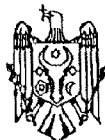




MD 4695 C1 2021.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4695** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *A61K 31/7048* (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2016 0131 (22) Data depozit: 2015.05.11</p> <p>(31) Nr.: 14 075 031.6 (32) Data: 2014.05.09 (33) Țara: EP (41) Data publicării cererii: 2017.05.31, BOPI nr. 5/2017</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2020.05.31, BOPI nr. 5/2020</p> <p>(85) 2016.11.24 (86) PCT/EP2015/000965, 2015.05.11 (87) WO 2015/169451 A1, 2015.11.12</p>
<p>(71) Solicitant: ASTELLAS PHARMA EUROPE LTD, GB (72) Inventatori: KARAS Andreas Johannis, NL; LONGSHAW Christopher Mark, NL (73) Titular: ASTELLAS PHARMA EUROPE LTD, GB (74) Mandatar autorizat: GLAZUNOV Nicolae</p>	

(54) Compus tiacumicinic și regim de tratament asociat

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la un compus tiacumicinic, un stereoizomer al acestuia, un polimorf al acestuia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acestuia și o compoziție farmaceutică, ce conține un compus tiacumicinic, un stereoizomer al acestuia, un polimorf al acestuia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acestuia utilizate în tratamentul oral al infecțiilor provocate de *Clostridium difficile* (CDI) sau diareei sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) la un pacient în conformitate cu un regim de dozare selectat din grupul ce constă din: i - administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile, urmată de 5 zile de repaus, apoi 200 mg odată pe zi pentru următoarele 10 zile, și ii - administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile, urmată de

2
administrarea unei singure doze de 200 mg peste o zi, timp de 20 de zile.

De asemenea, se propune o metodă de restabilire a populației de bifidobacterii din intestin la pacientul care suferă de infecții provocate de *Clostridium difficile* (CDI) sau diareei sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) și care primește tratament oral cu un compus tiacumicinic, de la 50% până la 90% din populația de bifidobacterii din intestin cu administrarea compusului tiacumicinic, timp de 15...45 de zile de la începutul tratamentului, prin administrarea orală a compusului tiacumicinic la pacient în conformitate cu regimul de dozare, care este selectat din grupul menționat mai sus.

Revendicări: 21

Figuri: 12

MD 4695 C1 2021.02.28

(54) Tiacumicin compound and associated treatment regimen**(57) Abstract:**

1
The invention relates to a tiacumicin compound, a stereo-isomer thereof, a polymorph thereof or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, and a pharmaceutical composition, containing a tiacumicin compound, a stereo-isomer thereof, a polymorph thereof or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use in the oral treatment of *Clostridium difficile* infections (CDI) or *Clostridium difficile* associated diarrhea or disease (CDAD) in a patient in accordance with a dosage regimen selected from the group consisting of: i. Administering 200 mg of the tiacumicin compound BID for 5 days followed by 5 days of rest and then 200 mg once daily for a further 10 days and ii. Administering 200 mg of the tiacumicin

2
compound BID for 5 days followed by a single 200 mg every other day for 20 days.

Further, a method is provided for recovering of gut Bifidobacteria population in a patient, suffering from *Clostridium difficile* infections (CDI) or *Clostridium difficile* associated diarrhea or disease (CDAD) and receiving oral treatment with a tiacumicin compound, from 50 to 90% of the gut Bifidobacteria population prior to administering the tiacumicin compound during days 15-45 after start of the treatment by orally administering the tiacumicin compound to the patient according to a dosage regimen, which is selected from the above-mentioned group.

Claims: 21

Fig.: 12

(54) Тиакумициновое соединение и ассоциированный режим лечения**(57) Реферат:**

1
Изобретение относится к тиакумициновому соединению, его стереоизомеру, его полиморфному или его фармацевтически приемлемому сольвату и фармацевтической композиции, содержащей тиакумициновое соединение, его стереоизомер, его полиморф или его фармацевтически приемлемый сольват, используемые для перорального лечения инфекций, вызванных *Clostridium difficile* (CDI) или диарей или заболевания, ассоциированного с *Clostridium difficile* (CDAD), у пациента в соответствии со схемой дозирования, выбранной из группы, состоящей из: i - введения 200 мг тиакумицинового соединения BID в течение 5-и суток, с последующим перерывом в 5 суток, затем 200 мг один раз в сутки, в течение следующих 10 суток и ii - введения 200 мг тиакумицинового соединения BID в течение 5-и суток, с

2
последующим однократным введением 200 мг через сутки, в течение 20 суток.

Также, предложен способ восстановления популяции бифидобактерий кишечника у пациента, страдающего инфекциями, вызванными *Clostridium difficile* (CDI) или диарей или заболеванием, ассоциированным с *Clostridium difficile* (CDAD) и получающего пероральное лечение тиакумициновым соединением, от 50% до 90% популяции бифидобактерий кишечника с введением тиакумицинового соединения в течение 15...45 суток после начала лечения, посредством перорального введения тиакумицинового соединения пациенту в соответствии со схемой введения доз, выбранной из вышеуказанной группы.

П. формулы: 21

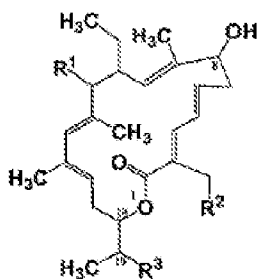
Фиг.: 12

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

5 Prezenta invenție se referă la un compus al tiacumicinei, un stereoisomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia pentru a fi utilizat în tratamentul oral al infecțiilor *Clostridium difficile* (CDI) sau diareii/bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) la un pacient.

10 Compușii tiacumicinei sunt compuși naturali cu o acțiune antibiotică care poate fi obținută prin cultivarea diferitelor microorganisme aparținând la familia *Actinoplanes* (în mod deosebit la genul *Dactylosporangium aurantiacum*, subspeciile *hamdenensis*) într-un mediu nutritiv potrivit la o temperatură potrivită și izolarea compușilor având activitate antibiotică împotriva unei varietăți de microorganisme (tiacumicine A-F; [1]). În mod deosebit tiacumicinele B și C s-a dovedit să poase activate antibiotică împotriva unui număr de bacterii Gram-pozitive *in vitro* inclusiv tulpinile rezistente la antibiotice terapeutice, utilizate la momentul respectiv. Brevetul [2] dezvăluie dialcili compușii tiacumicinei, care sunt derivați ai compușilor tiacumicinei A-F menționați mai sus, s-au dovedit a avea activitate *in vitro* împotriva unei varietăți de patogeni bacterieni și în particular împotriva speciilor *Clostridium*. Brevetul [3] dezvăluie bromo compușii tiacumicinei, care sunt de asemenea derivați ai compușilor tiacumicinei A-F, care s-au dovedit a avea activitate *in vitro* împotriva unor patogeni bacterieni și în particular împotriva speciilor *Clostridium*.

20 Din punct de vedere chimic tiacucinina include un inel macroclic cu 18 membri, care este asociat glicozidic la una sau două molecule de zahăr substituie opțional (Brevetul US 4,918,174 și WO 2004/014295), după cum urmează:



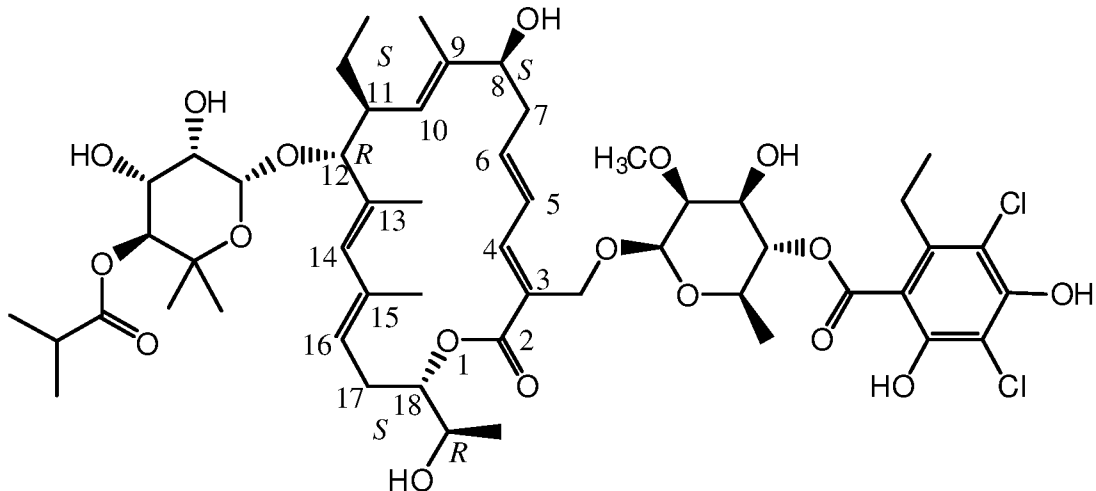
Formula I

25 Sursa [4] descrie tiacumicine substanțial pure, obținute prin supunerea fermentării aerobe cu *Dactylosporangium aurantiacum hamdenensis*. Sursa [5] dezvăluie compoziții farmaceutice ce conțin *R*-tiacumicine și în mod deosebit *R*-tiacumicina B, care conține un grup *R*-hidroxi la C19, care arată o valoare MIC surprinzător mai joase când a fost testată *in vitro* împotriva speciilor *Clostridium*, decât *S*-izomerul optic pur a tiacumicinei B și alți compuși înrudiți cu tiacumicina.

30 Cererile de brevet chinezești ce au numerele de publicare 102030791 și 102219815 respectiv și S. Niu și al. (2011) în ChemBioChem 12: pag. 1740-1748 descriu 11 analogi noi ai tiacumicinei toți lipsiți de grupul 2'-*O*-metil în fragmentul de ramnoză intern. Doi din acești analogi s-au dovedit a avea proprietăți antibacteriene îmbunătățite.

35 *R*-tiacumicina B este de asemenea cunoscută sub numele de fidaxomicina (3-[[[6-deoxi-4-*O*-(3,5-dicloro-2-etil-4,6-dihidroxibenzoil)-2-*O*-metil-β-*D*-manopiranozil]oxi] metil]-12(*R*)-[[6-deoxi-5-*C*-metil-4-*O*-(2-metil-1-oxopropil)-β-*D*-lixo-hexopiranozil]oxi]-11(*S*)-etil-8(*S*)-hidroxi-18(*S*)-(1(*R*)-hidroxietil)-9,13,15-trimetiloxaciclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-ona sau oxaciclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-ona, 3-[[[6-deoxi-4-*O*-(3,5-dicloro-2-etil-4,6-dihidroxibenzoil)-2-*O*-metil-β-*D*-manopiranozil]oxi]metil]-12-[[6-deoxi-5-*C*-metil-4-*O*-(2-metil-1-oxopropil)-β-*D*-lixo-hexopiranozil]oxi]-11-etil-8-hidroxi-18-[(1*R*)-1-hidroxietil]-9,13,15-trimetil-(3*E*,5*E*,8*S*,9*E*,11*S*,12*R*,13*E*,15*E*,18*S*)). El este un compus care are un spectru antimicrobian îngust, cu activitate împotriva *Clostridium difficile* și cele mai multe tulpini de stafilococi și enterococi, dar activitate neglijabilă împotriva organismelor gram-negative și fungi. El se obține prin fermentarea *Dactylosporangium aurantiacum* și corespunde cu formula următoare (II):

45



II

In conformitate cu un studiu BCS *in vitro*, fidaxomicina este un BCS (Biopharmaceutics Classification System) Compus de clasa IV (solubilitate joasă, permeabilitate joasă). După administrare orală fidaxomicina este slab absorbită din tractul intestinal și prin urmare, este asociată cu o incidență joasă a efectelor secundare sistemice.

Tabletele ce conțin 200 mg fidaxomicină sunt comercial disponibile în Europa (sub marca comercială Dificlir) și în SUA (sub marca comercială Dificin).

Cererea de brevet internațională nepublicată PCT/EP2014/000091 dezvăluie compoziții ce conțin un compus al tiacumicinei în amestec cu un excipient, selectat din grupul ce constă din gumă xantan, caragenan, alginat de sodiu, gumă guar, celuloză dispersabilă în apă (celuloză microcristalină și carboximetilceluloză sodică) și amestecurile acestora, care este folosită ca un agent anti-spumare pentru prepararea formulărilor suspensii stabilizate.

Fidaxomicina este indicată pentru tratamentul infecțiilor *Clostridium difficile* (CDI) cunoscute de asemenea ca *C. difficile* - diaree sau bolii asociate cu (CDAD) și prevenirea recidivelor. CDI este o problemă majoră pentru facilitarea asistenței medicale la nivel mondial (Wiegand P.N., Nathwani D., Wilcox M.H. și al. în J. Hosp Infect of 10 April 2012; [6]). Aceste infecții sunt în mod normal cauzate de schimbările în compoziția și funcția florii intestinale urmate de utilizarea antimicrobienele și sunt denumite diaree antibiotic-asociate (AAD).

O infecție *Clostridium difficile* este un tip de infecție bacteriană care poate afecta sistemul digestiv. Ea afectează cel mai frecvent persoanele care au fost tratate cu antibiotice. Simptomele unei infecții *C. difficile* pot varia de la medii la severe și includ diareea, o temperatură înaltă (febră) de aproximativ 38°C și crampe abdominale dureroase. O infecție *C. difficile* poate de asemenea conduce la complicații ce amenință viața precum umflarea severă a intestinului de la o acumulare de gaze (megacolon toxic). Infecțiile *Clostridium difficile* (CDI) cunoscute de asemenea ca boala *C. difficile*-asociată (CDAD) se referă la un spectru larg de boli diareice cauzat de toxinele produse de acest organism, inclusive cazurile de colite severe cu sau fără prezentă de pseudomembrane. Apariția AAD diferă în mărime mare și este influențată de un număr de factori, inclusiv focarele nosomiale, paternelle prescripțiilor antimicrobiale, și susceptibilitatea individuală. Se estimează că de la 10% la 15% din toți pacienții spitalizați tratați cu antibiotice vor dezvolta AAD. Cel mai important, de două ori mai mulți vor deveni purtători asimptomatici. Factorii de risc includ statutul imun compromis, vârsta avansată, intervenția chirurgicală abdominală, comorbiditate, tipuri și utilizarea îndelungată a antibioticelor, aciditate gastrică redusă, și perioada de spitalizare. De exemplu, ratele de infecții pentru *C. difficile* sunt raportate a fi aproximativ 10% după 2 săptămâni de spitalizare, dar pot ajunge la 50% după 4 sau mai multe săptămâni (McFarland LV. Epidemiology, Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. Dig Dis 1998; 16:292–307). Toate grupele de antibiotice pot cauza AAD, însă cele cu spectru larg de acțiune - în particular cefalosporine, fluorochinolone, peniciline cu spectrul extins, și clindamicine - sunt cele mai obișnuite cauze (Wistrom J, Norrby SR, Myhre E, și al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. J Antimicrob Chemother 2001; 47:43-50).

Opțiunile de tratament sunt limitate și sunt asociate cu efectele asupra refacerii microflorei intestinale a pacienților și ratele înalte de refacere.

Așadar rămâne o necesitate pentru opțiunile de tratament îmbunătățite și regimurile de dozaj.

Împreună cu spectrul său antimicrobial îngust, fidaxomicina de asemenea are un efect postantibiotic prelungit împotriva *C. difficile*. Pe lângă beneficiul evident la pacient, prevenirea revenirii ar putea elimina costurile tratamentelor episoadelor adăugătoare ale infecției *C. difficile* și ar trebui să reducă rata de transmitere de la persoană la persoană. Regimul de tratament recomandat în prezent pentru adulți și persoanele mai în vârstă (65 ani și mai bătrâni) este 200 mg administrate de două ori pe zi (q12h) timp de 10 zile.

Acesta este un tratament eficient pentru CDI, și este asociat cu rata redusă a revenirii în comparație cu vancomicina. Totuși, acest regim de tratament/dozare n-a fost optimizat pentru recuperarea microflorei dar ales în baza practicii existente pentru vancomicină și metronidazol. Ambele vancomicina și metronidazolul distrug microflora și astfel recuperarea nu poate începe înainte ca tratamentul este înlăturat.

În două încercări clinice, dublu-orb, randomizate în Faza III, fidaxomicina a demonstrat non-inferioritate față de vancomicina pentru remediul clinic inițial al CDI, dar superioritate în reducerea revenirii și răspuns clinic susținut (Crook și al. (2012) în Clin. Infect. Dis. 55 (Suppl 2): S93-103).

În încercările clinice în Faza III riscul eșecului tratamentului cu fidaxomicina sau vancomicina s-a dublat pentru fiecare zi de tratament mai puțin decât 10 zile (T. Louie și al. Poster presented at 22nd European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, March 31 – April 3, 2012, London). Impactul relativ scăzut al fidaxomicinei asupra microflorei stomacului poate permite o recuperare mai bună a bacteriilor pe parcursul perioadelor prelungite de tratament, astfel reducând riscul recurenței CDI (T.J. Louie și al. (2012) în Clin. Infect. Dis. 55(S2) S132-142 ; Tannock in Microbiology (2010), 156, 3354–3359 (Phase II trials)).

Gestionarea infecțiilor *C. difficile* (CDI), astfel, este complicată de ratele înalte de recurență cu peste 50% dintre episoadele secundare să întâmpine o recurență (RCDI). Instrucțiunile recomandate de gestiune a multiplelor recurențe cu un con de vancomicina. Nu este disponibilă o recomandare clară pentru pacenții în cazul cărora această abordare eșuează. Într-un raport ale unor cazuri recente (Soriano et al in Exp Rev Antiinf Ther 2013;11:767-776), pacienților cu RCDI multiple care au fost refractari față terapia con cu vancomicina li s-a dat fie fidaxomicina 200 mg BID timp de 10 zile (FID-TX), sau o repetare a tratamentului CDI urmat fie de un regim de 10 zile cu fidaxomicina ca un vânător (FID-CH), sau o lumanare de 200 mg in fiecare zi timp de 7 zile, urmată de 200 mg QOD timp de 7-26 zile (FID-TP). Informația demografică, istoria CDI, rezultatele tratamentelor și interval stărilor fără simptome (PFS) au fost colectate din înregistrările pacienților. Succesul tratamentului a fost considerat în funcție de simptomele tratate până la sfârșitul terapiei și nu au fost necesare antibiotice suplimentare. RCDI a fost definit de debutul simptomelor CDI după tratamentul reușit pentru un episod precedent. 14 pacienți au primit 18 cursuri de fidaxomicina pentru RCDI (varsta medie de 60, media de 4.6 episoade CDI precedente, media de 2.3 cursuri cu conuri de vancomicina precedente). Toate cele 18 cursuri au rezultat în succesul tratamentului (3 cursuri ca FID-TX, 8 ca FID-CH, și 7 ca FID-TP). Dintre 3 cursuri FID-TX, au fost două episoade 2 RCDI (66%). La excluderea RCDI din cauza expunerii antimicrobiene, au fost 2 RCDI (25%) observate după cele 8 FID-CH cursuri și nici un RCDI după cursurile 7 FID-TP. PFS medie după taper-ul de vancomicina a fost 37 zile. PFS medie după FID-TX, FID-CH, și FID-TP a fost 73, 240, și 150 zile, respectiv. Pacienții cu RCDI la care au eșuat de mai multe ori multiple taper-ii vancomicina au avut tratarea simptomelor după terapia cu fidaxomicină. Toate cele 3 regimuri au oferit o PFS mai mare în comparație cu un taper vancomicina. Nici un pacient nu a experimentat RCDI după FID-TP. FID-CH a avut cea mai lungă PFS, totuși timpul de urmărire cu FID-TP a fost mai scurt luând în considerare abordarea recentă a acestui regim. Aceste rezultate sugerează utilitatea utilizării fidaxomicinei pentru a trata RCDI. (M.M. Soriano și al. Abstract 42591; presentation No. 1410; IDWeek, 5 October 2013).

Utilizarea fidaxomicinei pentru tratamentul infecțiilor *Clostridium difficile* (CDI) sau diareii sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) la un pacient adult in cadrul regimului de dozare este selectat din grupul ce constă din:

a. 200 mg de fidaxomicină BID (Latin: bis in die; care înseamnă de două ori pe zi) timp de 10 zile (exemplu de referință Model A)

b. 200 mg de fidaxomicină BID timp de 5 zile urmate de 5 zile de repaos și apoi 200 mg BID pentru încă 5 zile suplimentare (puls dublu) (exemplu de referință Model B)

a fost menționat de C.H. Chilton în cadrul congresului ICAAC în September 2013 (exemplu de referință; C.H. Chilton și al. (2013) în J. Antimicrobial Chemotherapy Advance Access Sept 2013

și C.H. Chilton și al. , abstract 23rd European Congress of Clinical microbiology & Infectious Disease, April 27-30, 2013, Berlin).

5 Totuși, încă există o nevoie de a găsi un regim de dozare modificat pentru compuși tiacumicinei și în particular pentru fidaxomicina care combină eficiența, recuperarea micro florei intestinale sau un efect redus asupra microflorei intestinale, o reducere a revenirii, și o sarcină chimică scăzută la pacienți cu o eficiență aferentă costului.

10 După desfășurarea investigațiilor amănunțite, inventatorii prezentei lucrări au fost în stare să ofere unul sau mai mult decât un compus al tiacumicinei, un stereoisomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia, precum și o compoziție farmaceutică, ce conține unul sau mai mulți decât un compus al tiacumicinei, un stereoisomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia, pentru a fi utilizat în tratamentul oral al infecțiilor *Clostridium difficile* (CDI) sau diareei sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* la un pacient, în conformitate cu un regim de dozaj care este selectat din grupul ce constă din:

- 15 i. 200 mg de compus tiacumicinic BID, timp de 5 zile urmate de 5 zile de repaos și apoi 200 mg odată pe zi pentru următoarele 10 zile și
ii. 200 mg de compus tiacumicinic BID, timp de 5 zile urmate de o singură 200 mg în fiecare zi timp de 20 zile.

20 Suplimentar, inventatorii au oferit o metodă de recuperare a populației *Bifidobacteria* din intestine în log10cfu/ml la un pacient, ce suferă de infecții *Clostridium difficile* (CDI) sau diareii sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) și care primesc tratament oral cu un compus al tiacumicinei, un stereoisomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia, de la 50% la 90% din populația *Bifidobacteria* din intestine în log10cfu/ml înainte de administrarea compusului tiacumicinic pe parcursul zilelor 15-45 după începerea
25 tratamentului prin administrarea orală a compusului tiacumicinic la pacient în conformitate cu un regim de dozaj, care este selectat din grupul ce constă din:

- i. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID, timp de 5 zile urmate de 5 zile de repaos și apoi 200 mg odată pe zi pentru următoarele 10 zile și
ii. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID, timp de 5 zile urmate de o
30 singură 200 mg în fiecare zi timp de 20 zile.

Fig. 1/12 reprezintă un sistem de cultură continuă a compusului în trei etape utilizat în exemplul 1, așa cum este descris de Macfarlane și al. (*Microbial Ecology*, 1998, no. 35, p. 180-187).

35 Fig. 2/12 oferă o reprezentare grafică a regimului de tratamente pentru exemplul de referință (A și B) și exemplul 1 (C și D; regimul de tratamente i și ii).

Fig. 3/12 oferă proiectarea experimentală pentru exemplul de referință (A și B).

Fig. 4A/12 oferă o reprezentare grafică a numărărilor totale (diamante/rombi), numărul de spori (pătrate) și titrul citotoxină (triunghiuri) versus timp în zile pentru exemplul de referință A.

40 Fig. 4B/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului total de anaerobi versus timp în zile pentru exemplul de referință A.

Fig. 4C/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului de Bacteroide versus timp în zile pentru exemplul de referință A.

Fig. 4D/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului de Bacteroide versus timp în zile pentru exemplul de referință A.

45 Fig. 4E/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului de Lactobacilli versus timp în zile pentru exemplul de referință A.

Fig. 4F/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului de Enterococi (triunghiuri) versus timp în zile pentru exemplul de referință A.

50 Fig. 4G/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului de fermenți de Lactoză (cercuri) versus timp în zile pentru exemplul de referință A.

Fig. 4H/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului total de clostridia (cruci) versus timp în zile pentru exemplul de referință A.

Fig. 4I/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului nivel facultativ de anaerobi (diamante/romburi) versus timp în zile pentru exemplul de referință A.

55 Fig. 5A/12 oferă o reprezentare grafică a numărărilor totale (diamante/romburi), numărul de spori (pătrate) și titru citotoxină (triunghiuri) versus timp în zile pentru exemplul de referință B.

Fig. 5B/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului total de anaerobi versus timp în zile pentru exemplul de referință B.

- Fig. 5C/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului de Bacteroide versus timp in zile pentru exemplul de referință B.
- Fig. 5D/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului de Bifidobacterii versus timp in zile pentru exemplul de referință B.
- 5 Fig. 5E/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului de Lactobacili versus timp in zile pentru exemplul de referință B.
- Fig. 5F/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului de Enterococi (triunghiuri) versus timp in zile pentru exemplul de referință B.
- Fig. 5G/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului fermenților din Lactoză fermenților din Lactoză (cercuri) versus timp în zile pentru exemplul de referință B.
- 10 Fig. 5H/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului total de clostridia (cruci) versus timp in zile pentru exemplul de referință B.
- Fig. 5I/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului facultativ de anaerobi (diamante/romburi) versus timp in zile pentru exemplul de referință B.
- 15 Fig. 6/12 oferă o reprezentare grafică a concentrațiilor antimicrobiene atinse în Modelul de intestin *in vitro* (IVGM) versus zile (după 200 mg fidaxomicina BID timp de 7 zile).
- Fig. 7A/12 oferă o reprezentare grafică a concentrațiilor antimicrobiene atinse în IVGM versus zile (după 200 mg fidaxomicina BID timp de 20 zile).
- Fig. 7B/12 oferă o reprezentare grafică a concentrațiilor antimicrobiene atinse în IVGM versus zile (după 200 mg puls de fidaxomicina 2x5 zile).
- 20 Fig. 8A/12 oferă proiectarea experimentală de exemplul 1 (C și D; regimul de tratamente i și ii).
- Fig. 8B/12 oferă o reprezentare alternativă a proiectării experimentale de exemplul 1 (C și D; regimul de tratamente i și ii).
- 25 Fig. 9A/12 oferă o reprezentare grafică a numărărilor totale (diamante/romburi), numărul de spori (pătrate) și titru citotoxină (triunghiuri) versus timp în zile de exemplul C.
- Fig. 9B/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului total de anaerobi versus timp in zile de exemplul C.
- Fig. 9C/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului de Bacteroides versus timp in zile de exemplul C.
- 30 Fig. 9D/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului de Bifidobacterii versus timp in zile de exemplul C.
- Fig. 9E/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului de Lactobacili versus timp in zile de exemplul C.
- 35 Fig. 9F/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului de Enterococi (triunghiuri) versus timp in zile de exemplul C.
- Fig. 9G/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului fermenților din Lactoză (cercuri) versus timp in zile de exemplul C.
- Fig. 9H/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului total de clostridia (cruci) versus timp in zile de exemplul C.
- 40 Fig. 9I/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului facultativ de anaerobi (diamante/romburi) versus timp in zile de exemplul C.
- Fig. 10A/12 oferă o reprezentare grafică a numărărilor totale (diamante/romburi), numărul de spori (pătrate) și titru citotoxină (triunghiuri) versus timp în zile de exemplul D.
- 45 Fig. 10B/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului total de anaerobi versus timp in zile de exemplul D.
- Fig. 10C/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului de Bacteroides versus timp in zile de exemplul D.
- Fig. 10D/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului de Bifidobacterii versus timp in zile de exemplul D.
- 50 Fig. 10E/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului de Lactobacili versus timp in zile de exemplul D.
- Fig. 10F/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului de Enterococi (triunghiuri) versus timp in zile de exemplul D.
- 55 Fig. 10G/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului fermenților din Lactoză (cercuri) versus timp in zile de exemplul D.
- Fig. 10H/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului total de clostridia (cruci) versus timp in zile de exemplul D.

Fig. 10I/12 oferă o reprezentare grafică a nivelului facultativ de anaerobi (diamante/romburi) versus timp în zile de exemplul D.

Fig. 11A/12 oferă o reprezentare grafică a concentrațiilor antimicrobiene atinse în IVGM versus zile de exemplul C.

5 Fig. 11B/12 oferă o reprezentare grafică a concentrațiilor antimicrobiene atinse în IVGM versus zile de exemplul D.

Fig. 12A/12 prezintă numărările viabile totale medii ale *C. difficile* PCR ribotip 027 (diamante/romburi) și numărul de spori (\log_{10} cfu/mL) (pătrate) și titrele citotoxină (unități relative, RU) (triunghiuri) în vasul 3 al Modelului C (regim de dozare i). Linia punctată orizontală indică limita de detecție. Literele A-H se referă la diversele etape în tratamentul precum este prezentat în Fig. 8B/12.

Fig. 12B/12 prezintă concentrația anti-microbiană (mg/L) în vasul 3 al Modelului C (regim de dozare i).

15 Fig. 12C/12 prezintă numărările viabile totale medii ale *C. difficile* PCR ribotip 027 (diamante/rombi) și numărul de spori (\log_{10} cfu/mL) (pătrate) și titrele citotoxină (unități relative, RU) (triunghiuri) în vasul 3 al Modelului D (regim de dozare ii). Linia punctată orizontală indică limita de detecție. Literele A-G se referă la diversele etape în tratamentul precum este prezentat în Fig. 8B/12.

20 Fig. 12D/12 prezintă concentrația anti-microbiană (mg/L) în vasul 3 al Modelului D (regim de dozare ii).

Prezenta invenție se referă la un compus al tiacumicinei, un stereoisomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia pentru a fi utilizat în tratamentul oral al infecțiilor *Clostridium difficile* (CDI) sau diareii sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) la un adult pacient conform unui regim de dozare, care este selectat din grupul ce constă din:

i. 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile urmate de 5 zile de repaos și apoi 200 mg odată pe zi pentru următoarele 10 zile și

ii. 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile urmate de o singură 200 mg în fiecare zi timp de 20 zile.

30 Intr-un prin exemplu prezenta invenție se referă la un compus al tiacumicinei, un stereoisomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia pentru a fi utilizat în tratamentul oral al infecțiilor *Clostridium difficile* (CDI) sau diareii sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) la un pacient în conformitate cu un regim de dozaj care constă din administrarea 200 mg de compus tautimicinic BID timp de 5 zile urmate de 5 zile de repaos și apoi 200 mg odată pe zi pentru următoarele 10 zile.

35 Intr-un al doilea exemplu prezenta invenție se referă la un compus al tiacumicinei, un stereoisomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia pentru a fi utilizat în tratamentul oral al infecțiilor *Clostridium difficile* (CDI) sau diareii sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) la un pacient în conformitate cu un regim de dozare care presupune administrarea 200 mg de compus tautimicinic BID timp de 5 zile urmate de o singură 200 mg în fiecare zi timp de 20 zile.

40 Intr-un al treilea exemplu prezenta invenție se referă la un compus al tiacumicinei, un stereoisomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia pentru a fi utilizat în tratamentul oral al infecțiilor *Clostridium difficile* (CDI) sau diareii sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) la un pacient în conformitate cu un regim de dozaj care constă din administrarea 200 mg de compus tautimicinic BID timp de 5 zile urmate de 5 zile de repaos și apoi 200 mg odată pe zi pentru următoarele 10 zile, unde CDI este refractar CDI sau recurență CDI.

50 Intr-un al patrulea exemplu prezenta invenție se referă la un compus al tiacumicinei, un stereoisomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia pentru a fi utilizat în tratamentul oral al infecțiilor *Clostridium difficile* (CDI) sau diareii sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) la un pacient în conformitate cu un regim de dozare care presupune administrarea 200 mg de compus tautimicinic BID timp de 5 zile urmate de o singură 200 mg în fiecare zi timp de 20 zile, unde CDI este refractar CDI sau recurență CDI.

55 Expresia “stereo-izomer al acesteia” se referă la izomeri cu structură identică care diferă prin în aranjarea atomilor acestora în spațiu. Enantiomeri și diastereomeri sunt exemple de stereoisomeri. Termenul “enantiomer” se referă la una dintre perechile speciei moleculare care sunt ca imaginea în oglindă una față de cealaltă și nu sunt superpozabile. Termenul “diastereomer” se referă la stereoisomeri care nu sunt imagini în oglindă. Termenul “racemat” sau “amestec racemic” se

referă la compoziție formată din cantități echimolare de două specii enantiomerice, unde compoziția este lipsită de activitate optică. Simbolurile "R" și "S" reprezintă configurația substituenților aproape de un atom de carbon. Descriptorii izomerici "R" și "S" sunt utilizați așa cum este descris aici pentru configurația de atomi indicată în relație cu o moleculă nucleu și se intenționează a fi utilizați precum este definit în literatură (IUPAC Recommendations 1996, Pure & Applied Chemistry 68: 2193-2222).

Expresia "polimorf al acesteia" descrie orice formă cristalină alternativă care are proprietăți fizice diferite ca rezultat al ordinii diferite a moleculelor într-o rețea cristalină. Mai specific, polimorfi precum este descris în WO2008/091554 sunt incluși.

Expresia "solvat farmaceutic acceptabil al acesteia" descrie orice solvat farmaceutic acceptabil care, administrat la un pacient (direct sau indirect) oferă un compus al tiacumicinei. De preferat, solvatul este un hidrat, un solvat cu un alcool precum metanol, etanol, propanol, sau izopropanol, un solvat cu un ester precum etil acetat, un solvat cu un eter precum eter metilic, eter etilic sau THF (tetrahidrofuran) sau un solvat cu DMF (dimetilformamidă), din care un hidrat sau un solvat cu un alcool precum etanol este de preferat. Un solvent pentru constituirea solvatului este de preferat un solvent farmaceutic acceptabil.

Compusul tiacumicinic în conformitate cu prezenta invenție, are o structură glicozidică macrocyclică cu 18 membri și este un compus precum este descris în Brevetul US 4,918,174; 5,583,115; 5,767,096; și în cererile de brevet chinezești 201010526416.9 și 201110104051.5, încorporate aici prin referință. Preferabil, ingredientul activ este selectat din grupul ce constă din tiacumicina A, tiacumicina B și analogi ai acestora, (dialchiltiacumicina și bromotiacumicina), tiacumicina C, tiacumicina D, tiacumicina E, tiacumicina F și lipiarmicina. Cu toate că compușii tiacumicinei au în comun faptul că aceștia sunt insolubili sau aproape insolubili în apă, mult mai preferabil, ingredientul activ este lipiarmicina sau tiacumicina B sau un stereoizomer al acesteia sau un polimorf al acesteia. Cel mai preferabil R-tiacumicina B (cunoscute de asemenea ca fidaxomicina, OPT-80, sau PAR-101) este folosită ca ingredientul activ.

Intr-un exemplu suplimentar prezenta invenție se referă la un compus al tiacumicinei, un stereoizomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia pentru a fi utilizat în tratamentul oral al infecțiilor *Clostridium difficile* (CDI) sau diareii sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) la un pacient în conformitate cu un regim de dozaj care constă din administrarea 200 mg de compus tautimicinic BID timp de 5 zile urmate de 5 zile de repaos și apoi 200 mg odată pe zi pentru următoarele 10 zile, unde compusul tiacumicinic este fidaxomicina.

În încă un exemplu suplimentar prezenta invenție se referă la un compus al tiacumicinei, un stereoizomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia pentru a fi utilizat în tratamentul oral al infecțiilor *Clostridium difficile* (CDI) sau diareii sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) la un pacient în conformitate cu un regim de dozaj care constă din administrarea 200 mg de compus tautimicinic BID timp de 5 zile urmate de o singură 200 mg în fiecare zi timp de 20 zile, unde compusul tiacumicinic este fidaxomicina.

În încă un exemplu suplimentar prezenta invenție se referă la un compus al tiacumicinei, un stereoizomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia pentru a fi utilizat în tratamentul oral al infecțiilor *Clostridium difficile* (CDI) sau diareii sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) la un pacient în conformitate cu un regim de dozaj care constă din administrarea 200 mg de compus tautimicinic BID timp de 5 zile urmate de 5 zile de repaos și apoi 200 mg odată pe zi pentru următoarele 10 zile, unde CDI este refractar CDI sau recurență CDI și unde compusul tiacumicinic este fidaxomicina.

În încă un exemplu suplimentar prezenta invenție se referă la un compus al tiacumicinei, un stereoizomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia pentru a fi utilizat în tratamentul oral al infecțiilor *Clostridium difficile* (CDI) sau diareii sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) la un pacient în conformitate cu un regim de dozare care presupune administrarea 200 mg de compus tautimicinic BID timp de 5 zile urmate de o singură 200 mg în fiecare zi timp de 20 zile, unde CDI este refractar CDI sau recurență CDI și unde compusul tiacumicinic este fidaxomicina.

Un exemplu suplimentar este o compoziție farmaceutică, ce conține un compus al tiacumicinei, un stereoizomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia, pentru a fi utilizat în tratamentul oral al infecțiilor *Clostridium difficile* (CDI) sau diareii sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) la un pacient în conformitate cu un regim de dozaj selectat din grupul ce constă din:

- i. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile urmate de 5 zile de repaos și apoi 200 mg odată pe zi pentru următoarele 10 zile și
- ii. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile urmate de o singură 200 mg în fiecare zi timp de 20 zile.

5 Încă alt exemplu se referă la o compoziție farmaceutică, ce conține un compus al tiacumicinei, un stereoisomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia, pentru a fi utilizat în tratamentul oral al infecțiilor *Clostridium difficile* (CDI) sau diareii sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) la un pacient în conformitate cu un regim de dozaj selectat din grupul ce constă din:

- 10 i. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile urmate de 5 zile de repaos și apoi 200 mg odată pe zi pentru următoarele 10 zile și
- ii. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile urmate de o singură 200 mg în fiecare zi timp de 20 zile,

unde compusul tiacumicinic este fidaxomicina.

15 Și încă alt exemplu se referă la o compoziție farmaceutică, ce conține un compus al tiacumicinei, un stereoisomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia, pentru a fi utilizat în tratamentul oral al infecțiilor *Clostridium difficile* (CDI) sau diareii sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) la un pacient în conformitate cu un regim de dozaj selectat din grupul ce constă din:

- 20 i. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile urmate de 5 zile de repaos și apoi 200 mg odată pe zi pentru următoarele 10 zile și
- ii. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile urmate de o singură 200 mg în fiecare zi timp de 20 zile

25 unde compusul tiacumicinic este fidaxomicina și este administrate în o tabletă acoperită cu peliculă.

30 Compozițiile ce urmează a fi utilizate în regimul de dozare în conformitate cu invenția poate fi o suspensie apoasă, o pulbere uscată pentru o suspensie apoasă, un granulat uscat pentru o suspensie apoasă sau o tabletă dispersabilă, o capsulă, o tabletă, acoperite cu peliculă opțional. O compoziție considerată de preferat pentru administrarea orală este o tabletă, în particular o tabletă acoperită cu peliculă. O compoziție suplimentară considerată de preferat este o suspensie apoasă. Suspensia apoasă poate fi administrată singură sau preparată prin adăugarea de unei cantități suficiente de apă la o pulbere uscată pentru o suspensie apoasă, un granulat uscat pentru o suspensie apoasă sau o tabletă dispersabilă.

35 Termenul tabletă de asemenea cuprinde tablete cu dezintegrare rapidă, printre care sunt tabletele dispersabile și tabletele efervescente.

40 Metodele cel mai des folosite de preparare a tabletei sunt comprimarea directă, granulare uscată și granulare umedă. Comprimarea directă presupune comprimarea unui amestec ce conține ingredientul activ și excipientul pe o presă de tablete (L. Lachman și al., în: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd ed., 1986). Amestecul comprimat trebuie să conțină ambele proprietăți de compresie și de curgere pentru a produce tableta care are un conținut uniform de ingredient activ. Proprietățile de curgere nu pot fi atinse de fiecare dată prin adăugarea excipienților potriviți, precum lubrifianți, agenți anti-adezivi și agenți de promovare a curgerii la amestec. Din acest motiv frecvent amestecul este granulat înainte de comprimare.

45 Granularea este un proces prin care agregatele în formă de seră sau cu formă obișnuite numite granule sunt formate din amestecul de pudră. Acest lucru poate fi realizat prin metode de granulare uscată și metode de granulare umedă. Granularea este de asemenea utilizată pentru a converti un amestec de pudre cu coeziune slabă în agregate, care atunci când sunt comprimate rezultă în tablete care au proprietăți bune de coeziune.

50 În cazul tabletelor cu dezintegrare rapidă, ingredientului activ, opțional în amestec cu unul sau mai mulți excipienți, îi este oferită în mod avantajos o acoperire pentru a acoperi gustul ingredientelor și/sau pentru a le proteja pe acestea împotriva efectelor dăunătoare posibile de lumină și/sau umiditate și în cazul bendamustinei pentru a proteja mucoasa în gură împotriva efectelor dăunătoare exprimate de compus activ. Cu acest scop un granulat preferabil este preparat și procesat precum este descris mai jos.

55 Expresia “granulat” se referă la agregate ale particulelor, uneori numite granule. Un granulat în general este preparat prin tehnici de compactare și/sau comprimare (granulare uscată) sau prin tehnici de granulare umedă, utilizând un lichid în care este dizolvat opțional un agent de legare a granularii (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 18th ed. 1990, pagina 1641). Tehnici de granulare umedă includ tehnicile de extrudare. În conformitate, termenul granulate de asemenea

cuprinde pilule, sferule, și extruzi, dintre care pilule preferabil sunt utilizate ca exemple de un granulat.

O pilulă poate fi descrisă ca o particulă mică de aproximativ 1.0 - 1.6 mm în diametru și având o anumită densitate, particulă care este preparată prin aplicarea proceselor farmaceutice de extrudare și sferonizare asupra amestecurilor pudră.

Ingredientului activ, opțional în amestec cu unul sau mai mulți excipienți, îi poate fi oferită în mod avantajos o acoperire pentru a acoperi gustul ingredientelor și/sau pentru a le proteja pe acestea împotriva efectelor dăunătoare posibile de lumină și/sau umiditate și în cazul bendamustinei pentru a proteja mucoasa în gură împotriva efectelor dăunătoare exprimate de compus activ.

Preferabil formele de dozare care trebuie utilizate în conformitate cu regimurile de dozaj în conformitate cu invenția are preparat prin tehnici de compactare uscată. Tehnici potrivite sunt de exemplu descrise în Remington's Pharmaceutical Science 18th. ed. 1990, pagina 1644. Acestea presupun granulara uscată, comprimarea cu role și comprimarea directă. Atunci când tablete sunt preparate prin aceste tehnici, este chiar mai avantajos de a utiliza comprimarea directă.

Formele de dozare care trebuie utilizate în conformitate cu regimul de tratament în conformitate cu prezenta invenție au preferabil o acoperire. Acoperirea are diverse scopuri: aceasta poate servi la mascarea gustului ingredientului activ utilizat în compoziție, iar în același timp protejează ingredientul activ împotriva efectelor dăunătoare posibile ale luminii și/sau umidității precum oxidare, degradare, etc. În plus, stratul de acoperire poate preveni subiectul de la deteriorarea mucoasei orale de ingredientul activ.

Stratul de acoperire poate fi aplicat la formele de dozare prin tehnici binecunoscute în domeniu precum acoperirea prin pulverizare și micro-încapsulare. Pentru tablete poate fi o formă de acoperire cu peliculă, o zaharida de acoperire sau a acoperire la comprimare. Este considerată de preferat utilizarea unui proces de acoperire cu peliculă (Remington's Pharmaceutical Sciences 18th ed. 1990, pagina 1666). În cazul în care un ingredient activ necesită aplicarea unei acoperiri pentru tablete cu dispersie rapidă, granulelor individuale le poate fi oferită în mod avantajos o acoperire înainte de comprimarea în tablete.

Preferabil de asemenea să conțină un agent de umplutură sau diluant. Exemple de asemenea compuși potriviți sunt:

- zaharuri, care pot fi selectate din grupul ce constă din zaharoză, fructoză, sorbitol, xilitol, maltitol, aspartam, eritritol, izomalt, trehaloză, maltoză, manoză, sorboză, xiloză, dextran, dextrină, pululan, manitol și lactoză;

- celuloză microcristalină sau celuloză micro-fină;

- amidon, un amidon solubil sau un derivat de amidon, precum a amidon hidroxietyl;

- carbonat de calciu, clorura de sodiu, fosfat de sodiu, fosfat acid de calciu, sulfat de calciu, fosfat de sodiu, carmeloza de potasiu, carmeloza de calciu, carmeloza de sodiu, silicat de aluminiu sintetic, etc.

Cel mai de preferat sunt celuloza microcristalină și un zahăr, selectat din grupul ce constă din D-manitol, eritritol, izomalt și trehaloză. Totuși, există o preferință pentru utilizarea celulozei microcristaline, din punct de vedere a stabilității compoziției conținând fidaxomicină și gumă xantan, într-o varietate de condiții de depozitare. Plus la toate pentru anumite grupuri de pacienți care nu trebuie să ia compoziții care conțin zahăr, utilizarea celulozei microcristaline este avantajoasă.

Cantitatea de celuloză microcristalină trebuie să fie pe cât de joasă posibilă, dar să nu pară a fi critică. Același lucru este valabil atunci când un zahăr este folosit.

Granulatul poate conține suplimentar unul sau mai mulți dezintegranți, din moment ce este important că fidaxomicina este rapid și uniform dispersată, în ambele situații *in vitro* și *in vivo*. Agenți de dezintegrare potriviți sunt amidon din porumb, amidon din cartof, amidon parțial pregelatinizat, dar de asemenea pot fi utilizați așa numiți super-dezintegranți; exemple de care sunt croscarmeloza calcică, croscarmeloza sodică, crospovidona, glicolat sodic de amidon, hidroxipropilceluloză cu grad de substituție jos și Amberlite IRP 88. Un dezintegrant preferat este glicolatul de sodic de amidon, care este disponibil din surse comerciale sub marca comercială Primojel®. Acest dezintegrant a demonstrat că este eficient în compozițiile care conțin fie celuloză microcristalină sau un zahăr ca diluanți. Suplimentar acesta a demonstrat că contribuie la compoziția granulată ușor de produs. Opțional un al doilea dezintegrant poate fi utilizat, precum amidon parțial pregelatinizat.

Compoziția care trebuie utilizată în conformitate cu regimul de tratament în conformitate cu invenția poate fi o suspensie apoasă, preferabil în amestec cu excipienți, precum agenți de

tamponare, conservanți, agenți de aromatizare, agenți de îndulcire și agenți de creștere a viscozității. Cele mai preferabile compoziții conțin agenți de aromatizare și îndulcire pentru a masca gustul compuşilor tiacumicinei.

5 Exemple de agenți de tamponare sunt acid clorhidric, acid clorhidric diluat, acid sulfuric, acid adipic și sarea sa, acid citric și sarea sa, acid gluconic și sarea sa, acid succinic și sarea sa, acid ascorbic și sarea sa, acid acetic glacial și sarea sa, acid acetic și sarea sa, acid tartric și sarea sa, acid fumaric și sarea sa, acid maleic și sarea sa, acid lactic și sarea sa, acid malic și sarea sa, acid fosforic, și sarea sa, glicina, hidrogenocarbonat de sodiu, carbonat de sodiu, hidroxid de sodiu, hidroxid de magneziu etc. și combinații ale agenților menționați anterior.

10 Exemple de conservanți sunt acid benzoic și sarea sa, un acid acetat și sarea sa, acid salicilic și sarea sa, dibutilhidroxitoluen, sorbic acid și sarea sa, un dehidroacetat de sodiu, acid parahidrobenzoic, și sarea sa, metilparaben, propilparaben, etc. și combinații ale conservanților menționați anterior.

15 Exemple de agenți de aromatizare sunt esență de portocală, un ulei de portocală, caramel, camfor, ulei de scorțișoară, ulei de iarbă creată, esența de căpșună, esența de ciocolată, aromă de cireșe, ulei de portocale amare, ulei de pin/ananas, ulei de mentă, o aromă de vanilie, esență de unt, o aromă de fructe, esență de mentă rece, un amestec de arome, o aromă de mentă, mentol, pulbere de lămâie, un ulei de lămâie, un ulei de trandafir etc. și combinații ale agenților de aromatizare menționați anterior.

20 Exemple de agenți de îndulcire sunt sucraloza, aspartam, fructoză, xilitol, acid glicirizinic și sarea sa, saharina și sarea sa, stevia, zaharoză, sorbitol, glucoza, sirop de amidon maltoză hidrogenat, maltitol, maltoză, etc. și combinații ale agenților de îndulcire menționați anterior.

25 Exemple de agenți de creștere a viscozității sunt celulozele precum metilceluloza, etilceluloza, hidroxipropilceluloza, hidroxietilceluloza, hidroxipropilmetilceluloza, carboximetilceluloza; gume precum gumă xantan, gumă guar, gumă gelan, dextran, caragenan; polivinilpirolidona; celuloza microcristalină tratată în mod special, precum celuloza dispersabilă în apă (celuloză microcristalină și carboximetilceluloză sodică); și combinații ale agenților de creștere a viscozității menționate anterior.

30 În mod alternativ, granulatul care trebuie utilizat în conformitate cu regimul de tratament în conformitate cu invenția în amestec cu excipienți extra-granulari poate fi utilizat pentru prepararea tabletelor dispersabile.

35 Ambele regimuri de dozare i și ii în conformitate cu invenția au redus rapid numărările *C. difficile* până la nivele mai joase de cele detectabile. Sporii au continuat să fie detectați sporadic, dar nu au fost observate semne ale revenirii creșterii vegetative sau ale producerii de toxine. Rezoluția CDI a fost comparabilă cu regimurile de dozare investigate anterior. Efectele fidaxomicinei asupra populației microflorei intestinale precum total anaerobi, Bacteroide, total Clostridia, Lactobacili, fermenți din lactoză și anaerobi facultativi au fost modeste, doar populațiile Bifidobacteria și Enterococi fiind în scădere. Cu toate că Bifidobacteria a scăzut mai jos de nivelul de detectare, acestea și-au revenit până la aproximativ numărările de la pre-instalare, care înseamnă că concentrațiile au fost la fel de ridicate ca înainte de tratament cu compusul tiacumicinic. Efectul fidaxomicinei asupra nivelelor bifidobacteriei în modelele precedente a variat, cel mai probabil datorită variației în compoziția de specii de bifidobacteria în mostrele de fecale ale voluntarilor. Persistența fidaxomicinei asupra nivelului MIC a fost observată (2-5 mg/L) dar într-o măsură mai mică decât în unele dintre precedentele regimuri de dozare fidaxomicinun (20 mg/L). Persistența antimicrobiană poate preveni recurența sporilor CDI pentru mai mult timp, permițând recuperarea florei intestinale și astfel recuperarea rezistența colonizării.

40 Alt exemplu prin urmare, este direcționat către o metodă de recuperare a populației Bifidobacteria din intestine în log₁₀cfu/ml la un pacient, ce suferă de infecții *Clostridium difficile* (CDI) sau diaree sau boli asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) și care primesc tratament oral cu un compus al tiacumicinei, un stereoisomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia, de la 50% la 90% din populația Bifidobacteria din intestine în log₁₀cfu/ml înainte de administrarea compusului tiacumicinic pe parcursul zilelor 15...45 după începerea tratamentului prin administrarea orală a compusului tiacumicinic la pacient în conformitate cu un regim de dozaj, care este selectat din grupul ce constă din:

- 55
- i. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile urmate de 5 zile de repaos și apoi 200 mg odată pe zi pentru următoarele 10 zile și
 - ii. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile urmate de o singură 200 mg în fiecare zi timp de 20 zile.

Încă alt exemplu este direcționat către o metodă de recuperare a populației Bifidobacteria din intestine în log₁₀cfu/ml la un pacient, ce suferă de infecții *Clostridium difficile* (CDI) sau diareii sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) și care primesc tratament oral cu un compus al tiacumicinei, un stereoizomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia, de la 50% la 90% din populația Bifidobacteria din intestine în log₁₀cfu/ml înainte de administrarea compusului tiacumicinic pe parcursul zilelor 15-45 după începerea tratamentului prin administrarea orală a compusului tiacumicinic la pacient în conformitate cu un regim de dozaj, care este selectat din grupul ce constă din:

- i. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile urmate de 5 zile de repaos și apoi 200 mg odată pe zi pentru următoarele 10 zile și
 - ii. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile urmate de o singură 200 mg în fiecare zi timp de 20 zile,
- unde compusul tiacumicinic este fidaxomicină.

Un exemplu suplimentar este direcționat către o metodă de recuperare a populației Bifidobacteria din intestine în log₁₀cfu/ml la un pacient, ce suferă de infecții *Clostridium difficile* (CDI) sau diaree sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) și care primesc tratament oral cu un compus al tiacumicinei, un stereoizomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia, de la 50% la 90% din populația Bifidobacteria din intestine în log₁₀cfu/ml înainte de administrarea compusului tiacumicinic pe parcursul zilelor 15-45 după începerea tratamentului prin administrarea orală a compusului tiacumicinic la pacient în conformitate cu un regim de dozaj, care este selectat din grupul ce constă din:

- i. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile urmate de 5 zile de repaos și apoi 200 mg odată pe zi pentru următoarele 10 zile și
 - ii. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile urmate de o singură 200 mg în fiecare zi timp de 20 zile,
- unde compusul tiacumicinic este fidaxomicină și este administrate la pacient în formă de o tabletă acoperită cu peliculă.

Un exemplu suplimentar exemplu se referă la o metodă pentru menținerea la un pacient, ce suferă de infecții *Clostridium difficile* (CDI) sau diaree sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD), care a luat 200 mg of un compus al tiacumicinei, un stereoizomer al acesteia, un polimorf al acesteia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acesteia, BID timp de 5 zile și drept concentrație a acestui lucru are o concentrație de compus tautimicinic, 2-7% din concentrația de compus tautimicinic, măsurată în ziua 5, prin administrarea orală a compusului tiacumicinic la pacient în conformitate cu un regim de dozare de urmărire, care este selectat din grupul ce constă din:

- i. 5 zile of rest și apoi 200 mg de compus tiacumicinic odată pe zi pentru următoarele 10 zile și
- ii. o singură dată 200 mg de compus tiacumicinic în fiecare zi timp de 20 zile, pentru cel puțin 20 zile după completarea regimului de dozare de urmărire.

Următoarele exemple ilustrează suplimentar invenția. Va fi clar unui specialist în domeniu că aceste exemple au doar scopuri ilustrative și nu trebuie considerate a limita invenția.

EXEMPLE

Exemplu de referință

Compararea duratei extinse a regimurilor de dozare a fidaxomicinei pentru tratamentul infecției *Clostridium difficile* (CDI) într-un model de intestin *in vitro*

Eficiența unui curs lung (Model A: 200 mg BID timp de 20 zile) vs scurt pulsant (Model B: 200 mg BID timp de 5 zile, repaos timp de 5 zile și 5 zile 200 mg BID) de fidaxomicină folosind un model validat CDI a fost investigat. Rezultatele sunt valabile pentru acest model (C.H. Chilton și al. (2013) în J. Antimicrobial Chemotherapy Advance Access Sept 2013 și C.H. Chilton și al. , abstract 23rd European Congress of Clinical microbiology & Infectious Boala, April 27-30, 2013, Berlin). Descrierea modelului este oferit în exemplul 1 (vezi acolo).

Două modele de intestine chemostat cu 3 etape un fost inoculate cu materii fecale (n=5). Spori 10⁷cfu CD ribotip 027 (NAP1/BI) au fost adăugați, și apoi clindamicina (CL, 33.9 mg/L qid, 7d) a fost instilat pentru a induce CDI adică germinarea și producerea de toxine. Modelele au fost apoi tratate cu fidaxomicină (200 mg/L bd) timp de 20 sau 5 zile pentru a realiza nivele de intestin *in vivo*. 5 zile post tratament in modelul curs scurt, un puls suplinetar de fidaxomicină de 5 zile a fost dat. Numărul total de CD viabile (TVC), numărul de spori (SP), titrurile toxinelor (CYT), și

bacterii intestinale au fost măsurate pe parcurs. Datele au fost de asemenea comparate cu rezultatele pentru FDX date pentru 7 zile (model 7).

REZULTATE:

5 Germinarea CD indusă CL și nivelul înalt de producere a toxinelor (≥ 3 RU). În modelul A, CD TVC și CYT reduse la limita de detecție (LOD) la ziua 5 & 7 (Fig. 4/12), respectiv, fără evidențierea revenirii. În modelul B CD TVCs au fost reduse considerabil ($\sim 4 \log_{10}$ cfu/mL), dar au fost încă detectabile în ziua 5 de tratament. Al doilea puls de fidaxomicină de 5 zile, de crește TVC și SP la LOD (Fig. 4/12).

10 Ambele regimuri de dozare au limitat efectul asupra microflorei intestinale, cu excepția bifidobacteriilor, care au descrescut $\sim 6-8 \log_{10}$ cfu/mL în continuare LOD și nu s-au mai restabilit (Fig 5/12).

CONCLUZII:

15 Într-un model de intestin *in vitro*, 5 zile de fidaxomicină au fost mai puțin eficiente decât 20 zile (sau 7 zile) de fidaxomicină în reducerea CD TVC, SP și CYT, dar 5 zile suplimentare de fidaxomicină au crescut eficiența, și în general au fost comparabile cu alte regimuri de dozare (model B și model 7).

20 Efectele asupra florei intestinale au fost la fel de modeste în modelul A și modelul B (și modelul 7). 5 zile de fidaxomicină singură pot fi sub-optimale pentru tratament CDI tratament, totuși modelul A (un regim de dozare în impulsuri 5 zile + 5 zile poate fi la fel de eficient ca modelul B (20 zile de fidaxomicină, extinzând lungimea totală de acoperire la 15 zile).

Exemplul 1

Studiul pilot al regimului de dozare extins pentru tratamentul infecției *C. difficile* într-un model de intestin *in vitro*

25 Două teste într-un sistem de cultivare continuă a compusului validat în trei etape (Freeman J., O'Neill F.J., Wilcox M.H. 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; no. 52, p. 96-102; Baines S.D., Freeman J., Wilcox M.H. Effects of piperacilin/tazobactam on *Clostridium difficile* growth and toxin production in a human gut model. J. Antimicrob. Chemother. 2005; 55: 974-982) au fost realizate în paralel. Modelele au fost inoculate cu suspensie de fecale cumulate (10% în apă distilată anaerobă) de la voluntari sănătoși (n=5, vârsta >60 ani).

35 Sistemul de cultivare continuă constă din trei vase, V1, V2, și V3, cu următoarele volume de lucru 0,22, 0,32, și 0,32 L (Fig. 1/12). Temperatura (37°C) și pH au fost controlate automat pentru a reflecta colonul proximal-distal. PH-ul culturii în cele trei vase a fost 5,5; 6,2; și 6,8 respectiv. Fiecare fermentor a fost agitat magnetic și menținut într-o atmosferă de CO₂. Mediul de creștere a fost barbotat continuu cu O₂-liber de N₂ și alimentat de o pompă peristaltică în V1. V1 a furnizat secvențial V2 și V3 printr-o serie de deversoare. Mediul de cultivare a constat din următoarele componente (g litru⁻¹) în apă distilată: amidon (BDH Ltd.), 5,0; pectine (citrus), 2,0; gumă guar, 40 1,0; mucina (tipul gastric porc III), 4,0; xilan (din ovăz), 2,0; arabinogalactan (rășină de lemn), 2,0; inulină, 1,0; cazeina (BDH Ltd.), 3,0; apă peptonă, 5,0; triptona, 5,0; săruri biliare No. 3, 0,4; extract de drojdie, 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; cisteina, 0,8; hemina, 0,05; Tween 80, 1,0 Sistemul a fost inițial operat la un timp de retenție (R) de 27,1 ore (experiment 1), urmat de o creștere la R = 66,7 ore (experiment 2). Timpul de retenție a fost calculat ca inversul ratei de diluție. Sistemul de retenție constituie suma valorilor individuale R în fiecare fermentor. Timpurile minime de dublare ale bacteriilor au fost calculate ca $0,693/D$, unde D este rată de diluție (h⁻¹) pentru fiecare vas de cultivare. Fiecare fermentor a fost inoculat cu 100 ml de o suspensie de fecale proaspete 10% (w/v) de la un donor sănătos neproducător de metan. Sistemul de fermentare a fost lăsat să se echilibreze timp de 2 săptămâni înainte ca pompa de mediu să fie pornită la un debit de 13,2 ml/oră (System timpul de retenție de 67 ore), și a funcționat pentru cel puțin 336 h la fiecare timp de retenție pentru a stabili starea de echilibru, înainte ca material a fost luat pentru analiză. Condițiile de echilibru au fost evaluate prin monitorizarea formării acizilor grași cu catena scurtă (SCFA). Două probe au fost luate la 48 h în afară de fiecare stare de echilibru. Odată stabilizate populațiile microbiotei intestinale, modelele au fost înseminate cu spori ai *C. difficile* ribotip 027 PCR107, și CDI simulat a fost indus de instalația clindamicinei (33,9 mg/L, QDS). Odată ce s-a observat nivelul înalt de producere a toxinelor, a început reatamentul cu fidaxomicină. Model C a fost tratat cu 200 mg/L fidaxomicină BID timp de 5 zile, urmat cinci zile de repaos apoi 200 mg/L fidaxomicină odată pe zi pentru următoarele 10 zile (regim de dozare i). Model D was instilled cu

200 mg/L fidaxomicina BID timp de 5 zile urmate de o singură doză de fidaxomicină 200 mg/L în fiecare zi timp de 20 zile (regim de dozare ii). Modelul a fost lăsat fără intervenție suplimentară timp de 21 zile post tratament.

- Măsurări:
- 5 – Numărul total de *C. difficile* viabile și numărul de spori (CFU/ml)
- Concentrația sporilor (test de neutralizare a citotoxinei celule Vero)
- Compoziția microflorei prin cultura selectivă
- Rezistența emergentă
- Concentrație antimicrobiană (biotest)

10 Ambele regimuri de dozare scurtate reduc rapid (<3 zile) numărul total de *C. difficile* (~6 log₁₀ cfu/mL), numărul de spori (~4 log₁₀ cfu/mL) și titrele toxinelor (3 RU) sub limita de detecție. Celulele vegetative și toxinele au rămas sub limita de detecție pentru restul experimentului. Spori au fost detectați sporadic, la limita de detecție, în toate cele trei vase ale modelului C, ci doar intermitent în vasul 3 în modelul D. Concentrațiile fidaxomicinei au atins maximum de ~100 mg/L în ambele modele. Persistența activității fidaxomicinei a fost ușor mai mare în model D (5 mg/L) (vezi Fig. 11B/12) decât în modelul C (2...5 mg/L) (vezi Fig. 11A/12), și a rămas la nivelul supra-MIC (0,25mg/L) pe durata experimentului în ambele modele. Efectele ambelor regimuri de dozare asupra microflorei intestinale au fost limitate în mod similar, cu scăderi în enterococi (2...5 log₁₀ cfu/mL) și bifidobacterii (6...8 log₁₀ cfu/mL la limita de detecție).

20 Populațiile de bifidobacterii au revenit aproape la nivelele pre-fidaxomicină în ambele modele la sfârșitul experimentului.

- 5 zile de fidaxomicină sunt suficiente să termine producerea de toxine
- dar, mai puțin eficiente decât în modelul A sau model 7 la reducerea numărărilor totale *C. difficile* și spori
- 25 • totuși, un ciclu suplimentar de 5 zile de fidaxomicină reduc suplimentar numărul de *C. difficile* (comparat cu modelul A sau modelul 7)
- Efectele ciclurilor de fidaxomicină vs dozajele extinse asupra florei intestinale sunt la fel de modeste
- Persistența activității fidaxomicinei este mai mare în regimurile de dozare extinse sau pulsante
- 30 • Regimul de dozare pulsant poate crește persistența fidaxomicinei
- Studiile suplimentare necesită determinarea regimul optim de dozare pentru a minimiza recurența

35 Concluzii: Ambele regimuri de dozare scurtate au fost eficiente pentru rezoluția rapidă al CDI simulat într-un model de intestin *in vitro*, și au fost comparabile cu standardele evaluate anterior și regimul de dozare pulsant. Persistența activității antimicrobiene și o oarecare suprimare a recuperării sporilor de *C. difficile* a fost observată. Regimurile de dozare tronconice pot ajuta la supresia germinării sporilor de *C. difficile* pentru perioade lungi de timp, permițând în același timp recuperarea microflorei intestinale indigene.

40 APLICABILITATE INDUSTRIALĂ

Regimul de tratamente cu compoziții ale fidaxomicinei în conformitate cu prezenta invenție prezintă multe avantaje.

45 Extensia perioadei duratei de tratament de la 10 la 20 sau 25 zile permite un timp suplimentar pentru recuperarea microflorei colonice a pacienților care prevede colonizarea rezistentă împotriva recidiva/recurență subsecventă CDI fără utilizarea medicamentelor suplimentare.

50 Așadar beneficiul clar al regimurilor de dozare în conformitate cu prezenta invenție peste 20 de zile de regim de două ori pe zi este că el oferă eficiență echivalentă în termeni de reducere a celulelor, sporilor și toxinelor de *C. difficile*, permițând în același timp recuperarea florei intestinale care se așteaptă să se transpună într-o reducere suplimentară rata de recurență peste doza existentă (200 mg BID pe parcursul la 10 zile), dar face acest lucru folosind pachetul standard de 10 zile de pastile de fidaxomicină (DIFICLIR™), decât să utilizeze 2 pachete.

55 Așadar prin schimbarea frecvența de dozare se așteaptă că tratamentul clinic susținut realizat cu 1 pachet de pastile de fidaxomicină (DIFICLIR™) poate fi mărit de la aproximativ 14% la <5%. Totuși de asemenea alte compoziții ce conțin fidaxomicină, precum o suspensie, vor avea același efect.

Dacă studiile clinice propuse în baza rezultatelor testului *in vitro* vor fi reușite apoi va fi evident că, atunci cand este posibil, regimul de dozare recomandat va fi schimbat de la regimul de două ori pe zi 200 mg timp de 10 zile la regimul de dozare în conformitate cu prezenta invenție.

Beneficiul așteptat pentru pacienți, doctori și societate ar fi că reducerea recurenței sub 5% va modifica semnificativ argumentul eficienței costului în favoarea fidaxomicinei.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. US 4918174 A 1990.04.17
2. US 5583115 A 1996.12.10
3. US 5767096 A 1998.06.16
4. WO 2004014295 A2 2004.02.19
5. WO 2006085838 A1 2006.08.17
6. Ghantaji S.S., Sail K., Lairson D.R. J. Hosp. Infect. No 74, 2010, p. 309-318

(57) Revendicări:

1. Compus tiacumicinic, un stereoizomer al acestuia, un polimorf al acestuia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acestuia pentru utilizare în tratamentul oral al infecțiilor provocate de *Clostridium difficile* (CDI) sau diareei sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) la un pacient în conformitate cu un regim de dozaj selectat din grupul ce constă din:

- i. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile, urmată de 5 zile de repaus și apoi 200 mg odată pe zi pentru următoarele 10 zile, și
- ii. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile, urmată de o singură doză de 200 mg peste o zi, timp de 20 zile.

2. Compus tiacumicinic pentru utilizare, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** compusul tiacumicinic este selectat din grupul ce constă din tiacumicina A, tiacumicina B și analogi ai acestora, (dialchiltiacumicină și bromotiacumicină), tiacumicina C, tiacumicina D, tiacumicina E, tiacumicina F și lipiarmicina.

3. Compus tiacumicinic pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 1-2, **caracterizat prin aceea că** compusul tiacumicinic este lipiarmicină sau tiacumicina B sau un stereoizomer al acestora.

4. Compus tiacumicinic pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 1-3, **caracterizat prin aceea că** compusul tiacumicinic este tiacumicina B sau un polimorf al acesteia.

5. Compus tiacumicinic pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 1-4, **caracterizat prin aceea că** compusul tiacumicinic este R-tiacumicina B (fidaxomicină).

6. Compus tiacumicinic pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 1-5, **caracterizat prin aceea că** este folosită o tabletă, o suspensie, o pulbere uscată pentru o suspensie apoasă, un granulat uscat pentru o suspensie apoasă, o tabletă acoperită cu peliculă sau o tabletă dispersabilă.

7. Compus tiacumicinic pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 1-6, **caracterizat prin aceea că** este folosită o tabletă acoperită cu peliculă.

8. Compoziție farmaceutică, ce conține un compus tiacumicinic, un stereoizomer al acestuia, un polimorf al acestuia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acestuia, pentru utilizare în tratamentul oral al infecțiilor provocate de *Clostridium difficile* (CDI) sau diareei sau bolii asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) la un pacient în conformitate cu un regim de dozaj selectat din grupul ce constă din:

- i. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile, urmată de 5 zile de repaus și apoi 200 mg odată pe zi pentru următoarele 10 zile, și
- ii. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile, urmată de o singură doză de 200 mg peste o zi, timp de 20 zile.

9. Compoziție farmaceutică, ce conține compus tiacumicinic pentru utilizare, conform revendicării 8, **caracterizată prin aceea că** compusul tiacumicinic este selectat din grupul ce constă din tiacumicina A, tiacumicina B și analogi ai acestora, (dialchiltiacumicină și bromotiacumicină), tiacumicina C, tiacumicina D, tiacumicina E, tiacumicina F și lipiarmicină.

10. Compoziție farmaceutică, ce conține compus tiacumicinic pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 8-9, **caracterizată prin aceea că** compusul tiacumicinic este lipiarmicină sau tiacumicina B sau un stereoizomer al acesteia.

11. Compoziție farmaceutică, ce conține compus tiacumicinic pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 8-10, **caracterizată prin aceea că** compusul tiacumicinic este tiacumicina B sau un polimorf al acesteia.

12. Compoziție farmaceutică, ce conține compus tiacumicinic pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 8-11, **caracterizată prin aceea că** compusul tiacumicinic este *R*-tiacumicina B (fidaxomicină).

13. Compoziție farmaceutică, ce conține compus tiacumicinic pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 8-12, **caracterizată prin aceea că** compoziția este o tabletă, o suspensie, o pulbere uscată pentru o suspensie apoasă, un granulat uscat pentru o suspensie apoasă, o tabletă acoperită cu peliculă sau o tabletă dispersabilă.

14. Compoziție farmaceutică, ce conține compus tiacumicinic pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 8-13, **caracterizată prin aceea că** compoziția este o tabletă acoperită cu peliculă.

15. Metodă de recuperare a populației *Bifidobacteria* din intestine în \log_{10} cfu/mL la un pacient, ce suferă de infecții provocate de *Clostridium difficile* (CDI) sau diaree sau boli asociate cu *Clostridium difficile* (CDAD) și care primește tratament oral cu un compus tiacumicinic, un stereoizomer al acestuia, un polimorf al acestuia sau un solvat farmaceutic acceptabil al acestuia, de la 50% la 90% din populația *Bifidobacteria* din intestin în \log_{10} cfu/mL înainte de administrarea compusului tiacumicinic, timp de 15...45 zile de la începutul tratamentului, prin administrarea orală a compusului tiacumicinic la pacient în conformitate cu un regim de dozaj, care este selectat din grupul ce constă din:

i. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile, urmată de 5 zile de repaus și apoi 200 mg odată pe zi pentru următoarele 10 zile, și

ii. administrarea a 200 mg de compus tiacumicinic BID timp de 5 zile, urmată de o singură doză de 200 mg peste o zi, timp de 20 zile.

16. Metodă de recuperare, conform revendicării 15, **caracterizată prin aceea că** compusul tiacumicinic este selectat din grupul ce constă din tiacumicina A, tiacumicina B și analogi ai acestora, (dialchiltiacumicină și bromotiacumicină), tiacumicina C, tiacumicina D, tiacumicina E, tiacumicina F și lipiarmicină.

17. Metodă de recuperare, conform oricăreia din revendicările 15-16, **caracterizată prin aceea că** compusul tiacumicinic este lipiarmicină sau tiacumicina B sau un stereoizomer al acesteia.

18. Metodă de recuperare, conform oricăreia din revendicările 15-17, **caracterizată prin aceea că** compusul tiacumicinic este tiacumicina B sau un polimorf al acesteia.

19. Metodă de recuperare, conform oricăreia din revendicările 15-18, **caracterizată prin aceea că** compusul tiacumicinic este *R*-tiacumicina B (fidaxomicină).

20. Metodă de recuperare, conform oricăreia din revendicările 15-19, **caracterizată prin aceea că** este folosită o tabletă, o suspensie, o pulbere uscată pentru o suspensie apoasă, un granulat uscat pentru o suspensie apoasă, o tabletă acoperită cu peliculă sau o tabletă dispersabilă.

21. Metodă de recuperare, conform oricăreia din revendicările 15-20, **caracterizată prin aceea că** este folosită o tabletă acoperită cu peliculă.

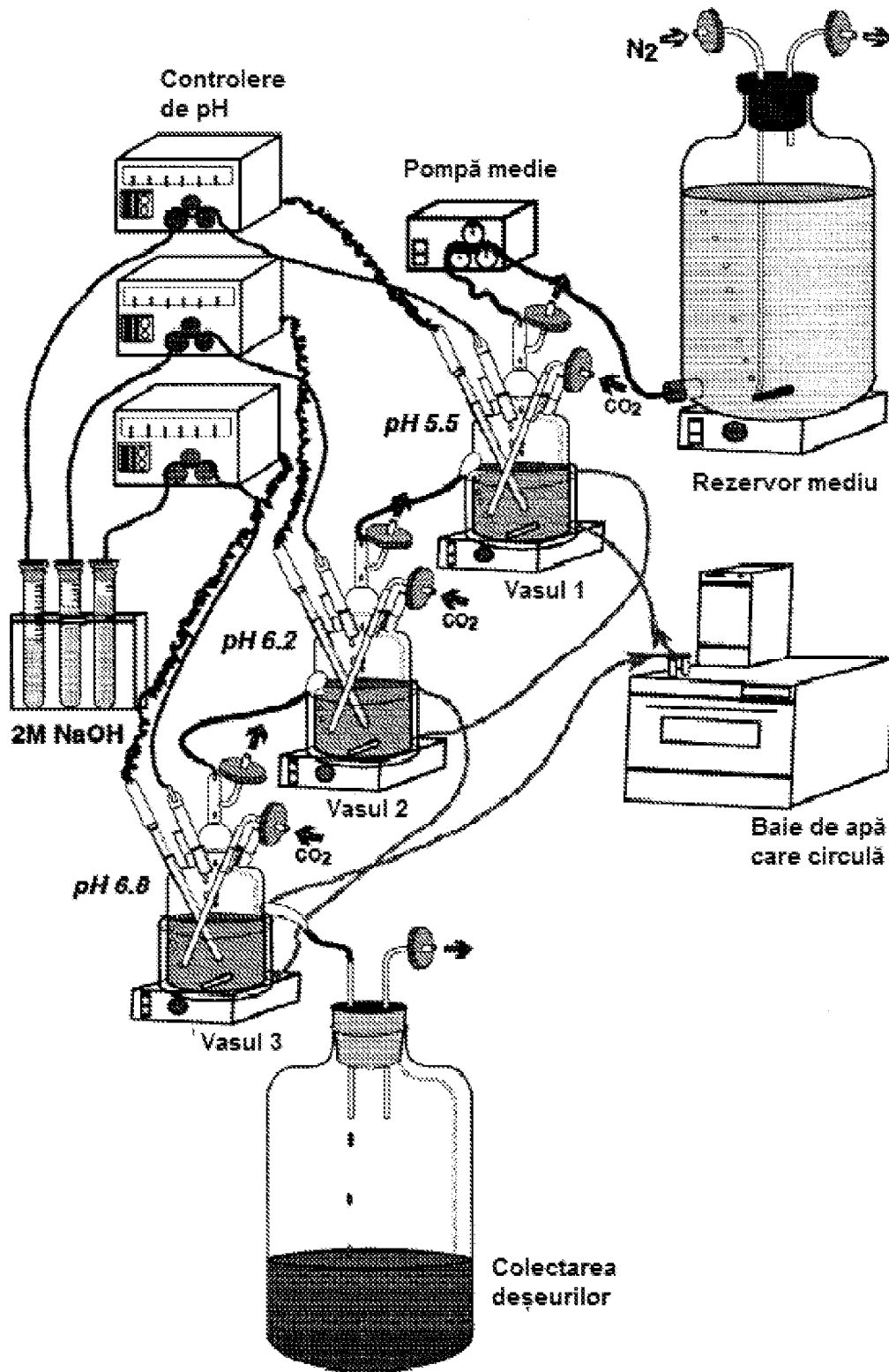


Fig. 1

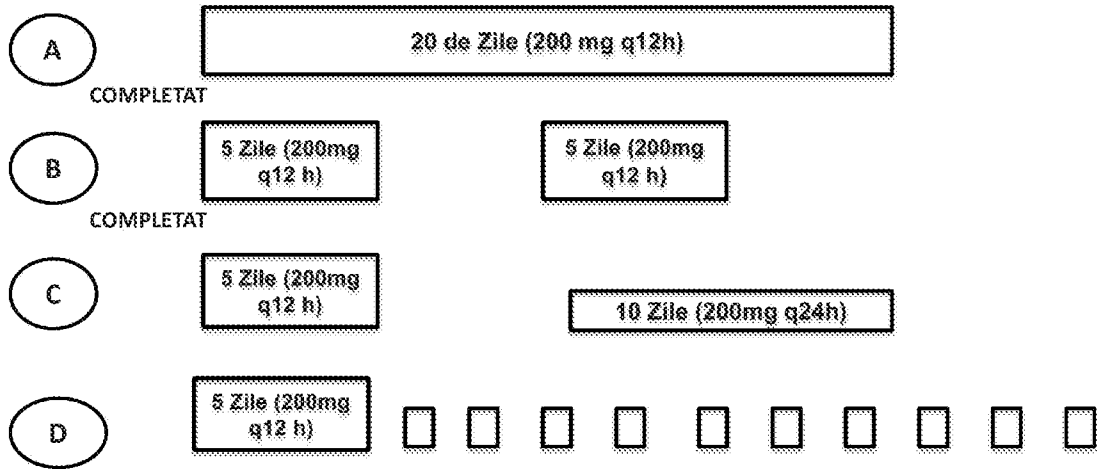
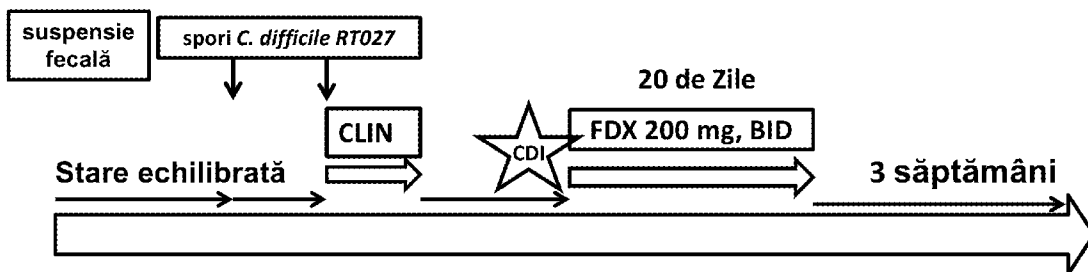


Fig. 2

Proiectarea experimentală

A: Doză pentru 20 de Zile (200 mg FDX, BID pentru 20 de Zile)



B: Puls dublu (200 mg FDX, BID pentru 2 x 5 Zile cu distanțare de 5 Zile)

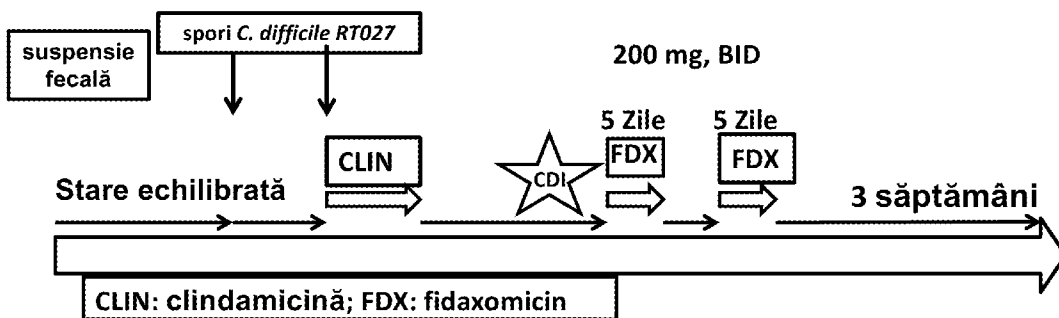


Fig. 3

CLIN: clindamicină; FDX: fidaxomicin

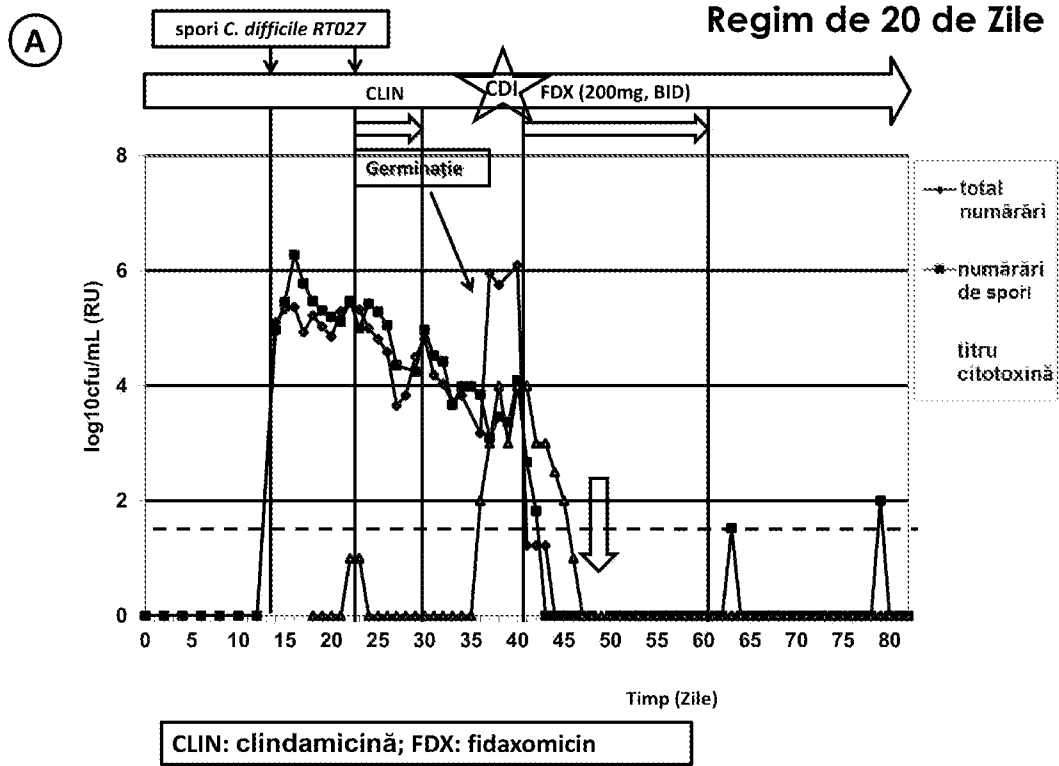


Fig. 4A

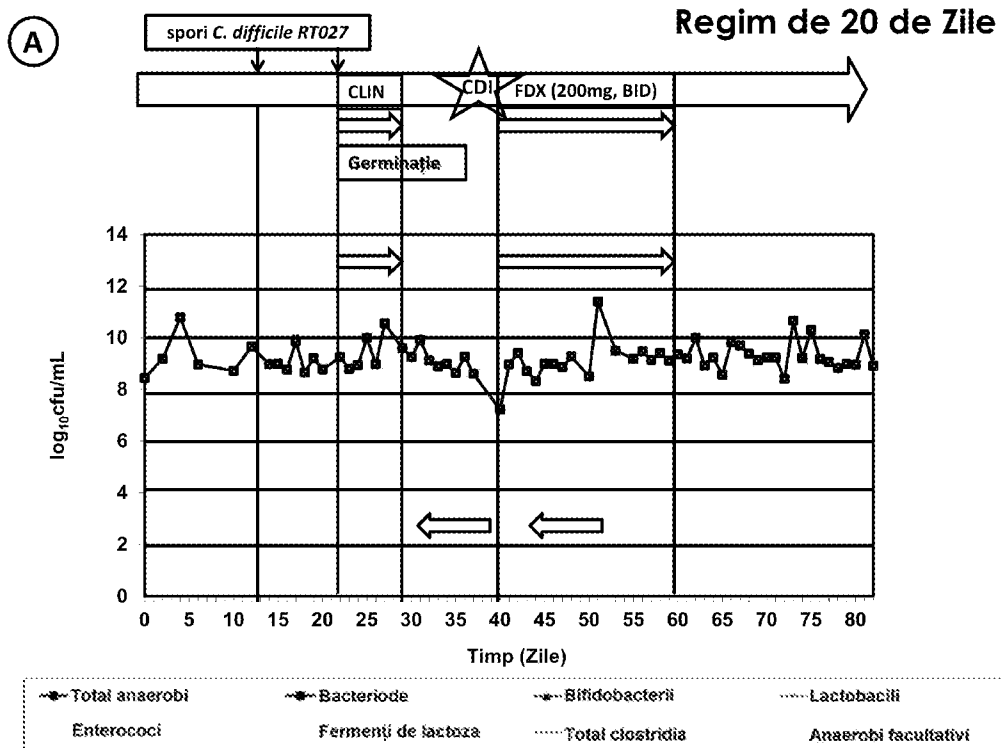


Fig. 4B

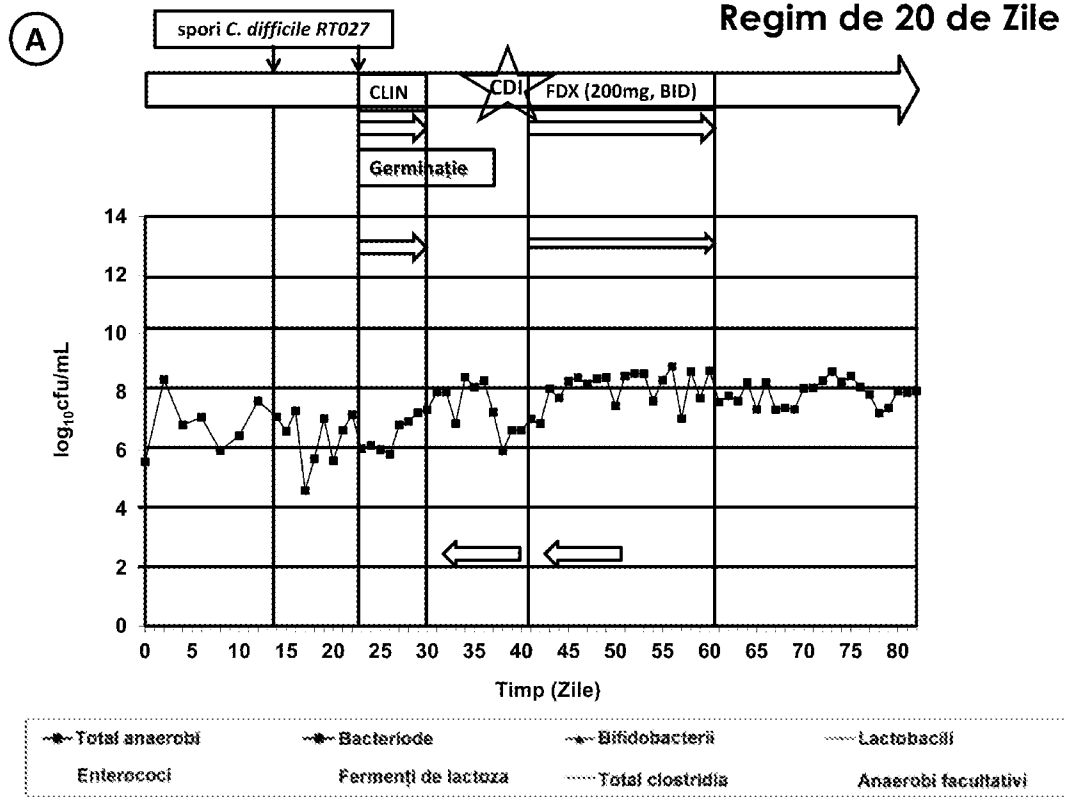


Fig. 4C

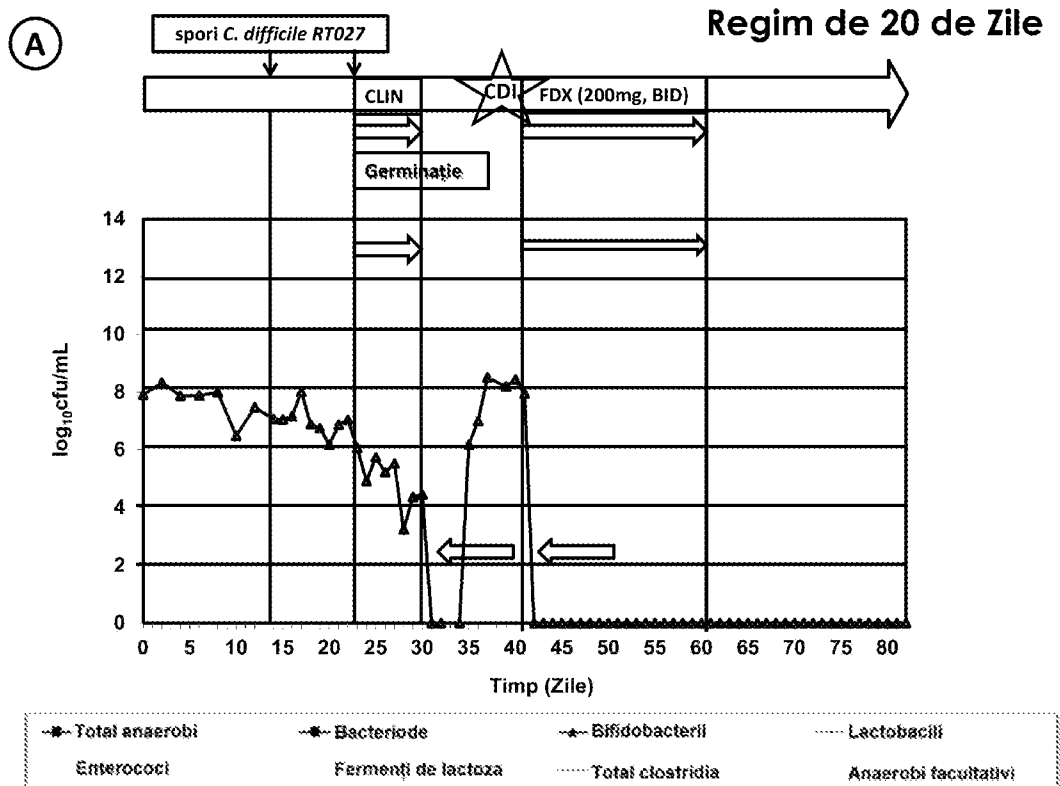


Fig. 4D

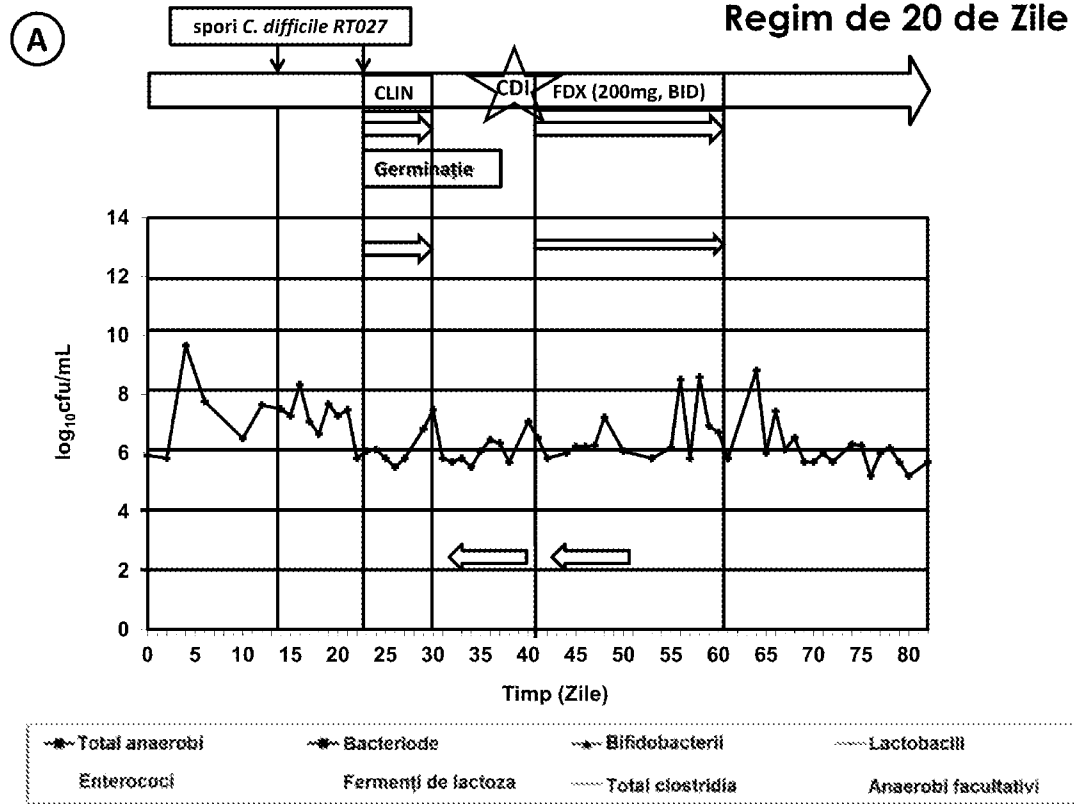


Fig. 4E

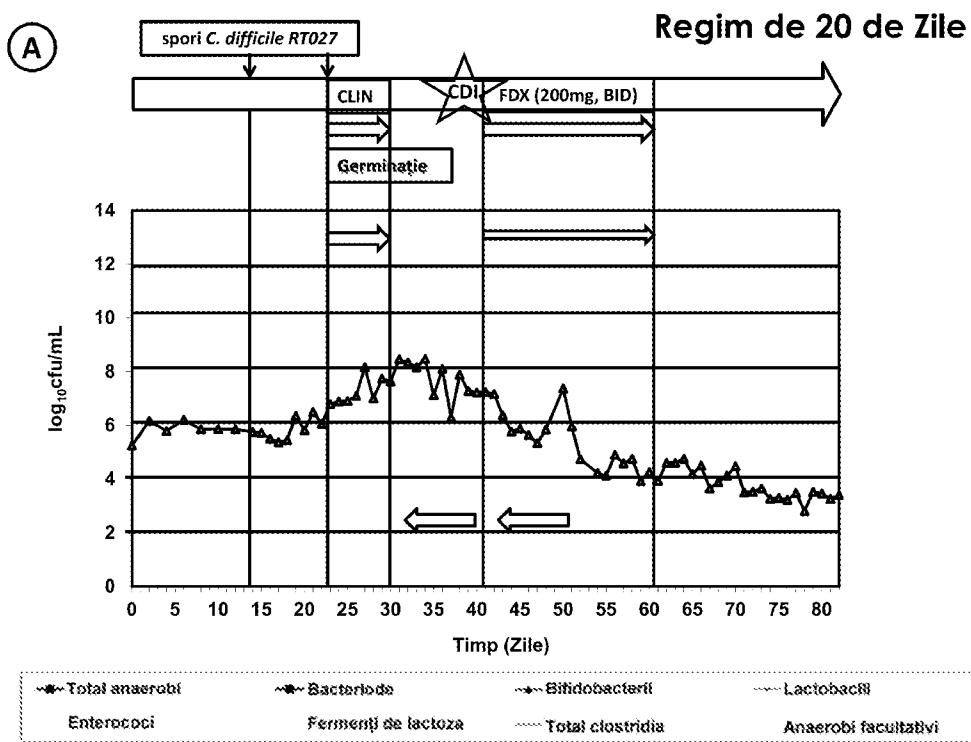


Fig. 4F

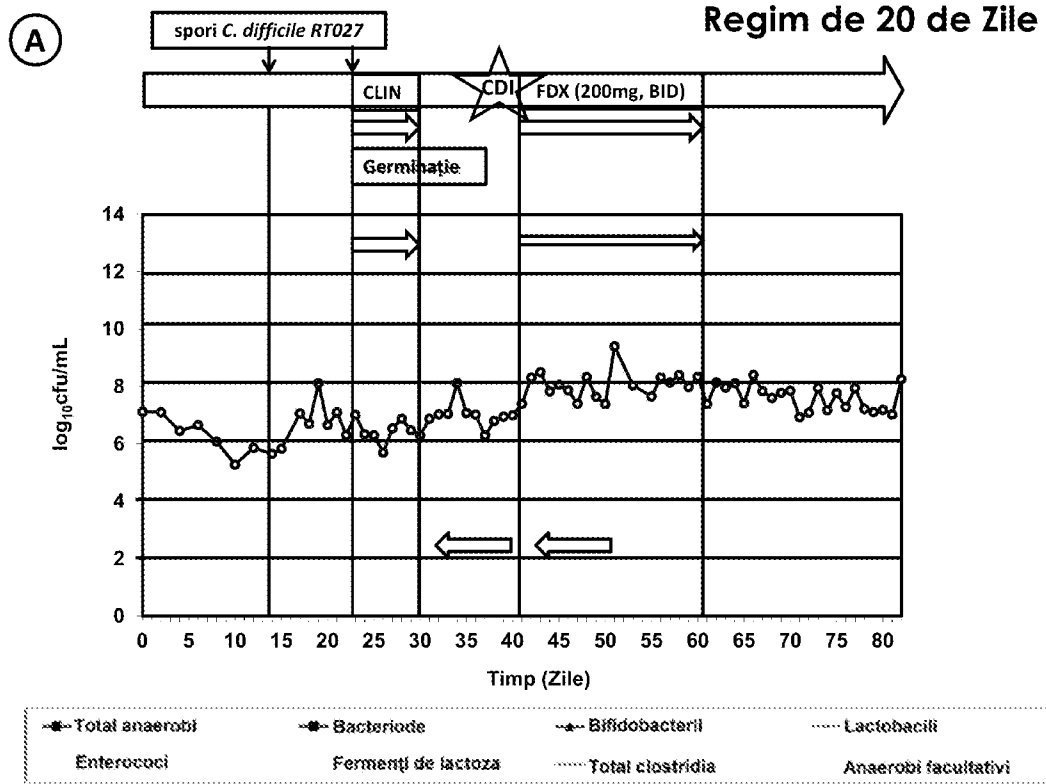


Fig. 4G

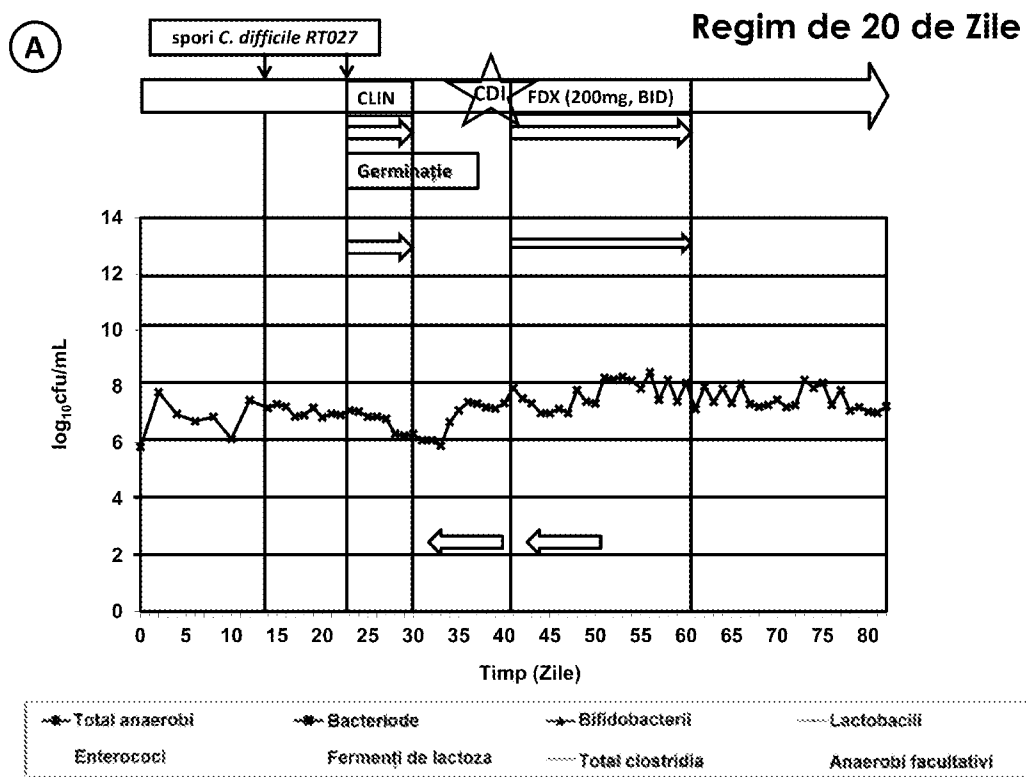


Fig. 4H

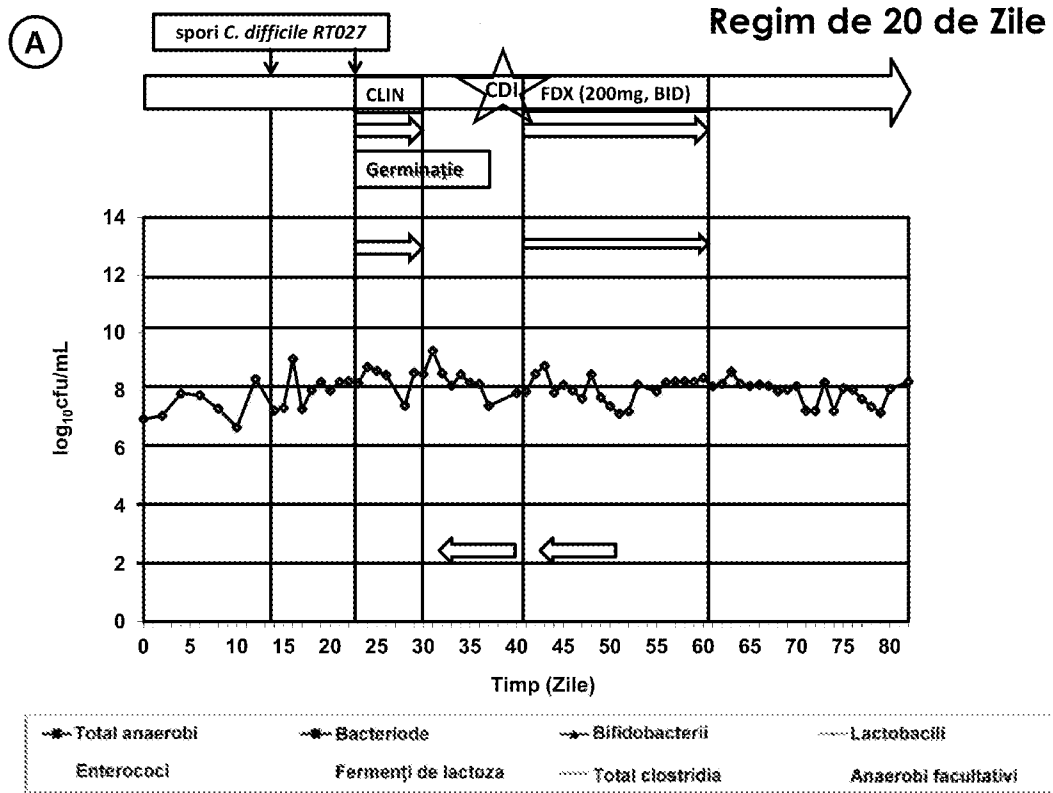


Fig. 4I

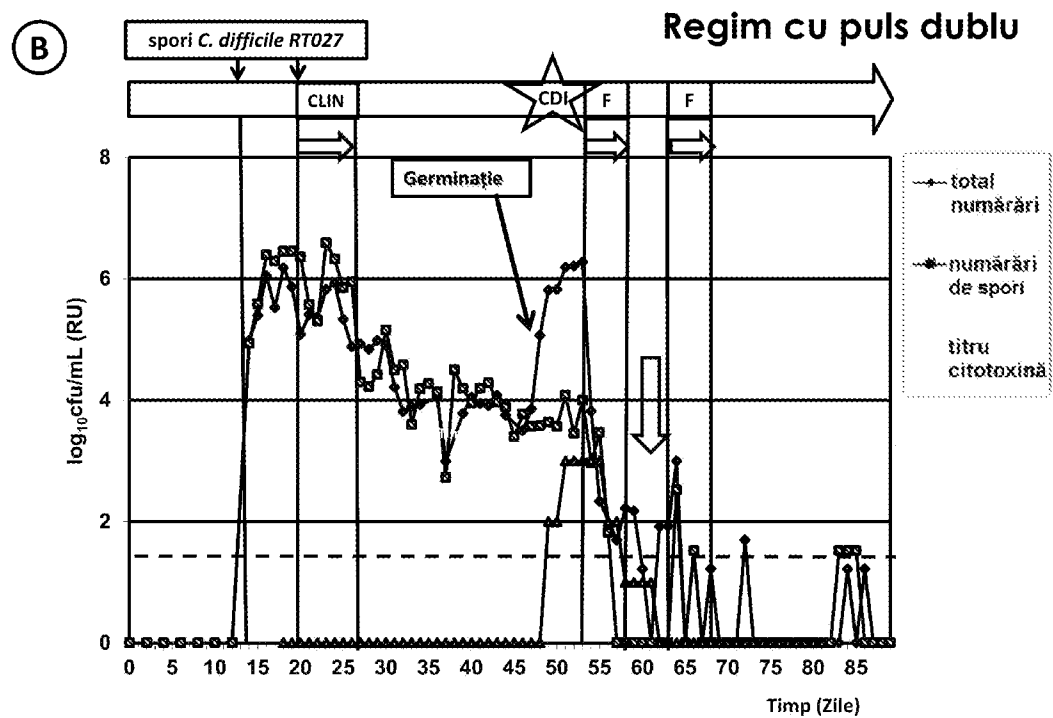


Fig. 5A

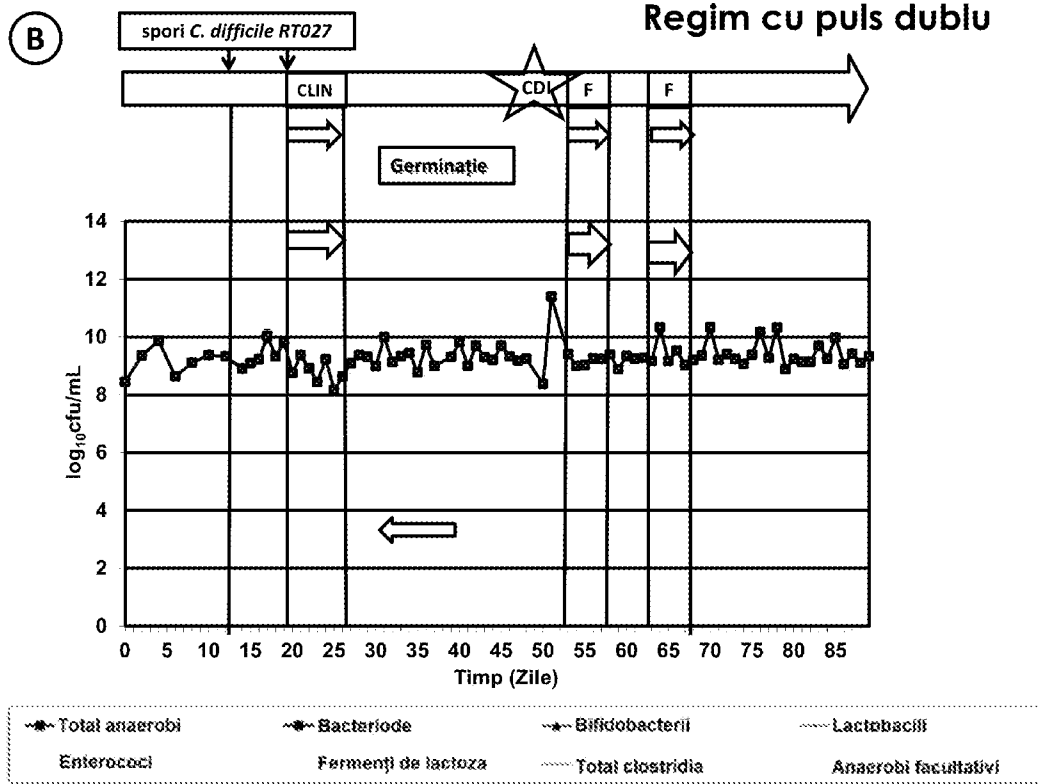


Fig. 5B

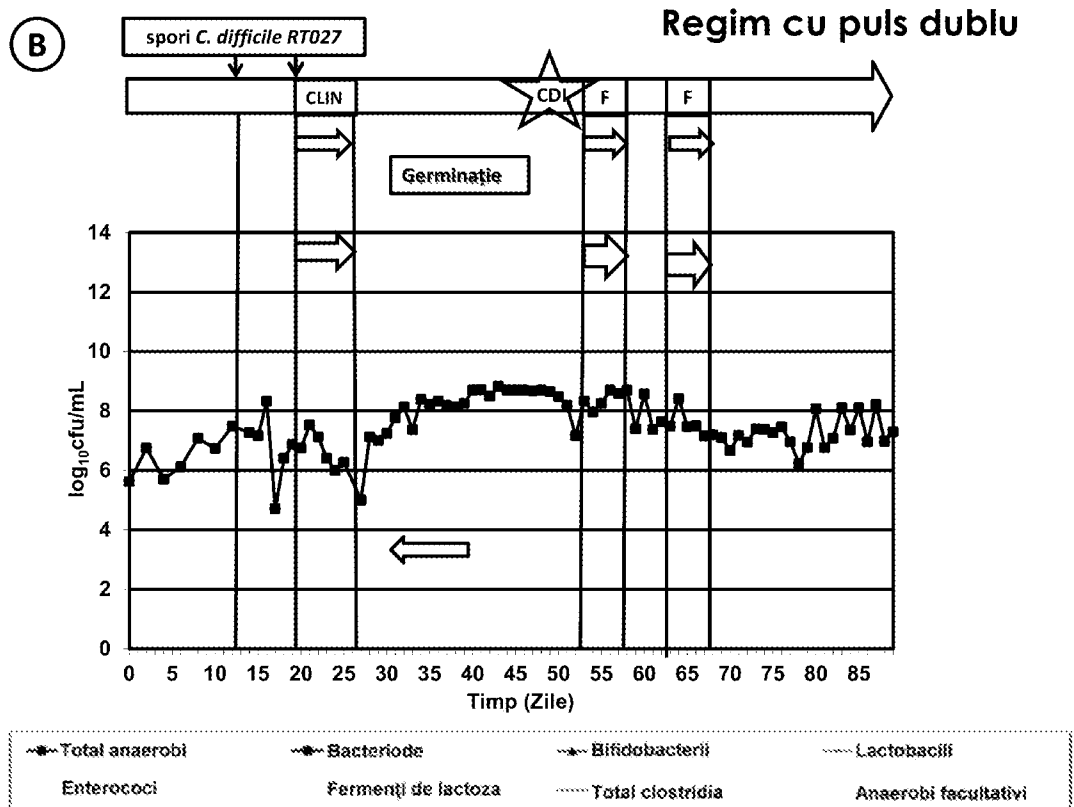


Fig. 5C

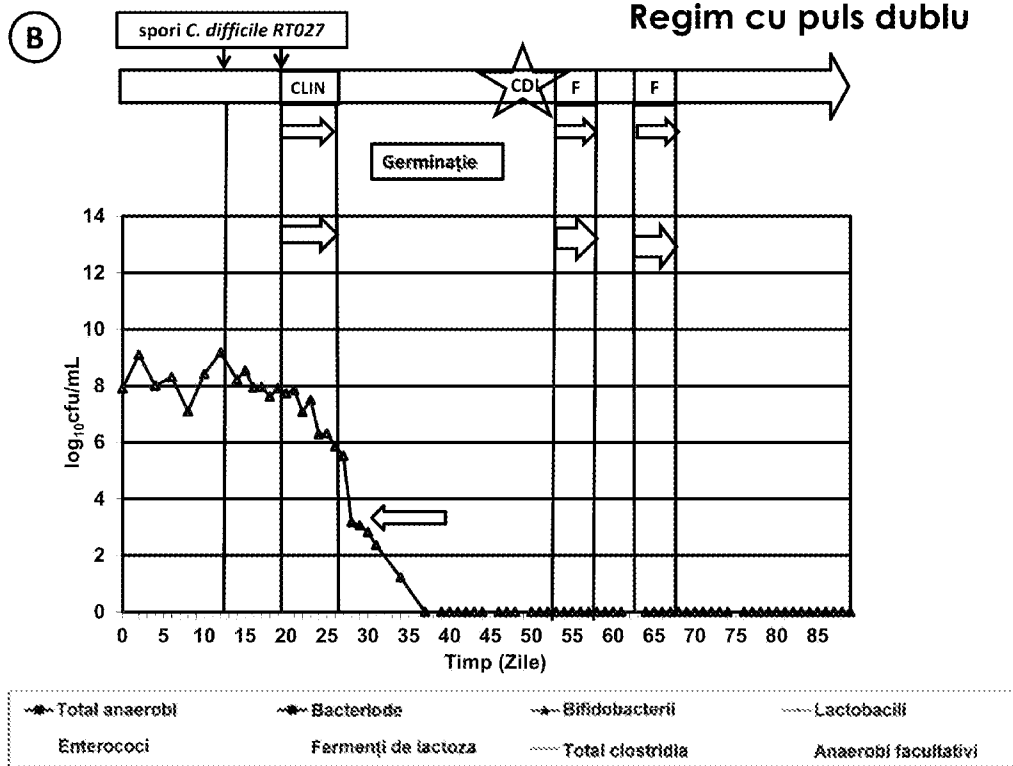


Fig. 5D

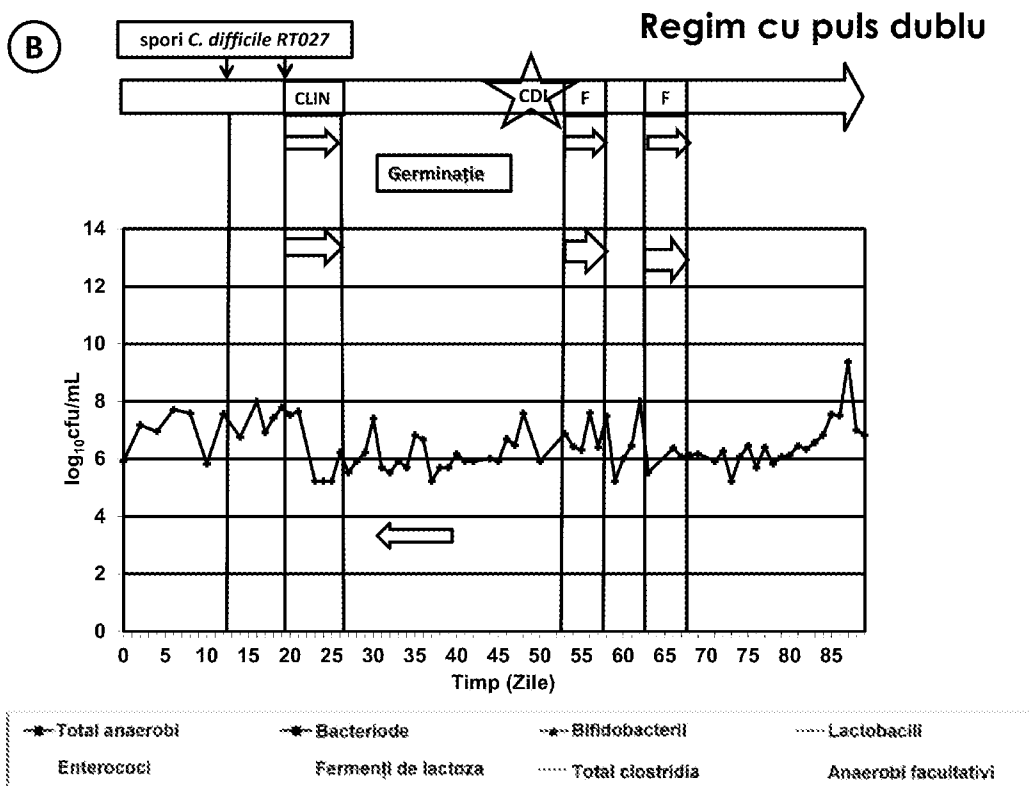


Fig. 5E

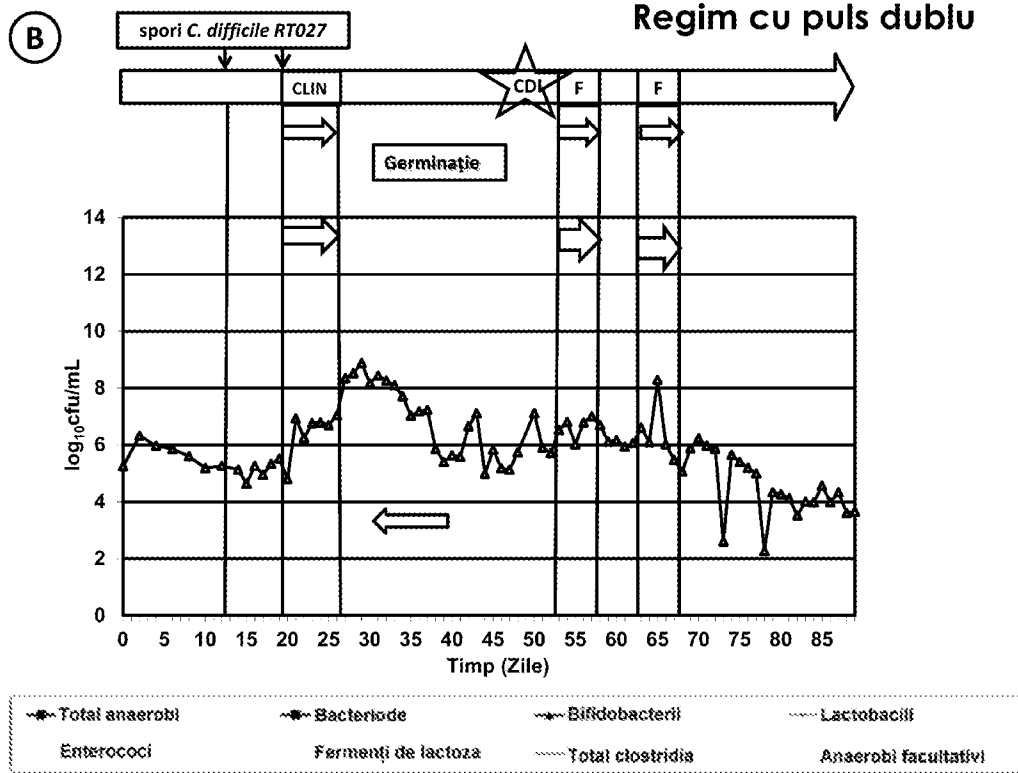


Fig. 5F

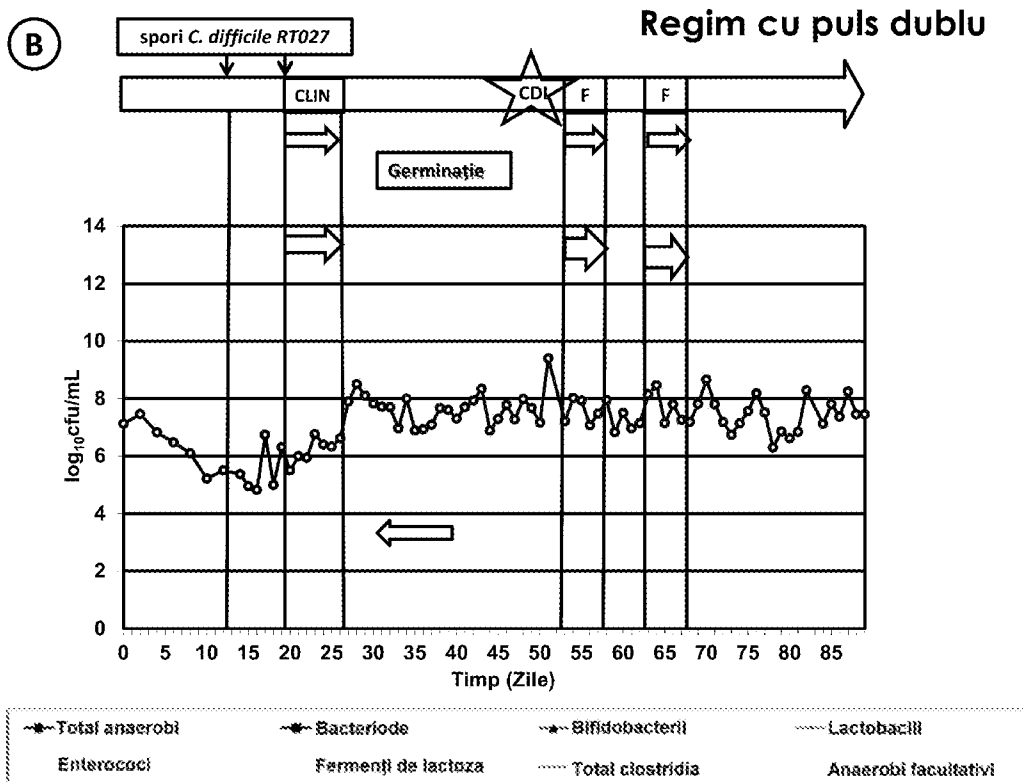


Fig. 5G

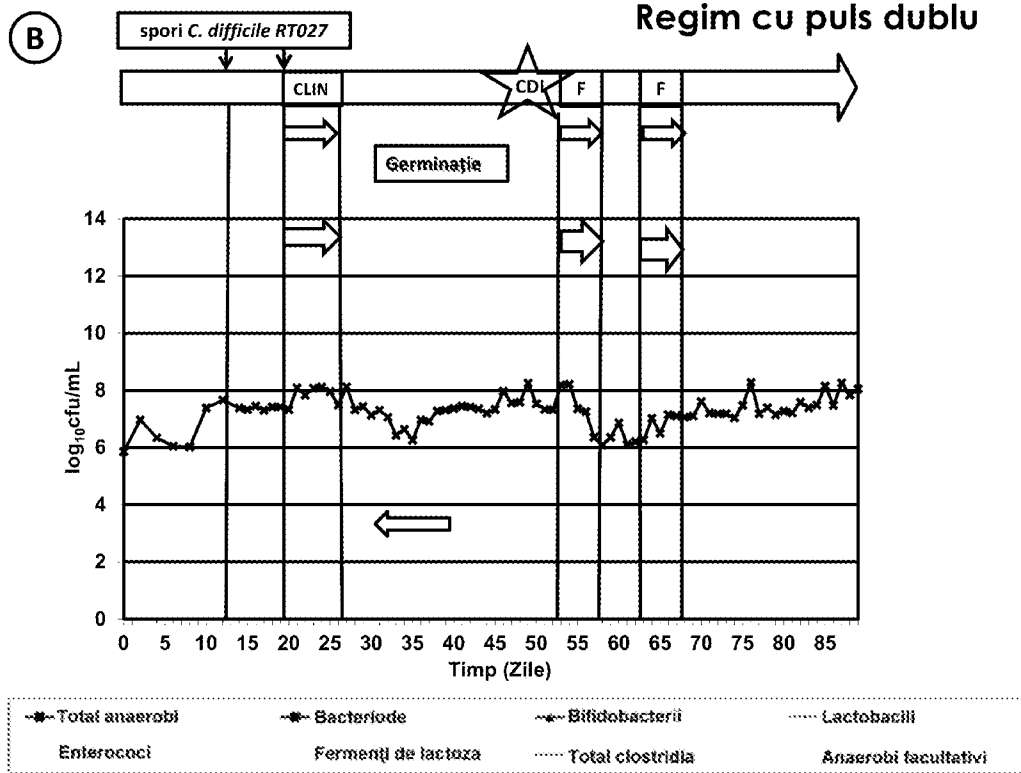


Fig. 5H

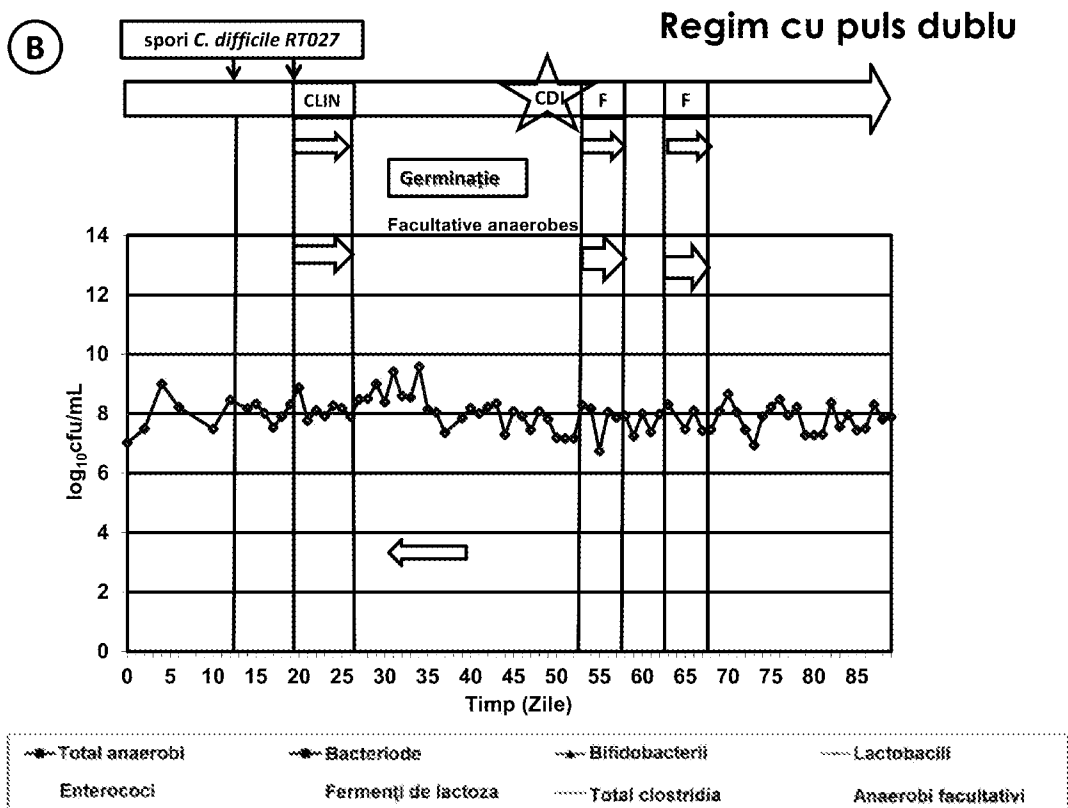
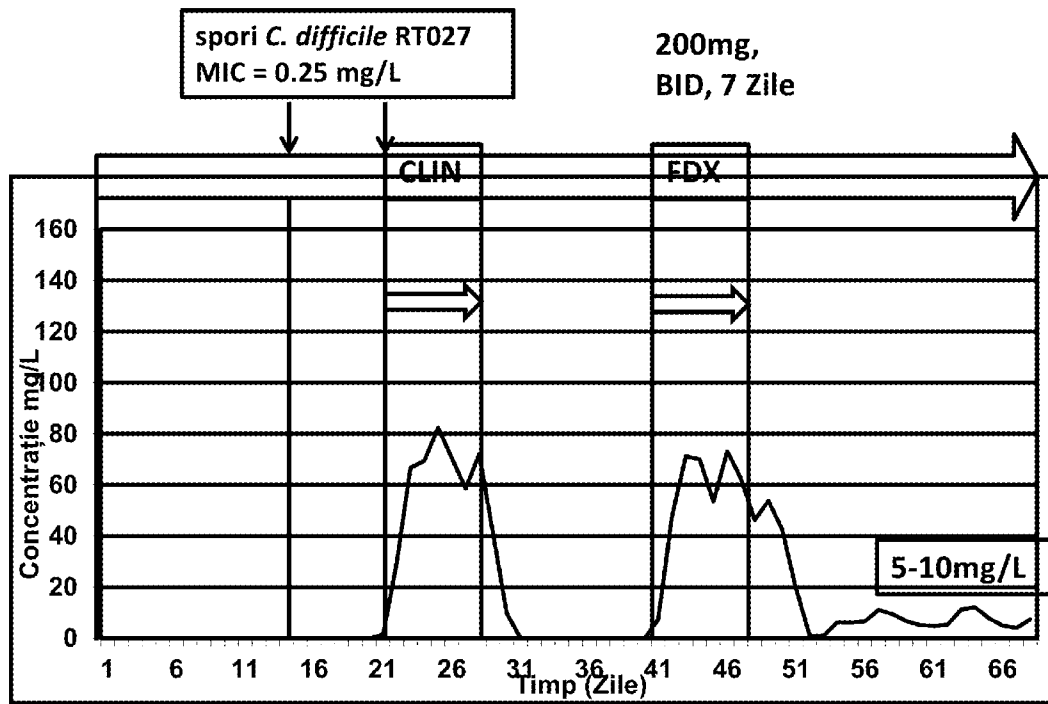


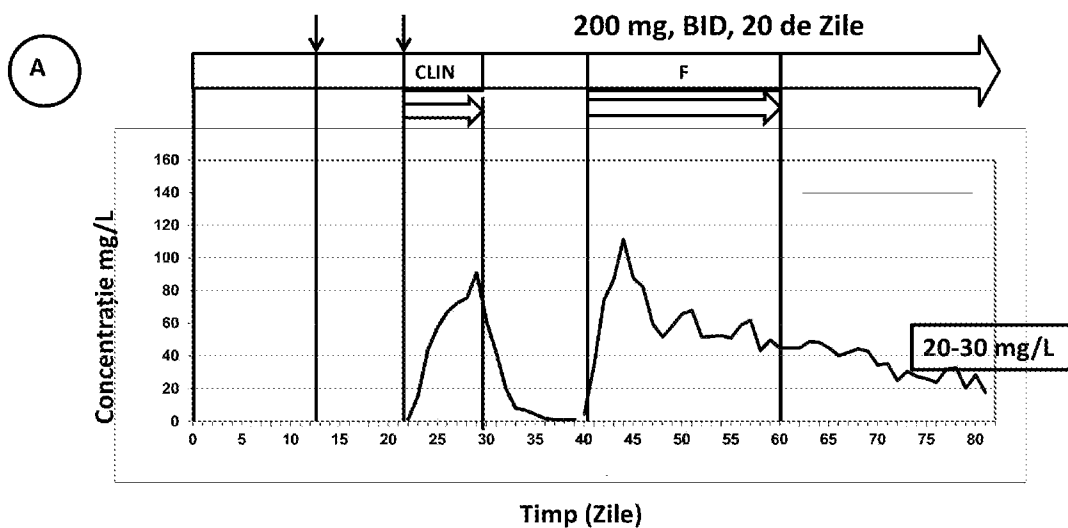
Fig. 5I

Concentrații antimicrobiene atinse în IVGM



CLIN: clindamicină; FDX: fidaxomicin

Fig. 6



CLIN: clindamicină; FDX: fidaxomicin

Fig. 7A

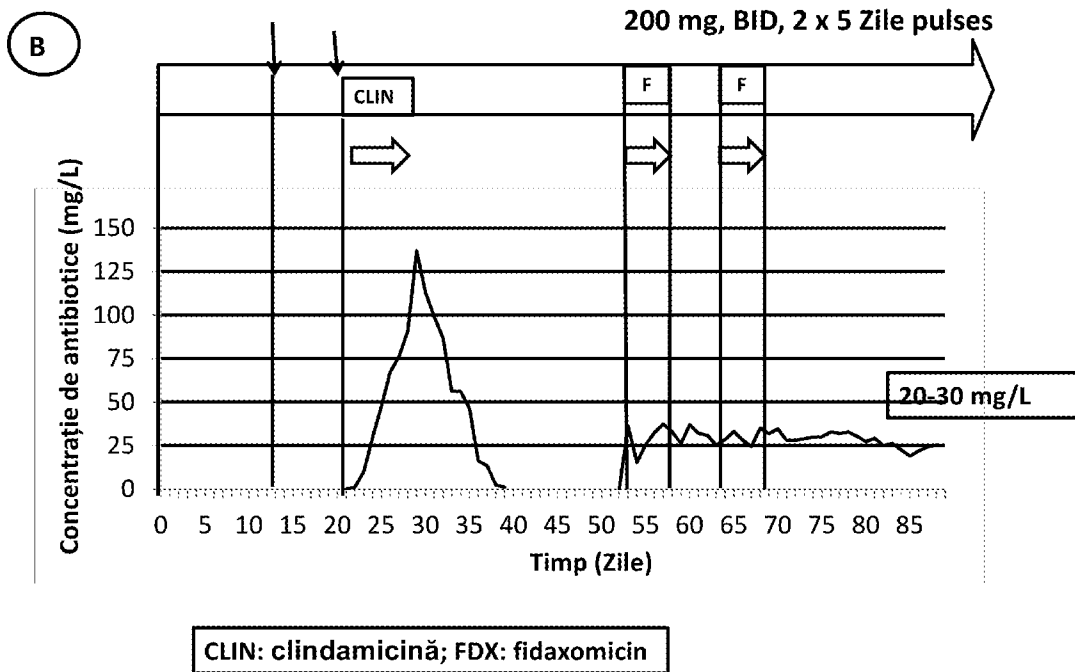
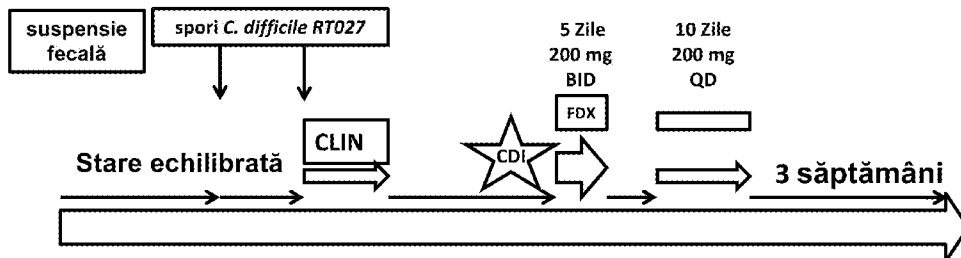


Fig. 7B

Proiectarea experimentală

C: Conul de puls (5 Zile 200 mg FDX, BID; distanțare de 5 Zile; 10 Zile 200 mg FDX, QD)



D: Zi alternativă (5 Zile 200 mg FDX, BID; 20 de Zile 200 mg orice altă zi)

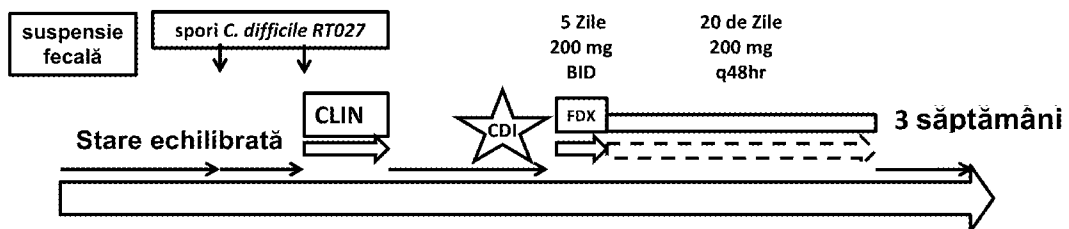


Fig. 8A

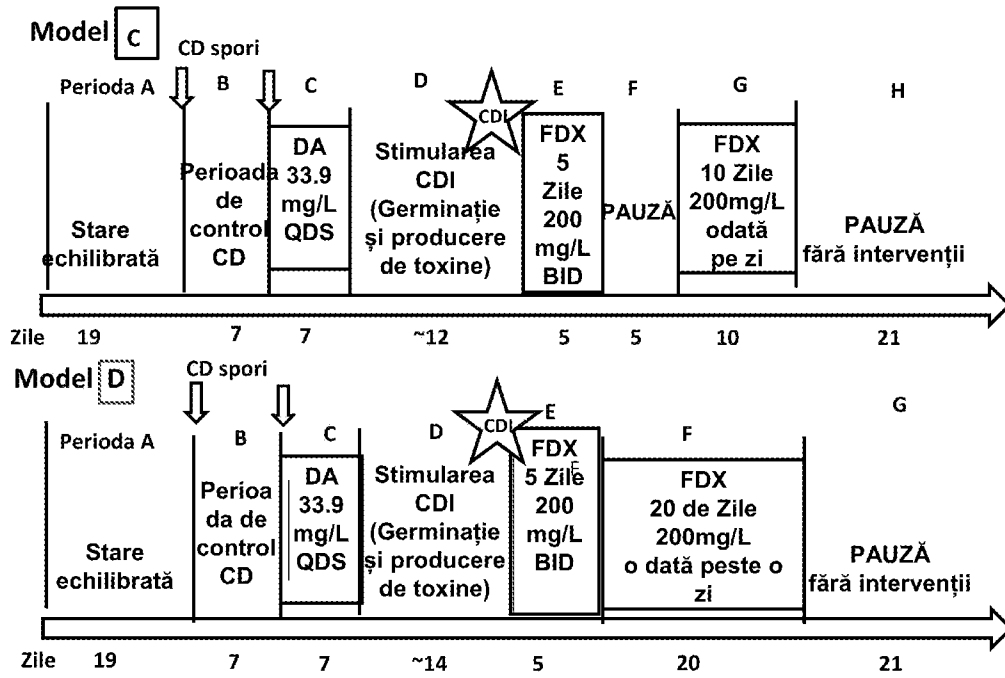


Figure 1. Proiectarea experimentală a celor două modele
 DA = clindamicină, FDX = fidaxomicin

Fig. 8B

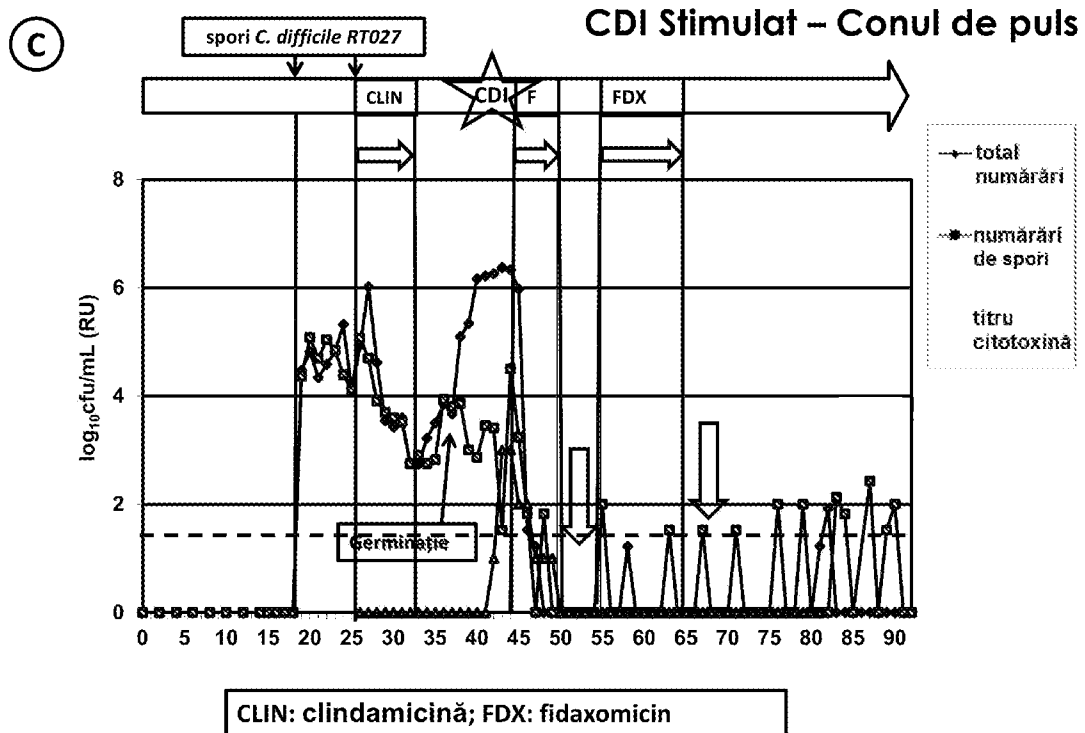


Fig. 9A

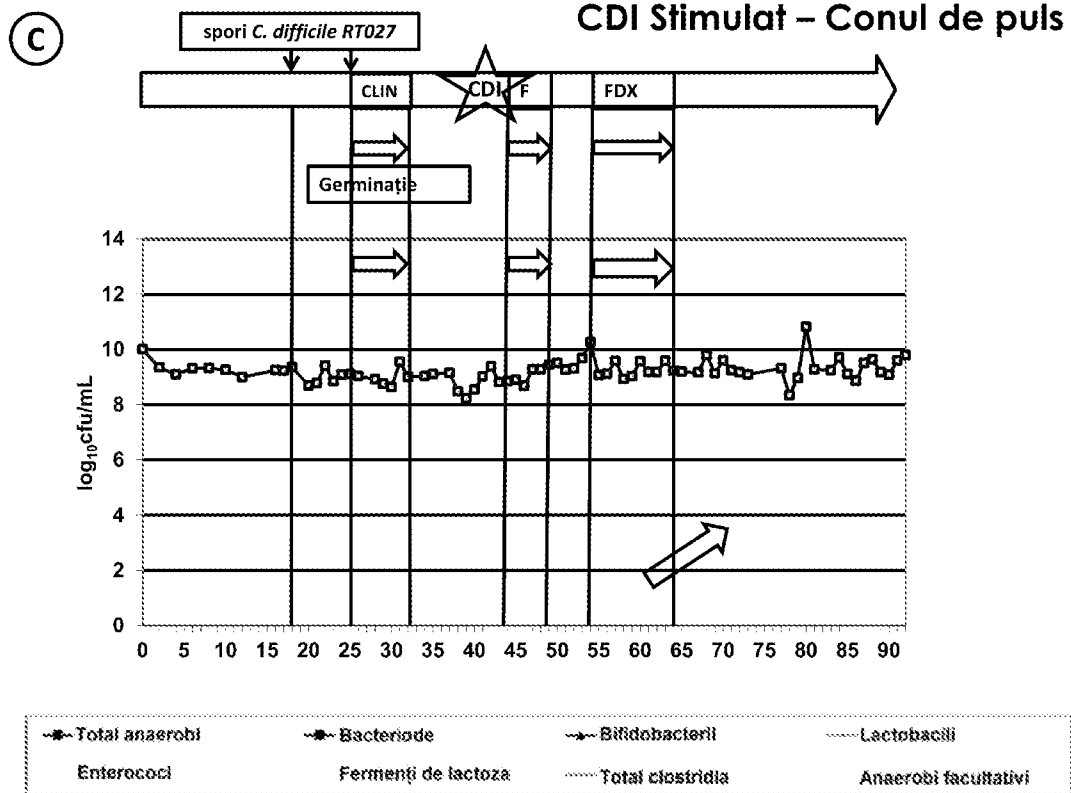


Fig. 9B

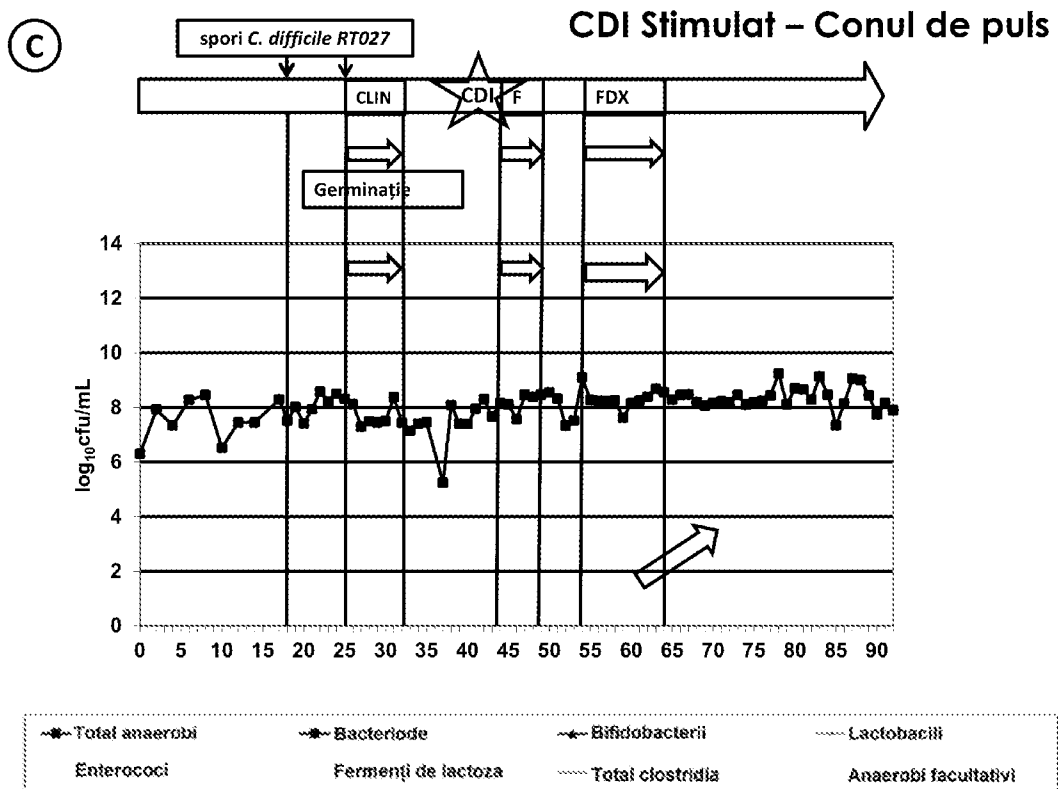


Fig. 9C

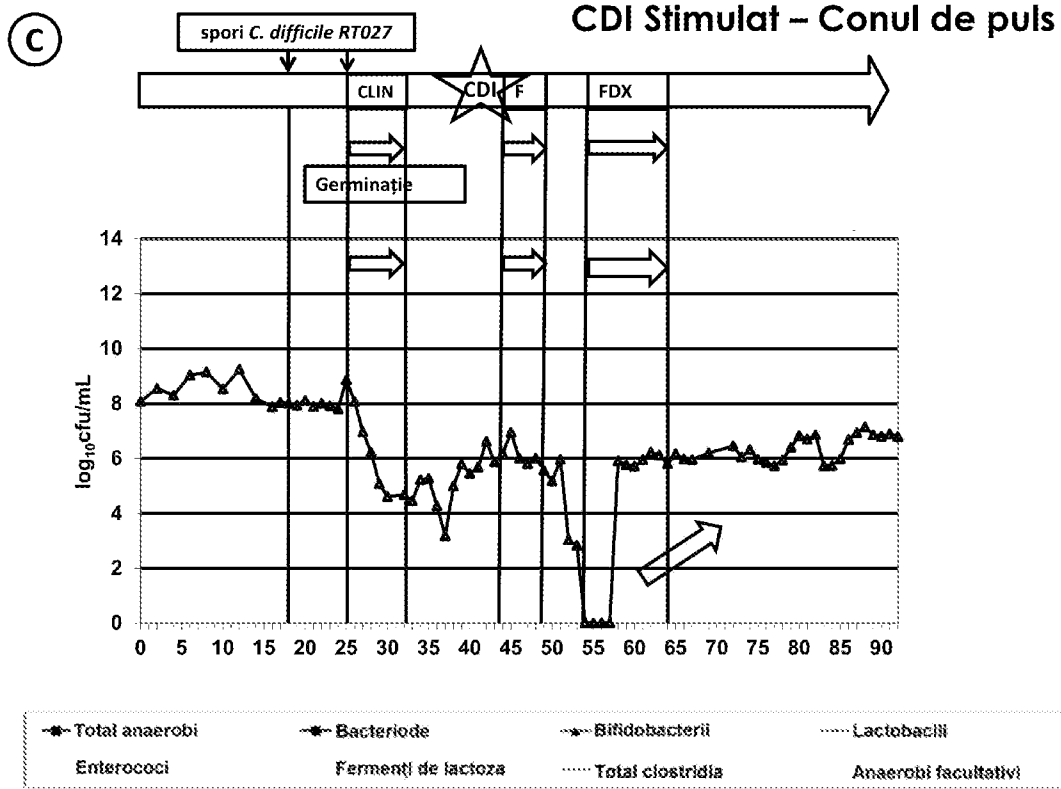


Fig. 9D

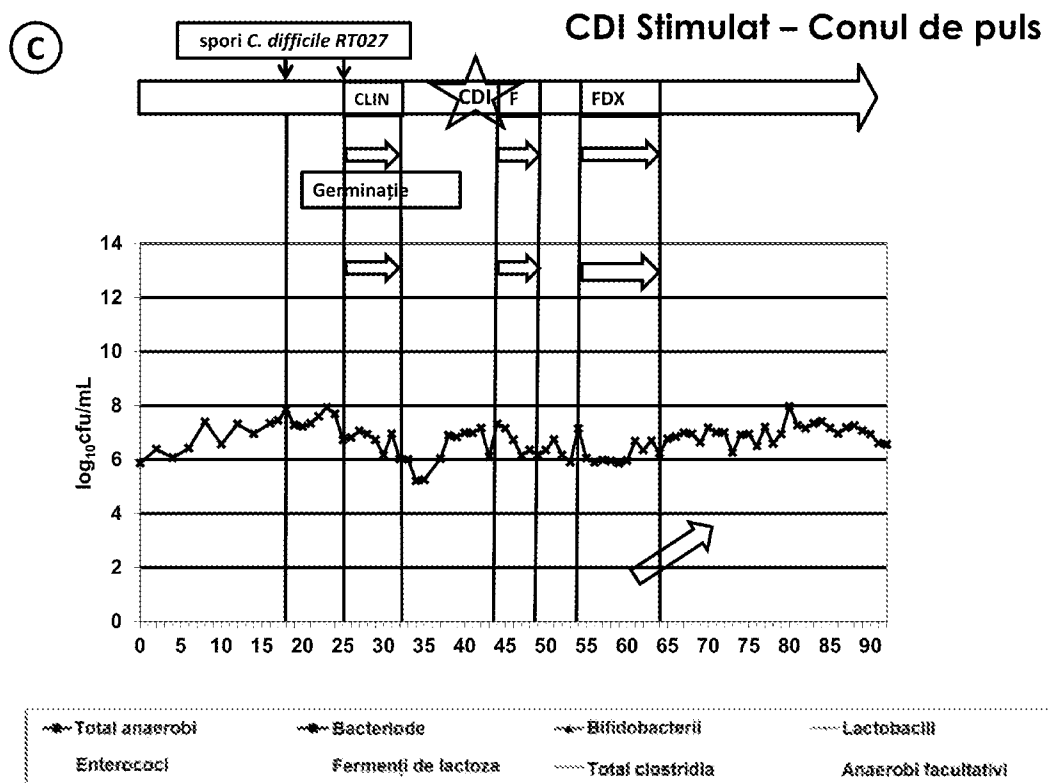


Fig. 9E

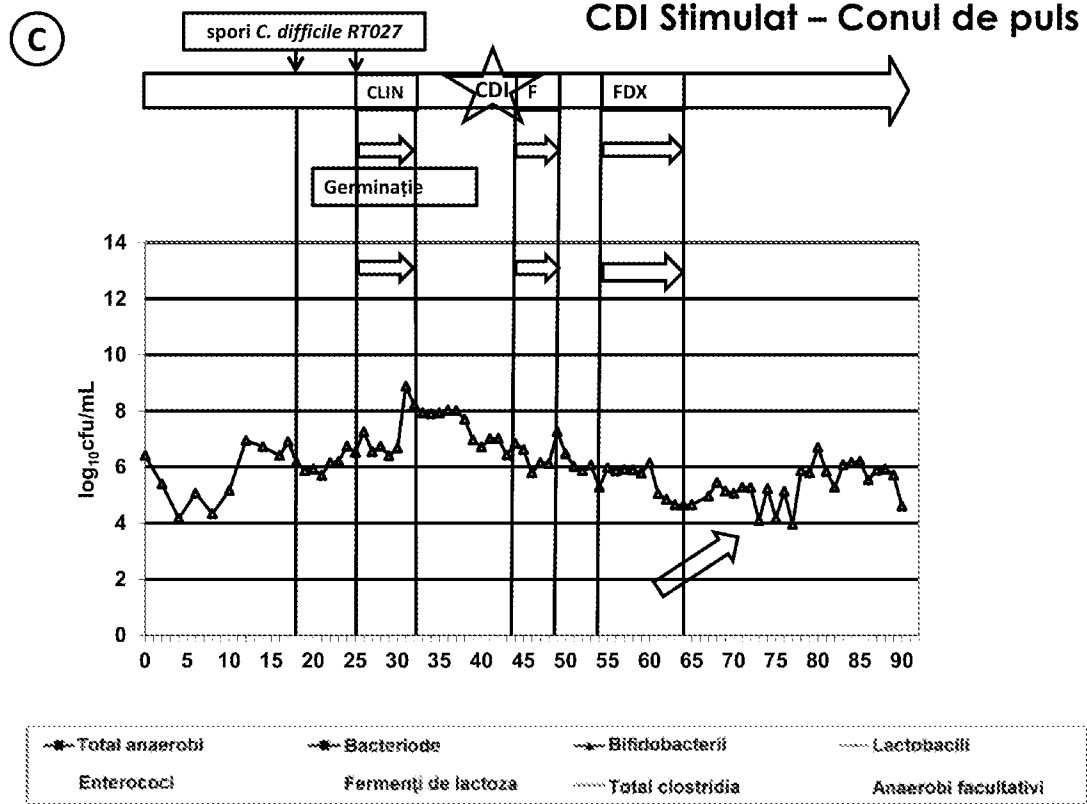


Fig. 9F

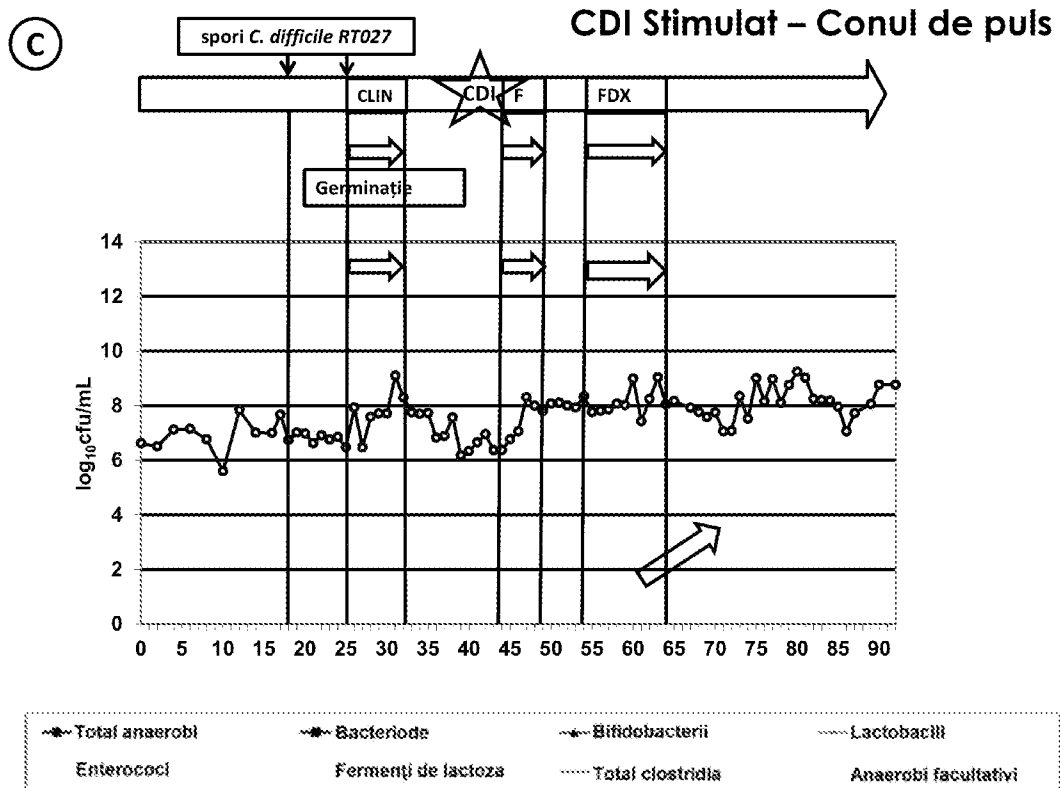


Fig. 9G

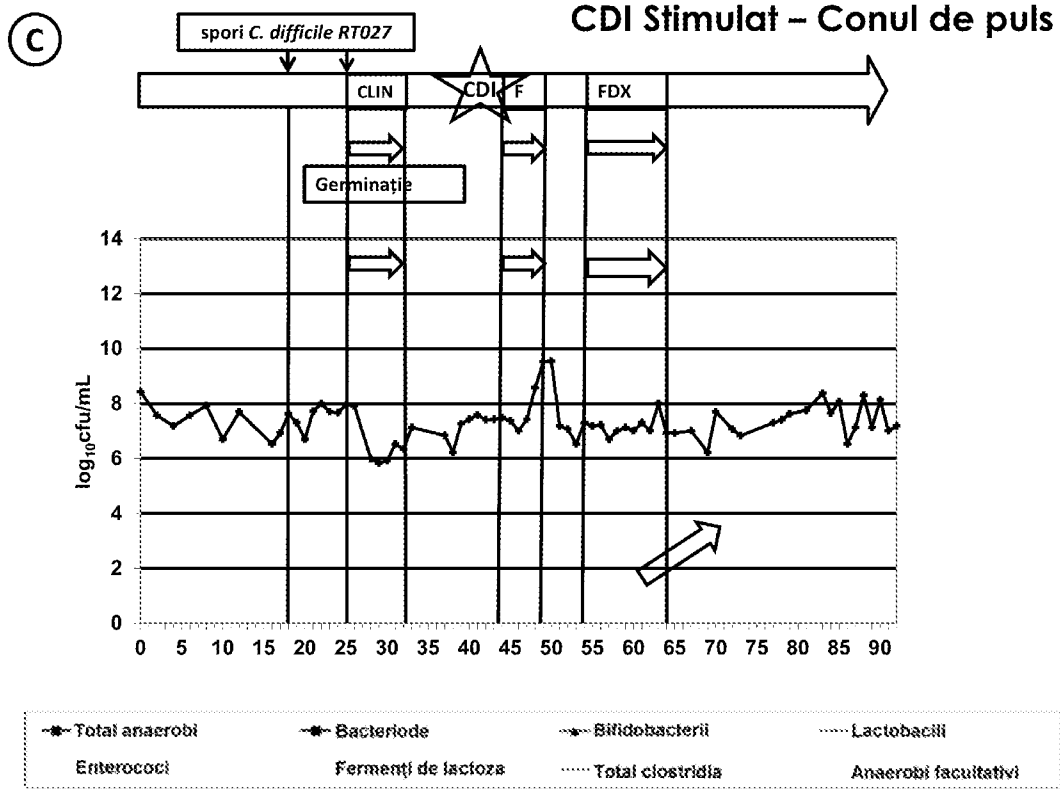


Fig. 9H

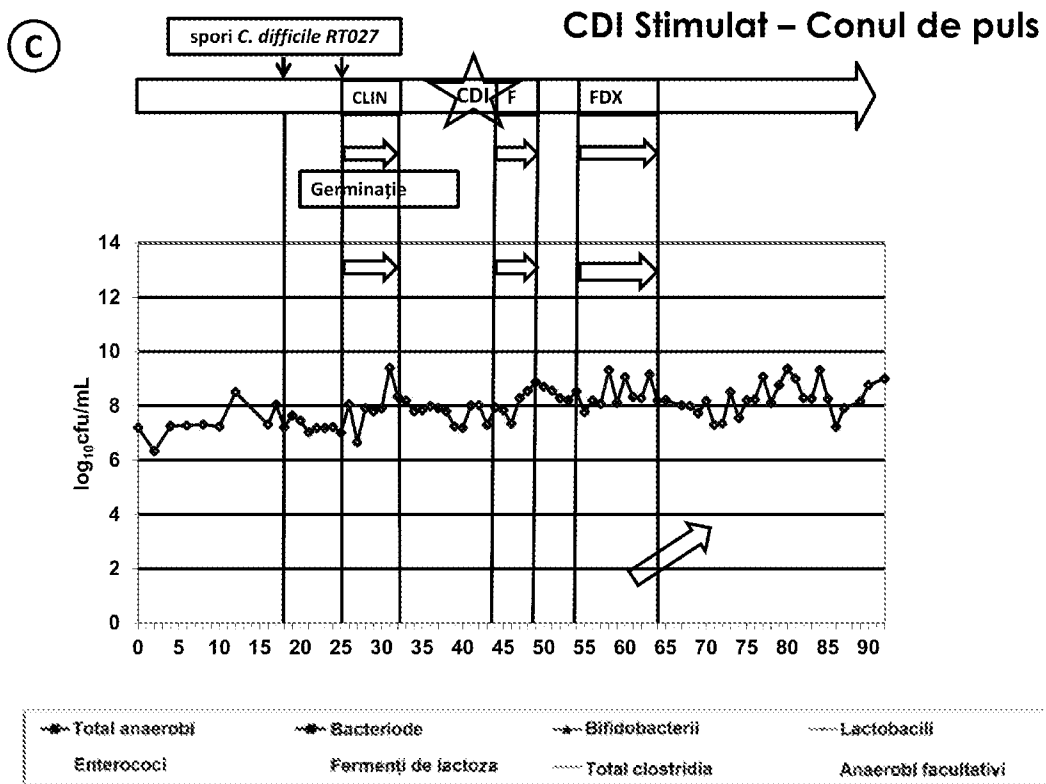


Fig. 9I

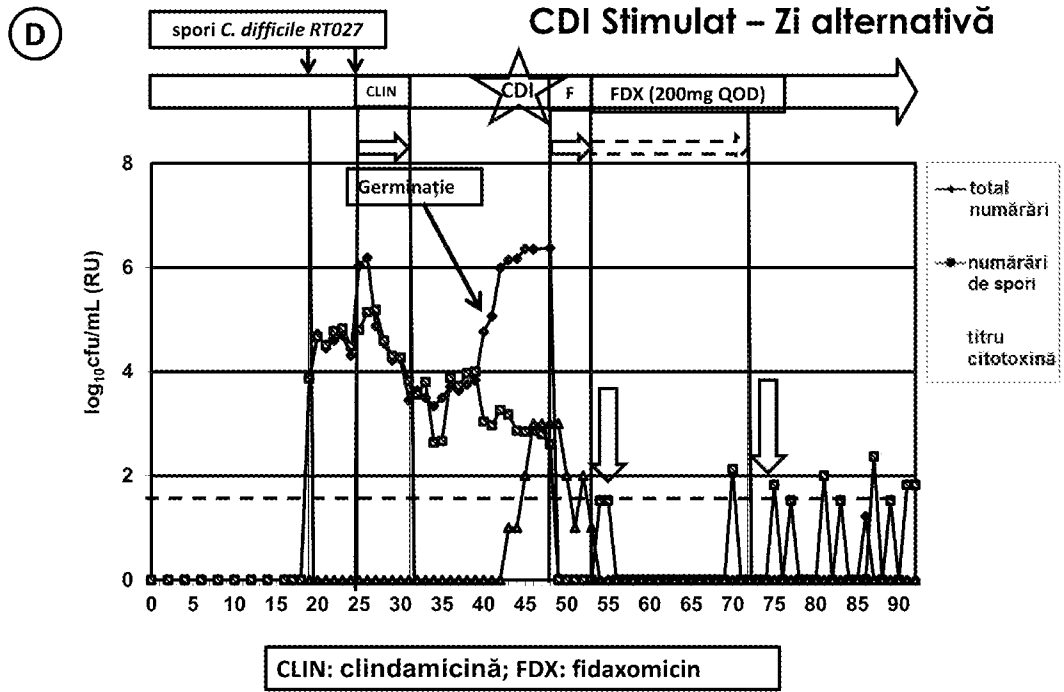


Fig. 10A

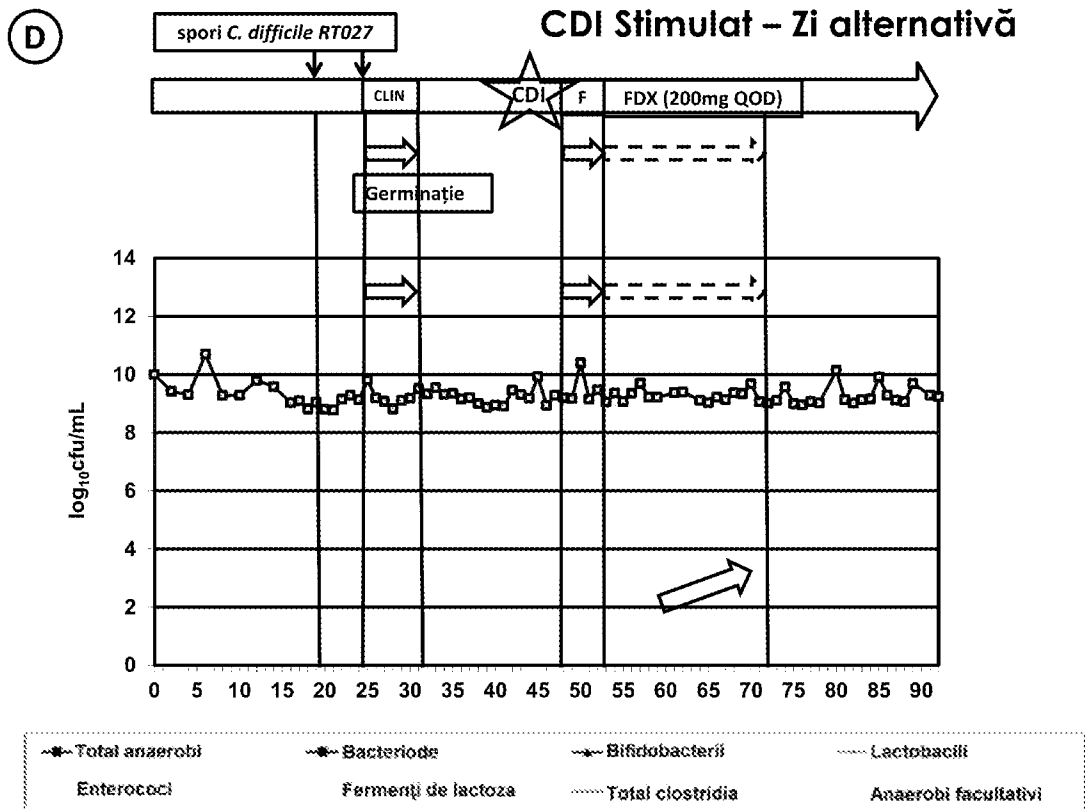


Fig. 10B

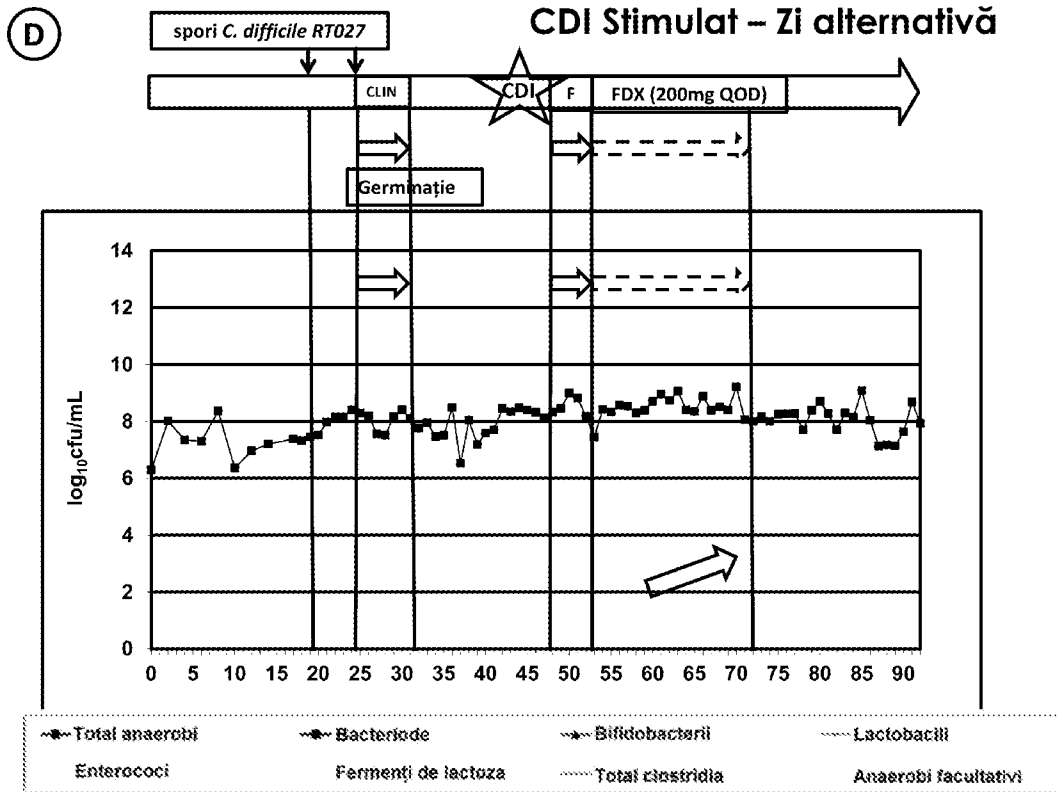


Fig. 10C

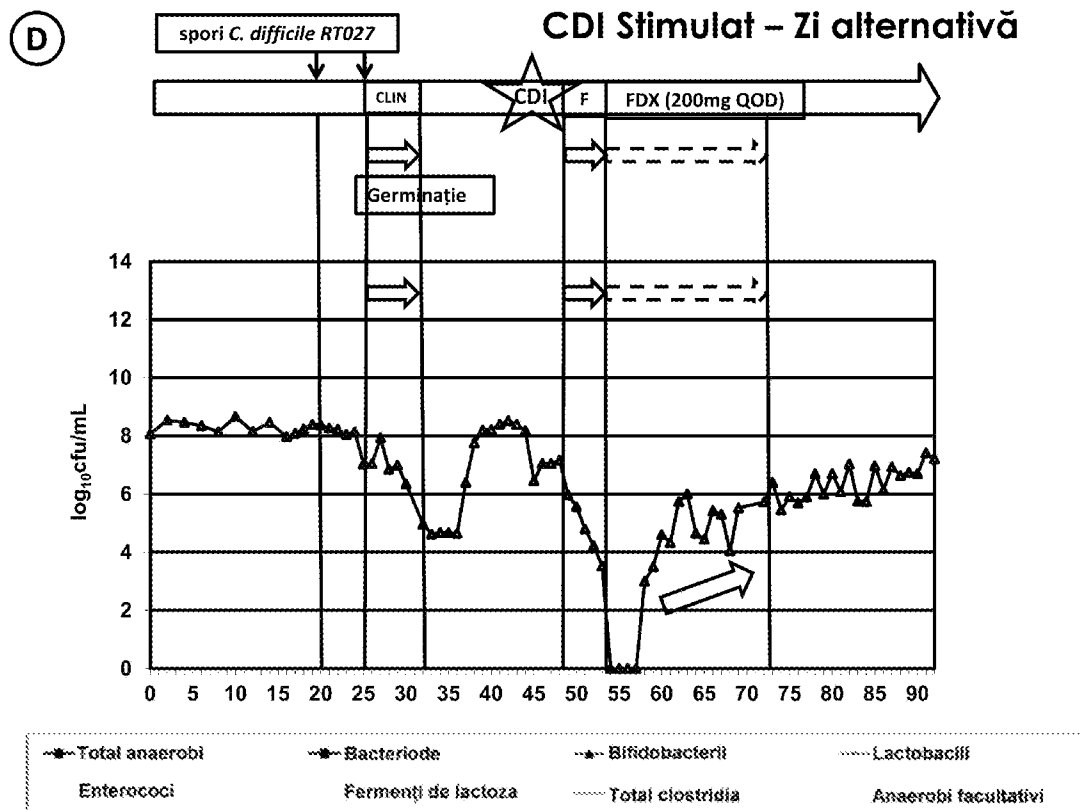


Fig. 10D

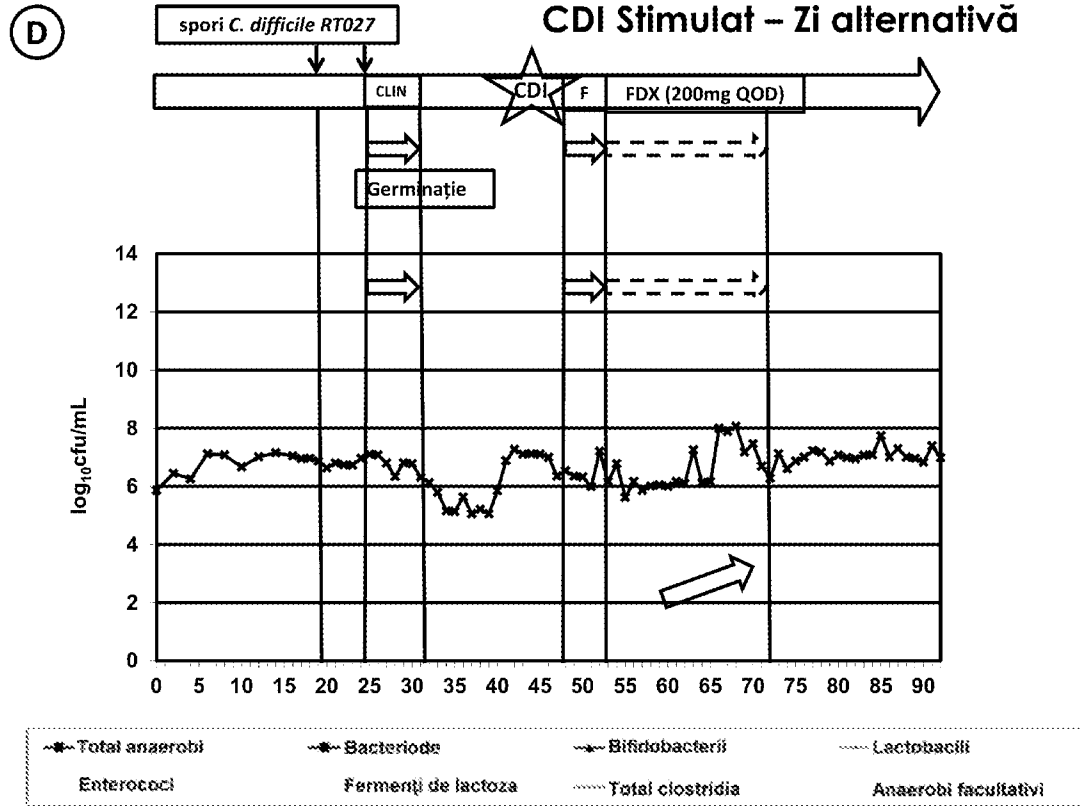


Fig. 10E

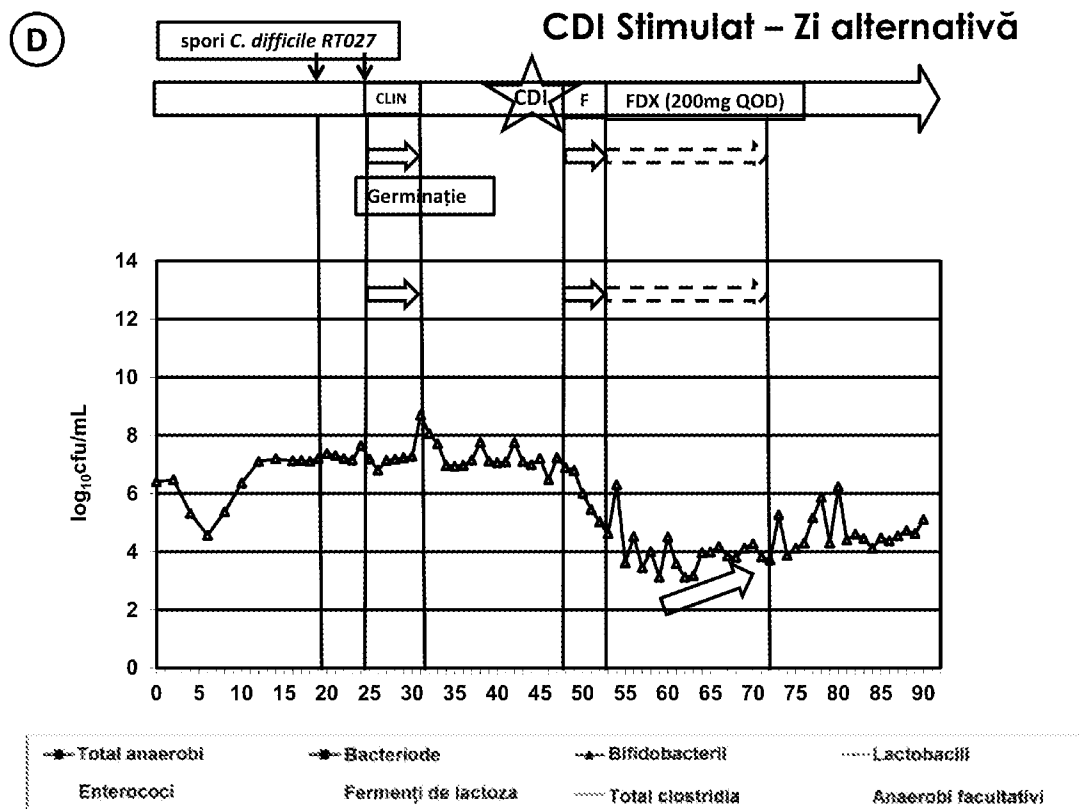


Fig. 10F

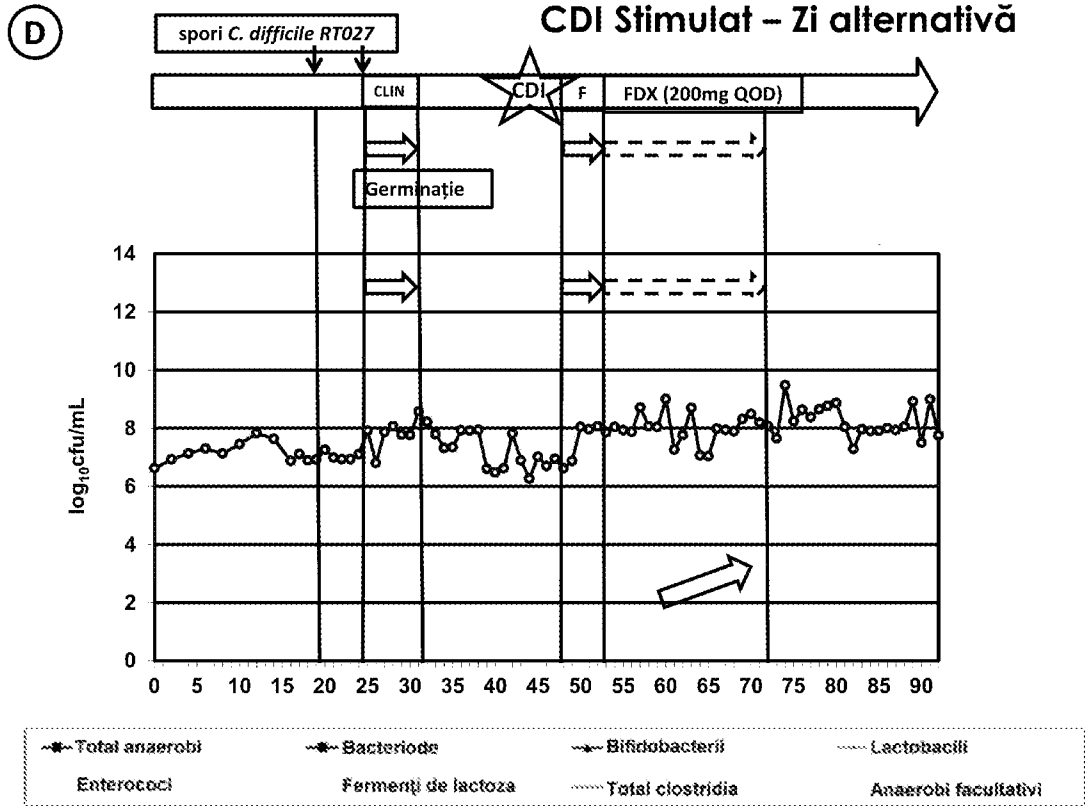


Fig. 10G

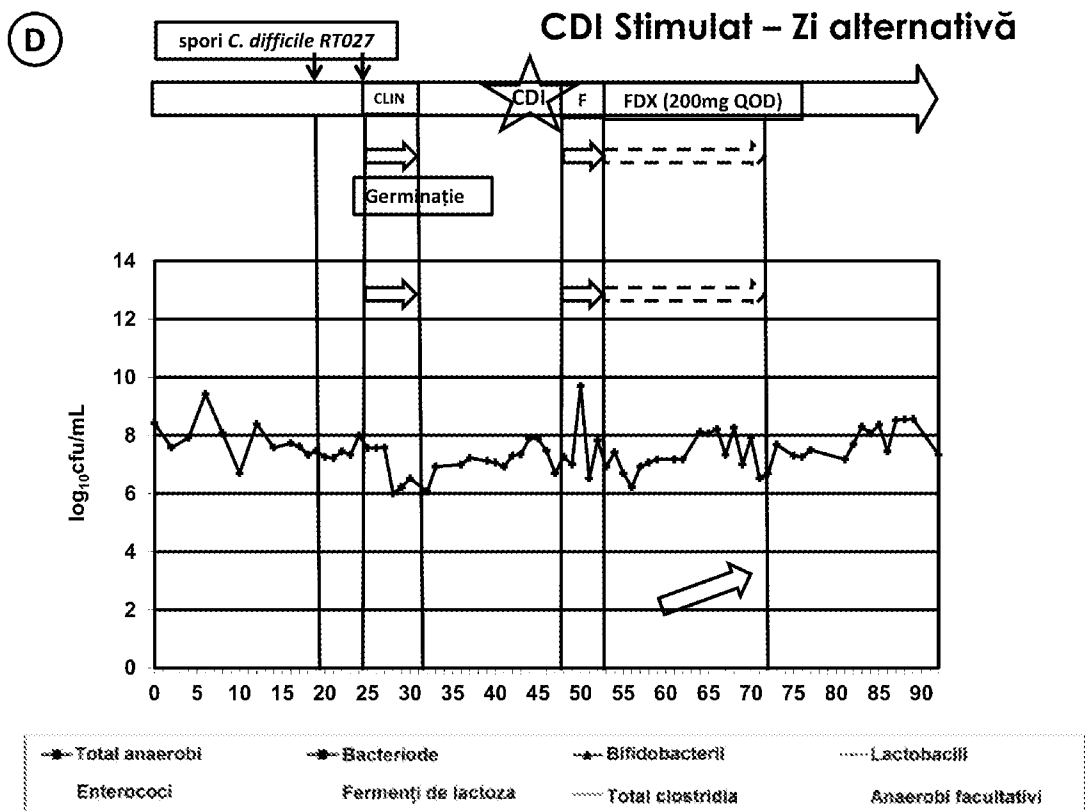


Fig. 10H

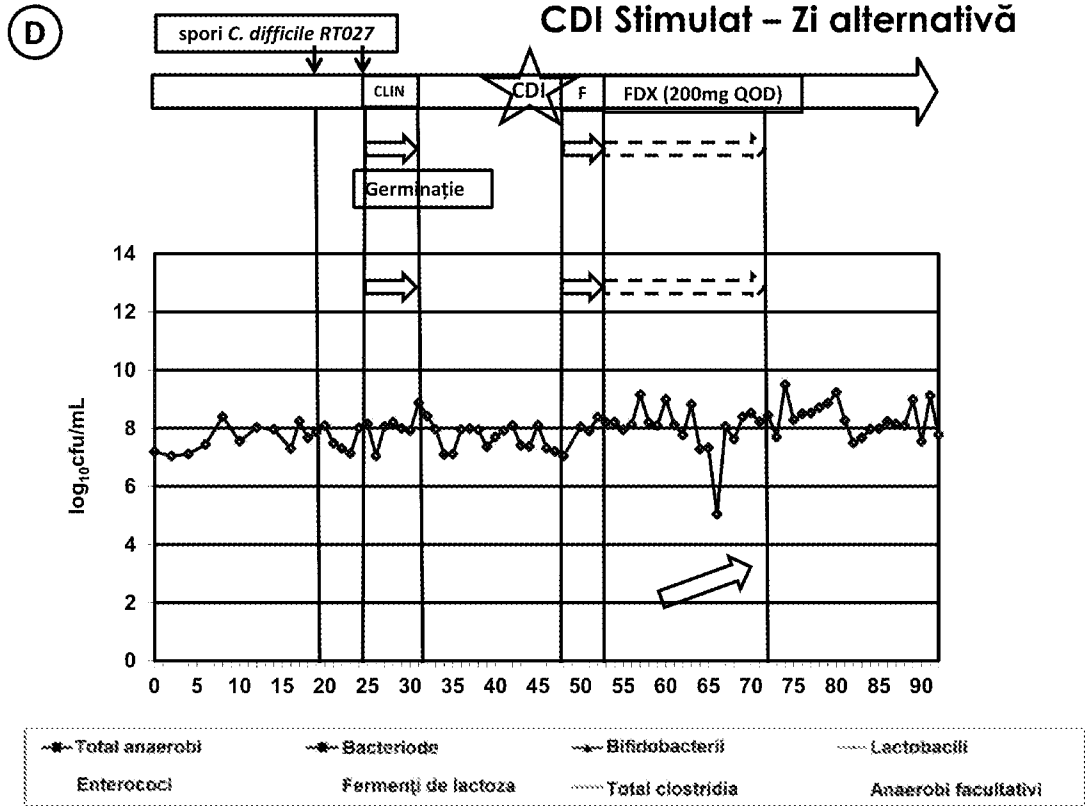


Fig. 10I

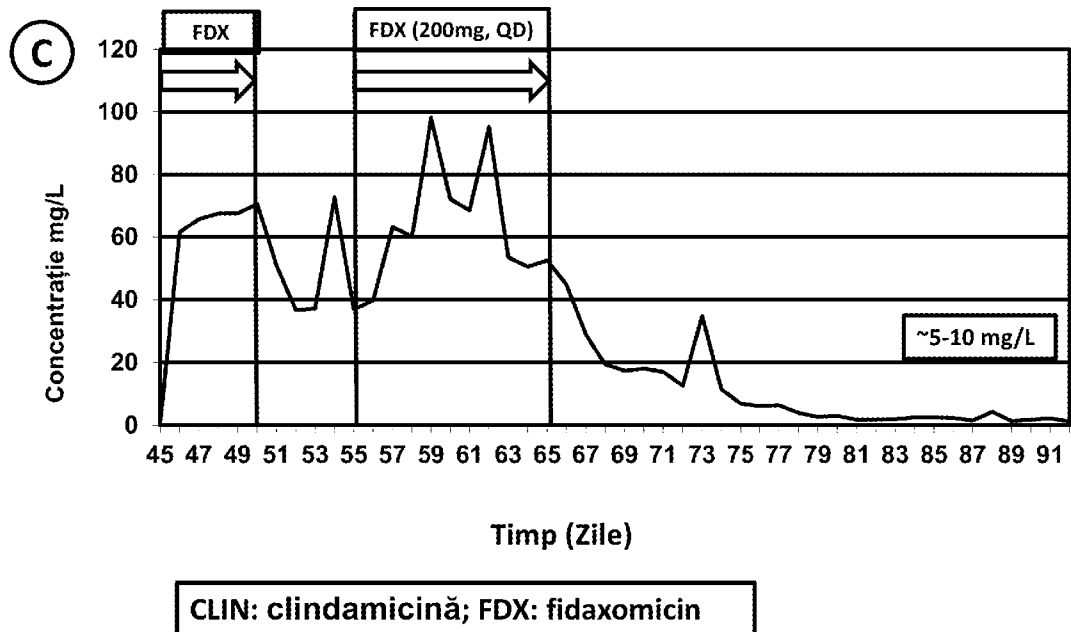


Fig. 11A

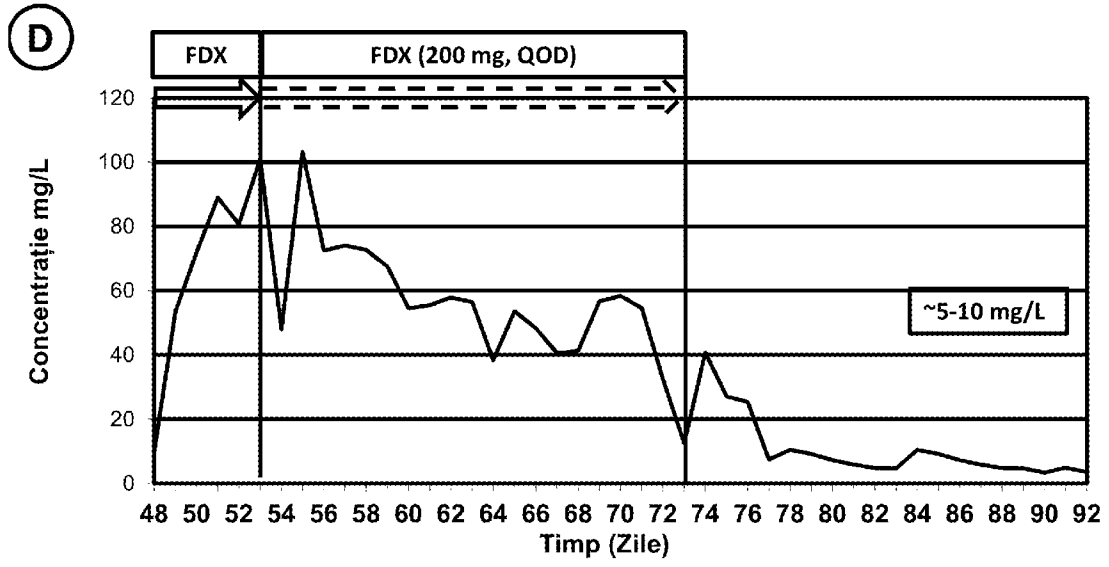


Fig. 11B

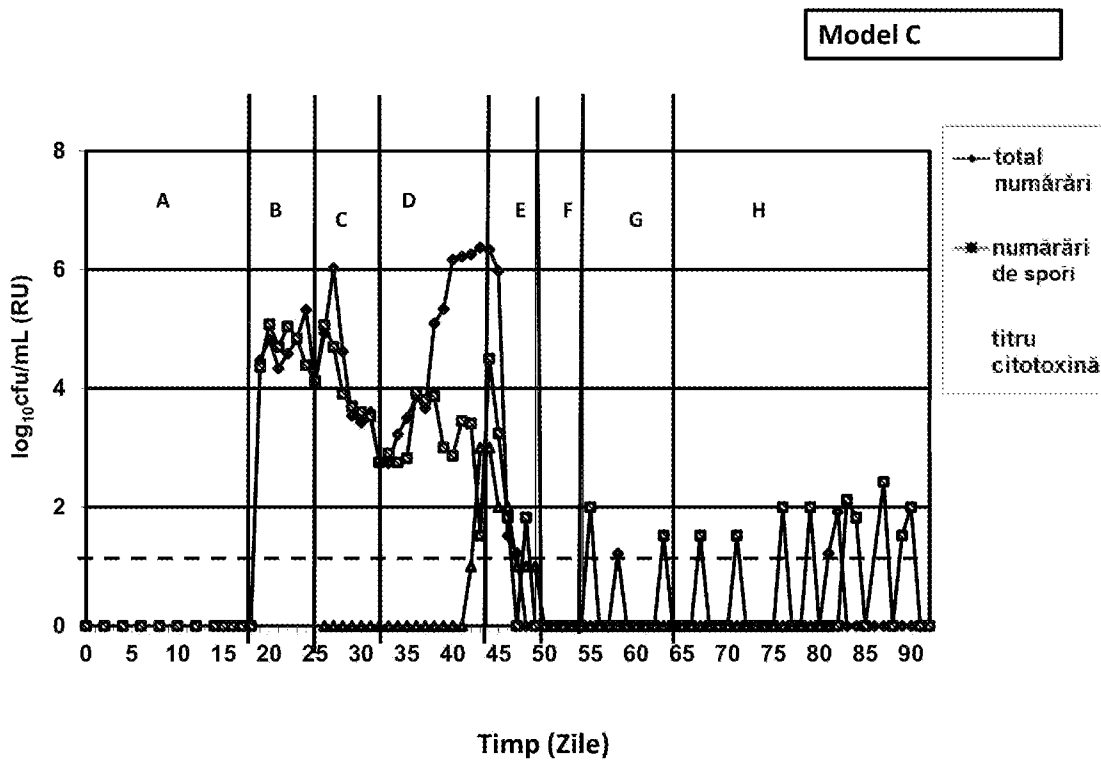


Fig. 12A

Model C

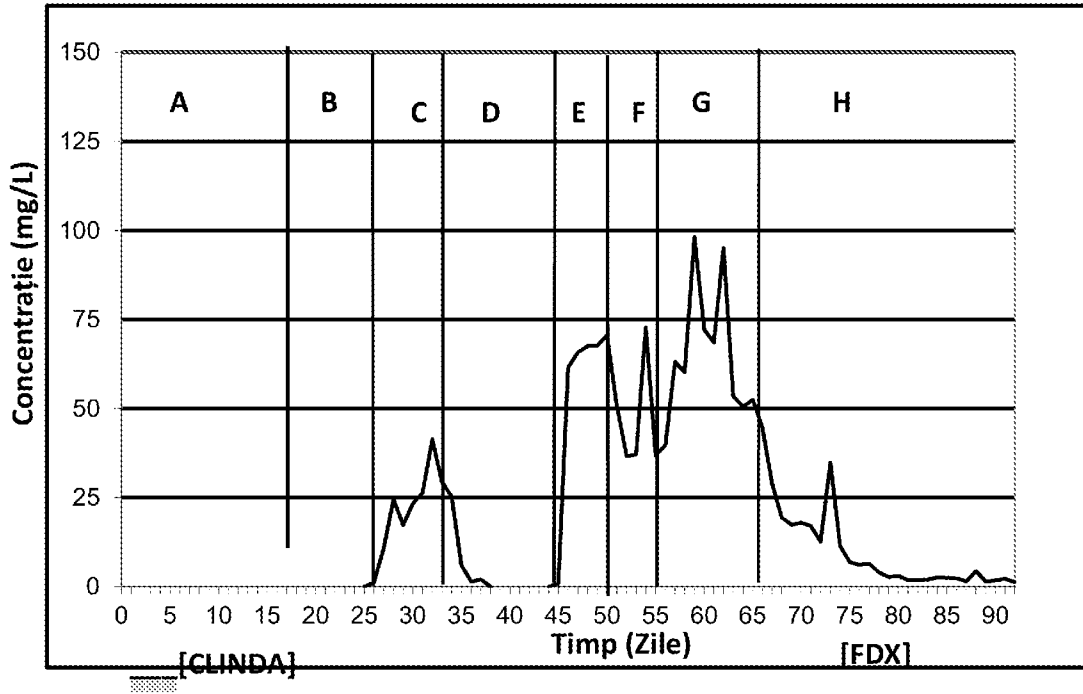


Fig. 12B

Model D

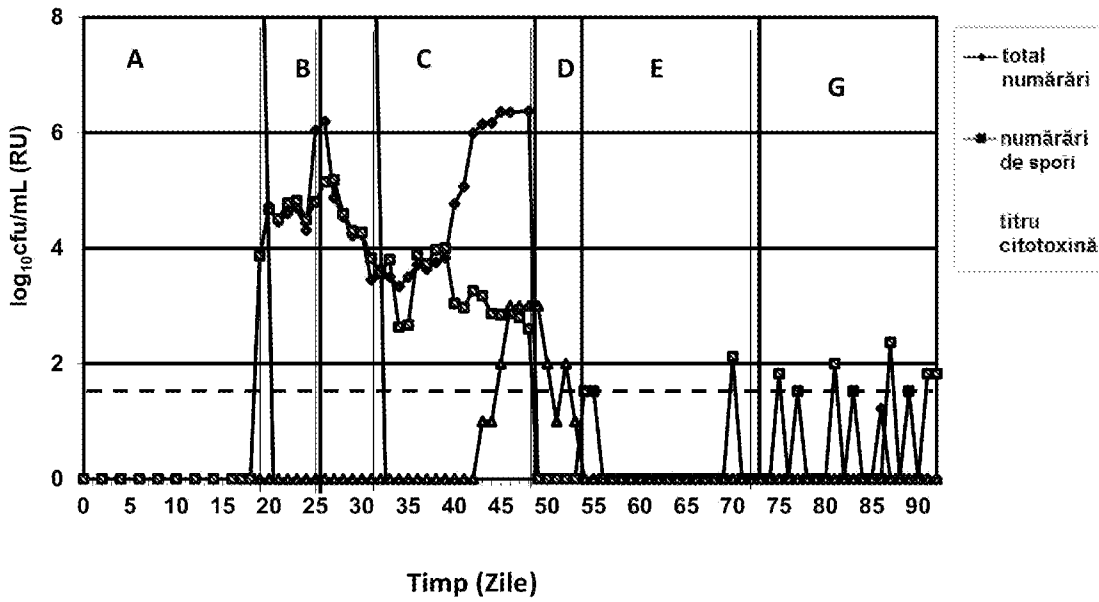


Fig. 12C

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2016 0131 (32) Data de prioritate recunoscută: 2014.05.09
 (22) Data depozit: 2015.05.11 Raport de documentare internațională: da
 (85) Data deschiderii fazei naționale: 2016.11.24
 (86) Cerere internațională: PCT/EP2015/000965, 2015.05.11
 (87) Publicarea cererii internaționale: WO 2015/169451 A1, 2015.11.12
 (71) Solicitant: **ASTELLAS PHARMA EUROPE LTD, GB**
 (54) **Titlul: Compus de tiacumicină și regim de tratament asociat**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl: A61K 31/7048** (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): **Int.Cl: A61K 31/7048** (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

tiacumicină, *Clostridium difficile*, fidaxomicină, lipiarmicină

"Worldwide" (Espacenet): Int.Cl: A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

thiacumycin, *Clostridium difficile*, fidaxomycin, lipiarmicin

EA, CIS (Eapatis): Int.Cl: A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

тиакумицин, *Clostridium difficile*, фидаксомицин, липиармицин

SU (certificate de autor): Int.Cl: A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

тиакумицин, *Clostridium difficile*, фидаксомицин, липиармицин

Patsearch Int.Cl: A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

thiacumycin, *Clostridium difficile*, fidaxomycin, lipiarmicin

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este	Numărul revendicării
------------	--	----------------------

	cazul, indicarea pasajelor pertinente	vizate
A, D	US 4918174 A 1990.04.17	1-21
A, D	US 5583115 A 1996.12.10	1-21
A, D	US 5767096 A 1998.06.16	1-21
A, D	WO 2004014295 A2 2004.02.19	1-21
A, D	WO 2006085838 A1 2006.08.17	1-21
A, D, C	Ghantoji S.S., Sail K. Lairson D.R. J. Hosp. Infect. No 74, 2010, p. 309-318	1-21
A	Sorino et al. Abstract: The use of a fidaxomicin chaser as effective salvage therapy for vancomycin-refractory, recurrent Clostridium difficile infections (IDWeek 2013). 2013.10.05, regăsit 2015.04.14 URL: https://idsa.confex.com/idsa/2013/webprogram/Paper42591.html	1-21
A	Chilton C. et al. Comparison of Extended Duration Fidaxomicin Dosing Regimens for Treatment of Clostridium difficile infections in an in vitro gut Model. 2013.09, regăsit 2015.04.14 <URL: https://icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2013/K/2013_K-336.htm >	1-21
A	Chilton C.H. et al. Successful treatment of simulated Clostridium difficile infections in a human gut model by fidaxomicin first line and after vancomycin or metronidazole failure. J. Of Antimicrobial Chemotherapy, vol. 69, no. 2, 2013.09.03, p. 451-462	1-21
A	Johnson S. et al. Fidaxomicin Chaser Regiment Following Vancomycin for Patients with Multiple Clostridium difficile Recurrences. Clinical Infectious diseases, vol.56, no. 2, 2012.09.28, p. 309-310	1-21
A	Ther Adv: Therapeutic Advances in Gastroenterology Review. 2012, p. 395-402, regăsit <URL: https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3491684/pdf/10.1177_1756283X12461294.pdf >	1-21
A	WO 2013/138748 A1 2013.09.19	1-21
A	WO 2005/112990 A2 2005.12.01	1-21
A	Tannock G.W. 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, vol. 156, no. 11, 2010.08.19, p. 3354-3359	1-21
A	Louie T.J. et al. Fidaxomicin Preserves the Intestinal Microbiome During and After Treatment of Clostridium difficile Infection (CDI) and Reduced Both Toxin Reexpression and Recurrence CDI. Clinical Infectious diseases, vol. 55, no. suppl. 2, 2012.07.02, p. s132-s142	1-21
A, P	WO 2014/111254 A1 2014.07.24	1-21
A, P	Efficacy of tapered fidaxomicin dosing regimens to treat simulated Clostridium difficile Infection (CDI) in an in vitro gut model. 2014.05.14. regăsit 2015.04.14 <URL: https://www.researchgate.net/profile/ChrisLongshaw/publication/262292381_Efficay_of_tapered_fidaxomicin_dosing_regimens_to_treat_simulated_Clostridium_difficile_Infection_(CDI)_in_an_in_vitro_gut_model/links/02e7e53737f70bb807000000.pdf?origin=publication >	1-21

	detail >	
A, P	Soriano M.M.et al. Novel Fidaxomicin Treatment Regimens for Patients With Multiple Clostridium difficile Infection recurrences That Are Refractory to Standard Therapies. Open Forum Infectious diseases, vol. 1, no. 2, 2014.08.01	1-21
T	Chilton C.H. et al. Efficacy of alternative fidaxomicin dosing regimens to treatment of simulated Clostridium difficile Infection (CDI) in an in vitro gut model. J. of Antimicrobial Chemotherapy, 2015.06.14, XP055205152, ISSN>0305-7453, DOI> 10.1093/jac/dkv156, p. 9	1-21

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării 2020.01.30

Examinator

GROSU Petru

