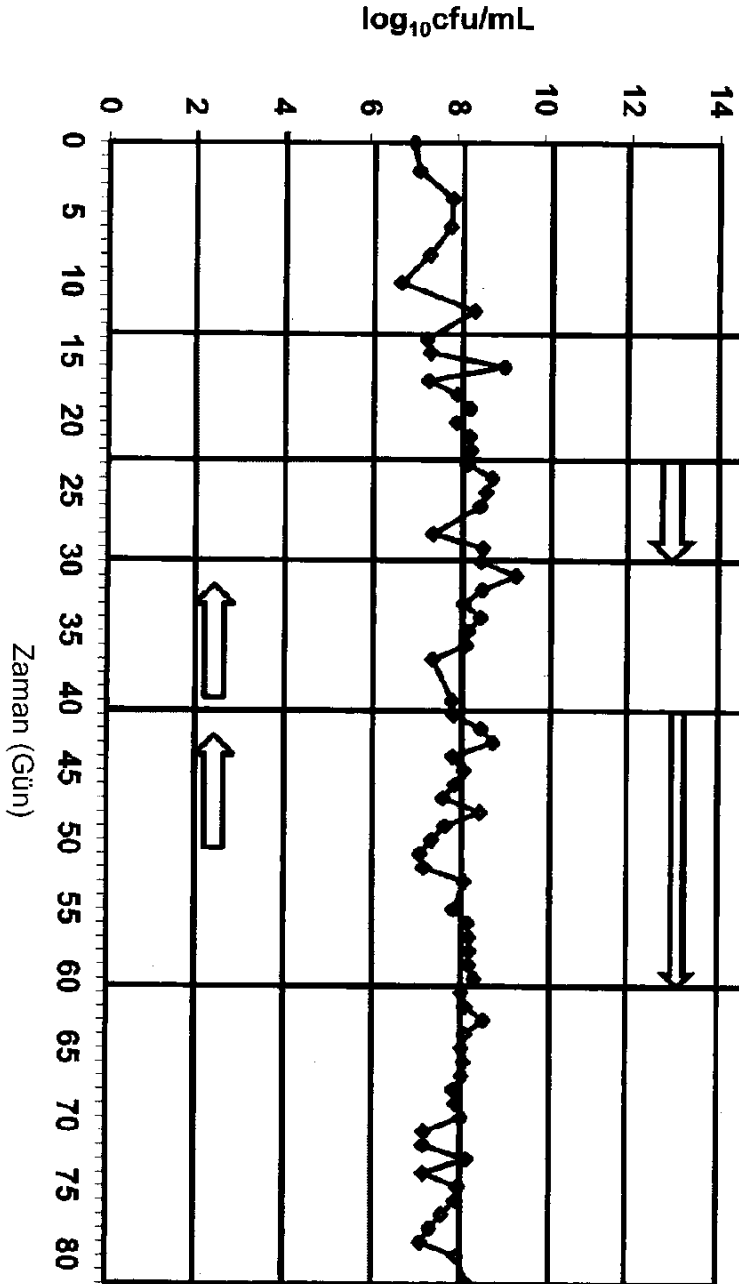
C. difficile RT027 sporları

KLİN

Çimlenme

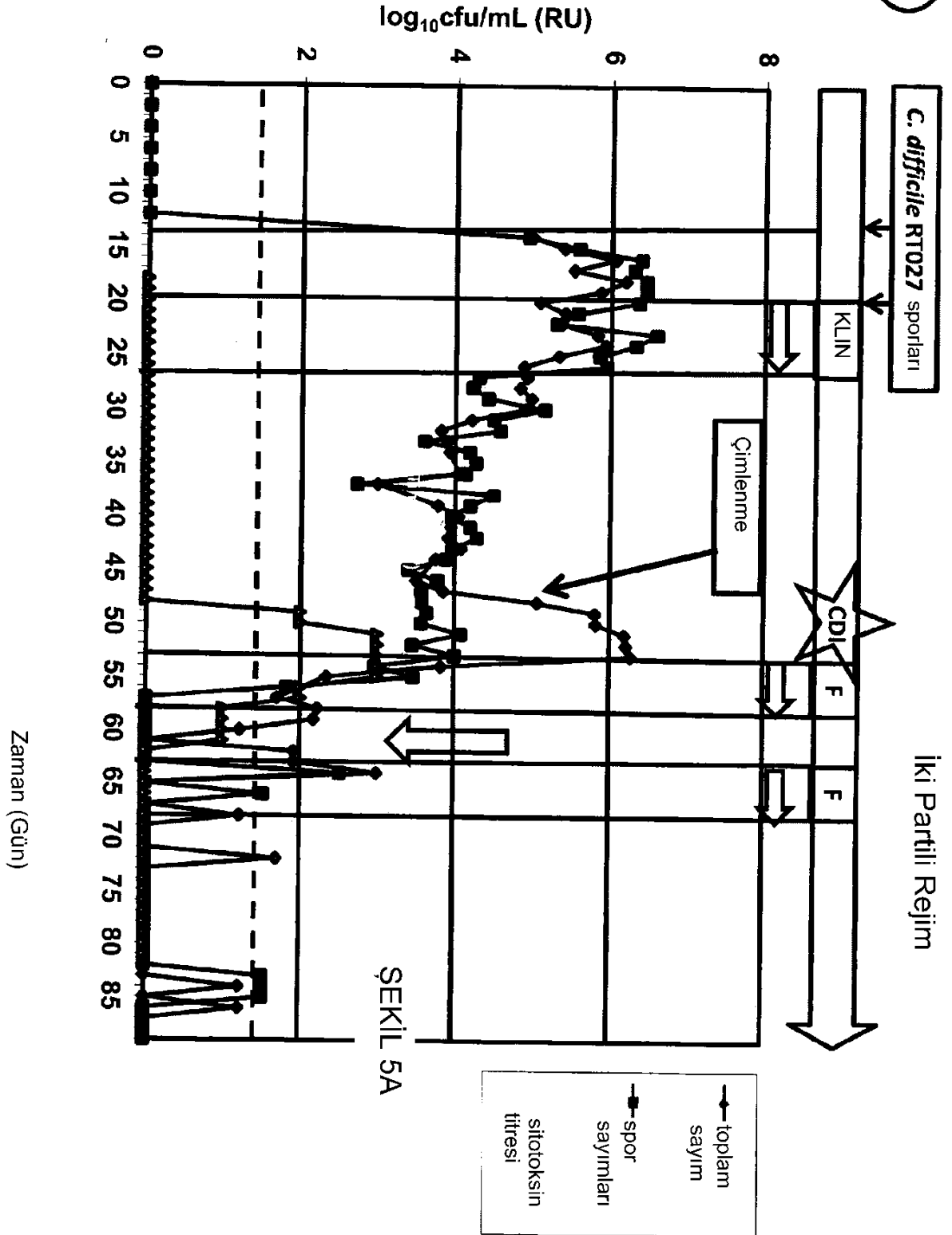
CDI₁ FDX (200mg, BID)

ŞEKİL 4I

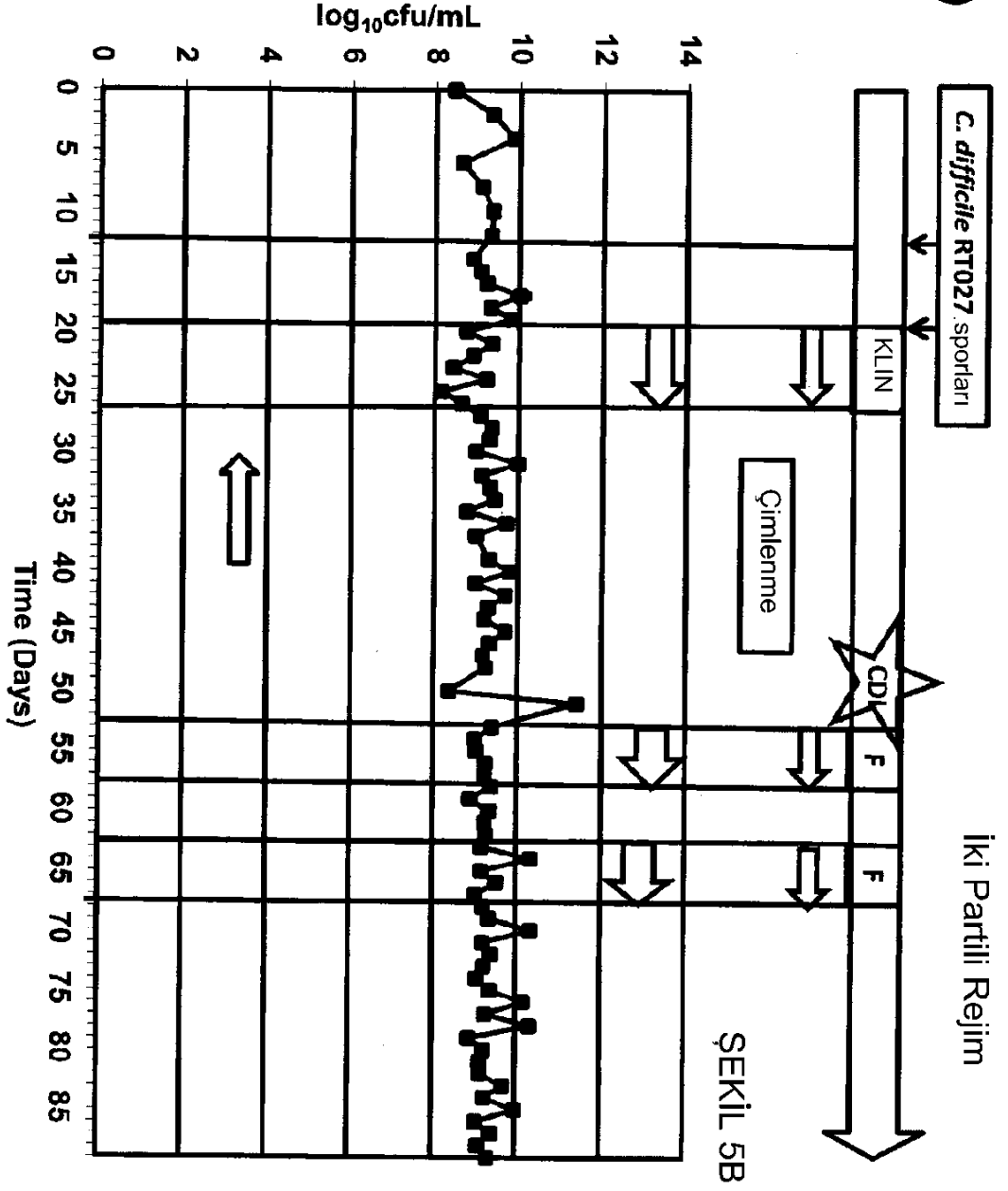


—■— Toplam anaeroblar —■— Bakteroidler —■— Bifidobakteriler —■— Laktobasil
Enterokok Laktöz fermente ediciler — Toplam klostridy Fakültatif anaeroblar

B

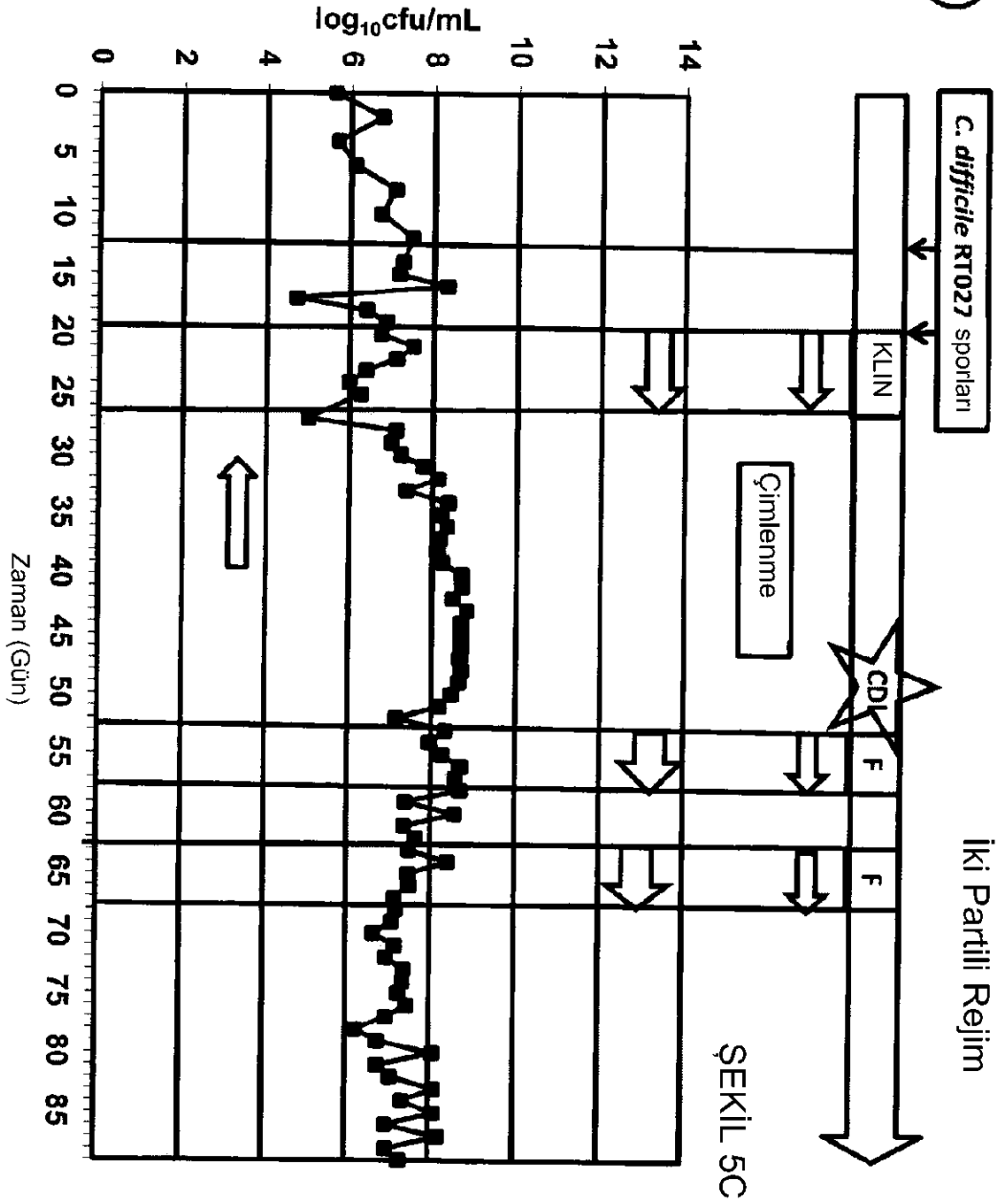


B



Toplam anaeroblar
Enterokok
Bakteroidler
Laktöz fermente ediciler
Bifidobakteriler
Toplam klostridya
Laktobasil
Fakültatif anaeroblar

B



Toplam anaeroblar
Enterokok
Bakteroidler
Laktoz fermente ediciler
Bifidobakteriler
Toplam klostridya
Laktobasil
Fakültatif anaeroblar

B

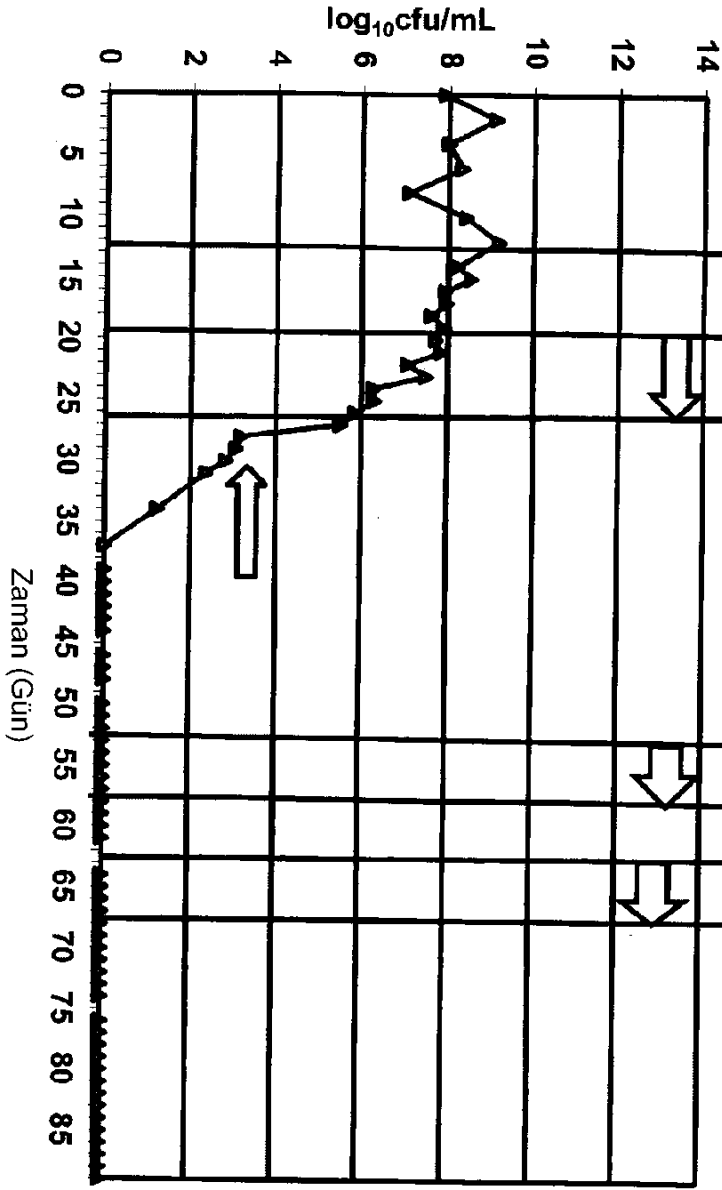
C. difficile RT027 sporları

İki Partili Rejim



Çimlenme

ŞEKİL 5D

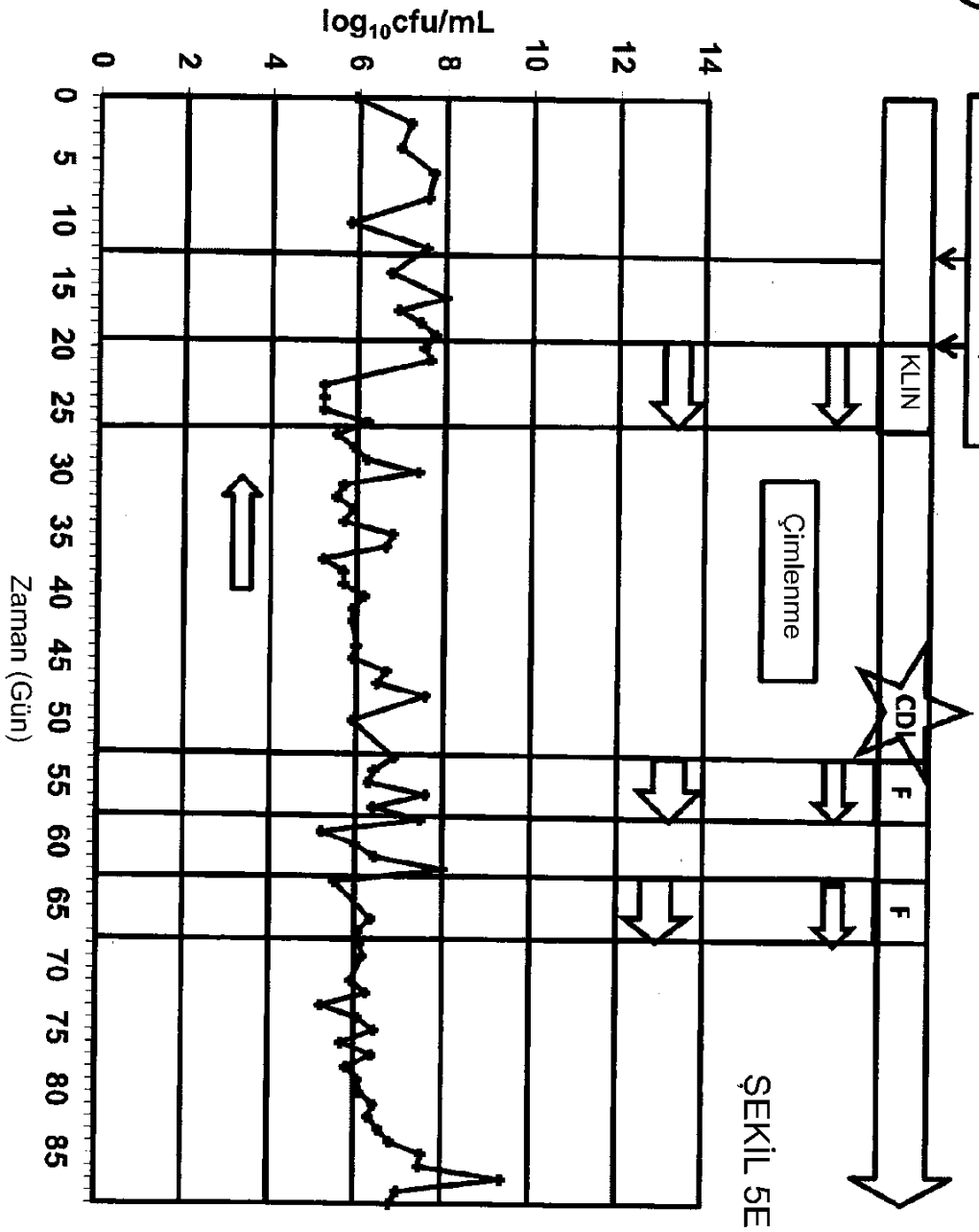


- Toplam anaeroblar
- Bakteroidler
- Bifidobakteriler
- Laktobasil
- Fakültatif anaeroblar
- Enterokok
- Laktöz fermente ediciler
- Toplam klostridya

2

C. difficile RT027 sporları

İki Partili Rejim



ŞEKİL 5E

Toplam anaeroblara
Enterokok

- **Bakteroidler**
- Laktöz ferme

Laktöz fermente ediciler — Toplam klostridya

Fakültatif anaeroblar

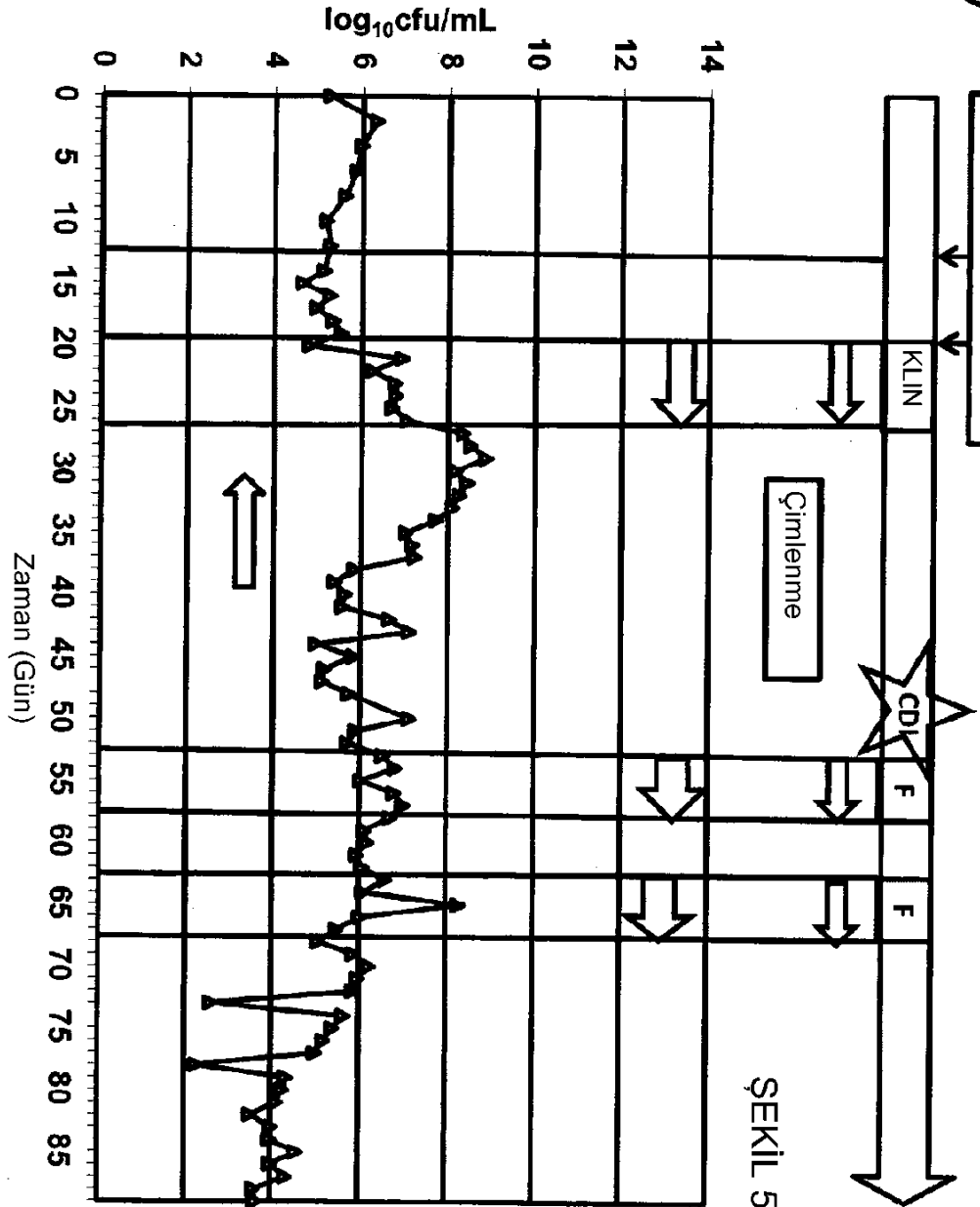
—4— Bifidobakteriler

—Laktobasil



C. difficile RT027 sporları

İki Partili Rejim



ŞEKİL 5F

Toplam anaeroblar

—■— Bakteroidler

— Bifidobakteriler

—Laktobasil

Enterokok

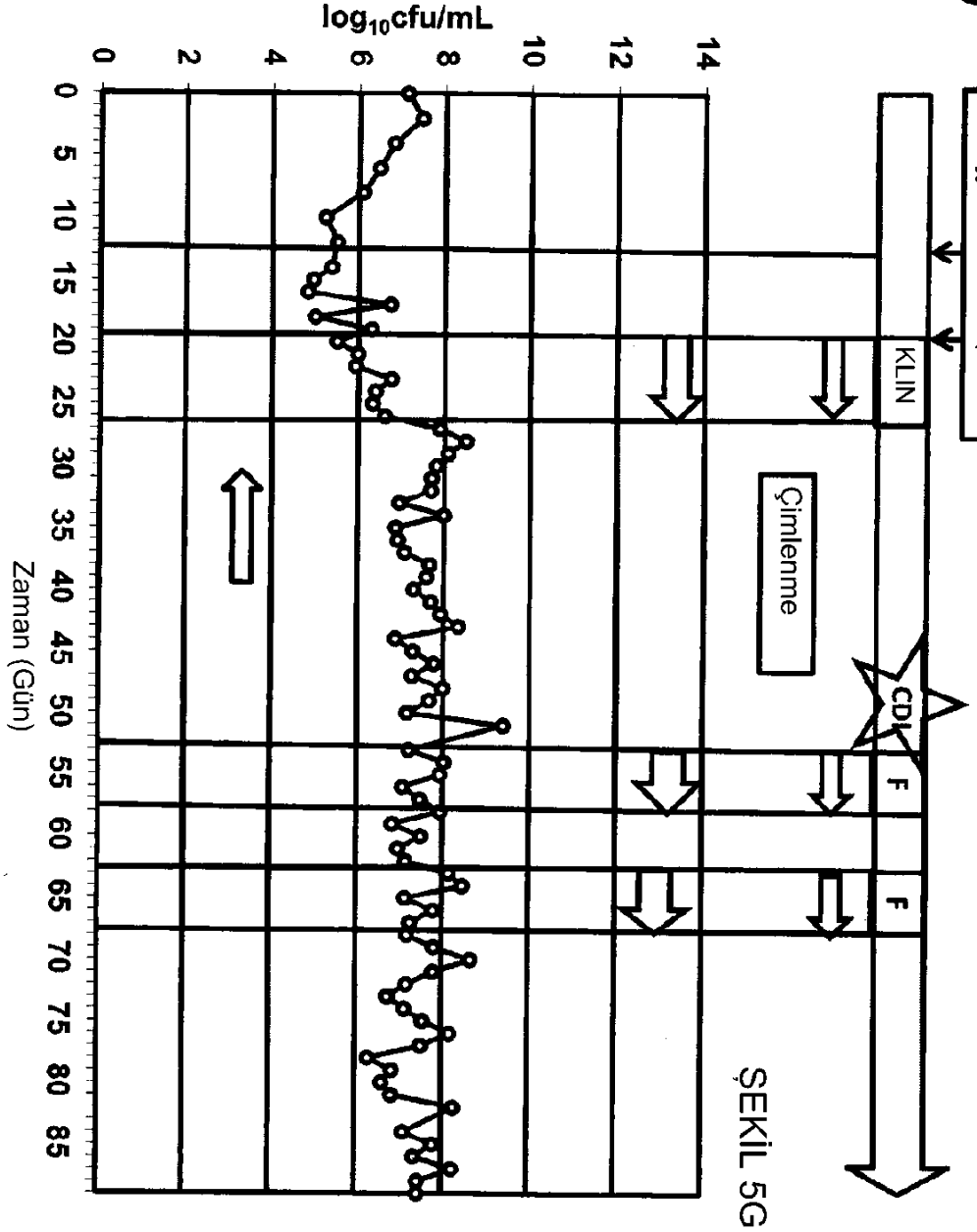
Laktöz fermente ediciler — Toplam klostridya

Fakültatif anaeroblar

B

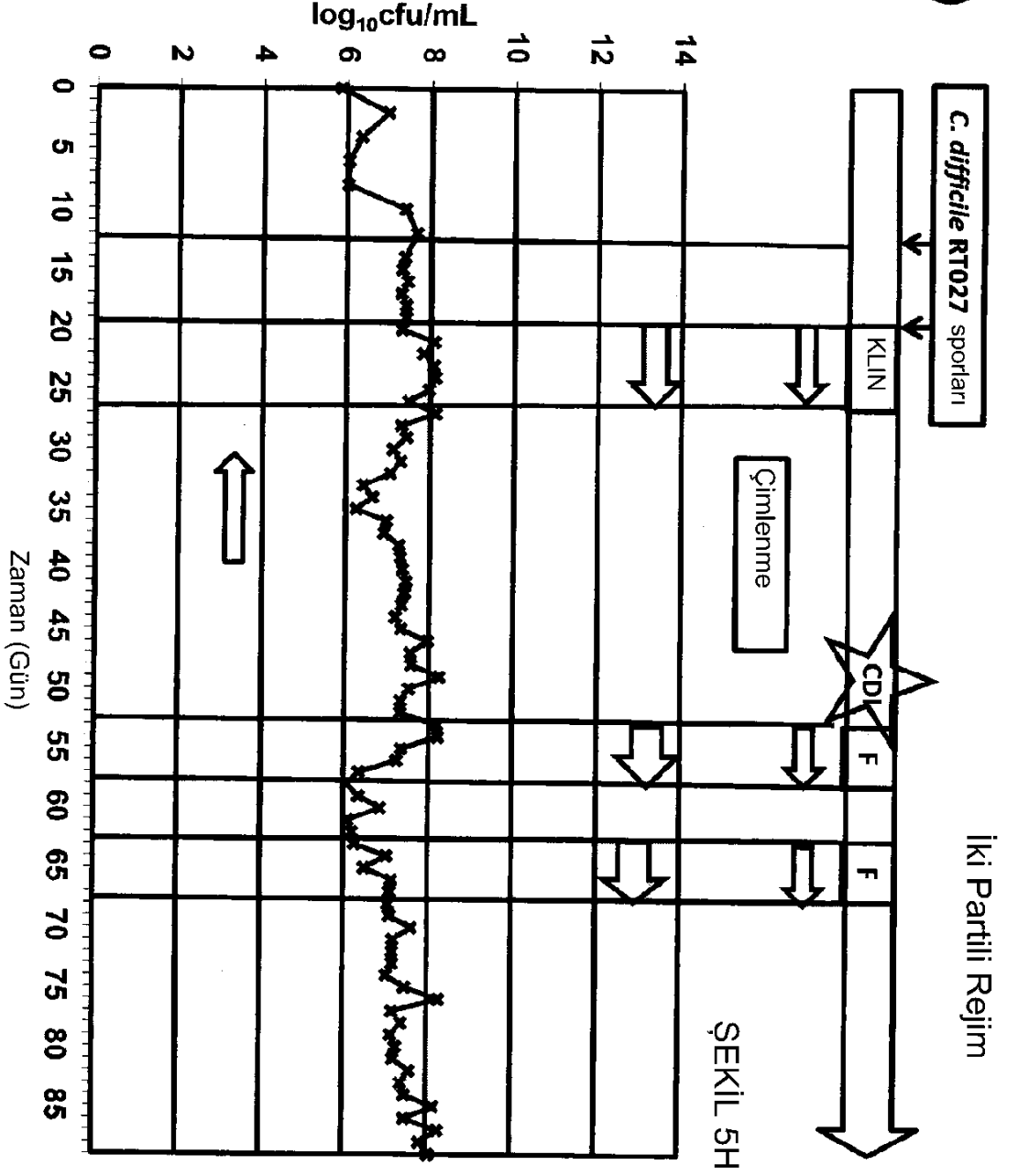
C. difficile RT027 sporları

İki Partili Rejim



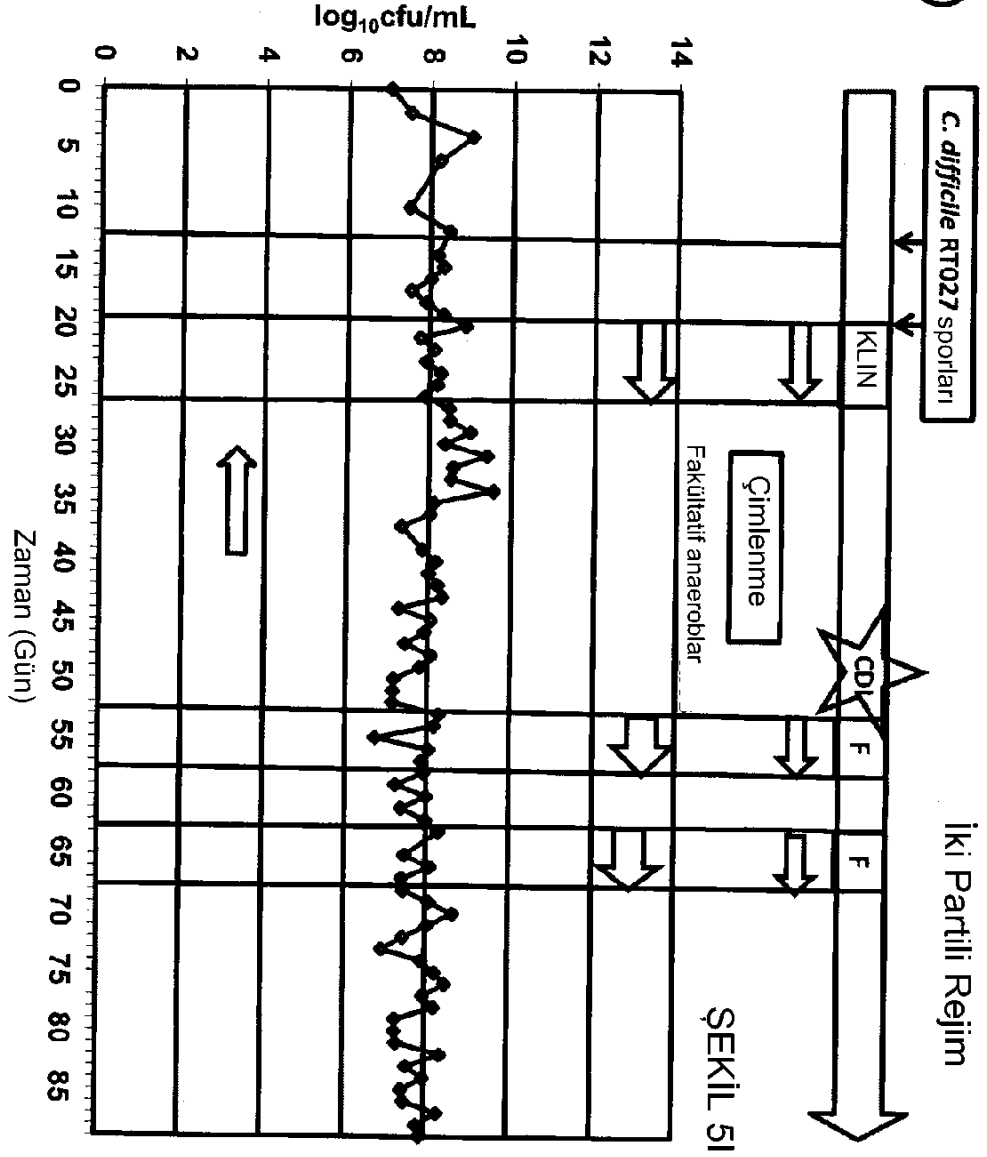
Toplam anaeroblar
Enterokok
Bakteroidler
Laktöz fermente ediciler
Bifidobakteriler
Toplam klostridya
Laktobasil
Fakültatif anaeroblar

B



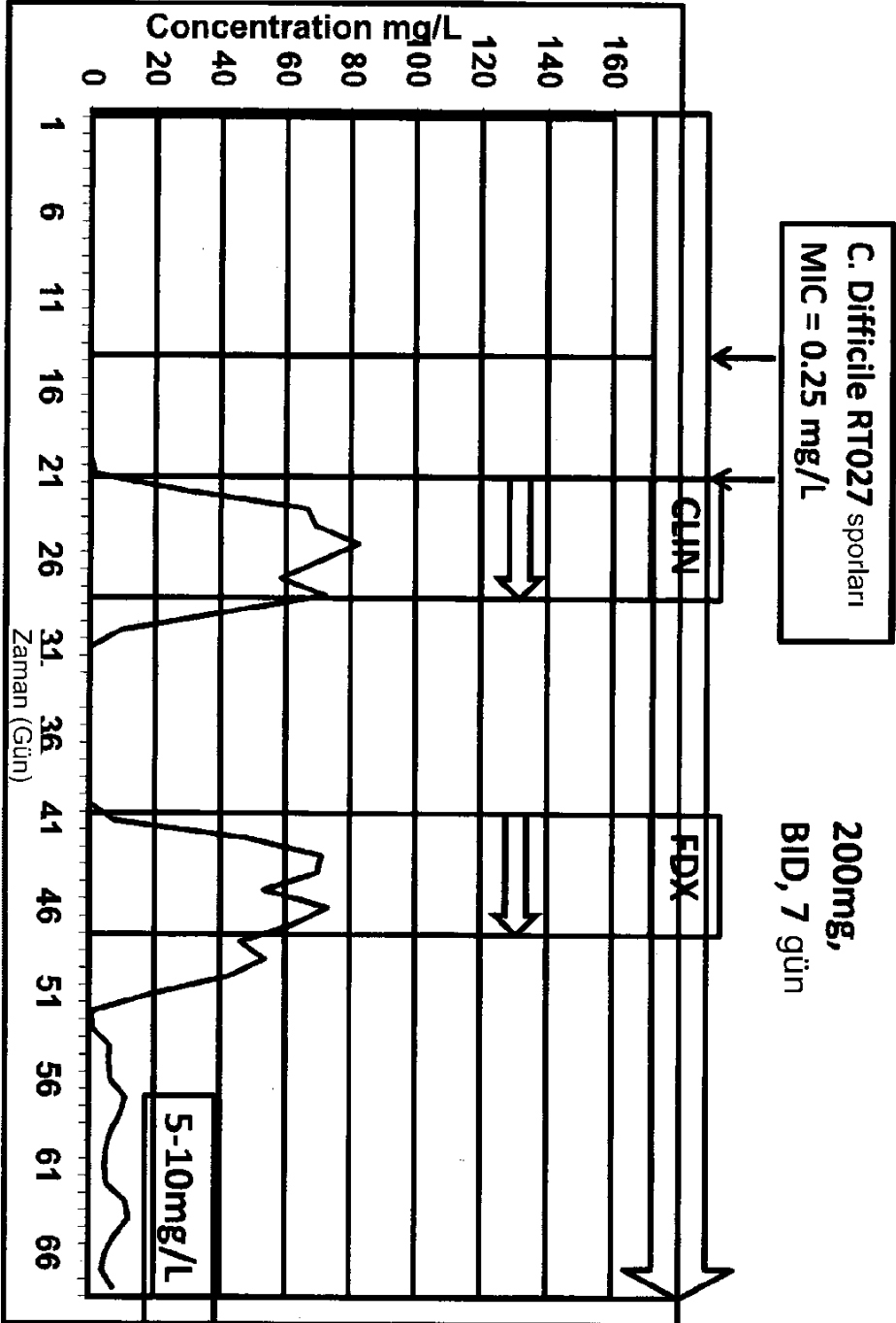
Toplam anaeroblar
Bakteroidler
Bifidobakteriler
Laktobasil
Enterokok
Laktöz fermente ediciler
Toplam klostridy
Fakültatif anaeroblar

B



→ Toplam anaeroblar → Bakteroidler → Bifidobakteriler → Laktobasil
Enterokok Laktöz fermente ediciler — Toplam klostridya Fakültatif anaeroblar

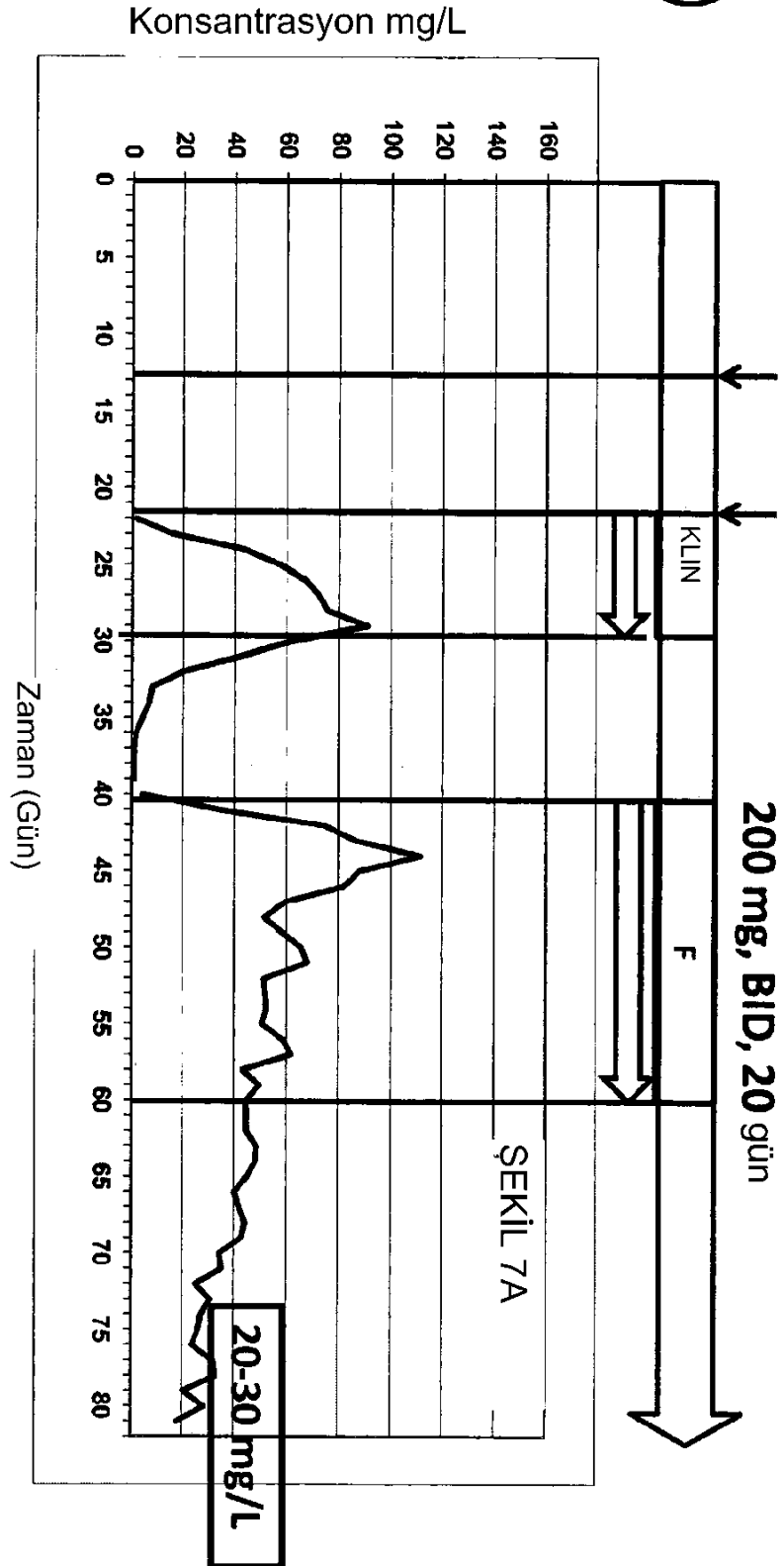
IVGM'de elde edilen antimikrobiyal konsantrasyonlar



CLIN: klindamisin; **FDX:** fidaksomisin

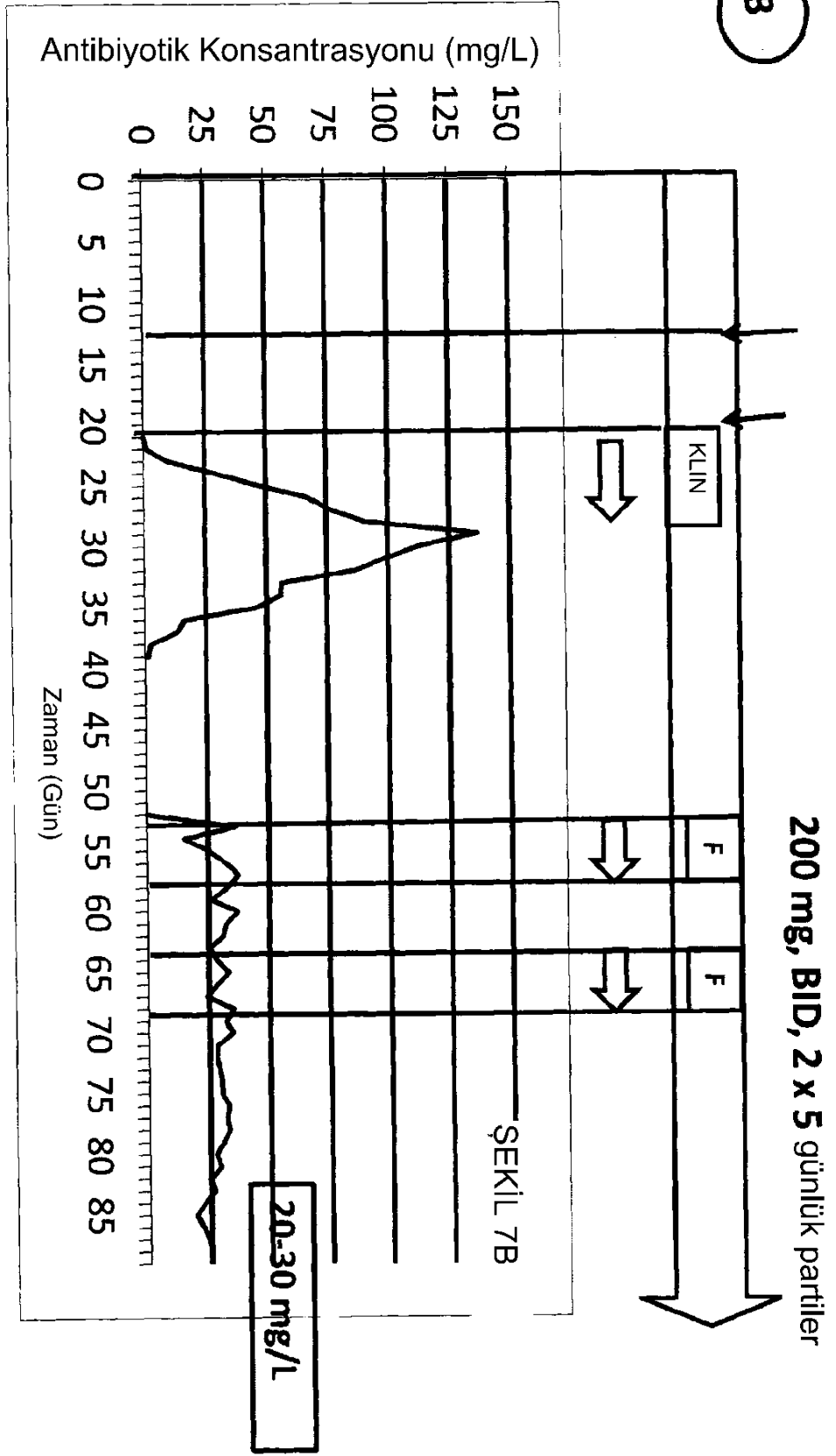
ŞEKİL 6

A



CLIN: klindamisin; FDX: fidaksomisin

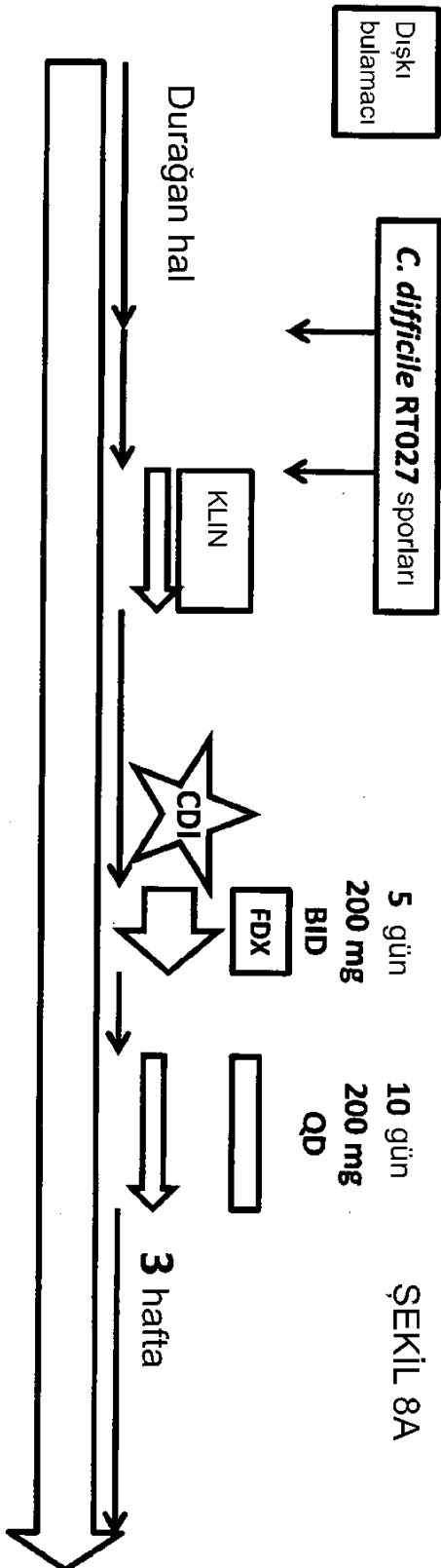
B



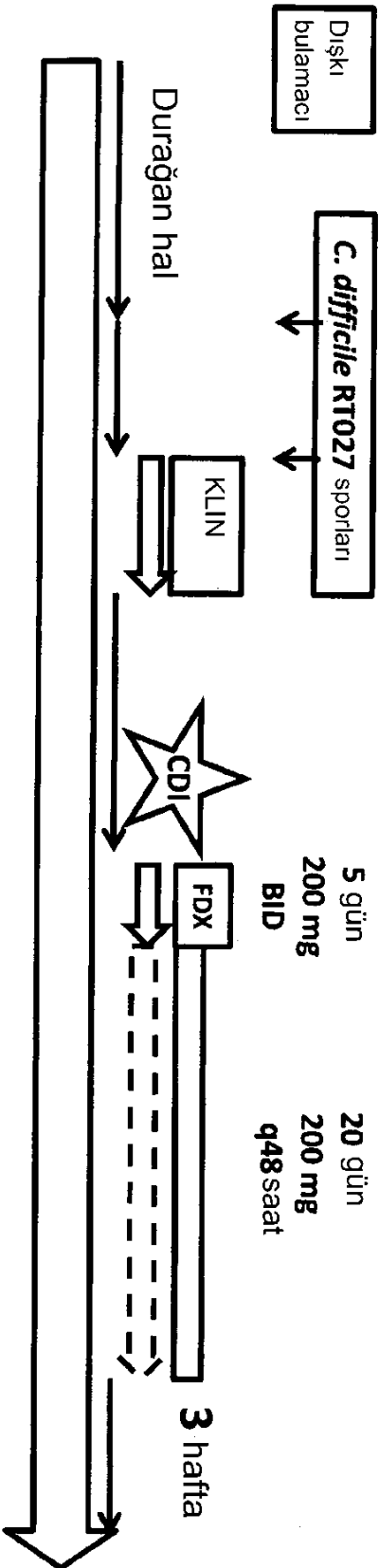
CLIN: klindamisin; FDX: fidaksomisin

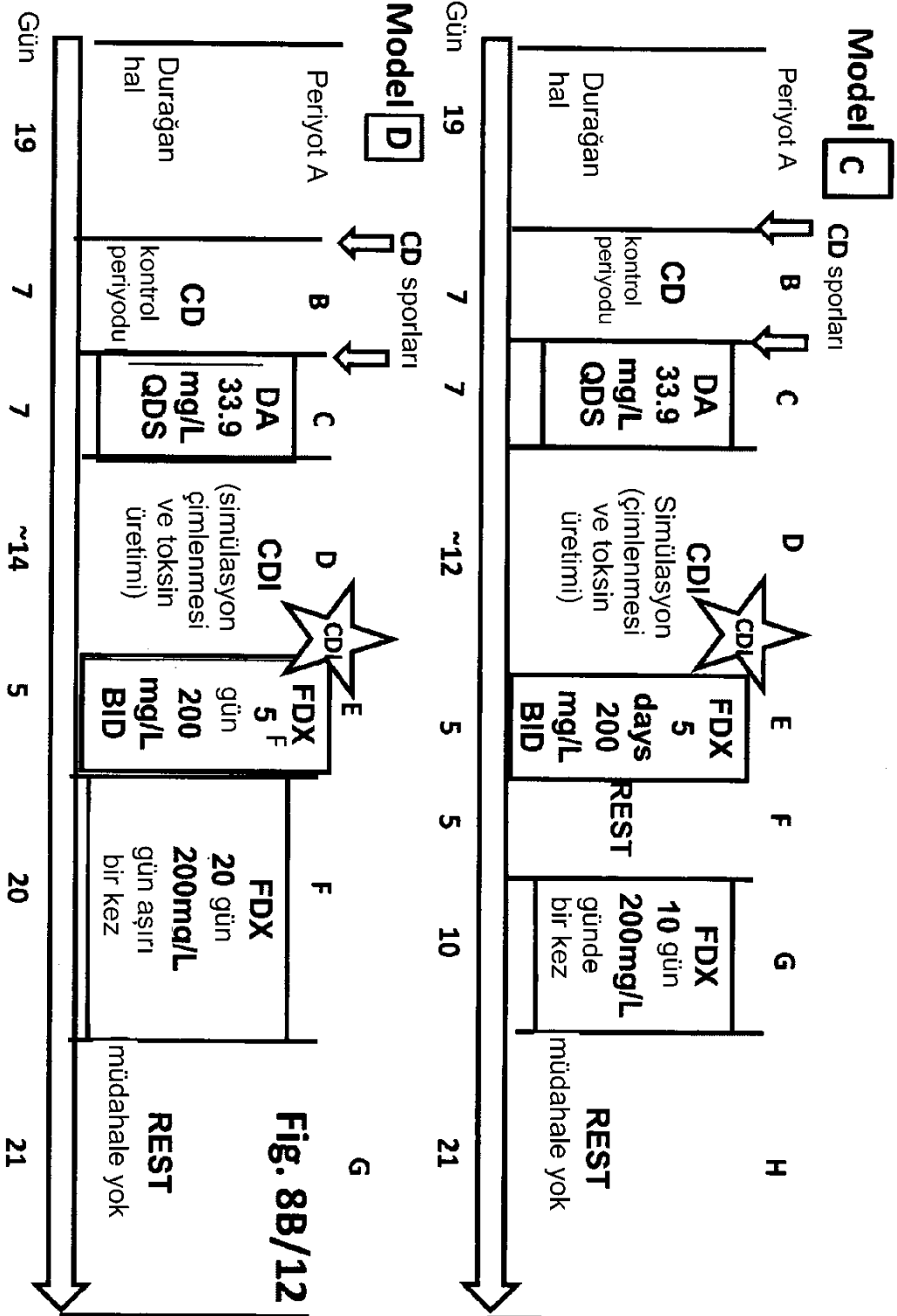
Deney Tasarımı

C: Giderek Azalan Parti (5 gün 200 mg FDX, BID; 5 gün ara; 10 gün 200 mg FDX, QD)



D: Birbirini İzleyen Günler (5 gün 200 mg FDX, BID; 20 gün 200 mg gün aşırı)



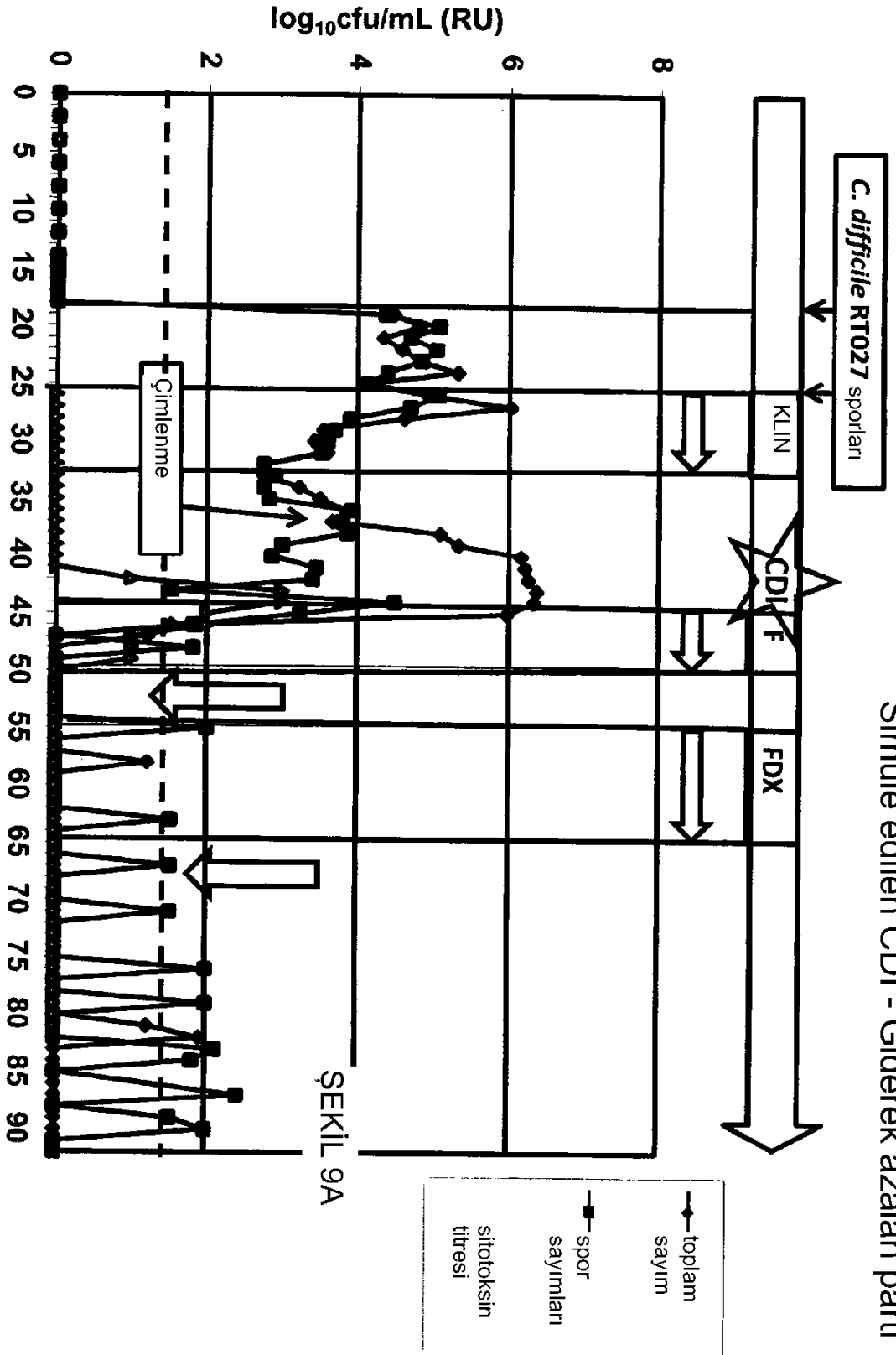


iki modelin deney tasarımı

DA = klindamisin, FDX -= fidaksomisin

C

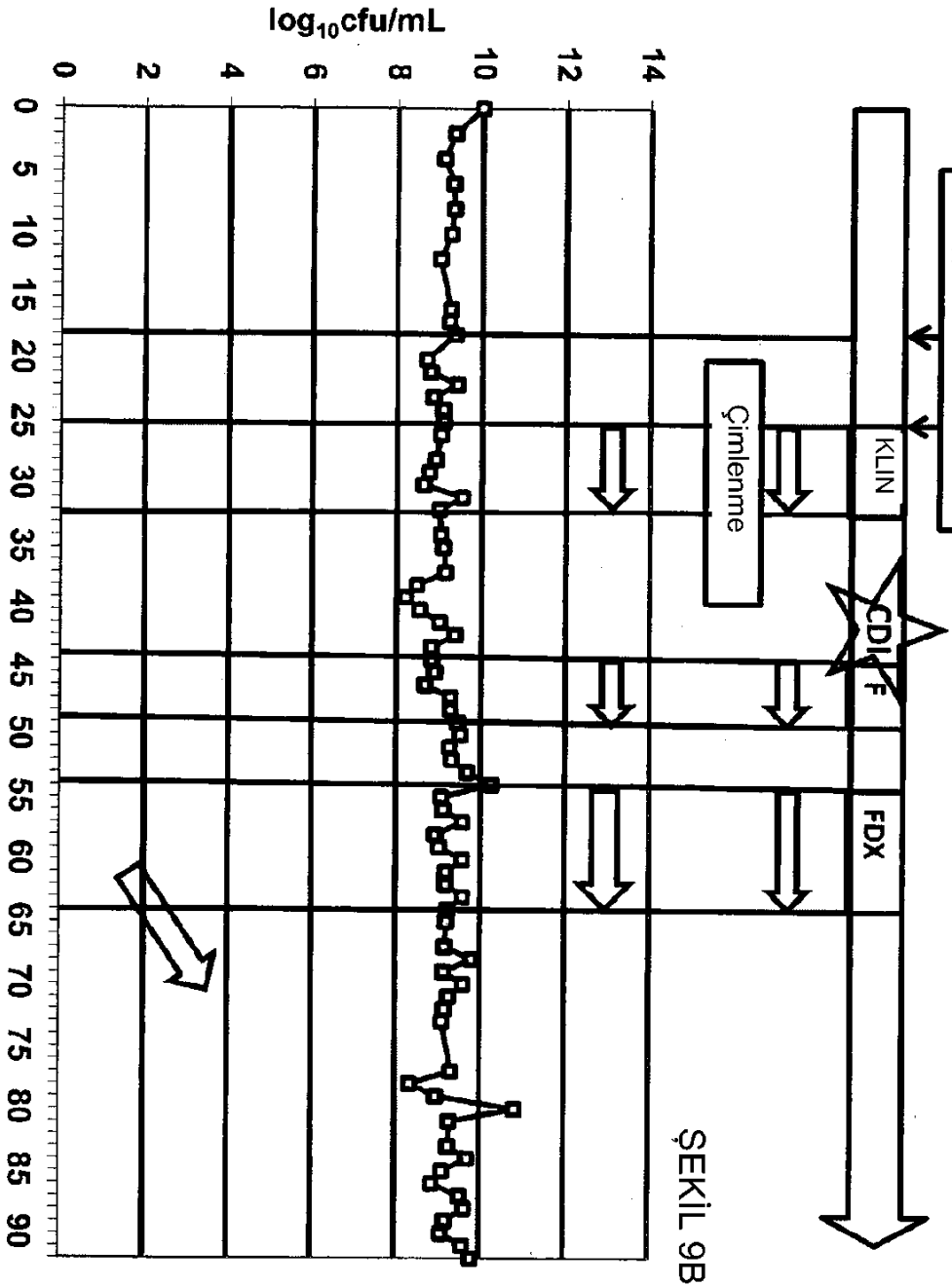
Simüle edilen CDI - Giderek azalan parti



(C)

C. difficile RT027 sporları

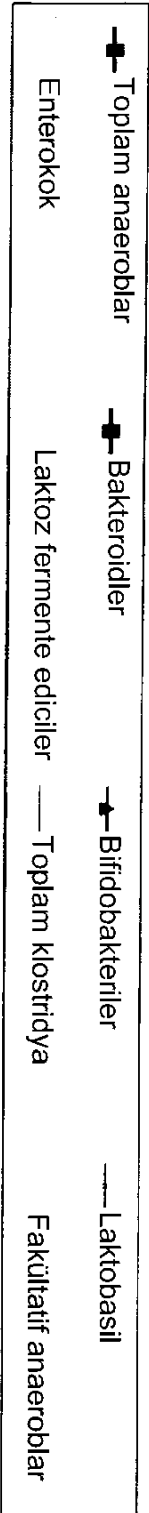
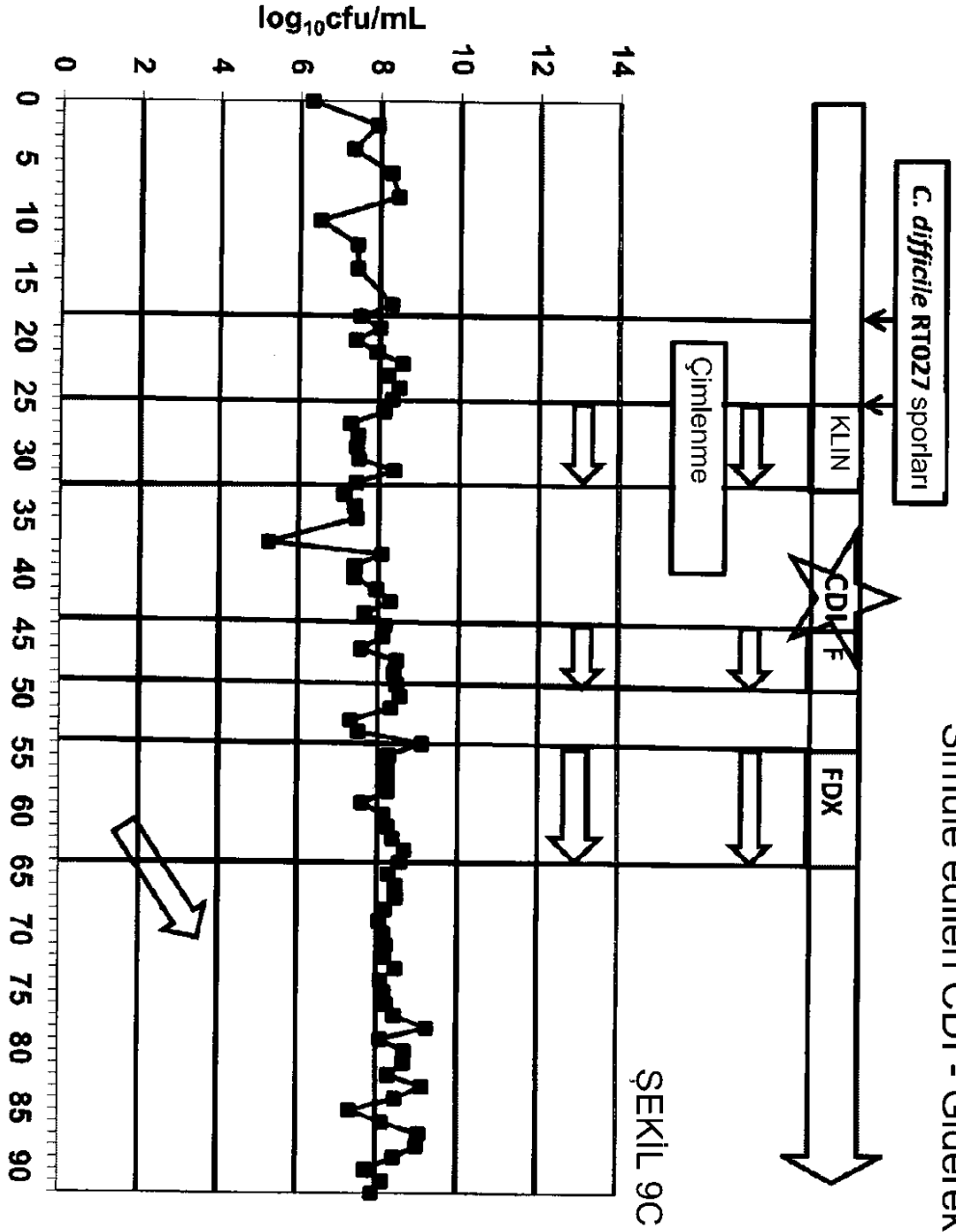
Simüle edilen CDI - Giderek azalan parti



Toplam anaeroblar
Bakteroidler
Laktöz fermente ediciler
Bifidobakteriler
Toplam klostridya
Laktobasil
Enterokok
Fakültatif anaeroblar

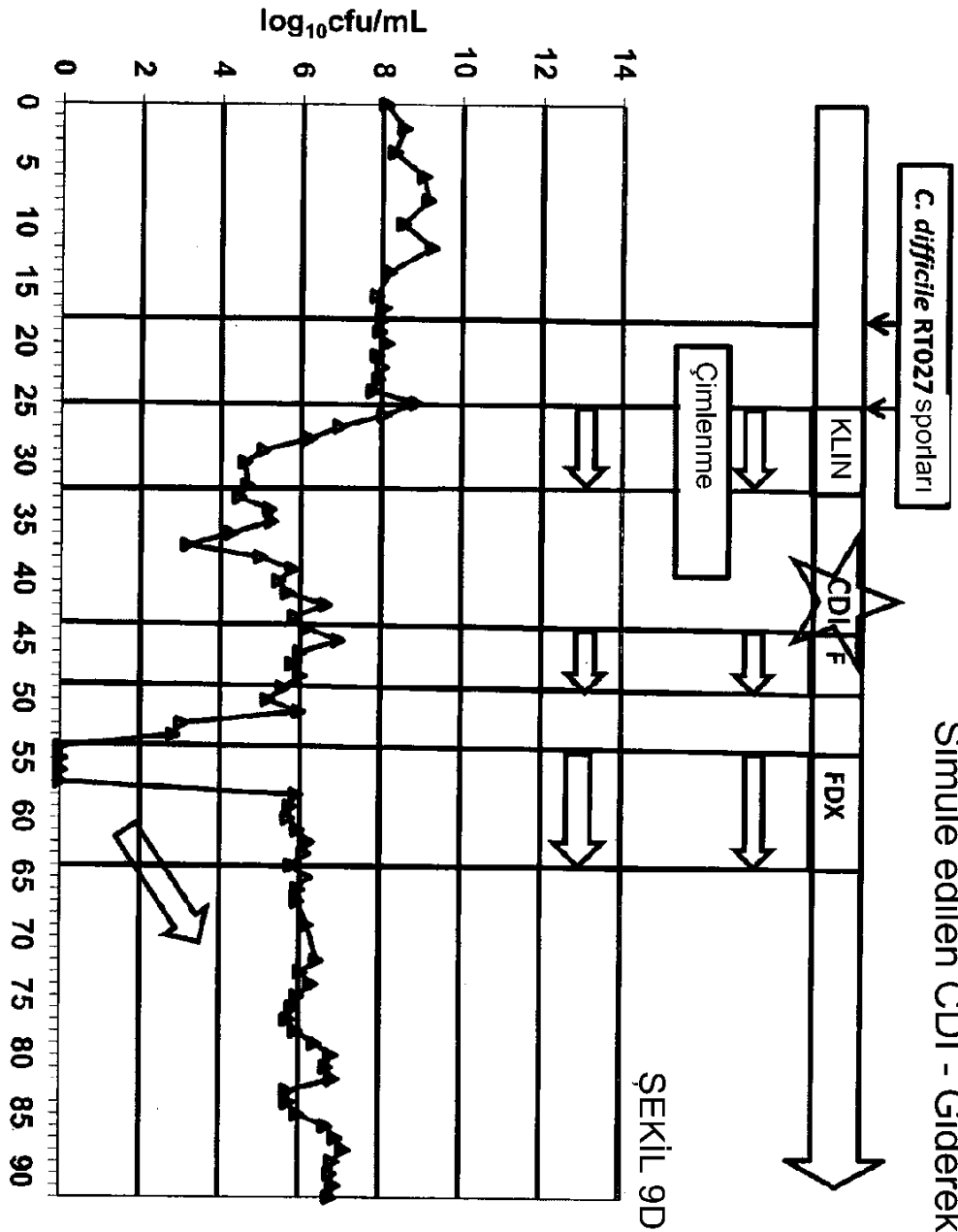
(C)

Simüle edilen CDI - Giderek azalan parti

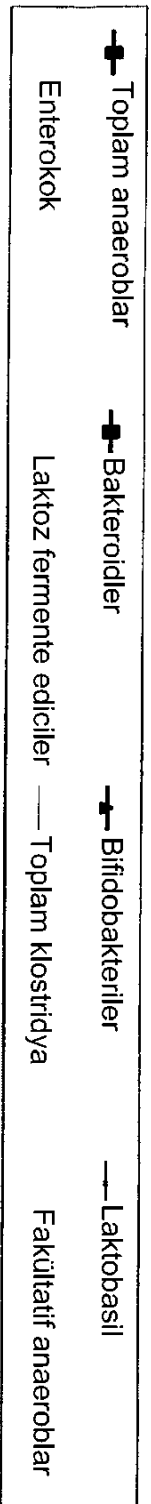




Simüle edilen CDI - Giderek azalan parti

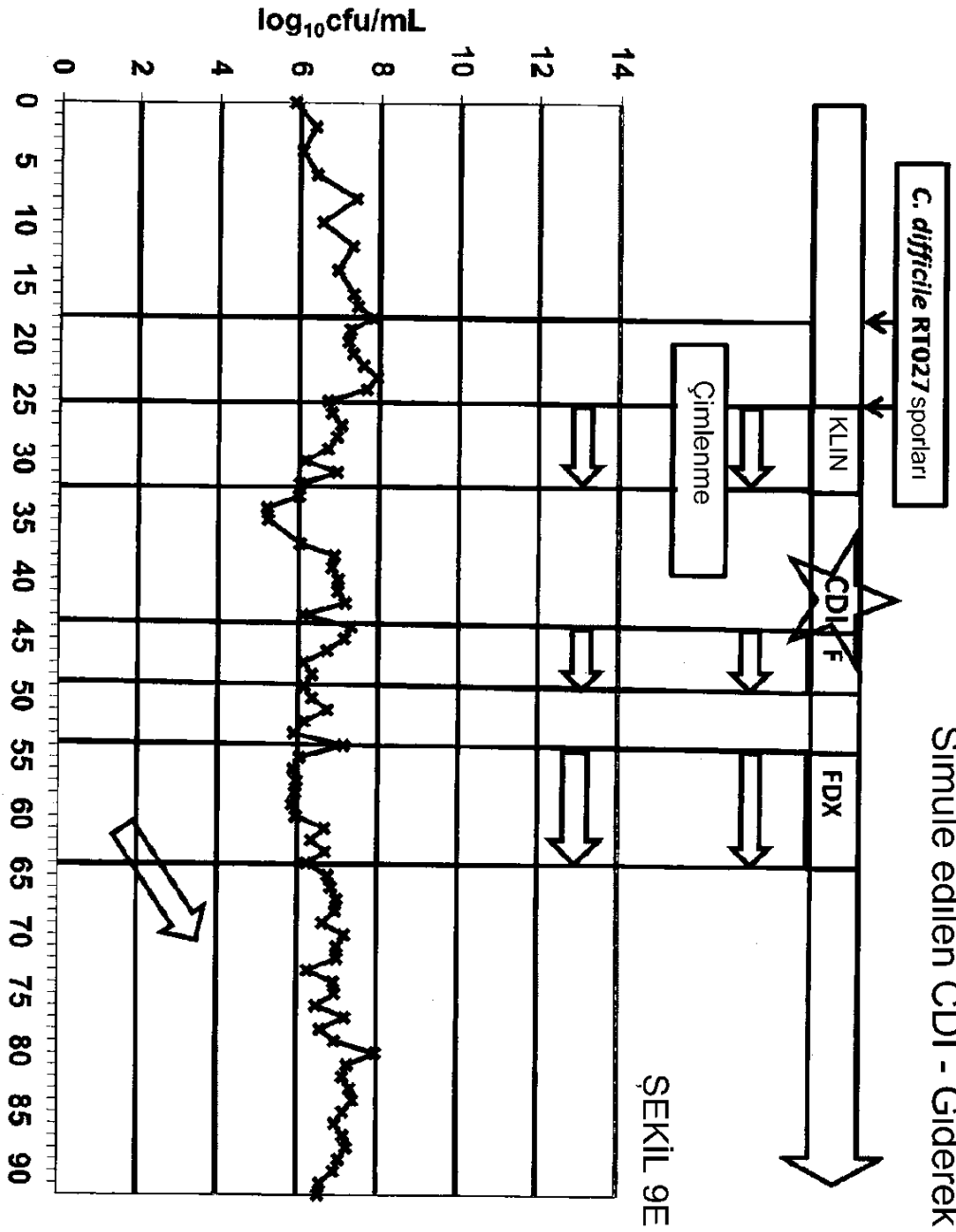


ŞEKİL 9D





Simüle edilen CDI - Giderek azalan parti



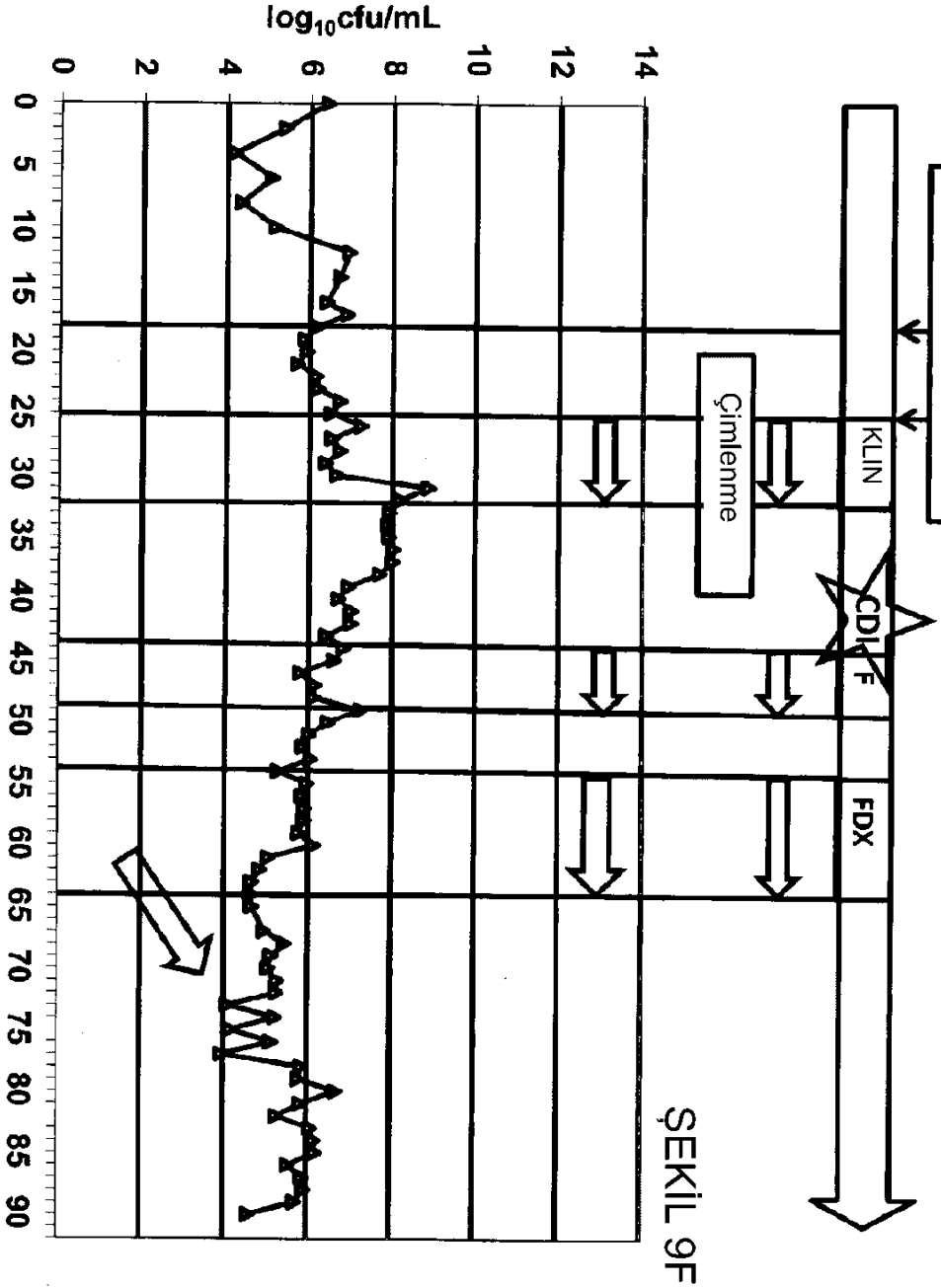
ŞEKİL 9E

	Toplam anaeroblar		Bakteroidler		Bifidobakteriler		Laktobasil
Enterokok		Laktoz fermente ediciler		Toplam klostridya	Fakültatif anaeroblar		

(C)

C. difficile RT027 sporları

Simüle edilen CDI - Giderek azalan parti

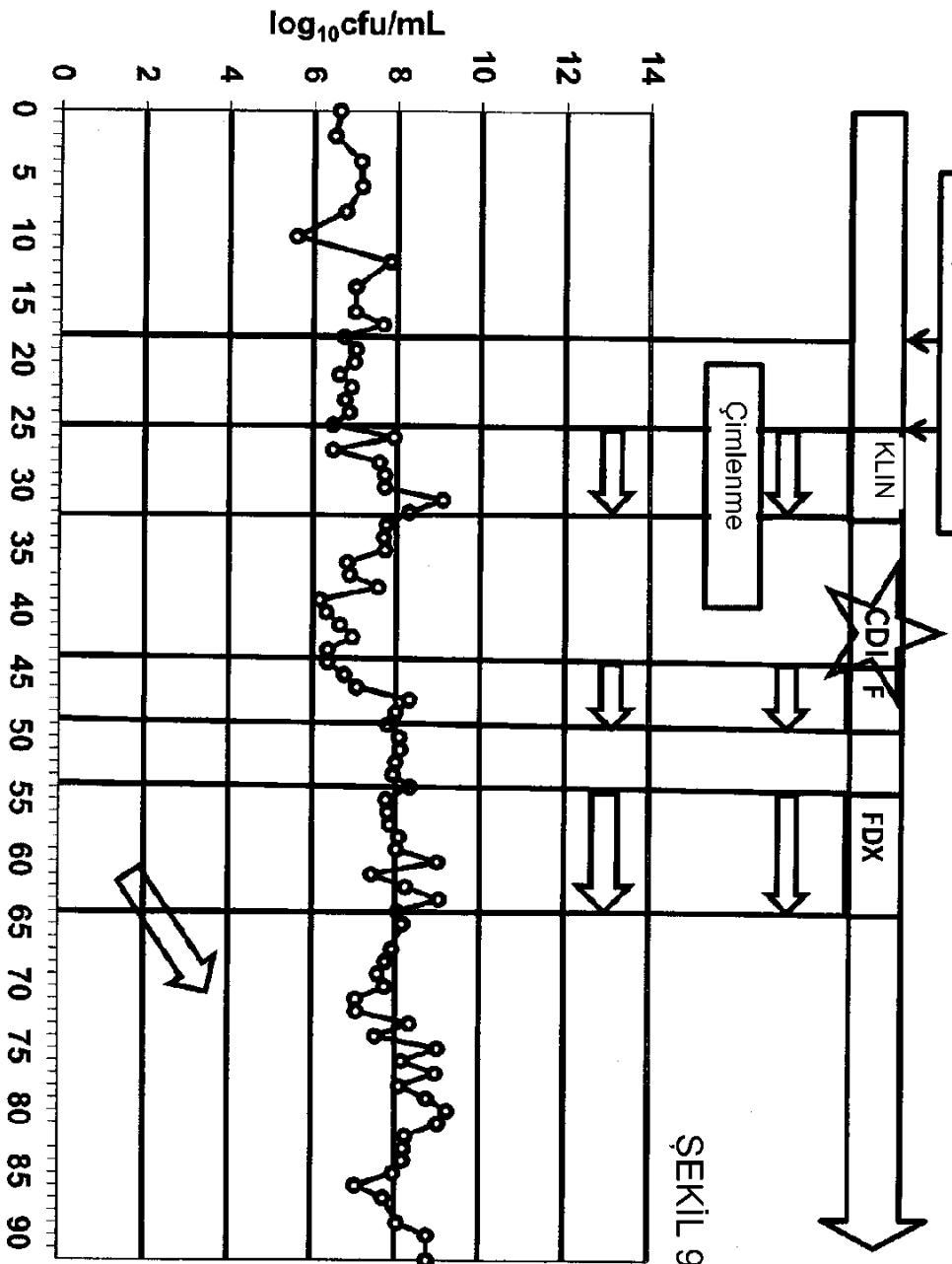


Toplam anaeroblar Bakteroidler Bifidobakteriler Laktobasil
Enterokok Laktöz fermente ediciler Toplam klostridy Fakültatif anaeroblar



C. difficile RT027 sporları

Simüle edilen CDI - Giderek azalan parti

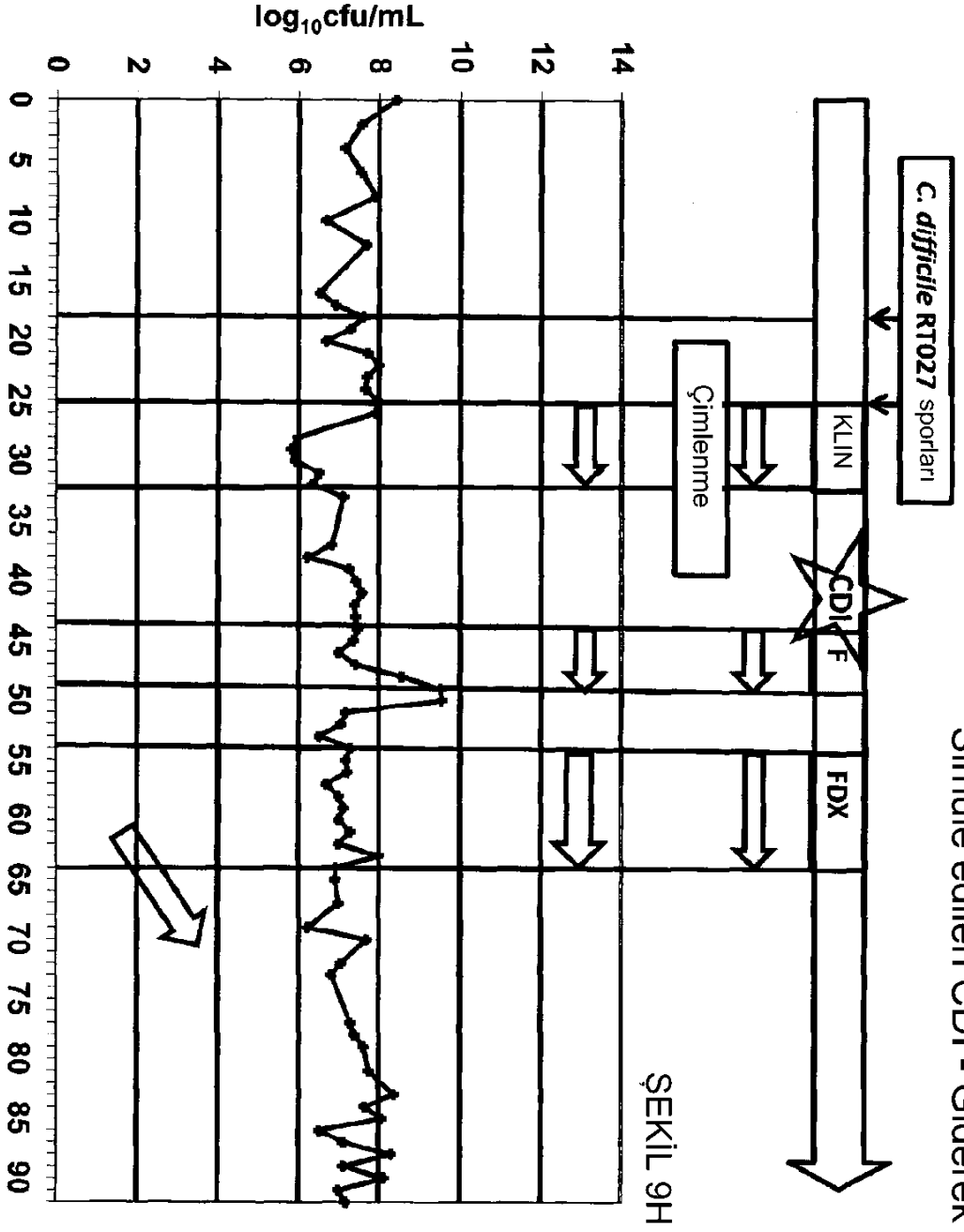


ŞEKİL 9G

Enterokok	Laktöz fermente ediciler	Fakültatif anaeroblar
Toplam anaeroblar	Bakteroidler	Laktobasil
	Bifidobakteriler	

(C)

Simüle edilen CDI - Giderek azalan parti



Toplam anaeroblar

Bakteroidler

Bifidobakteriler

Laktobasil

Enterokok

Laktöz fermente ediciler

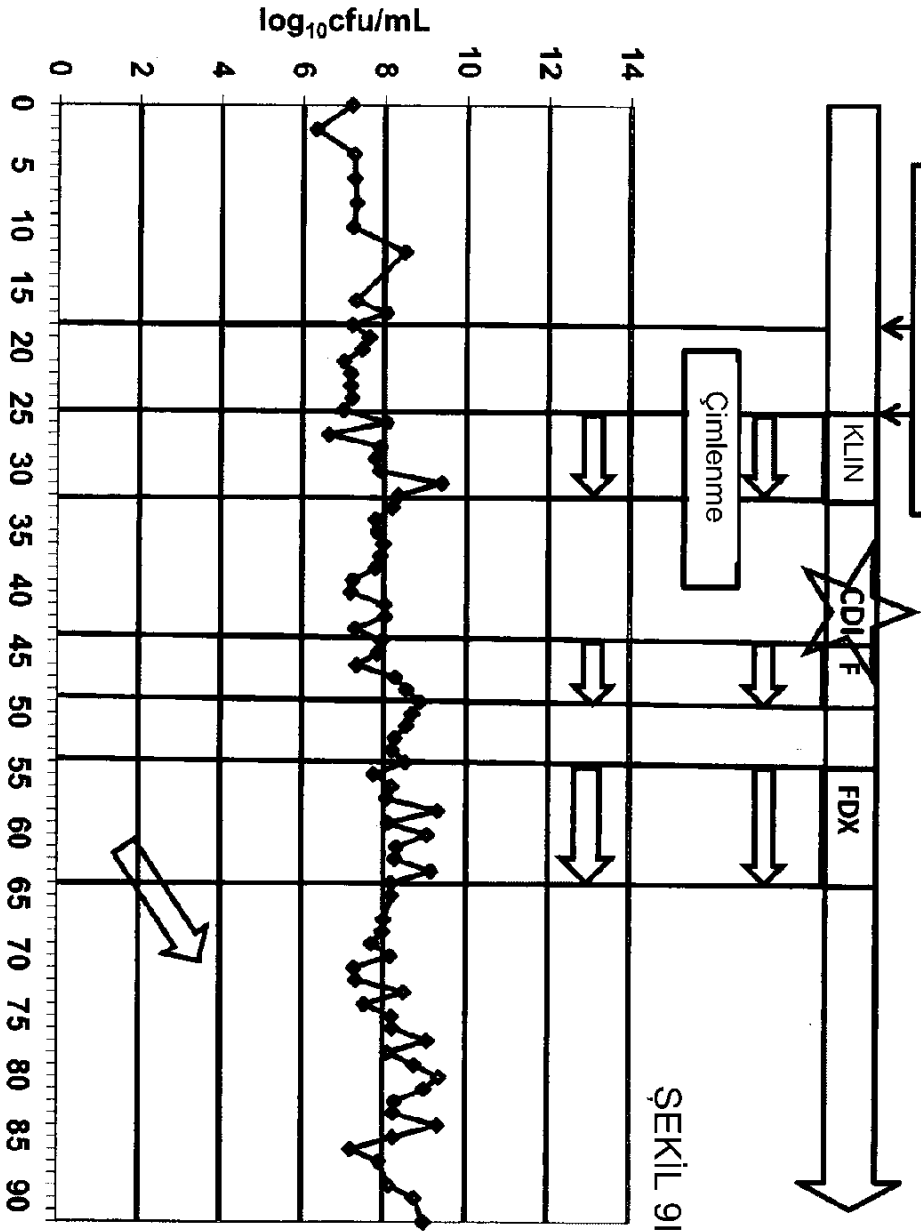
Toplam klostridya

Fakültatif anaeroblar

(C)

C. difficile RT027 sporları

Simüle edilen CDI - Giderek azalan parti



Enterokok

Laktobasil

Bakteroidler

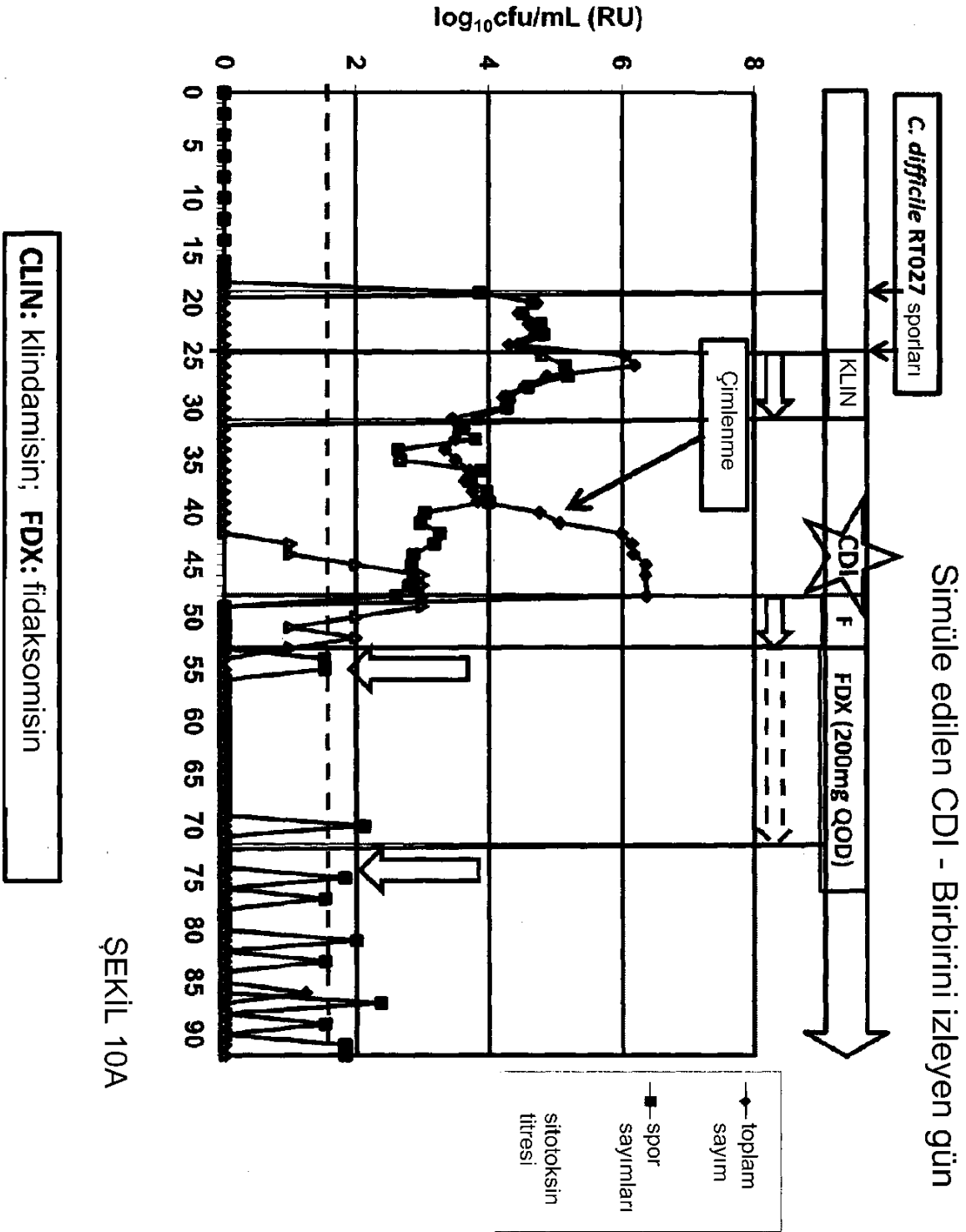
Bifidobakteriler

Toplam anaeroblar

Toplam klostridya

Fakültatif anaeroblar

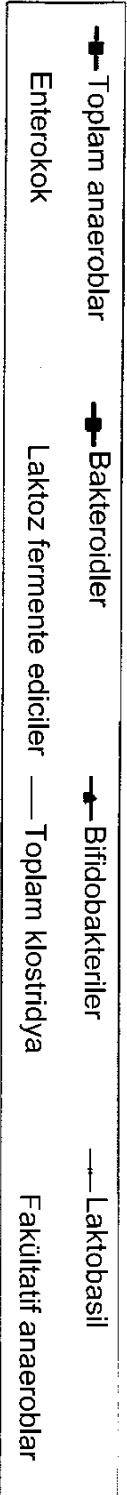
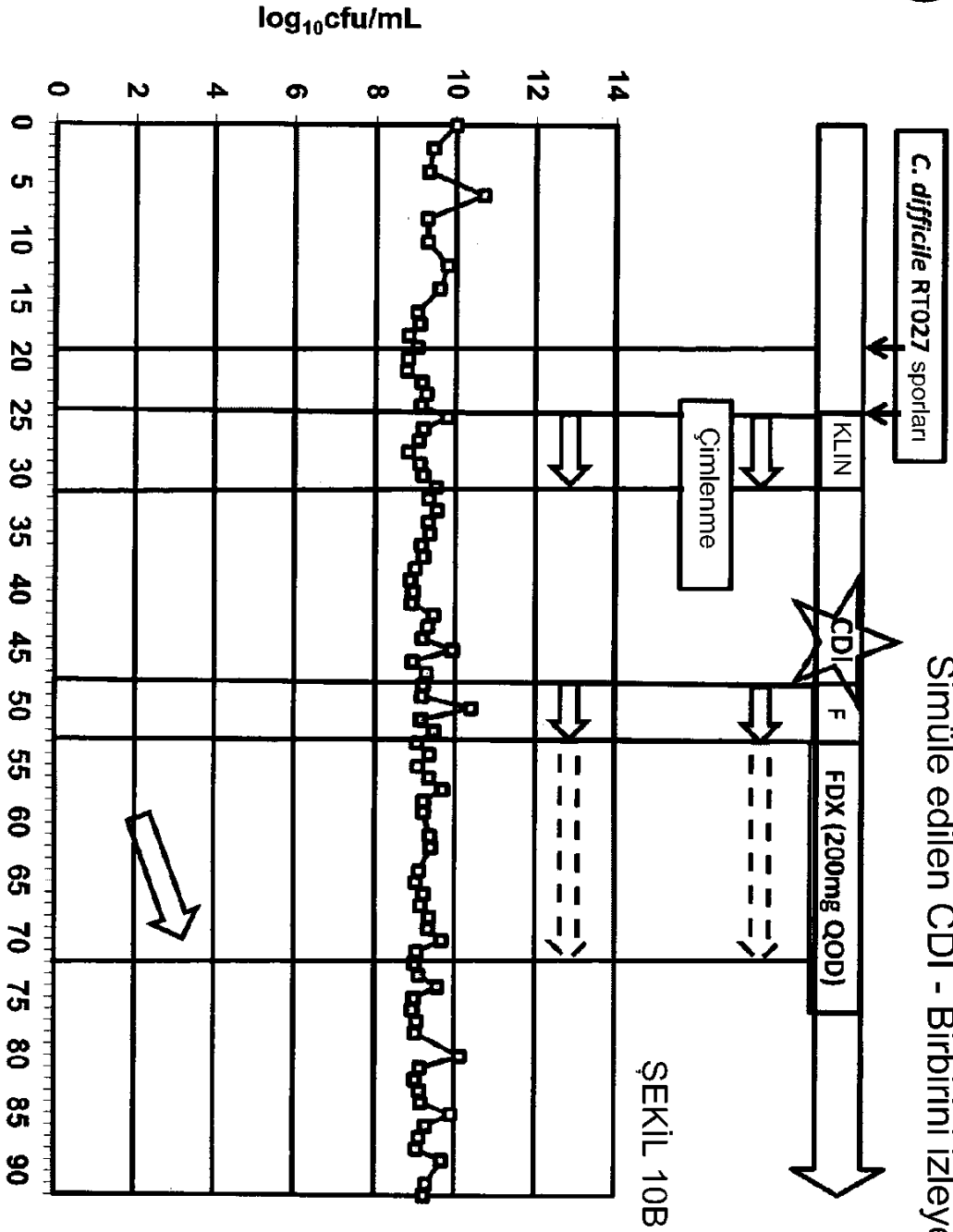
D



ŞEKİL 10A

D

Simüle edilen CDI - Birbirini izleyen gün



D

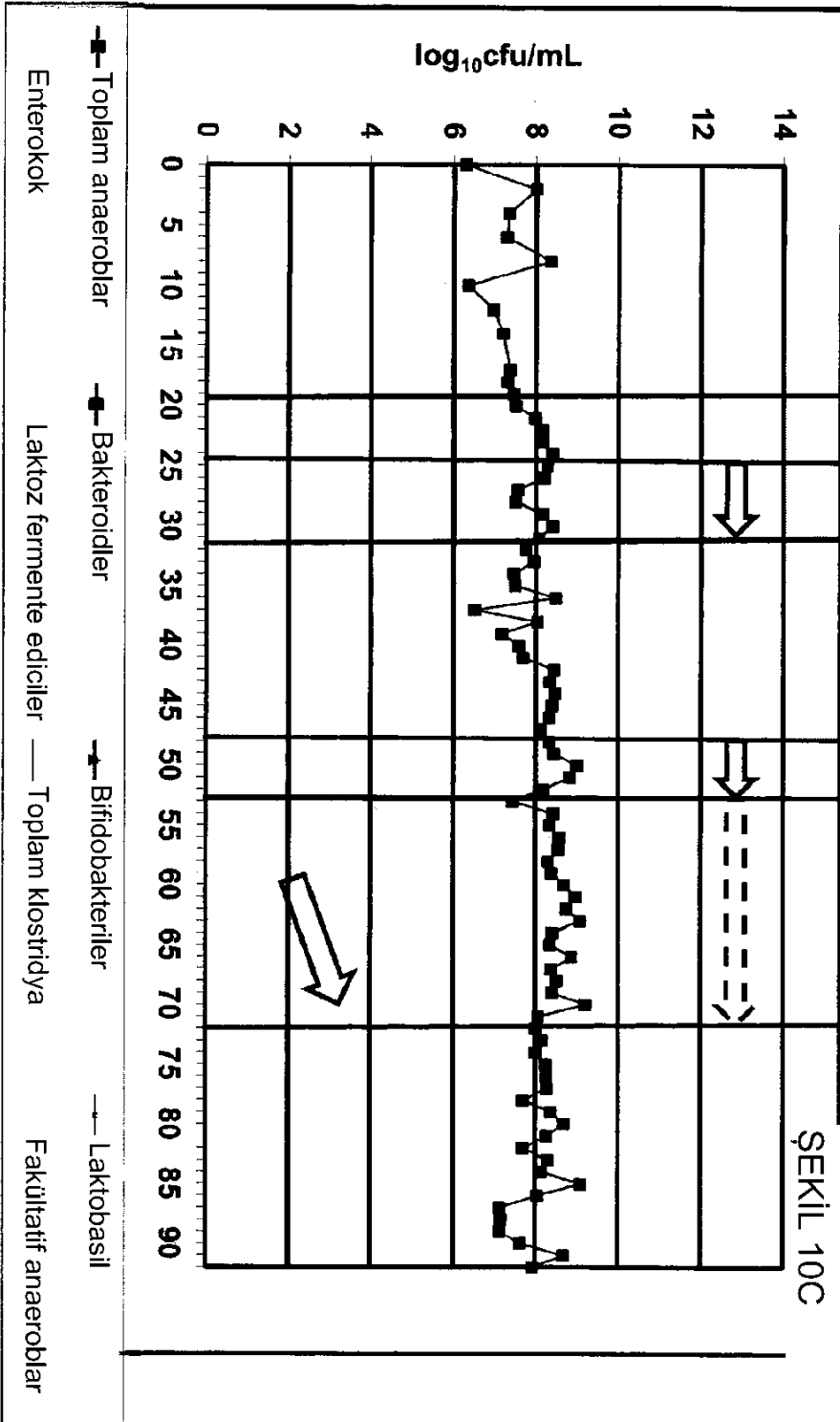
C. difficile RT027 sporları

Simüle edilen CDI - Birbirini izleyen gün



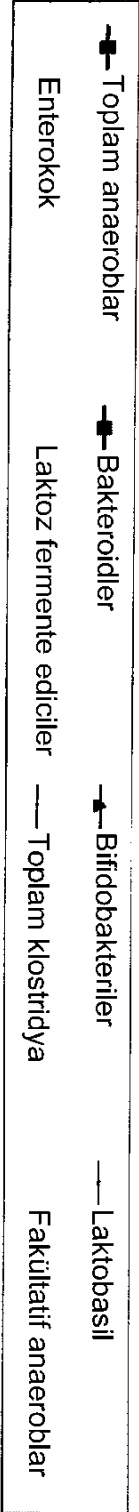
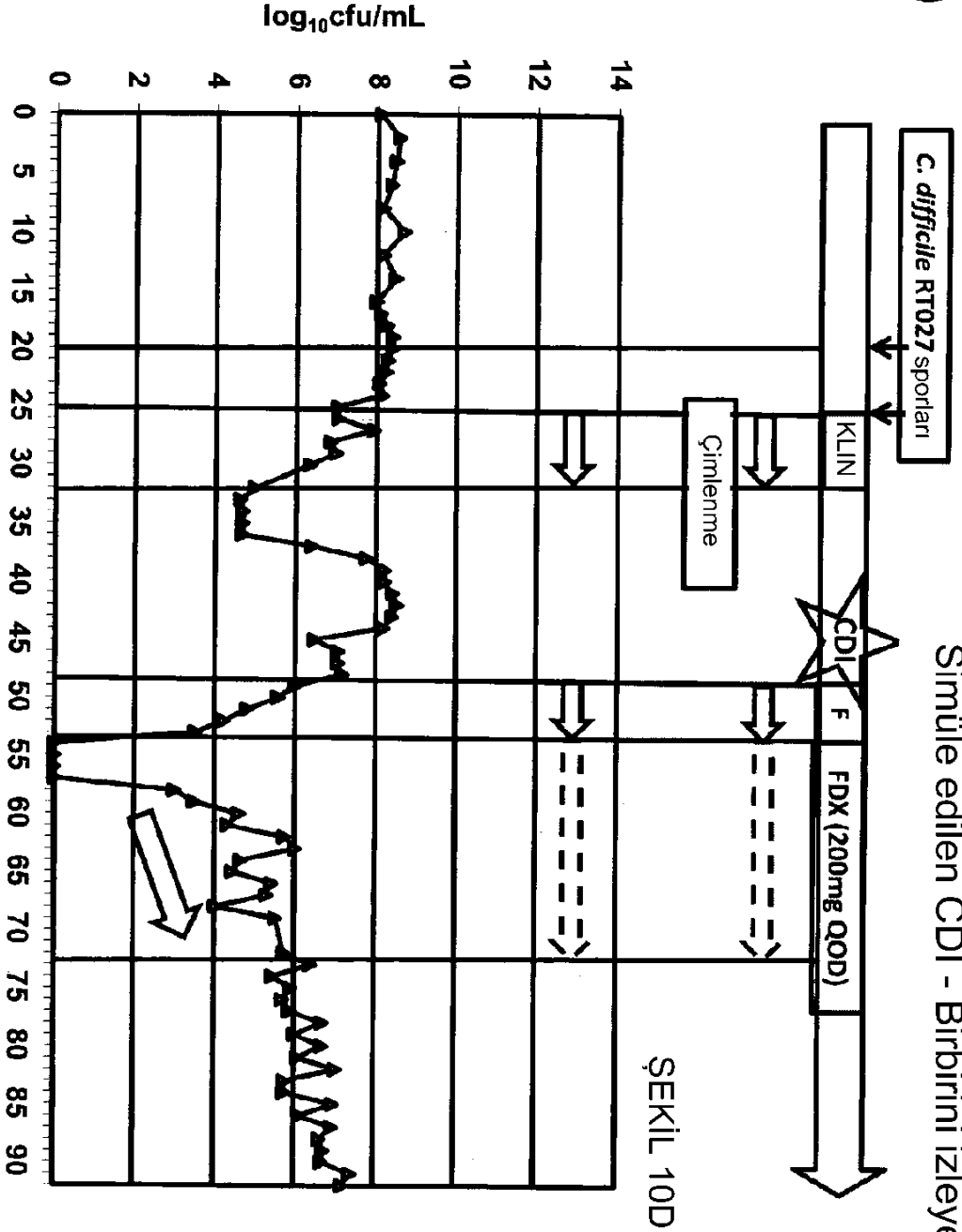
Çimlenme

ŞEKİL 10C



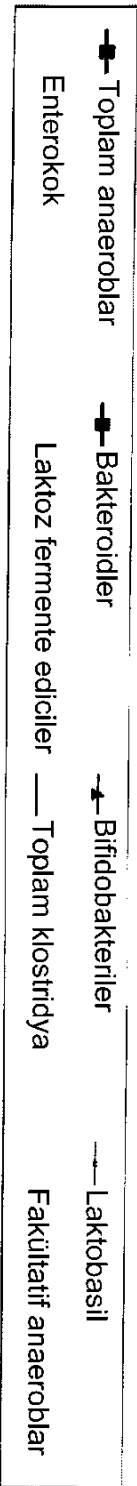
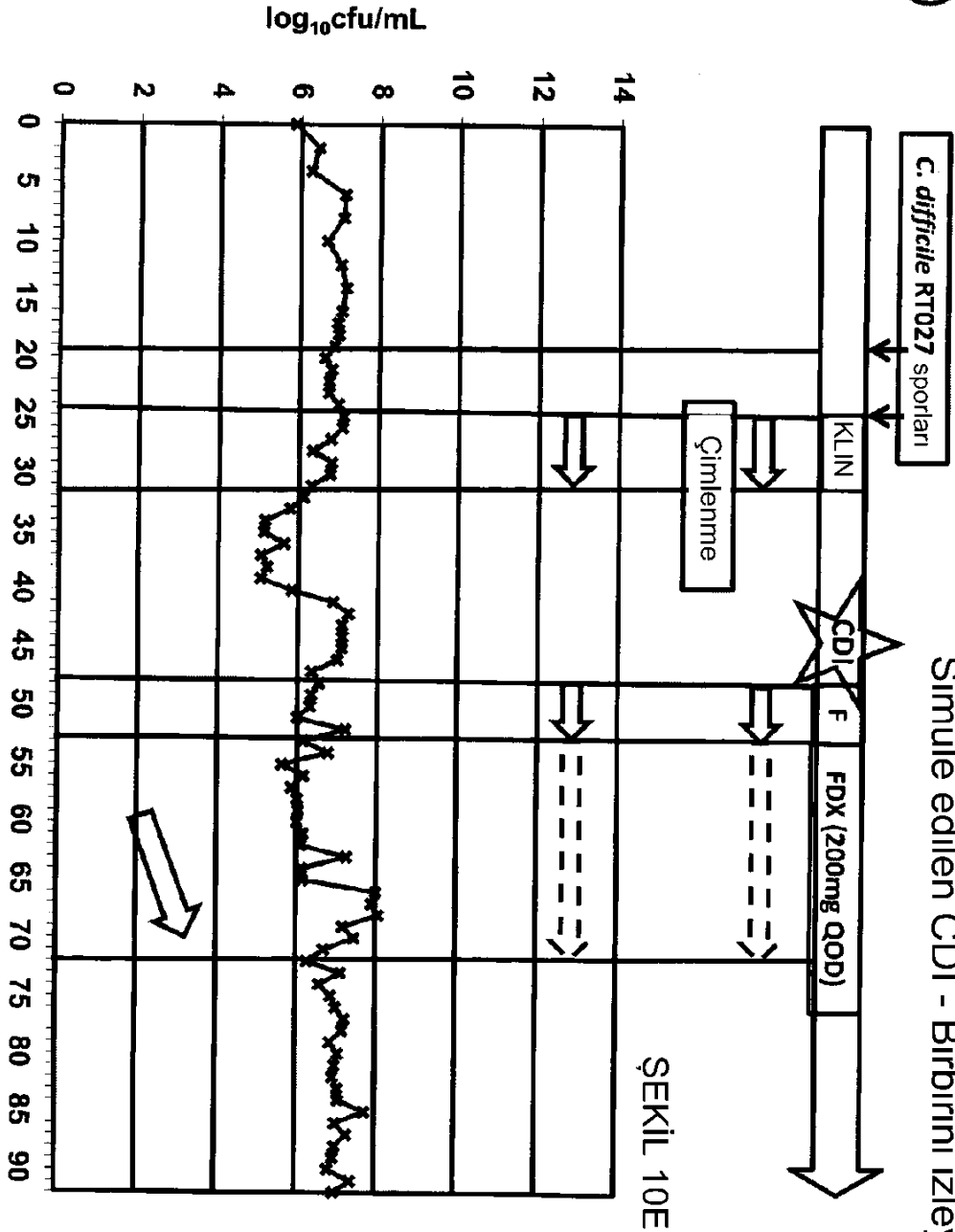
D

Simüle edilen CDI - Birbirini izleyen gün



D

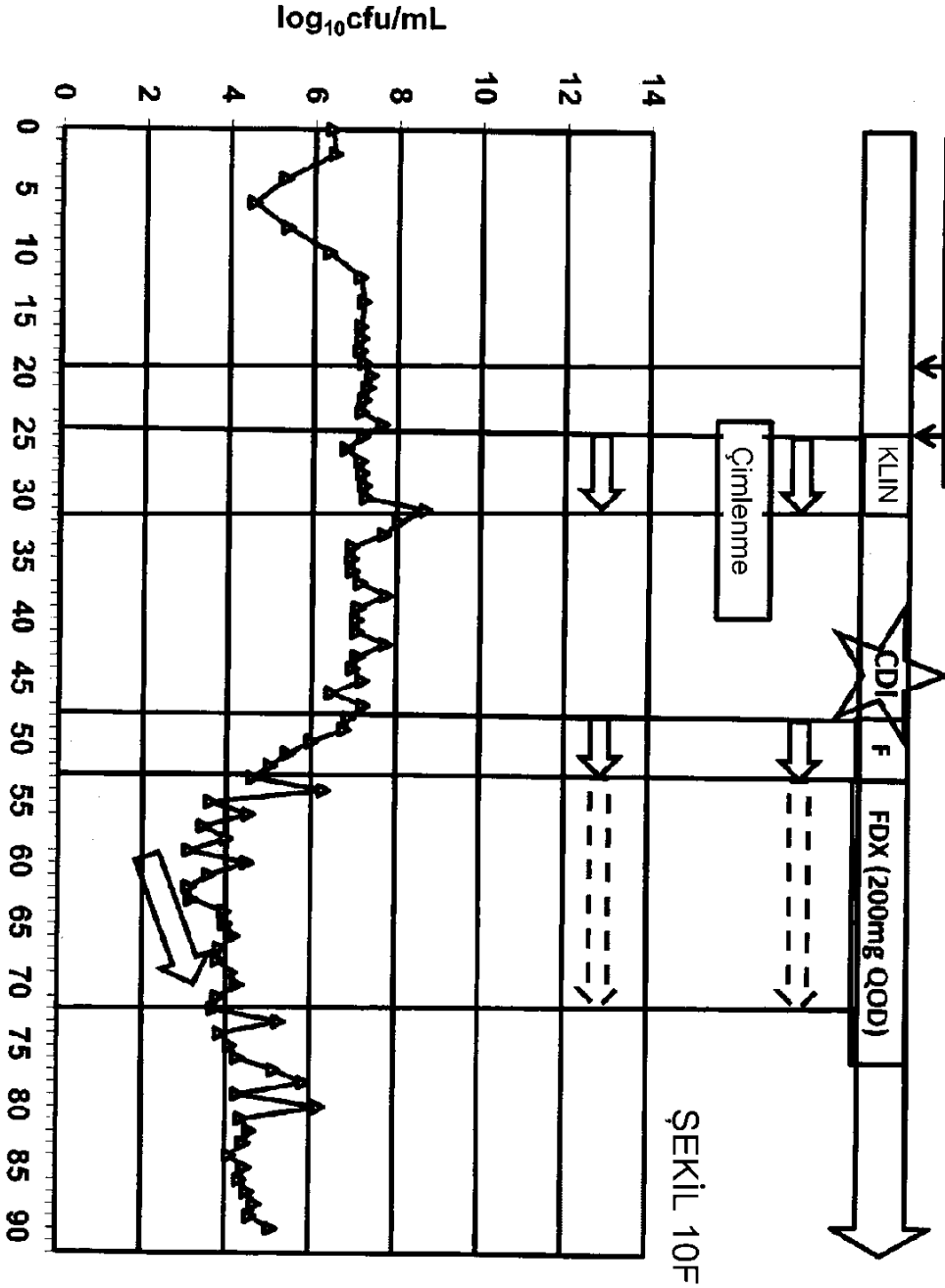
Simüle edilen CDI - Birbirini izleyen gün



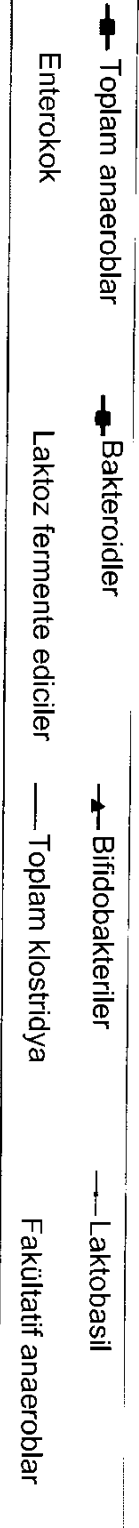
D

C. difficile RT027 sporları

Simüle edilen CDI - Birbirini izleyen gün



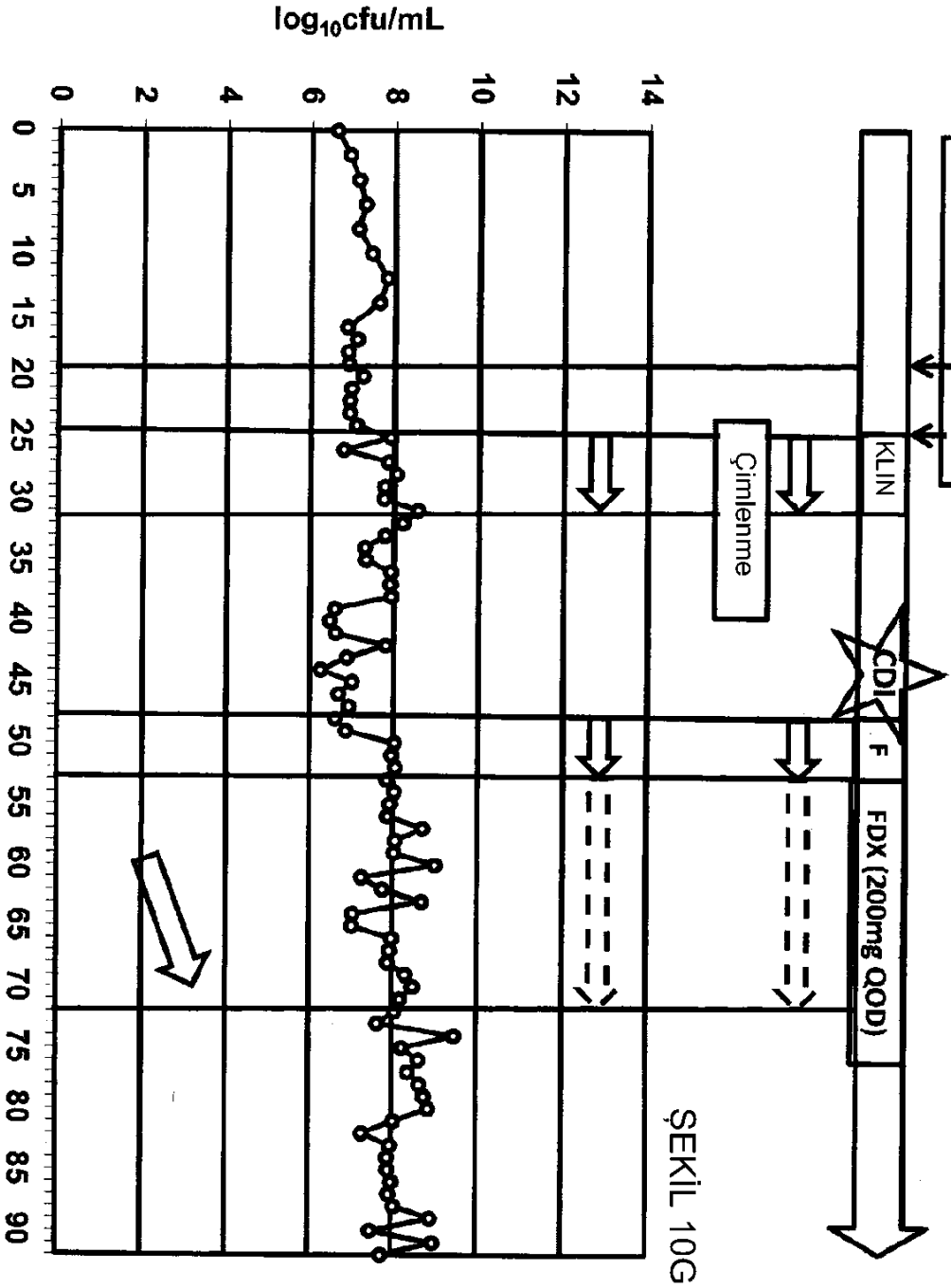
ŞEKİL 10F



D

C. difficile RT027 sporları

Simüle edilen CDI - Birbirini izleyen gün



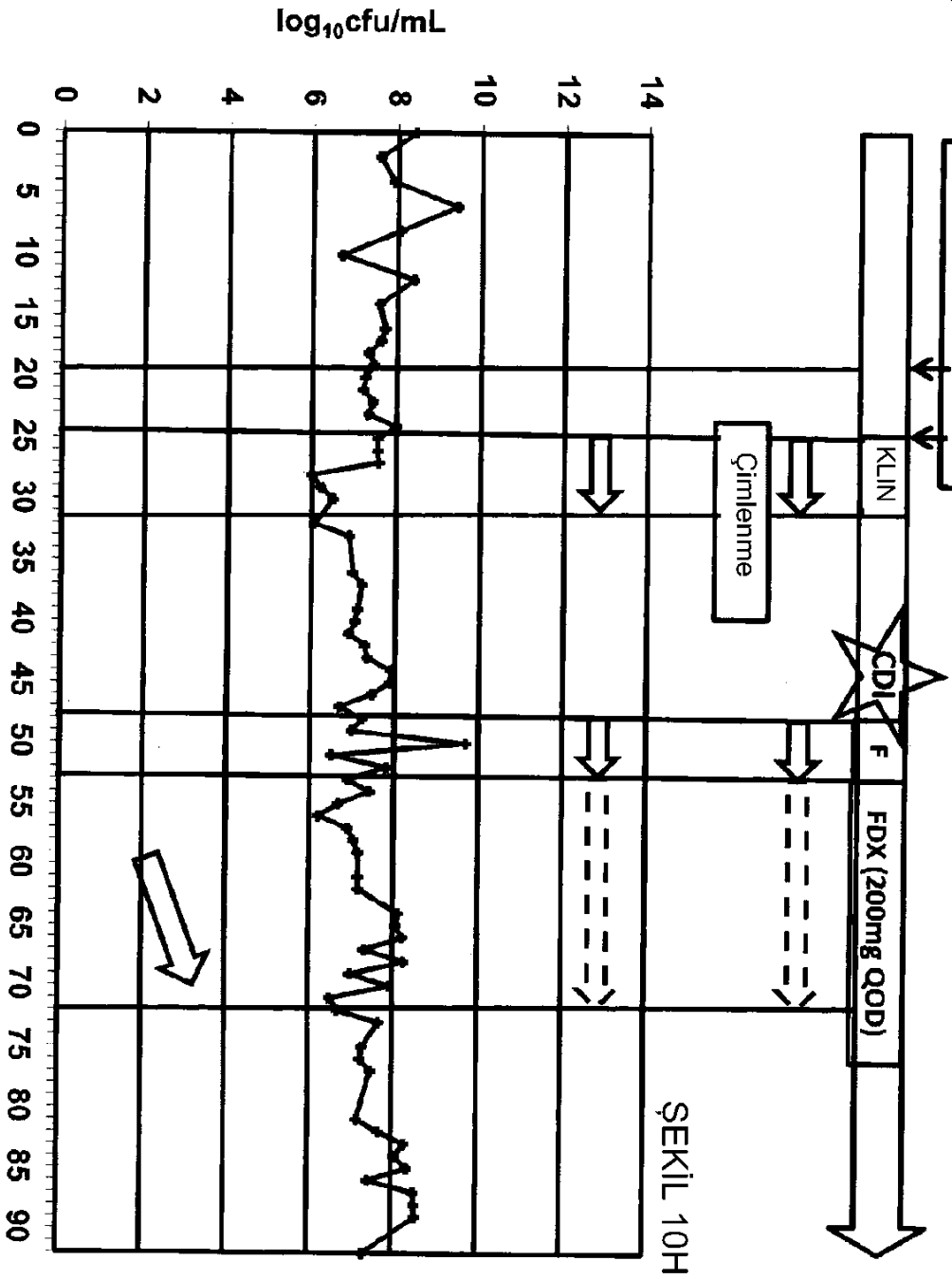
Enterokok Bakteroidler Bifidobakteriler Laktobasil

Toplam anaeroblar Laktöz fermente ediciler Toplam klostridya Fakültatif anaeroblar

D

C. difficile RT027 sporları

Simüle edilen CDI - Birbirini izleyen gün



Enterokok

Toplam anaeroblar

Bakteroidler

Bifidobakteriler

Laktobasil

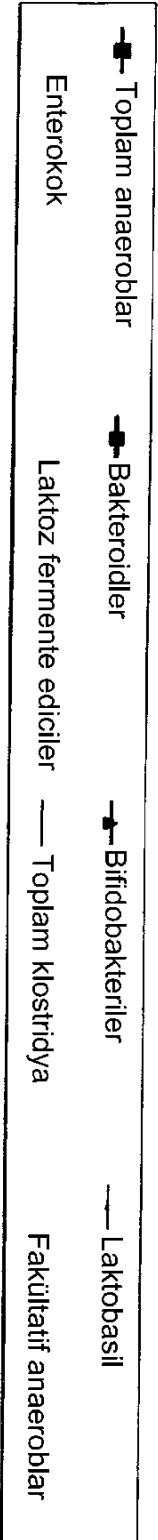
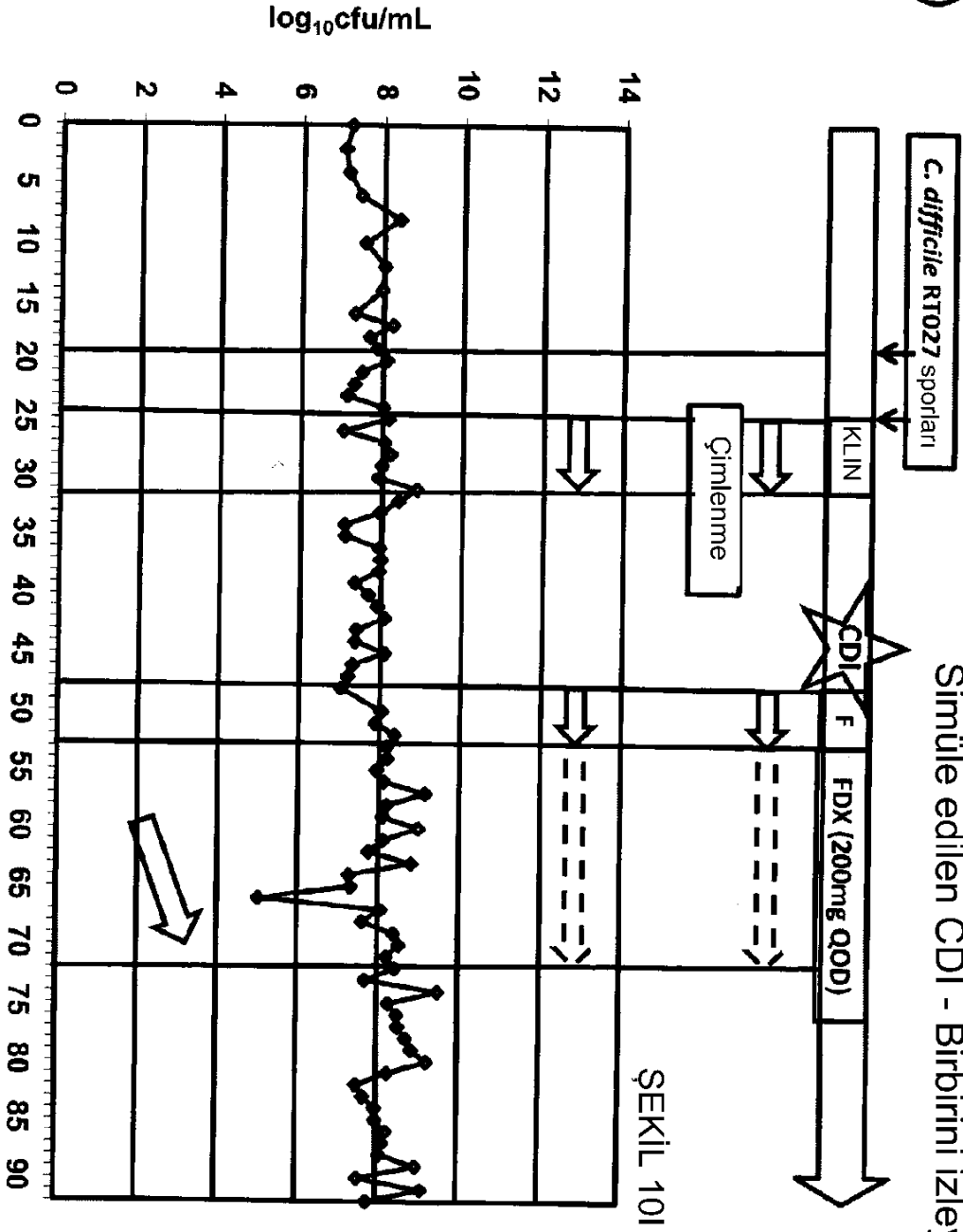
Laktöz fermente ediciler

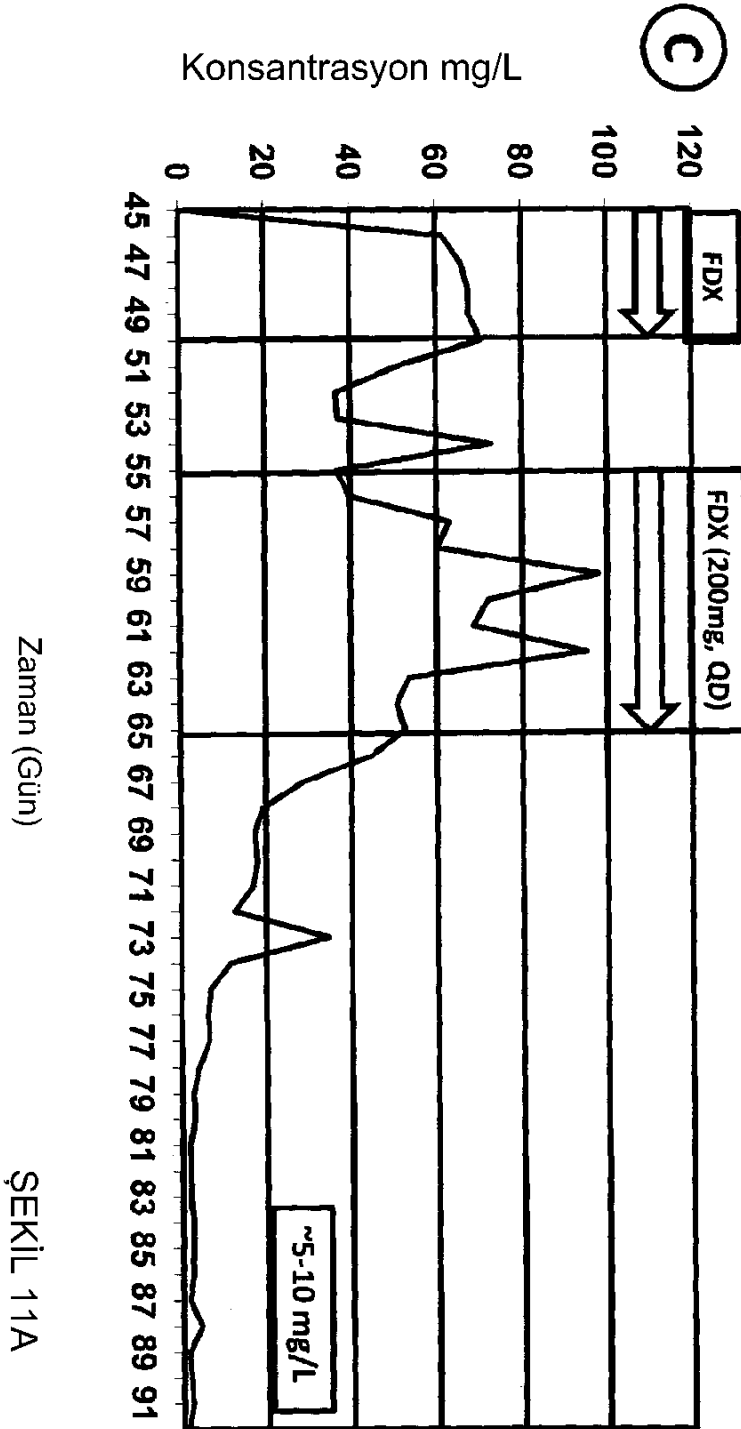
Toplam klostridya

Fakültatif anaeroblar

D

Simüle edilen CDI - Birbirini izleyen gün



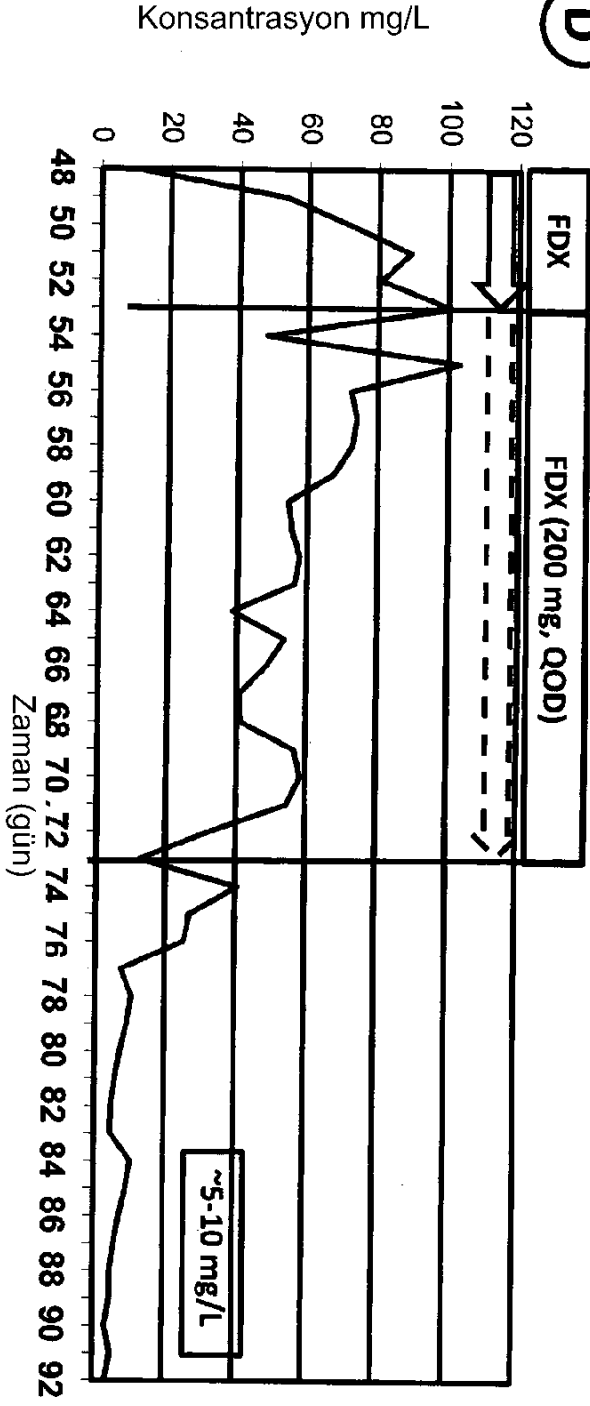


ŞEKİL 11A

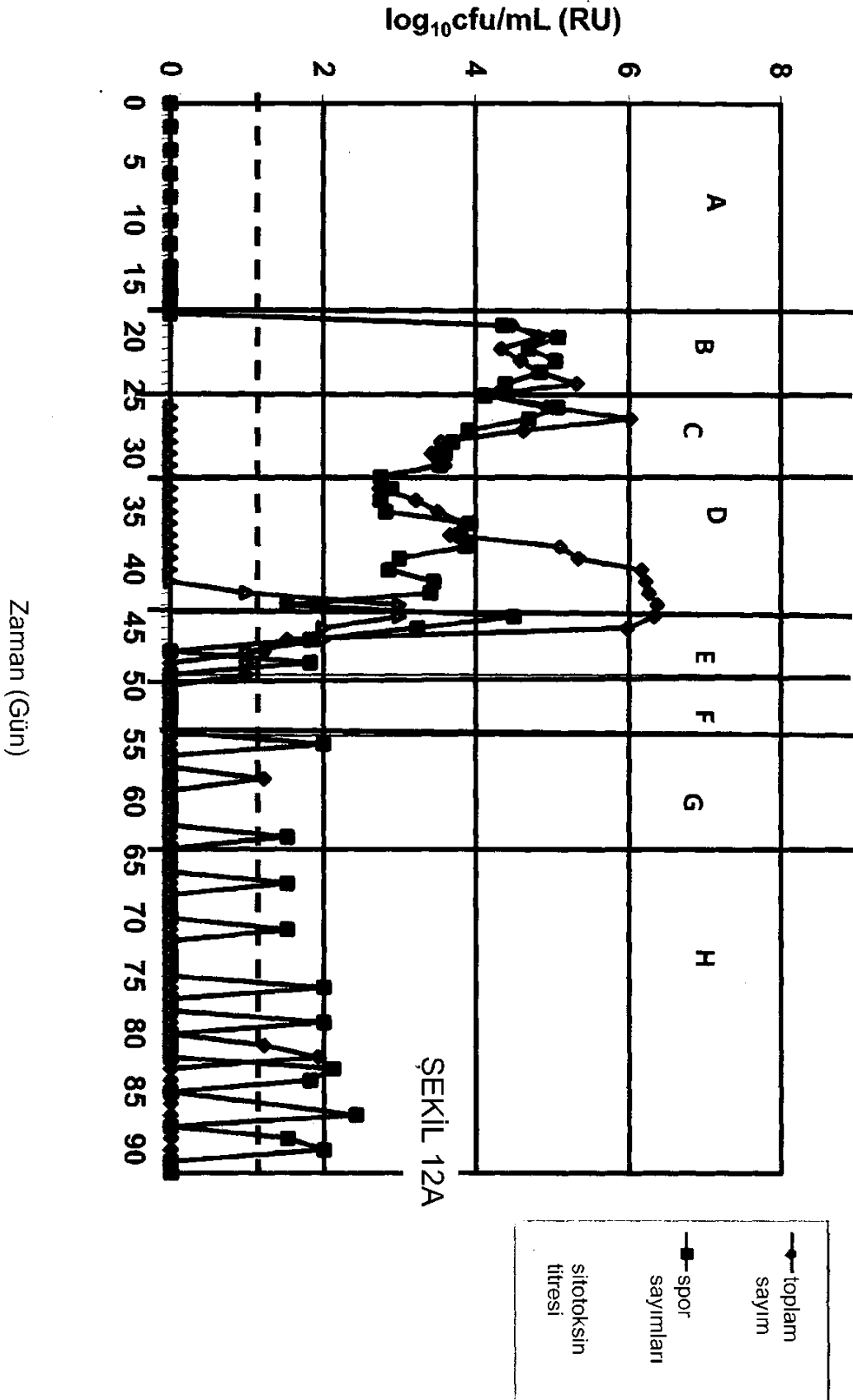
CLIN: klindamisin; FDX: fidaksomisin

EP 3 139 932 B1

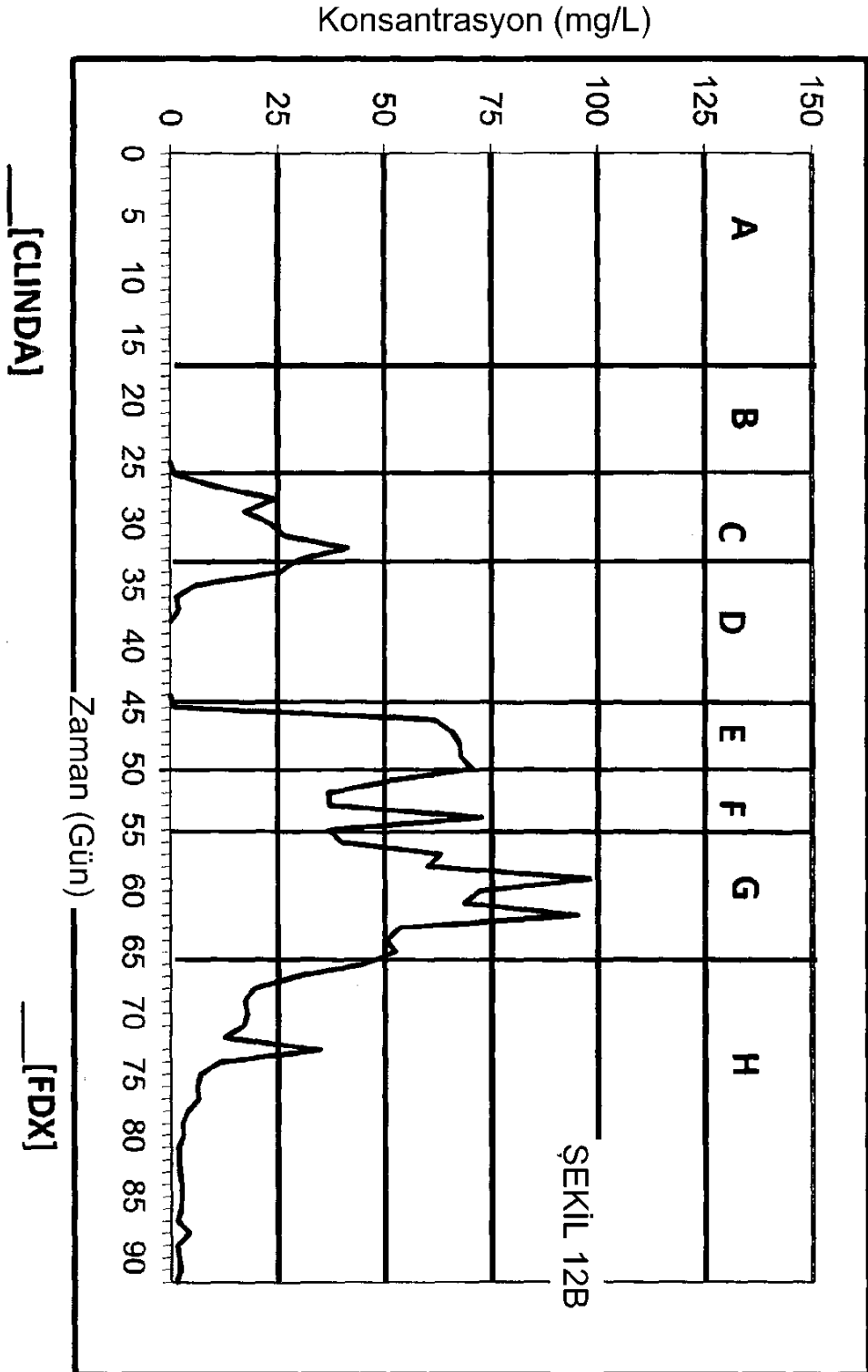
D



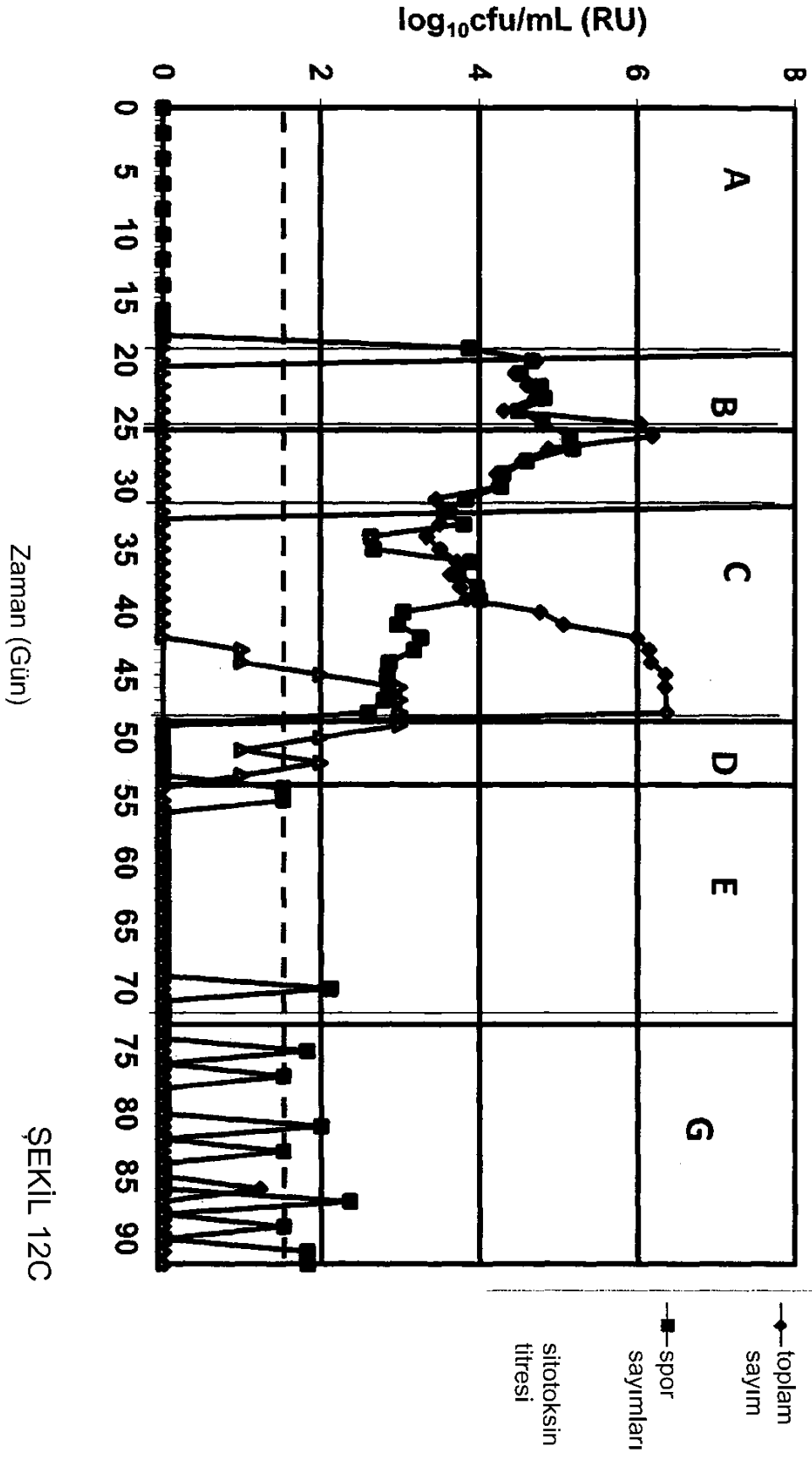
ŞEKİL 11B



Model C



EP 3 139 932 B1



EP 3 139 932 B1

Model D

