



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.02

(21) Номер заявки
201890101

(22) Дата подачи заявки
2016.07.04

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

(54) НОВАЯ СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ ТИАКУМИЦИНОВЫМ СОЕДИНЕНИЕМ

(31) 15075021.4

(32) 2015.07.03

(33) EP

(43) 2018.07.31

(86) PCT/EP2016/001140

(87) WO 2017/005358 2017.01.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АСТЕЛЛАС ФАРМА ЮЭРОП ЛТД.
(GB)

(72) Изобретатель:
Карас Андреас Йоханнис, Лонгшоу
Кристофер Марк, Дельгадо-Эррера
Летиция, Зейгер Бернхардт Георге
(NL)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU)

(56) C. H. CHILTON ET AL.: "Efficacy of alternative fidaxomicin dosing regimens for treatment of simulated Clostridium difficile infection in an in vitro human gut model", JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, 14 June 2015 (2015-06-14), XP055205152, ISSN: 0305-7453, DOI: 10.1093/jac/dkv156 figure 1, the whole document

"Efficacy of tapered fidaxomicin dosing regimens to treat simulated Clostridium difficile infection (CDI) in an in vitro gut model", 14 May 2014 (2014-05-14), XP055182784, Retrieved from the Internet: URL: [http://www.researchgate.net/profile/Chris_Longshaw/publication/262292381_Efficacy_of_tapered_fidaxomicin_dosing_regimens_to_treat_simulated_Clostridium_difficile_infection_\(CDI\)_in_an_in_vitro_gut_model/links/02e7e53737f70bb807000000.pdf?origin=publication_detail](http://www.researchgate.net/profile/Chris_Longshaw/publication/262292381_Efficacy_of_tapered_fidaxomicin_dosing_regimens_to_treat_simulated_Clostridium_difficile_infection_(CDI)_in_an_in_vitro_gut_model/links/02e7e53737f70bb807000000.pdf?origin=publication_detail) [retrieved on 2015-04-14] abstract

M.M. SORIANO ET AL.: "Novel Fidaxomicin Treatment Regimens for Patients With Multiple Clostridium difficile Infection Recurrences That Are Refractory to Standard Therapies", OPEN FORUM INFECTIOUS DISEASES, vol. 1, no. 2, 1 August 2014 (2014-08-01), pages ofu069-ofu069, XP055182559, DOI: 10.1093/ofid/ofu069 page 4; figure 1

C. Chilton ET AL.: "2013: K-336. Comparison of Extended Duration Fidaxomicin Dosing Regimens for Treatment of Clostridium difficile Infection (CDI) in an in vitro Gut Model", 1 September 2013 (2013-09-01), XP055182841, Retrieved from the Internet: URL: http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2013/K/2013_K-336.htm [retrieved on 2015-04-14] the whole document

Ther Adv: "Therapeutic Advances in Gastroenterology Review", 1 January 2012 (2012-01-01), pages 395-402, XP055182638, Retrieved from the Internet: URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3491684/pdf/10.1177_1756283X12461294.pdf, page 397 - page 398

(57) Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения инфекций Clostridium difficile (CDI) или ассоциированного с Clostridium difficile заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиакумицинового соединения, представляющего собой фидаксомицин (R-тиакумицин B), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, в соответствии со схемой приема, включающей: (1) введение пациенту в качестве начального курса лечения по 200 мг тиакумицинового соединения два раза в сутки; (2) контроль эффективности начального курса лечения у пациента путем мониторинга изменений одного или более индикаторов CDI или CDAD, выбранных из консистенции кала, частоты случаев диареи, присутствия токсина A (TcdA) или токсина B (TcdB) Clostridium difficile, совместного присутствия токсина A (TcdA) и токсина B (TcdB) Clostridium difficile, присутствия гена токсина B Clostridium difficile (tcdB) или гена токсина A Clostridium difficile (tcdA), совместного присутствия гена токсина B Clostridium difficile (tcdB) и гена токсина A Clostridium difficile (tcdA) и присутствия поверхностного антигена Clostridium difficile (GDH, глутаматдегидрогеназы), биомаркеров воспаления; (3) оценку наличия положительного изменения одного или более индикаторов; и (4) переход на прерывистый курс

лечения посредством введения пациенту по 200 мг тиакумицинового соединения один раз в двое суток, если один или более индикаторов CDI или CDAD демонстрируют положительное изменение. Кроме того, способ по изобретению снижает частоту рецидива у пациента, страдающего от CDI или CDAD, после окончания лечения.

034885 B1

034885 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к способу лечения инфекций *Clostridium difficile* (CDI) или ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания (CDAD) у пациента путем перорального введения тиакумицинового соединения, его стереоизомера, его полиморфа или их фармацевтически приемлемого сольвата в соответствии с новой схемой приема.

Предшествующий уровень техники

Тиакумициновые соединения, в частности фидаксомин, показаны для лечения инфекций *Clostridium difficile* (CDI), также известных как ассоциированное с *Clostridium difficile* заболевание (CDAD), и предупреждения рецидивов. CDI является главным неудобством для медицинских учреждений во всем мире (Wiegand P.N., Nathwani D., Wilcox M.H. и др. в J. Hosp. Infect, от 10 апреля 2012 г.; Ghantaji S.S., Sail, K. Lairson D.R. (2010) в J. Hosp. Infect, 74: 309-318).

Эти инфекции обычно обусловлены изменениями в составе и функционировании микрофлоры кишечника после применения антимикробных средств и называются антибиотик-ассоциированной диареей (AAD). Инфекции *Clostridium difficile* (CDI), также известные как ассоциированное с *C. difficile* заболевание (CDAD), относятся к широкому спектру сопровождающихся диареей заболеваний, вызываемых токсинами, продуцируемыми этим микроорганизмом, включая случаи тяжелого колита с наличием фибриновых пленок или без них.

Частота возникновения AAD варьирует в широких пределах, и на нее оказывает влияние ряд факторов, включая внутрибольничные вспышки заболевания, схемы назначения антимикробных средств и индивидуальную восприимчивость. По оценкам, у 10-15% из всех госпитализированных пациентов, получавших лечение антибиотиками, будет развиваться AAD. Самым важным является то, что бессимптомных носителей станет вдвое больше. Факторы риска включают нарушение иммунного статуса, пожилой возраст, хирургию органов брюшной полости, сопутствующие заболевания, типы и длительный прием антибиотиков, пониженную кислотность желудочного сока и продолжительность госпитализации. Например, сообщается, что уровни инфицирования *Clostridium difficile* составляют около 10% через 2 недели госпитализации, но могут достигать 50% через 4 недели или большее количество недель (McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. Dig. Dis., 1998, 16: 292-307).

Антибиотики всех групп могут вызывать AAD, но наиболее распространенными виновниками являются антибиотики с широким спектром действия, в особенности, цефалоспорины, фторхинолоны, пенициллины с расширенным спектром действия и клиндамицин (Wistrom J, Norrby SR, Myhre E, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. J. Antimicrob. Chemother, 2001, 47: 43-50).

Варианты лечения имеют ограничения и связаны с высокими значениями частоты рецидива.

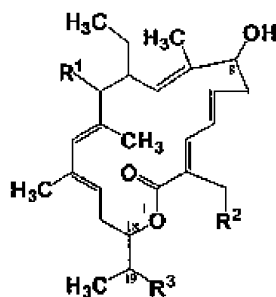
Тиакумициновые соединения представляют собой природные соединения с антибиотической активностью, которые могут быть получены посредством культивирования различных микроорганизмов, принадлежащих семейству Actinoplanes (в особенности роду *Dactylosporangium aurantiacum*, подвиду *hamdenensis*), в подходящей питательной среде при подходящей температуре и выделения соединений, обладающих антибиотической активностью против разнообразных микроорганизмов (Тиакумицины A-F; патент США 4918174).

В частности оказалось, что тиакумицины В и С проявляют антибиотическую активность *in vitro* против ряда грамположительных бактерий, включая штаммы, устойчивые к антибиотикам, используемым в настоящее время в терапевтических целях.

В патенте США 5583115 описаны соединения диалкилтиакумицины, которые представляют собой производные вышеупомянутых соединений тиакумицинов А-Ф, и было обнаружено, что они проявляют *in vitro* активность против разнообразных бактериальных патогенов, и в частности против видов *Clostridium*.

В патенте 5767096 описаны соединения бромтиакумицины, которые также представляют собой производные соединений тиакумицинов А-Ф, и было обнаружено, что они проявляют *in vitro* активность против некоторых бактериальных патогенов, и в частности против видов *Clostridium*.

С химической точки зрения тиакумицины содержат 18-членное макроциклическое кольцо, которое присоединено посредством гликозидной связи к одной или двум возможно замещенным молекулам сахара (патент США 4918174 и заявка США WO 2004/014295), как приведено ниже (формула I):



Формула I

В WO 2004/014295 описаны, по существу, чистые R-тиакумицины, полученные посредством глубокой аэробной ферментации *Dactylosporangium aurantiacum hamdenensis*.

В WO 2006/085838 описаны фармацевтические композиции, содержащие R-тиакумицины, и в частности R-тиакумицин В (также известный под названием фидаксомицин), имеющий группу R-гидрокси при атоме С19, который демонстрирует неожиданно низкие значения MIC (MIC означает минимальную ингибирующую концентрацию) при тестировании *in vitro* против видов *Clostridium* по сравнению с оптически чистым S-изомером тиакумицина В и другими родственными тиакумициновыми соединениями.

Согласно проведенному *in vitro* исследованию BCS (Биофармацевтическая классификационная система) фидаксомицин в соответствии с BCS представляет собой соединение IV класса (низкая растворимость, низкая всасываемость). При пероральном введении фидаксомицин плохо всасывается из кишечника, и ввиду этого его применение связано с низкой частотой системных побочных эффектов.

Таблетки, содержащие 200 мг фидаксомицина, имеются в продаже в Европе (под товарным знаком Difclir) и в США (под товарным знаком Dificin).

Фидаксомицин показан для лечения инфекций *Clostridium difficile* (CDI), также известных как заболевание, ассоциированное с *C. difficile* (CDAD), и для предупреждения рецидивов.

На фазе III двух рандомизированных двойных слепых клинических испытаний фидаксомицин продемонстрировал не меньшую по сравнению с ванкомицином эффективность в отношении первоначального клинического излечения от CDI, но превосходил его в отношении снижения частоты рецидива и устойчивого клинического ответа (Crook et al., (2012) Clin. Infect. Dis., 55(Suppl 2): S93-103).

На фазе III клинических испытаний риск неудачного лечения фидаксомицином или ванкомицином удваивался за каждые сутки лечения продолжительностью менее 10 суток (T. Louie и др. Стеновое сообщение, представленное на 22 Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям, 31 марта - 3 апреля 2012 г. в Лондоне). Относительно слабое воздействие фидаксомицина на микрофлору кишечника может обеспечить лучшее удаление бактерий в ходе продолжительных периодов лечения, снижая тем самым риск рецидива CDI (T.J. Louie et al., (2012) Clin. Infect. Dis., 55(S2) S132-142; Tannock, Microbiology (2010), 156, 3354-3359 (фаза II испытаний)).

Таким образом, лечение инфекций *Clostridium difficile* (CDI) осложняется высокими значениями частоты рецидива, при этом на практике имеет место более 50% повторных эпизодов рецидива (RCDI означает рецидив инфекций *Clostridium difficile*). В руководствах рекомендуется лечение многочисленных случаев рецидива путем постепенного уменьшения дозы ванкомицина. Никакой четкой рекомендации пациентам, для которых этот подход оказался неудачным, нет. В недавнем отчете по исследованию серии случаев (Soriano et al., Exp. Rev. Antiinf. Ther., 2013, 11: 767-776) пациенты с многочисленными случаями RCDI, которые плохо поддавались терапии путем постепенного уменьшения дозы ванкомицина, получали либо фидаксомицин 200 мг два раза в сутки (2х/сут) в течение 10 суток (FID-TX), либо им назначали повторное лечение CDI, или с последующим приемом фидаксомицина в течение 10 суток в качестве заключительного этапа (FID-CH), или с постепенным уменьшением дозы 200 мг один раз в сутки в течение 7 суток, а затем 200 мг один раз в двое суток (QOD) в течение 7-26 суток (FID-TP). Демографические данные, историю заражения CDI, результаты лечения и продолжительность скрытого периода (SFI) собирали из историй болезни пациентов. Лечение считалось успешным, если симптомы были устранены по окончании лечения и не было необходимости ни в каком дополнительном антибиотике. RCDI (означает рецидив CDI) определяли по появлению симптомов CDI после успешного лечения предыдущего эпизода. В случае RCDI 14 пациентов получали 18 курсов фидаксомицина (средний возраст 60 лет, среднее число предыдущих эпизодов CDI составляло 4,6, среднее число предыдущих курсов с постепенным уменьшением дозы ванкомицина составляло 2,3). В результате все 18 курсов лечения оказались успешными (3 курса в виде FID-TX, 8 в виде FID-CH и 7 в виде FID-TP). В случае 3 курсов в виде FID-TX наблюдали 2 эпизода RCDI (66%). Если не учитывать RCDI, обусловленные антимикробным воздействием, то наблюдали 2 RCDI (25%) после 8 курсов FID-CH и ни одного RCDI после 7 курсов FID-TP. Среднее значение SFI после постепенного уменьшения дозы ванкомицина составляло 37 суток. Среднее значение SFI после FID-TX, FID-CH и FID-TP составляло 73, 240 и 150 суток соответственно. У пациентов с RCDI, которым не назначали многочисленные курсы лечения путем постепенного уменьше-

ния дозы ванкомицина, наблюдали регрессию симптомов после терапии фидаксомицином. Все 3 схемы давали более высокое значение SFI по сравнению с лечением путем постепенного уменьшения дозы ванкомицина. Ни один пациент не испытывал RCDI после FID-TP. Схема FID-CH характеризовалась самым продолжительным SFI, впрочем, период последующего наблюдения в случае FID-TP был более коротким с учетом более позднего перехода к этой схеме. Эти результаты свидетельствуют о пользе применения фидаксомицина для лечения RCDI (М.М. Soriano и др., реферат 42591; № презентации 1410; IDWeek, 5 октября 2013 г.)

Рекомендуемая в настоящее время схема лечения для взрослых и пожилых людей (65 лет и старше) составляет 200 мг для введения два раза в сутки (1х/12 ч) в течение 10 суток.

Две схемы приема уже тестировали в отношении их эффективности в модели кишечника *in vitro*, например исследовали эффективность длительного курса (модель А: 200 мг 2х/сут в течение 20 суток) по сравнению с коротким импульсным курсом (модель В: 200 мг 2х/сут в течение 5 суток, перерыв на 5 суток и в течение 5 суток 200 мг 2х/сут) лечения фидаксомицином с использованием утвержденной модели CDI. С результатами для этой модели можно ознакомиться (С.Н. Chilton и др. (2013) в J. Antimicrobial Chemotherapy Advance Access, сентябрь 2013 г., и С.Н. Chilton и др., реферат 23 Европейского конгресса по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ECCMID), 27-30 апреля, 2013 г., Берлин).

Различные схемы приема фидаксомицина тестировали *in vitro* в модели кишечника человека, имитирующей CDI или CDAD. Однако неизвестно, будут ли эти схемы приема эффективными при назначении пациентам как необходимо согласно настоящему изобретению (С.Н. Chilton et al., (2014), J. Antimicrobial Chemotherapy, 70: 2598-2607 и С.Н. Chilton (14 мая 2014 г.), № презентации стендового доклада P0797).

Помимо этого, проведено сравнение двух других моделей, модели А: 200 мг фидаксомицина 2х/сут в течение 5 суток, далее перерыв на 5 суток, затем снова 200 мг фидаксомицина один раз в сутки в течение следующих 10 суток, относительно модели В с назначением 200 мг фидаксомицина 2х/сут в течение 5 суток, затем одной дозы 200 мг фидаксомицина один раз в двое суток (стендовый доклад P0797 представленный на заседании с представлением стендовых докладов 11 мая 2014 г. во время проходившего в Барселоне конгресса ECCMID).

Ни одна из приведенных выше схем приема не решила проблему высокой частоты рецидива CDI или CDAD. В настоящем изобретении рецидив определяют как повторное появление более 3 случаев диарейного стула (diarrheal stool) за период времени 24 ч в пределах 30 суток после окончания лечения (EOT), присутствие токсинов А или В *Clostridium difficile* или их обоих в кале и необходимость в повторном лечении CDI.

Существуют различные индикаторы CDI или CDAD, подходящие по отдельности или в комбинации при положительном тестировании для диагностирования инфекций *Clostridium difficile*. Подходящими индикаторами являются, например, консистенция кала, частота случаев диареи, присутствие токсина А (TcdA) или токсина В (токсина TcdB) *Clostridium difficile*, присутствие гена токсина А (tcdA) или гена токсина В (tcdB) *Clostridium difficile* и присутствие поверхностного антигена *Clostridium difficile* (GDH означает глутаматдегидрогеназу).

Принятой специалистами в данной области техники моделью является Бристольская шкала формы кала, опубликованная в S.J. Lewis et al., Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1997, Vol. 32, № 9, стр. 920-924. В табл. 1 из этой публикации определены семь типов формы кала по Бристольской шкале, при этом тип 7 соответствует водянистому калу, а тип 1 соответствует отдельным твердым комкам.

Бристольская шкала формы кала

| | |
|-------|--|
| Тип 1 | Отдельные твердые комки, похожие на орехи. |
| Тип 2 | Колбасовидный, но комковатый. |
| Тип 3 | Колбасовидный или змеевидный, но с трещинами на своей поверхности. |
| Тип 4 | Колбасовидный или змеевидный, гладкий и мягкий. |
| Тип 5 | Мягкие комочки с четкими краями. |
| Тип 6 | Рыхлые кусочки с неровными краями, кашицеобразный кал. |
| Тип 7 | Водянистый, без твердых кусочков. |

Для достижения терапевтической цели очень важно назначать пациенту корректную схему приема. Акцент должен быть сделан на пути введения, технологии приготовления галенового препарата, стандартной дозе, частоте введения, ударной дозе и продолжительности лечения. Однако остается необходимость в обеспечении гибкой схемы приема, которую можно адаптировать в зависимости от редуции определенных индикаторов CDI или CDAD либо определенных индикаторов микрофлоры кишечника для обеспечения наилучшего возможного лечения каждого пациента и для снижения до минимального уровня рецидива CDI или CDAD у указанного пациента после окончания лечения.

Краткое изложение сущности изобретения

После проведения детальных исследований авторы настоящего изобретения смогли предложить способ лечения инфекций *Clostridium difficile* (CDI) или ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания (CDAD) у пациента путем перорального введения тиакумицинового соединения, его стереоизомера, его полиморфа или их фармацевтически приемлемого сольвата в соответствии со схемой приема, включающей (1) введение пациенту в качестве начального курса лечения 200 мг тиакумицинового соединения два раза в сутки; (2) контроль эффективности начального курса лечения у пациента путем мониторинга изменений одного или более индикаторов CDI или CDAD; (3) оценку наличия положительного изменения одного или более индикаторов; и (4) переход на прерывистый курс лечения посредством введения пациенту 200 мг тиакумицинового соединения один раз в двое суток, если один или более индикаторов CDI или CDAD демонстрируют положительное изменение. Кроме того, согласно данному изобретению предложены способы снижения частоты рецидива у пациента, страдающего от CDI или CDAD, после окончания лечения, а также способ снижения частоты рецидива.

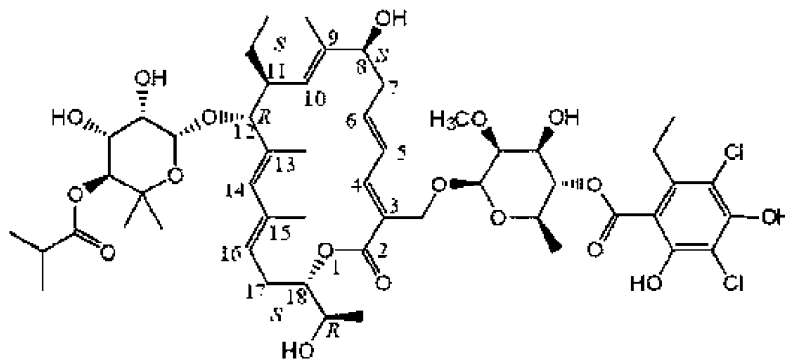
Описание воплощений

Настоящее изобретение относится к способу лечения инфекций *Clostridium difficile* (CDI) или ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиакумицинового соединения, его стереоизомера, его полиморфа или их фармацевтически приемлемого сольвата в соответствии со схемой приема, включающей (1) введение пациенту в качестве начального курса лечения 200 мг тиакумицинового соединения два раза в сутки; (2) контроль эффективности начального курса лечения у пациента путем мониторинга изменений одного или более индикаторов CDI или CDAD; (3) оценку наличия положительного изменения одного или более индикаторов; и (4) переход на прерывистый курс лечения посредством введения пациенту 200 мг тиакумицинового соединения один раз в двое суток, если один или более индикаторов CDI или CDAD демонстрируют положительное изменение.

Тиакумициновое соединение по настоящему изобретению имеет структуру 18-членного макроциклического гликозида и представляет собой соединение, описанное в патентах США 4918174, 5583115, 5767096, в заявках на патент Китая 201010526416.9 и 201110104051.5, включенных в данное описание посредством ссылки.

Предпочтительные тиакумициновые соединения выбраны из группы, состоящей из тиакумицина А, тиакумицина В и их аналогов, (диалкилтиакумицинов и бромтиакумицинов), тиакумицина С, тиакумицина D, тиакумицина Е, тиакумицина F и липиармицина. Несмотря на то, что общей чертой для всех тиакумициновых соединений является то, что они нерастворимы или почти нерастворимы в воде, более предпочтительно, чтобы активным ингредиентом был липиармицин или тиакумицин В либо его стереоизомер или его полиморф. Еще более предпочтительным в качестве тиакумицинового соединения является R-тиакумицин В (также известный как фидаксомицин, OPT-80 или PAR-101).

R-тиакумицин В также известен под названием фидаксомицин (3-[[[6-дезоксид-4-О-(3,5-дихлор-2-этил-4,6-дигидроксибензоил)-2-О-метил-β-D-маннопиранозил]окси]метил]-12(R)-[[6-дезоксид-5-С-метил-4-О-(2-метил-1-оксипропил)-β-D-липсо-гексопиранозил]окси]-11(S)-этил-8(S)-гидрокси-18(S)-(1(R)-гидроксиэтил)-9,13,15-триметил-оксациклооктадека-3,5,9,13,15-пентаен-2-он или оксациклооктадека-3,5,9,13,15-пентаен-2-он, 3-[[[6-дезоксид-4-О-(3,5-дихлор-2-этил-4,6-дигидроксибензоил)-2-О-метил-β-D-маннопиранозил]окси]метил]-12-[[6-дезоксид-5-С-метил-4-О-(2-метил-1-оксипропил)-β-D-липсо-гексопиранозил]окси]-11-этил-8-гидрокси-18-[(1R)-1-гидроксиэтил]-9,13,15-триметил-, (3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)). Он представляет собой соединение, которое обладает узким антимикробным спектром действия с активностью против *Clostridium difficile* и большинства штаммов стафилококков и энтерококков, но незначительной активностью против грамотрицательных микроорганизмов и грибов. Его получают путем ферментации *Dactylosporangium aurantiacum*, и он соответствует следующей формуле (II):



Таким образом, одно воплощение настоящего изобретения относится к тиакумициновому соединению, представляющему фидаксомицин (R-тиакумицин В), его стереоизомеру, его полиморфу или их фармацевтически приемлемому сольвату для применения в лечении инфекций *Clostridium difficile* (CDI)

или ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения в соответствии со схемой приема, включающей (1) введение пациенту в качестве начального курса лечения 200 мг тиакумицинового соединения два раза в сутки; (2) контроль эффективности начального курса лечения у пациента путем мониторинга изменений одного или более индикаторов CDI или CDAD; (3) оценку наличия положительного изменения одного или более индикаторов; и (4) переход на прерывистый курс лечения посредством введения пациенту 200 мг тиакумицинового соединения один раз в двое суток, если один или более индикаторов CDI или CDAD демонстрируют положительное изменение.

Выражение "его стереоизомер" относится к изомерам, которые имеют идентичный химический состав, но различаются расположением их атомов в пространстве. Примерами стереоизомеров являются энантиомеры и диастереомеры. Термин "энантиомер" относится к одной из пары молекулярных разновидностей, которые являются зеркальными отображениями друг друга и не совпадают при наложении. Термин "диастереомер" относится к стереоизомерам, которые не являются зеркальными отображениями друг друга. Термин "рацемат" или "рацемическая смесь" относится к смеси, содержащей эквимолярные количества двух энантиомерных разновидностей, при этом данная смесь не обладает оптической активностью. Символы "R" и "S" отображают конфигурацию заместителей при хиральном атоме углерода. Характеризующие изомерию символы "R" и "S" применяются, как изложено в данном описании, для указания конфигурации атомов относительно остова молекулы, и подразумевается, что они используются так, как определено в литературе (IUPAC Recommendations, 1996, Pure & Applied Chemistry, 68: 2193-2222). Выражение "его полиморф" описывает любую альтернативную кристаллическую форму, имеющую другие физические свойства вследствие разного расположения молекулы в кристаллической решетке. Более конкретно, включены полиморфы, например, описанные в WO2008/091554. Выражение "их фармацевтически приемлемый сольват" описывает любой фармацевтически приемлемый сольват, который, будучи введенным пациенту, обеспечивает (непосредственно или опосредованно) получение тиакумициновые соединения. Предпочтительно сольват представляет собой гидрат, сольват со спиртом, таким как метанол, этанол, пропанол или изопропанол, сольват со сложным эфиром, таким как этилацетат, сольват с простым эфиром, таким как метиловый эфир, этиловый эфир или THF (тетрагидрофуран), или сольват с DMF (диметилформамид), среди которых более предпочтительным является гидрат или сольват со спиртом, таким как этанол. Растворителем для образования сольвата предпочтительно является фармацевтически приемлемый растворитель.

CDI означает инфекции *Clostridium difficile*, а CDAD означает заболевание или диарею, ассоциированные с *Clostridium difficile*. Оба выражения имеют одно и то же значение и являются взаимозаменяемыми. Если в настоящем изобретении дается ссылка на CDI, то она также включает CDAD и наоборот.

Выражение "пациент" относится к любому человеку, страдающему от CDI или CDAD.

Мониторинг состояния при заболевании, вызванном инфекцией *Clostridium difficile*, можно осуществлять с использованием различных индикаторов. Подходящими индикаторами являются, например, консистенция кала, частота случаев диареи, присутствие токсина A (TcdA) или токсина B (токсина TcdB) *Clostridium difficile*, совместное присутствие токсина A (TcdA) и токсина B (токсина TcdB) *Clostridium difficile*, присутствие гена токсина B *Clostridium difficile* (tcdB) или гена токсина A *Clostridium difficile* (tcdA), совместное присутствие гена токсина B *Clostridium difficile* (tcdB) и гена токсина A *Clostridium difficile* (tcdA) и присутствие поверхностного антигена *Clostridium difficile* (GDH означает глутаматдегидрогеназу) и, возможно, биомаркеров воспаления, таких как лактоферрин в кале (например, при детектировании с использованием иммуноферментного анализа (EIA) от Hycultbiotech), кальпротектин (например, при детектировании с использованием иммуноферментного анализа (EIA) от Hycultbiotech или BIONIT Healthcare), С-реактивный белок (CRP) (например, при детектировании с использованием иммуноферментного анализа (EIA) от Novex), мПНК IL-8 (интерлейкин-8) в кале (при детектировании с использованием qRT-ПЦР (количественная полимеразная цепная реакция в режиме реального времени); Feghaly et al., 2013: 57, Clinical Infection Diseases), мПНК CXCL-5 (СХС-хемокиновый лиганд-5) в кале (при детектировании с использованием qRT-ПЦР; Feghaly et al., 2013: 57, Clinical Infection Diseases). Разные индикаторы можно использовать по отдельности или в комбинации с одним из других индикаторов для определения болезненного состояния пациента.

Предпочтительные индикаторы по настоящему изобретению для мониторинга CDI или CDAD выбраны из группы, состоящей из (а) частоты случаев диареи, (б) консистенции кала, (в) токсина B *Clostridium difficile* (TcdB) и/или токсина A *Clostridium difficile* (TcdA), (г) гена токсина B *Clostridium difficile* (tcdB) и (д) поверхностного антигена (GDH) *Clostridium difficile*. Каждый из этих индикаторов можно использовать по отдельности или в комбинации с одним или более чем одним из выбранных индикаторов для мониторинга CDI или CDAD.

Фраза "положительно измененный" или "положительное изменение", использованная в настоящем изобретении, относится к тому факту, что сравнивают уровень конкретного индикатора CDI или CDAD в начале лечения и в ходе начального курса лечения, чтобы установить, является ли начальный курс лечения эффективным для лечения CDI или CDAD. Эффективное лечение должно приводить к достижению улучшенного значения для индикатора (т.е. индикатор является положительно измененным или имеет положительное изменение индикатора), означая, что такое значение для индикатора снижено в ходе на-

чального курса лечения, что позволяет перевести пациента на прерывистый курс лечения. Значение положительного изменения будет объяснено далее для каждого из предпочтительных индикаторов.

Фраза "благоприятно измененный", использованная в настоящем изобретении, относится к тому факту, что сравнивают уровень конкретного индикатора микрофлоры кишечника в начале лечения и в ходе прерывистого курса лечения, чтобы установить, восстановлена ли микрофлора кишечника и можно ли прекратить прерывистый курс лечения. Фраза "благоприятно измененный", использованная в настоящем изобретении, означает, что численность микроорганизмов, которые обеспечивают устойчивую колонизацию против CDI (таких как бактерии типа *Bacteroidetes* и фирмикуты), возросла, а численность микроорганизмов, которые противодействуют устойчивой колонизации против CDI (например, протеобактерий), должна быть снижена.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к способу лечения инфекций *Clostridium difficile* (CDI) или ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания (CDAD) у пациента путем перорального введения тиакумицинового соединения, представляющего собой фидаксомицин (R-тиакумицин В), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват в соответствии со схемой приема, включающей: (1) введение пациенту в качестве начального курса лечения 200 мг тиакумицинового соединения два раза в сутки; (2) контроль эффективности начального курса лечения у пациента путем мониторинга изменений одного или более индикаторов CDI или CDAD, выбранных из консистенции кала, частоты случаев диареи, присутствия токсина А (TcdA) или токсина В (TcdB) *Clostridium difficile*, совместного присутствия токсина А (TcdA) и токсина В (TcdB) *Clostridium difficile*, присутствия гена токсина В *Clostridium difficile* (tcdB) или гена токсина А *Clostridium difficile* (tcdA), совместного присутствия гена токсина В *Clostridium difficile* (tcdB) и гена токсина А *Clostridium difficile* (tcdA) и присутствия поверхностного антигена *Clostridium difficile* (GDH, глутаматдегидрогеназы), биомаркеров воспаления; (3) оценку наличия положительного изменения одного или более индикаторов; и (4) переход на прерывистый курс лечения посредством введения пациенту 200 мг тиакумицинового соединения один раз в двое суток, если один или более индикаторов CDI или CDAD демонстрируют положительное изменение.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к способу лечения инфекций *Clostridium difficile* (CDI) или ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиакумицинового соединения, его стереоизомера, его полиморфа или их фармацевтически приемлемого сольвата в соответствии с данной схемой приема, при этом индикатором CDI или CDAD является частота случаев диареи.

Частота случаев диареи или неоформленного кала (UBM) представляет собой подходящий индикатор для мониторинга улучшения симптомов CDI или CDAD. Например, снижение частоты случаев диареи до менее четырех случаев UBM в сутки в течение двух следующих друг за другом суток представляет собой положительное изменение индикатора. Предпочтительное воплощение настоящего изобретения относится к снижению частоты случаев диареи до менее 3 случаев UBM в сутки в течение двух следующих друг за другом суток. Частота случаев UBM или диареи будет определена согласно выполняемым пациентом записям или дневнику оценки каловых масс.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к способу лечения инфекций *Clostridium difficile* (CDI) или ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиакумицинового соединения, представляющего собой фидаксомицин (R-тиакумицин В), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, в соответствии с данной схемой приема, при этом индикатором CDI или CDAD является консистенция кала. Принятой специалистами в данной области техники моделью является Бристольская шкала формы кала, опубликованная в S.J. Lewis et al., *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1997, Vol. 32, № 9, pages 920-924. В табл. 1 из этой публикации определены семь типов формы кала по Бристольской шкале, при этом тип 7 соответствует водянистому калу, а тип 1 соответствует отдельным твердым комкам. Согласно настоящему изобретению положительное изменение индикатора соответствует изменению консистенции кала от типа 7 или 6 к типу 4 или к типу ниже 4 по Бристольской шкале формы кала. Предпочтительным воплощением по настоящему изобретению является такое, при котором консистенция кала демонстрирует улучшение от типа 7 или 6 к типу 4 по Бристольской шкале формы кала.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к способу лечения инфекций *Clostridium difficile* (CDI) или ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиакумицинового соединения, представляющего собой фидаксомицин (R-тиакумицин В), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, в соответствии с данной схемой приема, при этом индикатором CDI или CDAD представляет собой токсин В *Clostridium difficile* (TcdB). В процессе инфицирования *Clostridium difficile* продуцирует две ключевые детерминанты вирулентности, токсин А (TcdA) и токсин В (TcdB). Поэтому токсин В и токсин А (TcdA) являются ключевыми индикаторами для CDI. Чтобы установить, является ли начальный курс лечения в соответствии со схемой приема по настоящему изобретению эффективным для лечения CDI или CDAD, содержание токсина TcdB и/или токсина TcdA либо должно быть отрицательным при качественном тестировании, либо, если используется количественный анализ, уровень токсина TcdB и/или токсина TcdA должен быть меньше нижнего предела обнаружения (LLOD). Предпочтительное воплощение настоящего

изобретения относится к способу, где токсин В *Clostridium difficile* (TcdB) отсутствует. Присутствие TcdA и/или TcdB может быть определено посредством иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA) или иммуноферментного анализа (EIA). Выражения ELISA и EIA являются взаимозаменяемыми. Подходящими EIA анализами для определения отсутствия CDI являются тест П для выявления токсинов А/В (TOX А/В) *Clostridium difficile* (от TechLab) или тест для выявления токсина В (TOX В) *Clostridium difficile* (от TechLab).

Другое воплощение настоящего изобретения относится к способу лечения инфекций *Clostridium difficile* (CDI) или ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиаксимицинового соединения, представляющего собой фидаксомицин (R-тиаксимицин В), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, в соответствии с данной схемой приема, при этом индикатором CDI или CDAD является ген токсина В *Clostridium difficile* (tcdB) или ген токсина А *Clostridium difficile* (tcdA). Чтобы установить, является ли начальный курс лечения в соответствии со схемой приема по настоящему изобретению эффективным для лечения CDI или CDAD, tcdB и/или tcdA должны отсутствовать при тестировании с использованием технологии амплификации нуклеиновых кислот или, если используется количественный анализ, что уровень tcdB и/или tcdA будет меньше нижнего предела обнаружения (LLOD). Предпочтительное воплощение настоящего изобретения относится к способу, где tcdB отсутствует. Подходящими анализами для определения отсутствия tcdA и/или tcdB являются анализы Xpert C. *difficile* от Cepheid.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к способу лечения инфекций *Clostridium difficile* (CDI) или ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиаксимицинового соединения, представляющего собой фидаксомицин (R-тиаксимицин В), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, в соответствии с данной схемой приема, при этом индикатором CDI или CDAD является поверхностный антиген *Clostridium difficile* (GDH означает глутаматдегидрогеназу). Чтобы установить, является ли начальный курс лечения в соответствии со схемой приема по настоящему изобретению эффективным для лечения CDI или CDAD, антиген GDH либо должен отсутствовать при качественном тестировании, либо, если используется количественный анализ, уровень GDH должен быть меньше нижнего предела обнаружения (LLOD). Предпочтительное воплощение настоящего изобретения относится к способу, где GDH отсутствует. Подходящим анализом для определения отсутствия GDH является, например, EIA, под названием *Clostridium difficile* CHEK 60 от TechLab.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к способу лечения инфекций *Clostridium difficile* (CDI) или ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиаксимицинового соединения, представляющего собой фидаксомицин (R-тиаксимицин В), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, в соответствии со схемой приема, включающей (1) введение пациенту в качестве начального курса лечения 200 мг фидаксомицина два раза в сутки; (2) контроль эффективности начального курса лечения у пациента путем мониторинга изменений одного или более индикаторов CDI или CDAD; (3) оценку наличия положительного изменения одного или более индикаторов; и (4) переход на прерывистый курс лечения посредством введения пациенту 200 мг фидаксомицина один раз в двое суток, если один или более индикаторов CDI или CDAD демонстрируют положительное изменение, при этом частота случаев диареи снижается до менее 4 случаев неоформленного кала (UBM) в сутки в течение двух следующих друг за другом суток.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к способу лечения инфекций *Clostridium difficile* (CDI) или ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиаксимицинового соединения, представляющего собой фидаксомицин (R-тиаксимицин В), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, в соответствии со схемой приема, включающей: (1) введение пациенту в качестве начального курса лечения 200 мг фидаксомицина два раза в сутки; (2) контроль эффективности начального курса лечения у пациента путем мониторинга изменений одного или более индикаторов CDI или CDAD; (3) оценку наличия положительного изменения одного или более индикаторов; и (4) переход на прерывистый курс лечения посредством введения пациенту 200 мг фидаксомицина один раз в двое суток, если один или более индикаторов CDI или CDAD демонстрируют положительное изменение, при этом для консистенции кала продемонстрировано улучшение от типа 7 или типа 6 к типу 4 по Бристольской шкале формы кала.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к способу лечения инфекций *Clostridium difficile* (CDI) или ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиаксимицинового соединения, представляющего собой фидаксомицин (R-тиаксимицин В), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, в соответствии со схемой приема, включающей (1) введение пациенту в качестве начального курса лечения 200 мг фидаксомицина два раза в сутки; (2) контроль эффективности начального курса лечения у пациента путем мониторинга изменений одного или более индикаторов CDI или CDAD; (3) оценку наличия положительного изменения одного или более индикаторов; и (4) переход на прерывистый курс лечения посредством введения пациенту 200 мг фидаксомицина один раз в двое суток, если один или более индикаторов CDI или CDAD демонстрируют положительное изменение, при этом токсин В *Clostridium difficile* (TcdB)

и токсин А Clostridium difficile (TcdA) отсутствуют.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к способу лечения инфекций Clostridium difficile (CDI) или ассоциированного с Clostridium difficile заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиакумицинового соединения, представляющего собой фидаксомицин (R-тиакумицин В), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, в соответствии со схемой приема, включающей: (1) введение пациенту в качестве начального курса лечения 200 мг фидаксомицина два раза в сутки; (2) контроль эффективности начального курса лечения у пациента путем мониторинга изменений одного или более индикаторов CDI или CDAD; (3) оценку наличия положительного изменения одного или более индикаторов; и (4) переход на прерывистый курс лечения посредством введения пациенту 200 мг фидаксомицина один раз в двое суток, если один или более индикаторов CDI или CDAD демонстрируют положительное изменение, при этом токсин В Clostridium difficile (TcdB) отсутствует.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к способу лечения инфекций Clostridium difficile (CDI) или ассоциированного с Clostridium difficile заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиакумицинового соединения, представляющего собой фидаксомицин (R-тиакумицин В), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, в соответствии со схемой приема, включающей (1) введение пациенту в качестве начального курса лечения 200 мг фидаксомицина два раза в сутки; (2) контроль эффективности начального курса лечения у пациента путем мониторинга изменений одного или более индикаторов CDI или CDAD; (3) оценку наличия положительного изменения одного или более индикаторов; и (4) переход на прерывистый курс лечения посредством введения пациенту 200 мг фидаксомицина один раз в двое суток, если один или более индикаторов CDI или CDAD демонстрируют положительное изменение, при этом ген токсина В Clostridium difficile (tcdB) отсутствует.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к способу лечения инфекций Clostridium difficile (CDI) или ассоциированного с Clostridium difficile заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиакумицинового соединения, представляющего собой фидаксомицин (R-тиакумицин В), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, в соответствии со следующей схемой приема, включающей: (1) введение пациенту в качестве начального курса лечения 200 мг фидаксомицина два раза в сутки; (2) контроль эффективности начального курса лечения у пациента путем мониторинга изменений одного или более индикаторов CDI или CDAD; (3) оценку наличия положительного изменения одного или более индикаторов; и (4) переход на прерывистый курс лечения посредством введения пациенту 200 мг фидаксомицина один раз в двое суток, если один или более индикаторов CDI или CDAD демонстрируют положительное изменение, при этом поверхностный антиген Clostridium difficile (GDH) отсутствует.

Подходящими индикаторами для мониторинга восстановления после CDI или CDAD также могут быть биомаркеры метаболизма в моче, как, например, снижение содержания метаболитов в моче, ассоциированных с энтеробактериями и/или возрастание содержания метаболитов в моче (таких как гиппуровая кислота, 4-крезолсульфат), ассоциированных с облигатными анаэробами в моче.

Фраза "начальный курс лечения" относится к схеме приема (или части схемы приема), которую используют для начального лечения заболевания. В предпочтительном воплощении настоящего изобретения начальный курс лечения длится в течение 3-10 суток, в еще более предпочтительном, в течение 5 суток.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к способу лечения инфекций Clostridium difficile (CDI) или ассоциированного с Clostridium difficile заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиакумицинового соединения, представляющего собой фидаксомицин (R-тиакумицин В), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, в соответствии со схемой приема, дополнительно включающей перерыв на период времени от 1 до 10 суток перед прерывистым курсом лечения.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к способу лечения инфекций Clostridium difficile (CDI) или ассоциированного с Clostridium difficile заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиакумицинового соединения, представляющего собой фидаксомицин (R-тиакумицин В), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, в соответствии со схемой приема, дополнительно включающей перерыв на период времени от 4 до 6 суток перед прерывистым курсом лечения.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к способу лечения инфекций Clostridium difficile (CDI) или ассоциированного с Clostridium difficile заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиакумицинового соединения, представляющего собой фидаксомицин (R-тиакумицин В), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, в соответствии со схемой приема, дополнительно включающей перерыв на период времени в течение 5 суток перед прерывистым курсом лечения.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к способу лечения инфекций Clostridium difficile (CDI) или ассоциированного с Clostridium difficile заболевания (CDAD) у пациента посредством

перорального введения тиаксимицинового соединения, представляющего собой фидаксомидин (R-тиаксимицин В), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, в соответствии с данной схемой приема, при этом прерывистый курс лечения длится от 4 до 40 суток, предпочтительно 10-30 суток, еще более предпочтительно, в течение 20 суток.

Состав микрофлоры кишечника здоровых индивидов меняется в зависимости от таких обстоятельств как питание, возраст и место проживания, тем не менее у здоровых индивидов обычно встречаются определенные микроорганизмы, такие как фирмикуты (включая основные грамположительные анаэробы, в том числе группы XIVa и IV клостридий, бактерии семейства Lachnospiraceae, руминококки, а также незначительно количество факультативных анаэробов, таких как энтерококки и лактобактерии) и бактерии типа Bacteroidetes (включая основные грамотрицательные анаэробы, например бактероиды и превотеллы), а также более мелкие группы, такие как актинобактерии (которые включают семейство бифидобактерий) и протеобактерии, такие как энтеробактерии.

Вышеупомянутые микроорганизмы кишечной флоры можно рассматривать как индикаторы восстановления микрофлоры кишечника и как гарантию надлежащих уровней устойчивой колонизации против CDI. Чтобы добиться восстановления микрофлоры кишечника, необходимо увеличить численность бактероидов и фирмикутов, а численность протеобактерии снизить. Важно достичь правильного баланса между анаэробами, такими как бактероиды и фирмикуты, и протеобактериями, такими как энтеробактерии.

Еще одно воплощение настоящего изобретения относится к прерывистому курсу лечения заявленной схемы приема, при этом прерывистый курс лечения будет прекращен, когда определенные индикаторы, которые, как известно, имеют отношение к восстановлению микрофлоры кишечника, будут благоприятно изменены.

Таким образом, другое воплощение настоящего изобретения относится к способу лечения инфекций *Clostridium difficile* (CDI) или ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиаксимицинового соединения, представляющего собой фидаксомидин (R-тиаксимицин В), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, в соответствии со схемой приема, включающей (1) введение пациенту в качестве начального курса лечения 200 мг тиаксимицинового соединения два раза в сутки; (2) контроль эффективности начального курса лечения у пациента путем мониторинга изменений одного или более индикаторов CDI или CDAD, выбранных из консистенции кала, частоты случаев диареи, присутствия токсина А (TcdA) или токсина В (TcdB) *Clostridium difficile*, совместного присутствия токсина А (TcdA) и токсина В (TcdB) *Clostridium difficile*, присутствия гена токсина В *Clostridium difficile* (tcdB) или гена токсина А *Clostridium difficile* (tcdA), совместного присутствия гена токсина В *Clostridium difficile* (tcdB) и гена токсина А *Clostridium difficile* (tcdA) и присутствия поверхностного антигена *Clostridium difficile* (GDH, глутаматдегидрогеназы), биомаркеров воспаления; (3) оценку наличия положительного изменения одного или более индикаторов; (4) переход на прерывистый курс лечения посредством введения пациенту 200 мг тиаксимицинового соединения один раз в двое суток, если один или более индикаторов CDI или CDAD демонстрируют положительное изменение; (5) мониторинг одного или более индикаторов микрофлоры кишечника; и (6) прекращение прерывистого курса лечения, если один или более индикаторов микрофлоры кишечника будут благоприятно изменены.

Подходящим индикатором для микрофлоры кишечника является количество энтеробактерий. Энтеробактерии принадлежат семейству протеобактерий. Предпочтительным воплощением настоящего изобретения является такое, где количество энтеробактерий снижается по меньшей мере на 90% по сравнению с уровнем перед начальным курсом лечения. Энтеробактерии представляют собой большое семейство грамотрицательных бактерий, которое включает наряду со многими безвредными симбиотическими микроорганизмами многие из более известных патогенных микроорганизмов, таких как *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Yersinia pestis* и *Shigella*. Другие безвредные бактерии из этого семейства включают *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia* и *Citrobacter*. Снижение количества энтеробактерий по меньшей мере на 90% по сравнению с количеством энтеробактерий перед начальным курсом лечения считается указанием возвращения к нормальному функционированию кишечника и будет показывать момент завершения терапии.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к способу лечения инфекций *Clostridium difficile* (CDI) или ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиаксимицинового соединения, представляющего собой фидаксомидин (R-тиаксимицин В), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, в соответствии со схемой приема, включающей (1) введение пациенту в качестве начального курса лечения 200 мг фидаксомидина два раза в сутки; (2) контроль эффективности начального курса лечения у пациента путем мониторинга изменений одного или более индикаторов CDI или CDAD, выбранных из консистенции кала, частоты случаев диареи, присутствия токсина А (TcdA) или токсина В (TcdB) *Clostridium difficile*, совместного присутствия токсина А (TcdA) и токсина В (TcdB) *Clostridium difficile*, присутствия гена токсина В *Clostridium difficile* (tcdB) или гена токсина А *Clostridium difficile* (tcdA), совместного присутствия гена токсина В *Clostridium difficile* (tcdB) и гена токсина А *Clostridium difficile* (tcdA) и присутствия поверхностного антигена *Clostridium difficile* (GDH, глутаматдегидрогеназы), биомаркеров воспаления; (3) оценку наличия положительного изменения одного или более индикаторов; и (4) переход на прерыви-

стый курс лечения посредством введения пациенту 200 мг фидаксомицина один раз в двое суток, если один или более индикаторов CDI или CDAD демонстрируют положительное изменение; (5) мониторинг одного или более индикаторов микрофлоры кишечника; и (6) прекращение прерывистого курса лечения, если один или более индикаторов микрофлоры кишечника будут благоприятно изменены, при этом общее количество энтеробактерий в микрофлоре кишечника будет снижено на 90% по сравнению с уровнем перед начальным курсом лечения.

Предпочтительное воплощение настоящего изобретения относится к прерывистому курсу лечения заявленной схемы приема, при этом прерывистый курс лечения будет прекращен, когда уровень бактериоидов и фирмикутов достигнет 80% от исходного уровня. Другое предпочтительное воплощение настоящего изобретения относится к прерывистому курсу лечения заявленной схемы приема, при этом прерывистый курс лечения будет прекращен, когда будет достигнут баланс между анаэробами (бактероидами и фирмикутами) и протеобактериями.

Наряду со своим узким антимикробным спектром действия фидаксомицин также оказывает длительный постантибиотический эффект против *Clostridium difficile*. Помимо очевидной пользы для пациента, предупреждение рецидива позволило бы устранить затраты на лечение дополнительных эпизодов инфекции *Clostridium difficile* и снизить быстроту распространения инфекции от человека к человеку.

Этот вид лечения является эффективным в отношении CDI и ассоциирован с более низкими значениями частоты рецидива по сравнению с ванкомицином. Однако существующие схемы приема не были оптимизированы в плане восстановления микрофлоры, а были выбраны на основе существующей практики применения ванкомицина и метронидазола. Однако и ванкомицин, и метронидазол повреждают микрофлору, и поэтому восстановление не может быть начато, пока не прекращено лечение.

Влияние новой схемы приема на рецидив CDI является важным фактором с точки зрения настоящего изобретения. Кроме того, важным является влияние новой схемы приема на CDI, плохо поддающуюся лечению.

Из опубликованных ранее результатов фазы 3 испытаний следует, что не меньшая эффективность клинического излечения после 10 суток у пациентов с CDI для перорально введенного фидаксомицина по сравнению с перорально введенным ванкомицином и превосходство, показанное для частоты рецидивов во вторичных конечных точках и для показателя устойчивого излечения в пределах 30 суток после прекращения лечения, считаются в высшей степени клинически релевантными.

Тем не менее, несмотря на значительное снижение частоты рецидива с 26% для ванкомицина до 14,1% (mITT анализ означает "модифицированный анализ популяции в зависимости от назначенного лечения") для фидаксомицина в фазе III испытаний, устранение рецидива CDI остается основной нереализованной потребностью медицины, связанной с этим заболеванием, которое приводит к значительной заболеваемости и смертности у пациентов в дополнение к большим расходам в социальной сфере и системе медицинского обслуживания.

Новая схема приема по настоящему изобретению снижает частоту рецидива до уровня менее 10% через 30 суток после окончания лечения, предпочтительно до уровня менее 5% через 30 суток после окончания лечения и еще более предпочтительно до уровня менее 3% через 30 суток после окончания лечения.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к способу лечения инфекций *Clostridium difficile* (CDI) или ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиакумицинового соединения, представляющего собой фидаксомицин (R-тиакумицин В), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, в соответствии со схемой приема, включающей: (1) введение пациенту в качестве начального курса лечения 200 мг тиакумицинового соединения два раза в сутки; (2) контроль эффективности начального курса лечения у пациента путем мониторинга изменений одного или более индикаторов CDI или CDAD, выбранных из консистенции кала, частоты случаев диареи, присутствия токсина А (TcdA) или токсина В (TcdB) *Clostridium difficile*, совместного присутствия токсина А (TcdA) и токсина В (TcdB) *Clostridium difficile*, присутствия гена токсина В *Clostridium difficile* (tcdB) или гена токсина А *Clostridium difficile* (tcdA), совместного присутствия гена токсина В *Clostridium difficile* (tcdB) и гена токсина А *Clostridium difficile* (tcdA) и присутствия поверхностного антигена *Clostridium difficile* (GDH, глутаматдегидрогеназы), биомаркеров воспаления; (3) оценку наличия положительного изменения одного или более индикаторов; и (4) переход на прерывистый курс лечения посредством введения пациенту 200 мг тиакумицинового соединения один раз в двое суток, если один или более индикаторов CDI или CDAD демонстрируют положительное изменение, при этом частота рецидива CDI или CDAD у пациента составляет менее 10% через 30 суток после окончания лечения. В предпочтительном воплощении частота рецидива у пациента составляет менее 5% через 30 суток после окончания лечения и в еще более предпочтительном воплощении частота рецидива составляет менее 3% через 30 суток после окончания лечения.

Данное изобретение относится к применению тиакумицинового соединения, его стереоизомера, его полиморфа или их фармацевтически приемлемого сольвата в лечении пациента, страдающего от CDI или CDAD, посредством перорального введения для снижения частоты рецидива CDI или CDAD у такого пациента до уровня менее 10% через 30 суток после окончания лечения в соответствии со схемой прие-

ма, включающей: (1) введение пациенту в качестве начального курса лечения 200 мг тиакумицинового соединения два раза в сутки; (2) контроль эффективности начального курса лечения у пациента путем мониторинга изменений одного или более индикаторов CDI или CDAD; (3) оценку наличия положительного изменения одного или более индикаторов; и (4) переход на прерывистый курс лечения посредством введения пациенту 200 мг тиакумицинового соединения один раз в двое суток, если один или более индикаторов CDI или CDAD демонстрируют положительное изменение.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к применению тиакумицинового соединения, его стереоизомера, его полиморфа или их фармацевтически приемлемого сольвата в лечении пациента, страдающего от CDI или CDAD, посредством перорального введения для снижения частоты рецидива CDI или CDAD у такого пациента до уровня менее 10% через 30 суток после окончания лечения в соответствии со схемой приема, включающей (1) введение пациенту в качестве начального курса лечения 200 мг фидаксомицина два раза в сутки; (2) контроль эффективности начального курса лечения у пациента путем мониторинга изменений одного или более индикаторов CDI или CDAD; (3) оценку наличия положительного изменения одного или более индикаторов; и (4) переход на прерывистый курс лечения посредством введения пациенту 200 мг фидаксомицина один раз в двое суток, если один или более индикаторов CDI или CDAD демонстрируют положительное изменение.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к применению тиакумицинового соединения, его стереоизомера, его полиморфа или их фармацевтически приемлемого сольвата в лечении пациента, страдающего от CDI или CDAD, посредством перорального введения для снижения частоты рецидива CDI или CDAD у такого пациента до уровня менее 10% через 30 суток после окончания лечения в соответствии со схемой приема, при этом индикатор CDI или CDAD выбран из группы, состоящей из (а) частоты случаев диареи, (б) консистенции кала, (в) токсина В *Clostridium difficile* (токсина TcdB) и/или токсина А *Clostridium difficile* (токсина TcdA), (г) гена токсина В *Clostridium difficile* (tcdB) и (д) поверхностного антигена *Clostridium difficile* (GDH).

Композиции для применения в соответствии со схемой приема по данному изобретению могут представлять собой фармацевтические композиции. Другое воплощение настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей тиакумицин, его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, для применения посредством перорального введения в лечении пациента, страдающего от CDI или CDAD, и поэтому ее вводят перорально в качестве начального курса лечения в количестве 200 мг тиакумицинового соединения два раза в сутки, и оценивают путем мониторинга эффективности начального курса лечения у пациента и изменений одного или более индикаторов CDI или CDAD, причем способ включает прерывистый курс лечения посредством введения пациенту 200 мг тиакумицинового соединения один раз в двое суток, как только для одного или более индикаторов будет продемонстрировано положительное изменение.

Композициями для применения в соответствии со схемой приема по данному изобретению могут быть водная суспензия, сухой порошок для приготовления водной суспензии, сухой гранулят для приготовления водной суспензии или диспергируемая таблетка, капсула, таблетка, возможно покрытая пленочной оболочкой. Предпочтительная композиция для перорального введения представляет собой таблетку, в частности таблетку, покрытую пленочной оболочкой.

Термин "таблетка" также включает в себя быстрораспадаемые таблетки, среди которых находятся диспергируемые таблетки и шипучие таблетки.

Наиболее часто используемыми методами приготовления таблеток являются прямое прессование, сухое гранулирование и влажное гранулирование. Прямое прессование включает прессование смеси, содержащей активный(е) ингредиент(ы) и эксципиент(ы) на таблеточном прессе (L. Lachman и др. в "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 3-е изд., 1986). Подлежащая прессованию смесь должна обладать хорошими свойствами текучести и сжимаемости с тем, чтобы обеспечить изготовление таблеток, имеющих однородное содержание активного(ых) ингредиента(ов). Хороших характеристик текучести не всегда возможно добиться путем добавления к смеси соответствующих эксципиентов, таких как смазывающие вещества, антиадгезивные агенты и усилители текучести. Поэтому перед прессованием смесь часто подвергают гранулированию.

Гранулирование представляет собой процесс, в результате которого из порошковой смеси образуются сфероподобные агрегаты или агрегаты правильной формы, называемые гранулами. Этого можно добиться методами сухого гранулирования и методами влажного гранулирования. Гранулирование также используют для преобразования смеси порошков со слабой когезионной прочностью в агрегаты, дающие при прессовании таблетки с хорошими когезионными свойствами.

В случае быстрораспадаемых таблеток активный(е) ингредиент(ы), возможно в смеси с одним или более эксципиентами, предпочтительно снабжен(ы) покрытием для маскировки вкуса такого (таких) ингредиента(ов) и/или для защиты его (их) же от возможных вредных воздействий света и/или влажности, а в случае бендамустина для защиты слизистой оболочки полости рта от вредных воздействий, оказываемых активным соединением. С этой целью предпочтительно готовят гранулят и обрабатывают так, как затем описано ниже.

Термин "гранулят" относится к агрегатам частиц, иногда называемым гранулами. В общем случае

гранулят получают методами сжатия и/или прессования (сухое гранулирование) или методами влажного гранулирования с использованием жидкости, в которой, возможно, растворено связующее вещество для влажного гранулирования (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е изд., 1990, страница 1641). Методы влажного гранулирования также включают методы экструзии. Соответственно термин "гранулят" также включает в себя шарики, сферулы и экструдаты, среди которых в качестве примеров гранулята предпочтительно используются шарики.

Шарик можно описать как небольшую частицу диаметром приблизительно 1,0-1,6 мм, имеющую определенную плотность, при этом данную частицу изготавливают путем применения к порошковым смесям используемых в фармацевтике методов экструзии и сферонизации.

Активный(ые) ингредиент(ы), возможно, в смеси с одним или более эксципиентами, предпочтительно может(ут) быть снабжен(ы) покрытием для маскировки вкуса такого (таких) ингредиента(ов) и/или для защиты его (их) от возможных вредных воздействий света и/или влажности, и/или для защиты слизистой оболочки полости рта от вредных воздействий, оказываемых активным соединением.

Предпочтительно лекарственные формы, предназначенные для использования согласно схемам приема по изобретению, изготавливают методами полусухого прессования. Подходящие методы описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е изд., 1990, страница 1644. Они включают сухое гранулирование, вальцевание и прямое прессование. Если таблетки готовят этими методами, то особенно предпочтительным является использование прямого прессования.

Лекарственные формы для применения в соответствии со схемой лечения по настоящему изобретению предпочтительно снабжены покрытием. Благодаря нанесению покрытия решаются разные задачи: оно может служить для маскировки вкуса активного(ых) ингредиента(ов), используемого(ых) в композиции, и в то же время для защиты активного ингредиента от возможных вредных воздействий света и/или влажности, как, например, вызывающих окисление, разложение и т.д. Кроме того, покрывающий слой может предохранять слизистую оболочку полости рта субъекта от повреждения, вызываемого действием активного ингредиента.

Покрывающий слой можно наносить на лекарственные формы методами, хорошо известными в данной области техники, такими как нанесение покрытия распылением и микроинкапсулирование. Для таблеток этот слой может быть в форме пленочного покрытия, сахарид-содержащего покрытия или оболочки, нанесенной путем прессования. Предпочтительно используют метод нанесения пленочного покрытия (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е изд. 1990, страница 1666). В случае быстрорастворимых таблеток, когда необходимо нанести покрытие на активный ингредиент, индивидуальные гранулы могут быть соответственно снабжены покрытием перед прессованием в таблетки.

Предпочтительно лекарственная форма также содержит наполнитель или разбавитель. Примерами таких подходящих соединений являются

сахара, которые могут быть выбраны из группы, состоящей из сахарозы, фруктозы, сорбита, ксилита, мальтита, аспартама, эритрита, изомальта, трегалозы, мальтозы, маннозы, сорбозы, ксилозы, декстрана, декстрина, пуллулана, маннита и лактозы;

микрористаллическая целлюлоза или мелкодисперсная целлюлоза;

крахмал, растворимый крахмал или производное крахмала, такое как гидроксиэтилкрахмал;

карбонат кальция, хлорид натрия, фосфат кальция, гидрофосфат кальция, сульфат кальция, фосфат натрия, калиевая соль кармелозы, кальциевая соль кармелозы, натриевая соль кармелозы, синтетический алюмосиликат и т.д.

Наиболее предпочтительны микрористаллическая целлюлоза и сахар, выбранный из группы, состоящей из D-маннита, эритрита, изомальта и трегалозы. Однако предпочтение отдается использованию микрористаллической целлюлозы ввиду стабильности композиции, содержащей фидаксомицин и ксантановую камедь, при различных условиях хранения. Ко всему прочему, для некоторых групп пациентов, которым не следует принимать сахаросодержащие композиции, использование микрористаллической целлюлозы является предпочтительным.

Количество микрористаллической целлюлозы должно быть настолько малым, насколько это возможно, но, по-видимому, не является критическим. То же самое справедливо при использовании сахара.

Гранулят может дополнительно содержать один или более чем один разрыхлитель, поскольку важно, чтобы фидаксомицин быстро и равномерно диспергировался в условиях как *in vitro*, так и *in vivo*. Подходящими разрыхлителями являются кукурузный крахмал, картофельный крахмал, частично прежелатинизированный крахмал, но также можно использовать так называемые суперразрыхлители, примерами которых являются кальциевая соль кроскармелозы, натриевая соль кроскармелозы, кросповидон, натрия крахмал гликолят, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения и амберлит IRP 88. Предпочтительным разрыхлителем является натрия крахмал гликолят, который имеется в продаже под торговым названием Primojel®. Показано, что этот разрыхлитель является эффективным в композициях, которые содержат в качестве наполнителей либо микрористаллическую целлюлозу, либо сахар. Также показано, что он облегчает изготовление гранулированной композиции. Возможно, что может быть использован второй разрыхлитель, такой как частично прежелатинизированный крахмал.

Композиция для использования в соответствии со схемой лечения по изобретению может представ-

лять собой водную суспензию, предпочтительно в смеси с эксципиентами, такими как буферные агенты, консерванты, ароматизаторы, подсластители и повышающие вязкость агенты. Наиболее предпочтительно композиции содержат ароматизаторы и подсластители для маскировки вкуса тиаквумициновых соединений.

Примерами буферных агентов являются соляная кислота, разбавленная соляная кислота, серная кислота, адипиновая кислота и ее соль, лимонная кислота и ее соль, глюконовая кислота и ее соль, янтарная кислота и ее соль, аскорбиновая кислота и ее соль, ледяная уксусная кислота и ее соль, уксусная кислота и ее соль, винная кислота и ее соль, фумаровая кислота и ее соль, малеиновая кислота и ее соль, молочная кислота и ее соль, яблочная кислота и ее соль, фосфорная кислота и ее соль, глицин, гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, гидроксид натрия, гидроксид магния и т.д. и комбинации вышеупомянутых агентов.

Примерами консервантов являются бензойная кислота и ее соль, эдетовая кислота и ее соль, салициловая кислота и ее соль, дибутилгидрокситолуол, сорбиновая кислота и ее соль, дегидроацетат натрия, пара-гидроксибензойная кислота и ее соль, метилпарабен, пропилпарабен и т.д. и комбинации вышеупомянутых консервантов.

Примерами ароматизаторов являются апельсиновая эссенция, апельсиновое масло, карамель, камфора, коричное масло, масло мяты кудрявой, земляничная эссенция, шоколадная эссенция, вишневый ароматизатор, масло горького апельсина, сосновое/ананасовое масло, мятное масло, ванильный ароматизатор, горькая эссенция, фруктовый ароматизатор, эссенция из мяты перечной, смешанный ароматизатор, мятный ароматизатор, ментол, лимонный порошок, лимонное масло, розовое масло и т.д. и комбинации вышеупомянутых ароматизаторов.

Примерами подсластителей являются сукралоза, аспартам, фруктоза, ксилит, глицирризиновая кислота и ее соль, сахарин и его соль, стевия, сахароза, сорбит, глюкоза, гидрогенизированный мальтозно-крахмальный сироп, мальтит, мальтоза и т.д. и комбинации вышеупомянутых подсластителей.

Примерами повышающих вязкость агентов являются целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза; камеди, такие как ксантановая камедь, гуаровая камедь, геллановая камедь; декстран; каррагинан; поливинилпирролидон; специально обработанные микрокристаллические целлюлозы, такие как диспергируемые в воде целлюлозы (микрокристаллическая целлюлоза и натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы); и комбинации вышеупомянутых повышающих вязкость агентов.

Альтернативно гранулят для использования в соответствии со схемой лечения по изобретению в смеси с экстрагранулярными эксципиентами можно использовать для приготовления диспергируемых таблеток.

Тиаквумициновые соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в комбинации с другими активными ингредиентами. Например, можно комбинировать более чем одно тиаквумициновое соединение для лечения CDI или CDAD посредством перорального введения. Для поликлональных и моноклональных антител продемонстрированы положительные эффекты при лечении CDI или CDAD. Поликлональные антитела, например, способствуют лечению пациентов. В недавних клинических испытаниях продемонстрировано, что моноклональные антитела в комбинации с терапией антибиотиками способны снижать частоту рецидива у пациентов с CDI (Simon et al., Polyclonal antibody Therapies for Clostridium difficile Infection, Antibodies, 2014, 3, 272-288). Ввиду этого полезной комбинацией может быть фидаксомицин в сочетании с моноклональными или поликлональными антителами. Особенно полезными моноклональными антителами для комбинирования с фидаксомицином, являются такие, которые могут ослаблять TcdA- и TcdB-опосредуемую экспрессию TNF- α (фактор некроза опухоли альфа) и IL-1 β .

Следующие далее примеры дополнительно иллюстрируют изобретение. Специалисту будет очевидно, что эти примеры приведены исключительно в целях иллюстрации и не должны рассматриваться в качестве ограничения данного изобретения.

Пример 1.

Фазу IIIb/IV рандомизированного, контролируемого, открытого исследования на параллельных группах проводят для сравнения эффективности терапии ванкомицином и терапии с применением прерывистой схемы приема фидаксомицина (в исследовании с пролонгированным введением фидаксомицина (FDX), также называемом EXTEND, с номером исследования 2819-MA-1002) в отношении устойчивого клинического излечения от инфекции Clostridium difficile в группе пожилых людей.

Цель данного исследования состоит в том, чтобы оценить, является ли терапия с применением прерывистой схемы приема фидаксомицина лучше стандартной терапии ванкомицином в отношении устойчивого клинического излечения от CDI через 30 суток после окончания лечения (на 40-е сутки или 55-е сутки), и чтобы сравнить частоту рецидивов CDI на 40-е сутки, 55-е сутки и 90-е сутки.

В табл. 1 показана одна из возможных прерывистых схем приема по настоящему изобретению.

| | | | | | | | | | | | |
|--------------|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| Сутки | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Ванкомицин | до полудня | V | V | V | V | V | V | V | V | V | V |
| | после полудня | V | V | V | V | V | V | V | V | V | V |
| Фидаксомицин | до полудня | F | F | F | F | F | | F | | F | |
| | после полудня | F | F | F | F | F | | | | | |

Продолжение табл. 1.

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| F | | F | | F | | F | | F | | F | | F | | F |
| | | | | | | | | | | | | | | |

F соответствует таблеткам фидаксомицина, 200 мг для перорального приема.

V соответствует капсулам ванкомицина 125 мг для перорального приема.

Обоснование выбора дозы

Считается, что фидаксомицин (FDX) уменьшает частоту рецидивов в основном за счет минимального побочного повреждения микрофлоры кишечника. Одобренная к применению схема приема для FDX (200 мг 1x/12 ч в течение 10 суток) не была оптимизирована в плане восстановления микрофлоры, а была выбрана на основе существующей практики применения для ванкомицина и метронидазола. Ввиду этого данное исследование режима дозирования подлежащего введению фидаксомицина (Difclir™) не согласуется с текущей одобренной к применению SmPC (краткая характеристика лекарственного средства) для Difclir™ и было выбрано с целью максимального изучения отличительных свойств этого продукта в отношении лечения CDI. Субъекты будут получать 200 мг два раза в сутки (2x/сут) в течение 5 суток, начиная с 1-х суток по 5-е сутки. С 6-х суток по 25-е сутки субъекты будут получать 200 мг один раз в сутки через сутки (первую принимаемую через сутки дозу давали на 7-е сутки). Такое пролонгирование приема дозы обеспечит получение более продолжительного периода для восстановления защитной микрофлоры, продлит период времени, в течение которого происходит подавление клеток *Clostridium difficile*, и позволит уничтожить любые покоящиеся споры, которые могут прорасти. Пролонгирование приема дозы также направленно воздействует на ранний период появления рецидивов, зафиксированный в фазе 3 исследований, а именно, в первые 15 суток после окончания лечения, в течение которых произошло большинство случаев рецидива. Используя эту пересмотренную схему приема, перекрывающую данный период, можно снизить частоту рецидива до менее 10%, предпочтительно до менее 5% и еще более предпочтительно до менее 3%. Воздействие на микрофлору кишечника было сведено к минимальному, что поддерживает обоснованность этого исследования.

Режим приема подлежащего введению ванкомицина (Vancosin™) в этом исследовании соответствует SmPC для Vancosin. Субъекты будут получать по 125 мг четыре раза в сутки (4x/сут) в течение 10 суток, начиная с 1-х суток по 10-е сутки.

Пример 2. Результаты исследования на фазе IIIb/IV, описанного в примере 1.

Фазу IIIb/IV рандомизированного, контролируемого, открытого исследования на параллельных группах проводили для сравнения эффективности стандартной терапии ванкомицином (VAN) и терапии с применением схемы приема с пролонгированным введением фидаксомицина (в исследовании с пролонгированным введением фидаксомицина (FDX), также называемом EXTEND, с номером исследования 2819-MA-1002) в отношении устойчивого клинического излечения от инфекции *Clostridium difficile* в группе пожилых людей. Применяли схему приема, которая описана в табл. 1 примера 1.

В табл. 2 показана сводка демографических и исходных характеристик.

| | | | |
|----------|--|------------------------------------|-------------------|
| Параметр | Пролонгированное введение, FDX (N = 181) | Стандартная терапия, VAN (N = 181) | В целом (N = 362) |
|----------|--|------------------------------------|-------------------|

| | | | |
|--|------------------|------------------|------------------|
| Пол | | | |
| Мужчины | 72 (39,8%) | 79(43,6%) | 151 (41,7%) |
| Женщины | 109 (60,2%) | 102 (56,4%) | 211 (58,3%) |
| Возраст (среднее \pm SD (стандартное отклонение)) в годах | | | |
| Среднее значение | 75,2 \pm 8,4 | 74,9 \pm 8,9 | 75,1 \pm 8,6 |
| Мин. | 60 | 60 | 60 |
| Макс. | 94 | 95 | 95 |
| Возрастная группа (годы) | | | |
| < 75 | 83 (45,9%) | 82 (45,3%) | 165 (45,6%) |
| \geq 75 | 98 (54,1%) | 99 (54,7%) | 197 (54,4%) |
| BMI (индекс массы тела) (среднее \pm SD) в кг/м² | 25,29 \pm 4,28 | 24,93 \pm 5,27 | 25,11 \pm 4,80 |
| Исходный уровень тяжести CDI | | | |
| Тяжелая форма | 93 (51,4%) | 100 (55,2%) | 193 (53,3%) |
| Нетяжелая форма | 88 (48,6%) | 81 (44,8%) | 169 (46,7%) |
| Количество случаев предыдущих рецидивов за последние три месяца до рандомизации | | | |
| 0 | 143 (79,0%) | 142 (78,5%) | 285 (78,7%) |
| 1 | 28 (15,5%) | 26 (14,4%) | 54 (14,9%) |
| 2 | 10 (5,5%) | 13 (7,2%) | 23 (6,4%) |
| Количество случаев неоформленного кала (UBM) за последние 24 часа до рандомизации | | | |
| n | 178 | 179 | 357 |
| Среднее \pm SD | 6,7 \pm 4,73 | 6,3 \pm 3,36 | 6,5 \pm 4,10 |
| Медиана (мин., макс.) | 5,0 (2, 50) | 5,0 (3, 20) | 5,0 (2, 50) |
| Применение антибиотиков для состояний, отличающихся от CDI, до исследования | | | |
| Да | 132 (72,9%) | 130 (71,8%) | 262 (72,4%) |
| Нет | 49 (27,1%) | 51 (28,2%) | 100 (27,6%) |
| Применение антидиарейной лекарственной терапии за последние 24 часа до рандомизации | | | |
| Да | 41 (22,7%) | 39 (21,5%) | 80 (22,1%) |
| Нет | 140 (77,3%) | 142 (78,5%) | 282 (77,9%) |
| Индекс коморбидности Чарлсона в баллах | | | |
| Среднее | 7,1 \pm 2,69 | 7,3 \pm 2,53 | 7,2 \pm 2,61 |

Распределение демографических и исходных характеристик одинаково для двух подвергаемых лечению групп. Доля пациентов с 0, 1 и 2 предыдущими случаями рецидива CDI в объединенной группе составляет 78,7%, 14,9% и 6,4% соответственно. Среднее количество случаев неоформленного кала за последние 24 ч до рандомизации составляет приблизительно 6,5 (\pm 4,10 SD).

Таблица 3. Сводка данных, касающихся устойчивого клинического излечения через 30 суток после окончания лечения

| Параметр/Статистика | Пролонгированное введение, фидаксомицин (55-е сутки) (N=143) | Стандартная терапия, ванкомицин (40-е сутки) (N=167) |
|--|--|--|
| Устойчивое клиническое излечение (%) | 124/143 (86,7) | 105/167 (62,9) |
| 95% CI (CI означает доверительный интервал) | (81,1; 92,3) | (55,5; 70,2) |
| Разница в результатах лечения (95% CI) ^[1] | 23,8 (14,6; 33,0) | |
| p-значение ^[2] | <0,001 | |
| OR (OR означает коэффициент несогласия) относительно ванкомицина и 95% CI ^[3] | 3,36 (1,88, 5,99) | |

Устойчивое клиническое излечение определяют как клинический ответ, обнаруженный исследователем при оценке излечения, и на основании отсутствия какого-либо рецидива CDI при оценке излечения до момента проведения оценки.

^[1] Разность между показателями (для схем: "пролонгированное введение, фидаксомицин" относительно "стандартная терапия, ванкомицин") и соответствующий 95%-ный доверительный интервал для этой разности.

^[2] P-значение согласно критерию Кохрана-Мантеля-Хензеля (общая ассоциация), скорректированное с учетом критериев рандомизации (тяжести CDI (тяжелой или нетяжелой формы), наличия или отсутствия рака, возраста (не меньше 75 лет или меньше 75 лет) и количества случаев предыдущих рецидивов (0, 1, 2)).

^[3] Оценка общего коэффициента несогласия (OR) и 95%-ного доверительного интервала.

Таблица 4. Рецидив CDI при 5-м посещении (55-е сутки)

| Параметр/Статистика | Пролонгированное введение, фидаксомицин (N = 143) | Стандартная терапия, ванкомицин (N = 167) |
|--|---|---|
| Рецидив CDI (%) | 5/142 (3,5) | 26/161 (16,1) |
| 95% CI (CI означает доверительный интервал) | (0,5; 6,6) | (10,5; 21,8) |
| Разница в результатах лечения (95% CI) ^[1] | -12,6 (-19,1, -6,2) | |
| p-значение ^[2] | 0,001 | |
| OR (OR означает коэффициент несогласия) относительно ванкомицина и 95% CI ^[3] | 0,21 (0,08, 0,58) | |

Рецидив CDI для субъектов с клиническим ответом при оценке излечения определяют как возвращение диареи после оценки излечения в степени, превышающей частоту, зарегистрированную на 10-е сутки схемы лечения ванкомицином или на 25-е сутки схемы лечения фидаксомицином, подтвержденное результатами положительного тестирования на CDI в отношении токсина A/B и требующее дополнительной терапии CDI.

^[1] Разность между показателями (для схем "пролонгированное введение, фидаксомицин" относительно "стандартная терапия, ванкомицин") и соответствующий 95%-ный доверительный интервал для этой разности.

^[2] P-значение согласно критерию Кохрана-Мантеля-Хензеля (общая ассоциация), скорректированное с учетом критериев рандомизации (тяжести CDI (тяжелая или нетяжелая форма), наличия или отсутствия рака, возраста (не меньше 75 лет или меньше 75 лет) и количества случаев предыдущих рецидивов (0, 1, 2)).

^[3] Оценка общего коэффициента несогласия (OR) и 95%-ного доверительного интервала.

В группе "пролонгированное введение, FDX" 86,7% субъектов получили устойчивое клиническое излечение через 30 суток после EOT по сравнению с 62,9% в группе "стандартная терапия, ванкомицин" (разница 23,8%). На 55-е сутки частота рецидивов CDI составляла 3,5% в случае схемы лечения с пролонгированным введением FDX по сравнению с 16,1% (15/94) в случае схемы лечения с использованием VAN (разница - 12,6%).

Таблица 5. Количество случаев неоформленного кала
а сутки (UBM) у пациентов в %

| Сутки | UBM | Пролонгированное введение, фидаксомин | TD | Стандартная терапия, ванкомицин | TD |
|-------|-----|--|----|------------------------------------|----|
| -1 | <3 | 0 | - | 0 | - |
| | ≥3 | 100% | | 100% | |
| 1 | <3 | 23% | ✓ | 21,1% | ✓ |
| | ≥3 | 77,0% | | 78,9% | |
| 2 | <3 | 33,8% | ✓ | 40,6% | ✓ |
| | ≥3 | 66,2% | | 59,4% | |
| 3 | <3 | 59% | ✓ | 59,6% | ✓ |
| | ≥3 | 41% | | 40,4% | |
| 4 | <3 | 66,9% | ✓ | 72,0% | ✓ |
| | ≥3 | 33,1% | | 28,0% | |
| 5 | <3 | 73,9% | ✓ | 81,4% | ✓ |
| | ≥3 | 26,1% | | 18,6% | |
| 6 | <3 | 73,9% | - | 80,6% | ✓ |
| | ≥3 | 26,1% | | 19,4% | |
| 7 | <3 | 84,8% | ✓ | 85,5% | ✓ |
| | ≥3 | 15,2% | | 14,5% | |
| 8 | <3 | 89,1% | - | 86,8% | ✓ |
| | ≥3 | 10,9% | | 13,2% | |
| 9 | <3 | 91,3% | ✓ | 88,1% | ✓ |
| | ≥3 | 8,7% | | 11,9% | |
| 10 | <3 | 92,6% | - | 89,9% | ✓ |
| | ≥3 | 7,4% | | 10,1% | |
| 11 | <3 | 93,3% | ✓ | 91,5% | - |
| | ≥3 | 6,7% | | 8,5% | |
| 12 | <3 | 94,8% | - | 94,7% | - |
| | ≥3 | 5,2% | | 5,3% | |
| 13 | <3 | 93,3% | ✓ | 84,4% | - |
| | ≥3 | 6,7% | | 15,6% | |
| 14 | <3 | 95,6% | - | | - |
| | ≥3 | 4,4% | | | |
| 15 | <3 | 94,8% | ✓ | | - |
| | ≥3 | 5,2% | | | |
| 16 | <3 | 95,5% | - | | - |
| | ≥3 | 4,5% | | | |
| 17 | <3 | 95,5% | ✓ | | - |
| | ≥3 | 4,5% | | | |
| 18 | <3 | 94,0% | - | | - |
| | ≥3 | 6,0% | | | |
| 19 | <3 | 95,5% | ✓ | | - |
| | ≥3 | 4,5% | | | |
| 20 | <3 | 97,8% | - | | - |
| | ≥3 | 2,2% | | | |
| 21 | <3 | 95,5% | ✓ | | - |
| | ≥3 | 4,5% | | | |
| 22 | <3 | 96,3% | - | | - |
| | ≥3 | 3,7% | | | |
| 23 | <3 | 95,5% | ✓ | | - |
| | ≥3 | 4,5% | | | |
| 24 | <3 | 96,2% | - | | - |
| | ≥3 | 3,8% | | | |
| 25 | <3 | 96,2% | ✓ | | - |
| | ≥3 | 3,8% | | | |
| 26 | <3 | 97,3% | - | | - |
| | ≥3 | 2,7% | | | |
| 27 | <3 | 98,5% | - | | - |
| | ≥3 | 1,5% | | | |

*TD означает сутки лечения.

Пример 3. Обнаружение токсинов Clostridium difficile в образцах кала человека.

Обнаружение токсинов А и В Clostridium difficile (C. diff) в образцах кала человека проводили с использованием ELISA. Подлежащие анализу образцы отбирали в ходе клинического исследования 2819-MA-1002 (EXTEND). Цель EXTEND заключалась в изучении того, является ли терапия с пролонгиро-

ваным введением фидаксомицина лучше стандартной терапии ванкомицином в отношении устойчивого клинического излечения от инфекции *Clostridium difficile* (CDI) через 30 суток после окончания лечения (на 40-е сутки или 55-е сутки) у субъектов в возрасте не меньше 60 лет.

Образцы отправляли в LGC (в аналитическую лабораторию в Фордхэме, Кэмбриджшир, Великобритания) упакованными в сухой лед и после получения хранили в морозильной камере (номинально при -80°C). Образец кала от каждого пациента собирали в 0-е сутки (скрининг), а также в случае рецидива заболевания или внепланового посещения. Для субъектов, принимающих участие в дополнительном исследовании микробиома, образцы кала собирали в 0-е сутки (скрининг), на 5-е сутки, 12-е сутки, 27-е сутки, 40-е сутки, 55-е сутки и в случае рецидива заболевания или внепланового посещения. Всего за время исследования было собрано 596 образцов кала.

Материалы.

Обнаружение токсинов А и В *C. difficile* в образцах кала человека выполняли с использованием наборов для ELISA *C. difficile* Tox A/B II TECHLAB (номер изделия T5015).

Все процедуры сбора, обработки (статистической) и хранения данных выполняли с использованием пакета программ для предварительной обработки базы данных, управляющего программного обеспечения для считывающего устройства PHERAstar FS и программного обеспечения для аналитической обработки данных MARS 2.10 (BMG Labtech, версия 3.10), Watson™, версия 7.2, и Microsoft® Excel (версия 2010).

Выходными данными анализа является оптическая плотность (OD), измеренная спектрофотометрически на двух длинах волн, при 450 и при 620 нм в качестве длины волны сравнения, и выраженная в единицах оптической плотности (AU). Все образцы измеряли в двух повторах. О присутствии (+) или об отсутствии (-) токсина сообщали вместе с данными о среднем значении OD.

Соответствие требованиям для каждой партии тестируемых образцов зависело от контрольных проб (QC samples), удовлетворяющих критериям приемлемости, приведенным ниже в табл. 5, в том отношении, что результаты для всех положительных QC находятся выше порогового значения, превышающего 0,080 единицы OD, а для отрицательных QC находятся не выше 0,080 единицы OD. Все партии содержали 2 отдельных набора контрольных проб QC, которые измеряли в двух повторах. Меру точности рассчитывали на основании значений OD для повторов из каждого набора с использованием коэффициента вариации (CV), который должен составлять меньше 20%.

Таблица 5. Набор критериев приемлемости и ограничения при выполнении анализа

| Критерии | характеристики/ограничения |
|---------------------------------|----------------------------|
| Положительный контроль | $\geq 0,500$ |
| Отрицательный контроль | $\leq 0,080$ |
| Пороговое значение для контроля | 0,080 |
| Уровень обнаружения токсина А | $\geq 0,8$ нг/мл |
| Уровень обнаружения токсина В | $\geq 2,5$ нг/мл |

Таблица 6. Краткое представление оценки присутствия обусловленного CDI токсина в образцах фекальных экскрементов

| Посещение | Статистич. данные/ категория | Пролонгированное введение, фидаксомицин (n = 181) | Стандартная терапия, ванкомицин (n = 181) | В целом (n = 362) |
|--|------------------------------|---|---|-------------------|
| Скрининг | n | 135 | 154 | 289 |
| | Положит. | 94 (69,6%) | 106 (68,8%) | 200 (69,2%) |
| | Отрицат. | 41 (30,4%) | 48 (31,2%) | 89 (30,8%) |
| Посещение на 5-е сутки дополнительного исследования | n | 20 | 20 | 40 |
| | Положит. | 5 (25%) | 5 (25,0%) | 10 (25,0%) |
| | Отрицат. | 15 (75%) | 15 (75%) | 30 (75,0%) |
| Посещение на 12-е сутки дополнительного исследования | n | 20 | 20 | 40 |
| | Положит. | 1 (5,0%) | 0 | 1 (2,5%) |
| | Отрицат. | 19 (95,0%) | 20 (100,0%) | 39 (97,5%) |
| Посещение на 27-е сутки дополнительного исследования | n | 20 | 17 | 37 |
| | Положит. | 1 (5,0%) | 3 (17,6%) | 4 (10,8%) |
| | Отрицат. | 19 (95,0%) | 14 (82,4%) | 33 (89,2%) |

Пример 4. Молекулярная характеристика положительных в отношении *Clostridium difficile* образцов кала человека.

LGC была назначена в качестве официально признанной центральной испытательной лаборатории для определения молекулярных характеристик положительных в отношении *Clostridium difficile* образцов кала для обеспечения выполнения клинического исследования 2819-MA-1002 (EXTEND). Цель 2819-MA-1002 заключалась в оценке того, является ли терапия с пролонгированным введением фидаксомици-

на лучше стандартной терапии ванкомицином в отношении устойчивого клинического излечения от инфекции CDI через 30 суток после окончания лечения (на 40-е сутки или 55-е сутки) у субъектов в возрасте не меньше 60 лет.

Образец кала от каждого пациента собирали во время скрининга (0-е сутки), а также в случае рецидива заболевания или внепланового посещения. Для субъектов, принимающих участие в дополнительном исследовании микробиома, образцы кала собирали в 0-е сутки (скрининг), на 5-е сутки, 12-е сутки, 27-е сутки, 40-е сутки, 55-е сутки и в случае рецидива заболевания или внепланового посещения. Образцы анализировали на приборе BioFire FilmArray в отношении присутствия токсигенного штамма *C. difficile*, выбирая в качестве мишеней как ген токсина А, так и ген токсина В, и ряда других патогенов, которые могут вызывать диарею, с использованием панелей FilmArray для тестирования желудочно-кишечного (ЖК) тракта (RFIT-ASY-0104) и RFIT-ASY-0116, полученных от BioMerieux (Basingstoke, UK).

Образцы тестировали в отношении присутствия 22 мишеней. Эти мишени представляют собой часто встречающиеся желудочно-кишечные патогены и включают вирусы, бактерии и паразиты. Размороженные образцы гомогенизировали в воде категории "для исследований в области молекулярной биологии" и анализировали по одиночке на приборе BioFire FilmArray.

В качестве мишеней для тестирования использовали следующие: кампилобактер (*C.jejuni/C.coli/C.upsaliensis*), токсин А/В *Clostridium difficile* (*C. difficile*), *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella*, *Vibrio* (*V.parahaemolyticus/V. vulnificus/V. cholera*), *Yersinia enterocolitica*, энтероагрегативную *Escherichia coli* (EAEC), энтеропатогенную *Escherichia coli* (EPEC), лабильный токсин/стабильный токсин (It/st) энтеротоксигенной *Escherichia coli* (ETEC), стабильный токсин 1/стабильный токсин 2 (stx1/stx2) продуцирующей шигаподобный токсин *Escherichia coli* (STEC), *Escherichia coli* O157, *Shigella*/энтероинвазивную *Escherichia coli* (EIEC), *Cryptosporidium*, *Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba histolytica*, лямблию кишечную (также известную как *G.intestinalis* и *G.duodenalis*), аденовирус F 40/41, астровирус, норовирус GI/GII, ротавирус А, саповирус (геногруппы I, II, IV), а образцы кала человека из исследования 2819-MA-1002 получали из центральной лаборатории BARC (Industriepark Zwijnaarde, 3B B-9052, Gent, Belgium). Образцы отправляли в ЛГС упакованными в сухой лед и после получения хранили в морозильной камере (номинально при -80°C).

Пример 5. Сравнение различных схем лечения фидаксомицином со стандартной терапией ванкомицином.

Таблица 7. Сравнение различных схем лечения фидаксомицином со стандартной терапией ванкомицином

| | Пролонгирован. введение, фидаксомицин ¹ | | Стандартная терапия, фидаксомицин ² | | Стандартная терапия, фидаксомицин ³ | |
|--|--|------------------|--|------------------|--|------------------|
| | FDX (n = 146) | VAN (n = 167) | FDX (n = 287) | VAN (n = 309) | FDX (n = 252) | VAN |
| Устойчивое клиническое излечение через 30 суток после окончания лечения | 124/143 86,7% | 105/167 62,9% | 214/287 74,6% | 198/309 64,1% | 193/252 76,6% | 163/257 63,4% |
| Рецидив через 30 суток после окончания лечения | 5/142 3,5% | 26/161 16,1% | 39/253 15,4% | 67/265 25,3% | 28/221 12,7% | 60/223 26,9% |

¹ Схема приема по данному изобретению и как указано в табл. 1 из примера 1.

² Louie T.J., et al. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364: 422-31; схема приема: 200 мг фидаксомицина два раза в сутки или ванкомицина по 125 мг четыре раза в сутки перорально в течение 10 суток.

³ Cornely OA, et al., *Lancet Infect. Dis.*, 2012, 12: 281-9; схема приема: 200 мг фидаксомицина два раза в сутки или ванкомицина по 125 мг четыре раза в сутки перорально в течение 10 суток.

Пример 6.

Пациента с положительным результатом тестирования в отношении токсинов А и В *Clostridium difficile* (с использованием подходящего анализа, известного в данной области техники) и имеющего более 5 случаев УВМ в сутки, лечат, применяя 200 мг фидаксомицина два раза в сутки в качестве начального курса лечения. Мониторинг числа случаев УВМ выполняют один раз в сутки для установления, будет ли число случаев УВМ положительно изменяться до значения не более 3 случаев УВМ в сутки. На 2-е сутки начального курса лечения УВМ снижается до 2 случаев УВМ в сутки, а на 3-й сутки до 1 случая УВМ в сутки. Поскольку УВМ составляет меньше 4 случаев УВМ в сутки и даже меньше 3 случаев УВМ в сутки в течение 2 следующих друг за другом суток, то схему приема изменяют на прерывистый курс лечения посредством введения пациенту 200 мг фидаксомицина один раз в двое суток, начиная с 5-х суток и до тех пор, пока тест на токсины А и В *Clostridium difficile* не даст отрицательный результат. Присутст-

вие токсинов А и В *Clostridium difficile* тестируется как отрицательное на 12-е сутки после начала лечения (с использованием подходящего анализа, известного в данной области техники).

Пример 7.

Пациента с положительным результатом тестирования в отношении токсинов А и В *Clostridium difficile* (с использованием подходящего анализа, известного в данной области техники) и имеющего более 5 случаев УВМ в сутки, лечат, применяя 200 мг фидаксомицина два раза в сутки в качестве начального курса лечения. Мониторинг числа случаев УВМ выполняют один раз в сутки для установления, будет ли число случаев УВМ положительно изменяться до значения не более 3 случаев УВМ в сутки. На 9-е и 10-е сутки начального курса лечения УВМ снижается до 3 случаев УВМ в сутки. Поскольку УВМ составляет меньше 4 случаев УВМ в сутки в течение 2 следующих друг за другом суток, то схему приема изменяют на прерывистый курс лечения посредством введения пациенту 200 мг фидаксомицина один раз в двое суток, начиная с 12-х суток и до тех пор, пока тест на токсины А и В *Clostridium difficile* не даст отрицательный результат. Присутствие токсинов А и В *Clostridium difficile* тестируется как отрицательное на 27-е сутки после начала лечения (с использованием подходящего анализа, известного в данной области техники).

Пример 8. Данные по отдельным пациентам для схемы лечения с пролонгированным введением фидаксомицина.

Таблица 8. Данные по отдельным пациентам

| Параметр | Пациент 1 ID: 3000510001 | Пациент 1 ID: 3000710001 | Пациент 1 ID: 3400310001 | Пациент 1 ID: 3580210001 |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Пол | Женский | Женский | Женский | Мужской |
| Возраст в годах | 77 | 86 | 78 | 94 |
| ВМІ в кг/м ² | 19,1 | 25,7 | 26,0 | 23,1 |
| Исходный уровень тяжести CDI | тяжелая форма | нетяжелая форма | тяжелая форма | тяжелая форма |
| Количество случаев предыдущих рецидивов за последние три месяца до рандомизации | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Применение антибиотиков для состояний, отличающихся от CDI, до исследования | да | нет | да | нет |
| Рак | да | да | да | да |
| Индекс коморбидности Чарлсона в баллах | 6 | 7 | 6 | 7 |
| Количество случаев неоформленного кала в сутки | | | | |
| -1 | 5 | 5 | 10 | 6 |
| 1 | 4 | 7 | 8 | 9 |
| 2 | 2 | 7 | 0 | 9 |
| 3 | 1 | 2 | 0 | 5 |
| 4 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| 5 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| 6 | 2 | 2 | 0 | 3 |
| 7 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| 8 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 9 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 10 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Токсин А и В <i>Clostridium difficile</i> | Присутствует | Присутствует | Присутствует | Присутствует |
| Полуколичественное определение* | 1,927 | 1,008 | 2,6577 | 2,9786 |

* отношение результатов 2-х измерений интенсивности света (I/I_0), единицы измерения не приведены.

Промышленная применимость

Схемы лечения композициями на основе фидаксомицина по настоящему изобретению демонстрируют множество преимуществ.

Пролонгирование продолжительности периода лечения от 10 до 20 или 25 суток дает дополнительное время для восстановления микрофлоры кишечника у пациентов, что обеспечивает устойчивую колонизацию против последующего возврата вызываемого CDI заболевания/рецидива CDI без использования дополнительных лекарственных средств.

Вследствие этого, очевидное преимущество схем приема по настоящему изобретению по сравнению со схемой приема два раза в сутки в течение 20 суток заключается в том, что их применение обеспе-

чивает эквивалентную эффективность с точки зрения уменьшения количества клеток *C. difficile*, спор и токсинов, позволяя в то же время восстанавливать кишечную микрофлору, что, как ожидается, приведет к дальнейшему снижению частоты рецидива по сравнению с аналогичным параметром для существующей схемы приема доз (200 мг 2х/сут в течение 10 суток), этот эффект будет получен с использованием стандартной рассчитанной на прием в течение 10 суток упаковки таблеток фидаксомицина (DIFICLIR™) вместо необходимых для применения 2-х упаковок.

Если планируемое клиническое исследование, основанное на результатах теста *in vitro*, будет успешным, то будет очевидно, что, когда это возможно, рекомендованная схема приема будет изменена со схемы приема два раза в сутки 200 мг в течение 10 суток на схему приема по настоящему изобретению. Ожидаемая польза для пациентов, врачей и общества будет заключаться в уменьшении частоты рецидива до значения ниже 5%, что существенно изменит касающийся экономической эффективности аргумент в пользу фидаксомицина.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения инфекций *Clostridium difficile* (CDI) или ассоциированного с *Clostridium difficile* заболевания (CDAD) у пациента посредством перорального введения тиакумицинового соединения, представляющего собой фидаксомицин (R-тиакумицин В), его стереоизомер, его полиморф или их фармацевтически приемлемый сольват, в соответствии со схемой приема, включающей: (1) введение пациенту в качестве начального курса лечения 200 мг указанного тиакумицинового соединения два раза в сутки; (2) контроль эффективности начального курса лечения у пациента путем мониторинга изменений одного или более индикаторов CDI или CDAD, выбранных из консистенции кала, частоты случаев диареи, присутствия токсина А (TcdA) или токсина В (TcdB) *Clostridium difficile*, совместного присутствия токсина А (TcdA) и токсина В (TcdB) *Clostridium difficile*, присутствия гена токсина В *Clostridium difficile* (tcdB) или гена токсина А *Clostridium difficile* (tcdA), совместного присутствия гена токсина В *Clostridium difficile* (tcdB) и гена токсина А *Clostridium difficile* (tcdA) и присутствия поверхностного антигена *Clostridium difficile* (GDH, глутаматдегидрогеназы), биомаркеров воспаления; (3) оценку наличия положительного изменения одного или более указанных индикаторов; и (4) переход на прерывистый курс лечения посредством введения пациенту 200 мг указанного тиакумицинового соединения один раз в двое суток, если один или более индикаторов CDI или CDAD демонстрируют положительное изменение.

2. Способ по п.1, где биомаркеры воспаления представляют собой лактоферрин в кале, кальпротектин, С-реактивный белок, мРНК IL-8 в кале и мРНК CXCL-5 в кале.

3. Способ по п.1 или 2, где один или более индикаторов CDI или CDAD выбраны из группы, состоящей из: (а) частоты случаев диареи, (б) консистенции кала, (в) токсина В *Clostridium difficile* (TcdB) и/или токсина А *Clostridium difficile* (токсина TcdA), (г) гена токсина В *Clostridium difficile* (tcdB) и (д) поверхностного антигена *Clostridium difficile* (GDH, глутаматдегидрогеназа).

4. Способ по п.3, где индикатором CDI или CDAD является частота случаев диареи.

5. Способ по п.4, где частота случаев диареи снижается до менее 4 случаев неоформленного кала (UBM) в сутки в течение 2 следующих друг за другом суток.

6. Способ по п.5, где частота случаев диареи снижается до менее 3 случаев неоформленного кала (UBM) в сутки в течение 2 следующих друг за другом суток.

7. Способ по п.3, где индикатором CDI или CDAD является консистенция кала.

8. Способ по п.7, где консистенция кала демонстрирует признаки улучшения от типа 7 или типа 6 до типа 4 в соответствии с Бристольской шкалой формы кала.

9. Способ по п.3, где индикатором CDI или CDAD является токсин В *Clostridium difficile* (TcdB) и/или токсин А *Clostridium difficile* (TcdA).

10. Способ по п.9, где токсин В *Clostridium difficile* (TcdB) и/или токсин А *Clostridium difficile* (TcdA) отсутствуют.

11. Способ по п.3, где индикатором CDI или CDAD является ген токсина В *Clostridium difficile* (tcdB).

12. Способ по п.11, где ген токсина В *Clostridium difficile* (tcdB) отсутствует.

13. Способ по п.3, где индикатором CDI или CDAD является поверхностный антиген *Clostridium difficile* (GDH).

14. Способ по п.13, где поверхностный антиген *Clostridium difficile* (GDH) отсутствует.

15. Способ по любому из пп.1-14, где начальный курс лечения длится 5 суток.

16. Способ по любому из пп.1-14, где начальный курс лечения длится от 3 до 10 суток.

17. Способ по любому из пп.1-16, где прерывистый курс лечения длится 20 суток.

18. Способ по любому из пп.1-17, где схема приема дополнительно включает (5) мониторинг одного или более индикаторов микрофлоры кишечника и (6) прекращение прерывистого курса лечения, если один или более индикаторов микрофлоры кишечника изменился благоприятным образом так, что численность микроорганизмов, которые обеспечивают устойчивую колонизацию против CDI, возросла, а численность микроорганизмов, которые противодействуют устойчивой колонизации против CDI, снизилась.

19. Способ по п.18, где индикатором микрофлоры кишечника является количество энтеробактерий.

20. Способ по п.19, где общее количество энтеробактерий микрофлоры кишечника снижено на 90% по сравнению с уровнем перед начальным курсом лечения.

21. Способ по любому из пп.1-20, где частота рецидива CDI или CDAD у пациента составляет менее 10% через 30 суток после окончания лечения.

22. Способ по любому из пп.1-21, где частота рецидива CDI или CDAD у пациента составляет менее 5% через 30 суток после окончания лечения.

