

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 725**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/407** (2006.01)

**A61K 31/43** (2006.01)

**A61K 31/431** (2006.01)

**A61K 31/546** (2006.01)

**A61K 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.08.2011 PCT/IB2011/053398**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12164358**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2011 E 11761404 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 2714034**

54 Título: **Composiciones que comprenden cefepima y tazobactam**

30 Prioridad:

**28.05.2011 IN 1587MU2011**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**22.11.2018**

73 Titular/es:

**WOCKHARDT LIMITED (100.0%)  
D-4, MIDC Industrial Area Chikalthana  
Aurangabad 431210, IN**

72 Inventor/es:

**BHAGWAT, SACHIN SUBHASH;  
JAFRI, MOHAMMAD ALAM y  
PATEL, MAHESH VITHALBHAI**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques  
o Bemerkungen) en el folleto original publicado  
por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 690 725 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden cefepima y tazobactam

## 5 Campo de la invención

[0001] La invención está relacionada con composiciones antibacterianas.

Antecedentes de la invención

10

[0002] El informe de la Organización Mundial de la Salud (Núm. 194, revisado en enero de 2002) señala que las infecciones bacterianas que más contribuyen a enfermedades humanas son también aquellas en las que la resistencia microbiana emergente es más evidente: enfermedades diarreicas, infecciones del tracto respiratorio, meningitis, infecciones de transmisión sexual e infecciones adquiridas en el hospital.

15

Algunos ejemplos importantes de bacterias resistentes a agentes antibacterianos típicos incluyen: *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, vancomicina resistente a enterococci y *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina.

20

No obstante la  $\beta$ -lactama, las fluoroquinolonas y la resistencia del aminoglucósido en Gram negativas está planteando actualmente el mayor de los desafíos a los médicos. Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos han mantenido de forma convencional la base de la terapia para la gestión de amplio rango de infecciones Gram-negativas, incluyendo aquellas causadas por *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa* etc.

25

[0003] El problema de la emergente resistencia al fármaco en bacterias se aborda frecuentemente cambiando a agentes antibacterianos de la siguiente línea, que puede ser más costoso y a veces más tóxico.

30

No obstante, puede que incluso esto no sea una solución permanente y las bacterias frecuentemente desarrollan resistencia a los agentes antibacterianos más recientes a su debido tiempo.

Las bacterias son particularmente eficaces en el desarrollo de la resistencia, debido a su capacidad de multiplicarse muy rápidamente y transmitir los genes de resistencia al reproducirse.

35

[0004] Diferentes combinaciones antibacterianas han sido estudiadas en la técnica anterior incluyendo aquellas de Mayer et al. (Investigation of the aminoglycosides, fluoroquinolones and third-generation cephalosporin combinations against clinical isolates of *Pseudomonas* spp. *J. Antimicrob. Chemoter.*, 43,651-657,1999); Gradelski et al. (Synergistic activities of gatifloxacin in combination with other antibacterial agents against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and related species. *Antimicrob. Agentes Chemoter.*, 45,3220-3222,2001); Fish et al. (Synergistic activity of cephalosporins plus fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa* with resistance to one or both drugs. *J. Antimicrob. Chemoter.*, 50,1045-1049,2002) y Davis et al. (In vitro activity of gatifloxacin alone and in combination with cefepima, meropenem, piperacillin and gentamicin against multidrug-resistant organisms, *J. Antimicrob. Chemoter.*, 51,1203-1211,2003). Fish et al. descubrieron una combinación de cefepima o ceftazidima con ciprofloxacino, levofloxacino, gatifloxacino o moxifloxacino sinérgico contra 10 cepas clínicas de *Pseudomonas aeruginosa* incluyendo a las resistentes tanto a las cefalosporinas como a las fluoroquinolonas. En otro estudio, N. Sivagurunathan et al. (Synergy of gatifloxacin with cefoperazone and cefoperazone-sulbactam against resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Medical Microb.*, 57,1514-1517,2008) obtuvo sinergia in vitro con gatifloxacino y cefoperazona y una combinación de gatifloxacino, cefoperazona y sulbactam contra las cepas resistentes de *Pseudomonas aeruginosa*.

45

En algunos casos, estas combinaciones antibióticas también han sido empleadas con éxito como un tratamiento eficaz para infecciones nosocomiales de *Pseudomonas aeruginosa* (Al-Hasan et.al,  $\beta$ -Lactam and Fluoroquinolonecombination *Antimicrob. Agents Chemother.*, 53(4), 1386-1394, 2009).

50

[0005] Las bacterias utilizan distintos mecanismos para adquirir resistencia a los agentes antibacterianos incluyendo, por ejemplo, la inactivación o modificación farmacológica (e.g. desactivación enzimática de la penicilina G en algunas bacterias resistentes a la penicilina a través de la producción de  $\beta$ -lactamasas), alteración del sitio de actuación (e.g. alteración del PBP, el sitio específico de unión de las penicilinas en SARM y otras bacterias resistentes a la penicilina), alteración de la vía metabólica (e.g. algunas bacterias resistentes a la sulfonamida no requieren ácido para-aminobenzoico (PABA), un precursor importante para la síntesis del ácido fólico y los ácidos nucleicos en bacterias inhibidas por sulfonamidas) o acumulación reducida de agentes antibacterianos a través de bombas de eflujo (e.g. disminuyendo la permeabilidad y/o aumentando el eflujo activo de los agentes antibacterianos a través de la superficie celular).

60

[0006] Hay cuatro mecanismos primarios por los que bacterias pueden combatir los antibióticos  $\beta$ -lactámicos: (i) producción de  $\beta$ -lactamasas; (ii) mutaciones en los PBP diana; (iii) expresión disminuida de proteínas/porinas de membrana externa; y (iv) bombas de eflujo.

La producción de  $\beta$ -lactamasas es el mecanismo principal de resistencia a esta clase de antibiótico.

Los organismos Gram-negativos reaccionaron ante la introducción de  $\beta$ -lactamas de espectro extendido durante los años 80 con la producción de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Las BLEE son  $\beta$ -lactamasas mediadas por plásmidos, conocidas como espectro extendido, porque son capaces de hidrolizar un espectro más amplio de antibióticos  $\beta$ -lactámicos incluyendo cefalosporinas de tercera y cuarta generación.

5 [0007] La resistencia a las  $\beta$ -lactamas, los inhibidores de  $\beta$ -lactamas- $\beta$ -lactamasas, las cefalosporinas y los monobactámicos se ha extendido ampliamente.

Tal resistencia dificulta la capacidad para tratar la infección grave de tracto urinario, las infecciones de tracto respiratorio y las infecciones del torrente sanguíneo.

10 Internacionalmente, la prevalencia de ESBL en *Klebsiella* y en *E. coli* está en el rango del 30-50% dependiendo de la ubicación geográfica.

Para las BLEE, la terapia del carbapenem es la más ampliamente utilizada en los ámbitos clínicos a día de hoy.

Actualmente, todas las cepas identificadas como BLEE resistente a inhibidor se tratan solo con carbapenems.

Este uso extenso y amplio de carbapenems ha desencadenado la selección de cepas resistentes a carbapenem.

15 [0008] Por lo tanto, hay una necesidad de desarrollo de composiciones capaces de actuar contra las BLEE, que actualmente son resistentes al inhibidor  $\beta$ -lactámico- $\beta$ -lactamasa disponible (y solo pueden ser tratados con carbapenems).

20 [0009] CN1565455A muestra composiciones para tratar infecciones bacterianas de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (ESBL), dichas composiciones comprenden cefepima y tazobactam.

El ejemplo 1 muestra una composición que comprende 1 g de cefepima y 1 g de tazobactam.

[0010] CN1565456A muestra composiciones para tratar infecciones bacterianas, dichas composiciones comprenden cefepima y tazobactam.

25 El ejemplo 17 muestra una composición que comprende 1 g de cefepima y 0.5 g de tazobactam. La

US 2010/029604 en el ejemplo 4, tabla 4 muestra el efecto sinérgico del tazobactam con una concentración constante (4  $\mu\text{g}$  / mL) con entre otros cefepima contra  $\beta$ -lactamasa de clase A y C que produce bacterias.

En el ejemplo 5, tabla 5 el documento muestra el efecto sinérgico del tazobactam con cefepima contra  $\beta$ -lactamasa de clase A, C y D que produce bacterias.

30 Sorprendentemente, se ha descubierto que una composición farmacéutica que comprende cantidades específicas de cefepima y tazobactam o sales farmacéuticamente aceptables de la misma manifiesta una eficacia antibacteriana inesperadamente mejorada, incluso contra las BLEE altamente resistentes que producen patógenos Gram-negativos.

35 Resumen de la invención

[0011] Por consiguiente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) cefepima o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y (b) tazobactam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicha composición está caracterizada por el hecho de que ésta comprende 2 g de cefepima y 2 g de tazobactam.

40 [0012] En otro aspecto general, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) cefepima o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y (b) tazobactam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicha composición está caracterizada por el hecho de que ésta comprende 2 g de cefepima y 2 g de tazobactam, para usar en el tratamiento o control de una infección bacteriana en un sujeto.

45 [0013] Los detalles de una o más realizaciones de las invenciones se establecen en la descripción a continuación.

Otras características, objetos y ventajas de las invenciones serán aparentes en la siguiente descripción que incluye las reivindicaciones.

50 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0014] Ahora se hará referencia a las formas de realización ejemplares y el idioma específico será utilizado aquí para describir lo mismo. Cabe señalar que, tal y como se usa en esta especificación y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contenido dicte claramente lo contrario.

60 [0015] Los inventores han descubierto sorprendentemente que una composición farmacéutica que comprende (a) cefepima o una sal derivada farmacéuticamente aceptable de la misma; y (b) tazobactam o una sal derivada farmacéuticamente aceptable del mismo, dicha composición está caracterizada por el hecho de que ésta comprende 2 g de cefepima y 2 g de tazobactam, muestra eficacia antibacteriana inesperadamente mejorada, incluso contra los BLEE altamente resistentes que producen patógenos Gram-negativos.

65 [0016] El término "infección" como se utiliza en este caso incluye la presencia de bacterias, dentro o en un sujeto, que, si su crecimiento fuera inhibido, supondría un beneficio para el sujeto. Como tal, el término "infección" además de en referencia a la presencia de bacterias también se refiere a la flora normal, que no es deseable. El

término "infección" incluye infección provocada por bacterias.

[0017] El término "tratado", "tratar" o "tratamiento" como se utiliza en este caso se refiere a la administración de una composición farmacéutica para fines profilácticos y/o terapéuticos.

5 El término "tratamiento profiláctico" hace referencia a tratar a un sujeto que aún no está infectado, pero que es susceptible de ello, o está en riesgo de infección.

El término "tratamiento terapéutico" hace referencia a la administración de tratamiento a un sujeto que ya sufre de infección.

10 [0018] El término "administración" incluye la "administración" a un sujeto, incluyendo por ejemplo, por cualquier método apropiado, lo cual sirve para administrar la composición o sus ingredientes activos al sitio de la infección. El método de administración puede variar dependiendo de varios factores tales como, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica, el sitio de la infección potencial o real, el microorganismo implicado, la gravedad de la infección, la edad y la condición física del sujeto.

15 Algunos ejemplos de vías para administrar una composición o un compuesto a un sujeto según esta invención incluyen la vía oral, intravenosa, tópica, intrarrespiratoria, intraperitoneal, intramuscular, parenteral, sublingual, transdérmica, intranasal, aerosol, intraocular, intratraqueal, intrarrectal, vaginal, pistola de genes, parche dérmico, gotas oculares, gotas óticas o enjuague bucal.

20 En caso de una composición farmacéutica que comprenda más de un ingrediente activo, una de las vías de administración para tal composición es mediante la mezcla de los ingredientes activos (e.g. en forma de dosificación unitaria adecuada tal como una pastilla, cápsula, solución o polvo) y después administrar la forma de dosificación.

25 Alternativamente, los ingredientes activos también se pueden administrar separadamente (simultáneamente o uno después del otro) mientras que estos ingredientes alcancen niveles terapéuticos beneficiosos de manera que el conjunto de la composición proporcione un efecto sinérgico.

[0019] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" como se utiliza en este caso se refiere a una cantidad que tiene un efecto terapéutico o que es la cantidad requerida para producir un efecto terapéutico en un sujeto.

30 Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antibacteriano o de una composición farmacéutica es la cantidad del agente antibacteriano o la composición farmacéutica requerida para producir el efecto terapéutico deseado como se puede juzgar por los resultados de pruebas clínicas, estudios de infección de animales modelo y/o estudios in vitro (e.g. medios en agar o en caldo).

35 La cantidad terapéutica depende de diferentes factores, incluyendo pero no limitados, al microorganismo implicado, las características del sujeto (por ejemplo altura, peso, sexo, edad e historia clínica), la gravedad de infección y el tipo de agente antibacteriano usado.

Para tratamientos profilácticos, una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz es aquella cantidad que sería eficaz para prevenir una infección microbiana.

40 [0020] El término "crecimiento" como se utiliza en este caso se refiere al crecimiento de microorganismos e incluye la reproducción o la expansión de la población del microorganismo.

El término también incluye el mantenimiento de los procesos metabólicos en curso de un microorganismo, incluyendo los procesos que mantienen vivo al microorganismo.

45 [0021] El término "sinérgico" o "sinergia" como se utiliza en este caso se refiere a la interacción de dos o más agentes de modo que su efecto combinado sea mayor que el de sus efectos individuales.

[0022] El término "agente antibacteriano" como se utiliza en este caso se refiere a un compuesto capaz de la inhibición, reducción o prevención del crecimiento de bacterias capaces de inhibir o reducir la capacidad de una bacteria de producir una infección en un huésped; o capaz de inhibir o reducir la capacidad de las bacterias de multiplicarse o mantener su capacidad infecciosa en el entorno.

50 El término "agente antibacteriano" también se refiere a compuestos capaces de disminuir la patogenicidad o la virulencia de las bacterias.

Los agentes antibacterianos según esta invención incluyen agentes antibióticos.

55 [0023] Un "portador" o "excipiente" es un compuesto o material utilizado para facilitar la administración de un compuesto, por ejemplo, para aumentar la solubilidad del compuesto.

Los portadores sólidos incluyen almidón, lactosa, fosfato dicálcico, sacarosa y caolín.

60 Los portadores líquidos incluyen agua esterilizada, solución salina, soluciones reguladoras, surfactantes no iónicos y aceites comestibles tales como aceites de cacahuete y de sésamo.

Además, varios adyuvantes comúnmente usados en la técnica pueden ser incluidos. Estos y otros compuestos de este tipo están descritos en la bibliografía, p.ej., en el Merck Index, Merck & Company, Rahway, N.J. Considerations for the inclusión of various components in pharmaceutical compositions are described, e.g., in Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press.

[0024] Una persona con habilidades en la técnica apreciaría que varios compuestos activos descritos aquí pueden existir y son utilizados en ellos como sus sales derivadas farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, una referencia a los compuestos se destina a incluir tales sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el término "cefepima" incluye sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

[0025] En un aspecto general, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) cefepima o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) tazobactam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicha composición está caracterizada por el hecho de que comprende 2 g de cefepima y 2 g de tazobactam.

10

[0026] Tanto la cefepima como el tazobactam pueden estar presentes en la composición en sus formas libres o en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. La proporción específica de cefepima y de tazobactam en la composición se calcula en base a sus formas libres. Por ejemplo, si la composición comprende hidrocloreto de cefepima y sodio de tazobactam, la proporción de tazobactam a cefepima se calcula utilizando la cantidad equivalente de cefepima y tazobactam presente en la composición.

15

[0027] En algunas formas de realización, el tazobactam en la composición está presente como sodio de tazobactam.

20

[0028] La composición farmacéutica comprende 2 gramos de cefepima y 2 gramos de tazobactam.

[0029] Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden incluir uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25

Ejemplos típicos de tales portadores o excipientes incluyen manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes amortiguadores de pH, lubricantes, agentes estabilizantes y agentes aglutinantes.

30

[0030] La composición farmacéutica según la presente invención se puede formular en una variedad de formas de dosificación. Ejemplos típicos de formas de dosificación incluyen formas sólidas, semi-sólidas, líquidas y de aerosol; tales como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, supositorios y aerosoles.

35

[0031] En alguna forma de realización, la composición farmacéutica según esta invención está presente en una forma de polvo o solución.

40

[0032] En otro aspecto general, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) cefepima o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y (b) tazobactam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicha composición está caracterizada por el hecho de que comprende 2 g de cefepima y 2 g de tazobactam, para utilizar en el tratamiento o control de una infección bacteriana en un sujeto.

45

[0033] En otras formas de realización, la composición farmacéutica para su utilización según esta invención se administra por cualquier método apropiado, que sirve para administrar la composición o sus constituyentes al sitio deseado.

50

El método de administración puede variar dependiendo de varios factores como, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica, el sitio de la infección potencial o real, el microorganismo implicado, la gravedad de infección, la edad y la condición física del sujeto.

Algunos ejemplos de administración de la composición a un sujeto según esta invención incluyen el oral, el intravenoso, el tópico, el intrarrespiratorio, el intraperitoneal, el intramuscular, el parenteral, el sublingual, el transdérmico, el intranasal, el aerosol, el intraocular, el intratraqueal, el intrarrectal, el vaginal, la pistola de génica, el parche dérmico, la gota ocular, la gota ótica o el enjuague bucal.

55

[0034] Las composiciones según la invención comprenden tazobactam en combinación con cefepima. Una persona con experiencia en la técnica apreciaría los ingredientes activos que en este caso pueden ser formulados en varias formas de dosificación en las que el tazobactam y la cefepima están presentes o bien juntos (mezcla) o como componentes separados.

60

Cuando los distintos ingredientes en la composición se formulan como una mezcla, tal composición se puede administrar administrando tal mezcla.

La composición o forma de dosificación en la que los ingredientes no aparecen como una mezcla, sino como componentes separados, tal composición/forma de dosificación se puede administrar por diferentes vías.

65

En una vía posible, los ingredientes se pueden mezclar en las proporciones deseadas y entonces la mezcla se administra según sea necesario.

Alternativamente, los componentes pueden ser administrados separadamente en proporciones apropiadas para conseguir el mismo o equivalente nivel o efecto terapéutico como se habrían conseguido con la administración de la mezcla equivalente.

[0035] En general, las composiciones farmacéuticas aquí descritas son particularmente eficaces contra las bacterias que previamente se ha considerado que tienen una eficacia limitada contra uno o más agentes antibacterianos conocidos o composiciones conocidas.

5 Algunos ejemplos de tales bacterias que como es sabido han desarrollado resistencia a varios agentes antibacterianos incluyen E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterobacter, Klebsiella y Citrobacter.

10 [0036] Una amplia variedad de infecciones microbianas se puede tratar utilizando las composiciones y el método según esta invención.

15 [0037] Ejemplos de infecciones bacterianas que se pueden tratar y/o prevenir utilizando las composiciones farmacéuticas según esta invención incluyen, sin limitación, infecciones de E. coli (e.g. tracto urinario), Yersinia pestis (plaga neumónica), infección estafilocócica, infección estreptocócica, infección por micobacterias, neumonía bacteriana, disentería por shigella, infección por serratia, infección por cándida, infección criptocócica, staphylococcus aureus resistente a la metilicina, ántrax, tuberculosis o aquellos provocados por Pseudomonas aeruginosa.

20 [0038] Las composiciones según esta invención son útiles para tratar la infección causada por Pseudomonas aeruginosa, así como el SARM Staphylococcus aureus resistente a la metilicina, que es uno de los principales organismos causantes de infecciones nosocomiales, infecciones intraabdominales y de tracto urinario.

Debido a que estas bacterias tienen resistencia a múltiples drogas, el tratamiento de estas infecciones bacterianas es difícil, por lo que presenta un problema serio en los ámbitos clínicos.

25 **EJEMPLOS**

[0039] Los siguientes ejemplos ilustran las formas de realización de la invención más conocidas actualmente. Mientras que la presente invención ha sido descrita con anterioridad particularmente, los siguientes ejemplos proporcionan mayor detalle en relación con las que se consideran actualmente las formas de realización más prácticas y preferidas.

30

**Ejemplo 1**

[0040] Los resultados sobre la actividad del cefepima y otros agentes antibacterianos de cefalosporina en combinación con tazobactam contra cepas BLEE altamente resistentes se proporcionan en la Tabla 1.

35 En un estudio típico, cultivos de bacterias crecidos durante la noche fueron diluidos apropiadamente e inoculados en los medios de agar que contienen diluciones duplicadas del antibiótico.

Se realizó una observación de crecimiento o no crecimiento después de 16-20 h de incubación a 35±2 °C en el aire ambiente.

40 El procedimiento total fue realizado según las recomendaciones del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI). A este experimento le siguieron los Ejemplos 2-4 y 6 a continuación (Tabla 2-4 y 7).

[0041] Los datos de la Tabla 1 muestran el sorprendente hallazgo de que solo la combinación de cefepima y tazobactam es la que demuestra actividad potente contra cepas de BLEE altamente resistentes.

45 Como se puede observar en los datos en la tabla 1, tal efecto no fue observado con otras cefalosporinas evaluadas o sus combinaciones con tazobactam.

Típicamente, la combinación de cefepima y tazobactam mostraron una potente inhibición de cepas de alto nivel de resistencia disminuyendo así las CMI (aumento en la potencia) de esta combinación a 2 - 4 mcg/ml en comparación con ninguna inhibición tanto por cefalosporinas como por su combinación (siendo las CMI 64 - >128 mcg/ml).

50

**Ejemplo 2**

[0042] Los resultados sobre la actividad del cefepima en combinación con el tazobactam y las penicilinas en combinación con sus respectivos inhibidores BLEE contra cepas BLEE altamente resistentes figuran en la tabla 2.

55

[0043] Los datos en la Tabla 2 muestran el sorprendente hallazgo de que solo la combinación de cefepima y tazobactam es capaz de demostrar una actividad potente contra cepas BLEE resistentes de alto nivel.

60 Típicamente, la combinación de cefepima y tazobactam muestra una inhibición potente de cepas de alto nivel de resistencia disminuyendo así las CMI (aumento en la potencia) de esta combinación a 2 - 4 mcg/ml en comparación con ninguna inhibición tanto por penicilina como por su combinación con tazobactam (siendo las CMI >64 mcg/ml).

65

**Ejemplo 3** (no según la invención)

[0044] Los resultados en la actividad de la cefpiroma y otras cefalosporinas en combinación con el tazobactam contra cepas BLEE altamente resistentes figuran en la Tabla 3.

[0045] Los datos en la Tabla 3 también confirman el sorprendente hallazgo de que solo la combinación de cefpiroma y tazobactam es capaz de demostrar actividad potente contra cepas BLEE resistentes de alto nivel. Dicho efecto no se observa con cualquiera de las otras cefalosporinas o con su combinación con tazobactam. Típicamente, la combinación de cefpiroma y tazobactam mostró una inhibición potente de cepas resistentes de alto nivel disminuyendo así las CMI (aumento en la potencia) de esta combinación a 2-8 mcg/ml en comparación con ninguna inhibición tanto por cefalosporinas como por su combinación con las CMI siendo 64 - >128 mcg/ml.

**Ejemplo 4** (no según la invención)

[0046] Los resultados sobre la actividad del cefpiroma en combinación con el tazobactam, y las penicilinas en combinación con sus respectivos inhibidores de BLEE contra cepas BLEE altamente resistentes figuran en la tabla 4.

[0047] Los datos en la Tabla 4 muestran el sorprendente hallazgo de que solo la combinación de cefpiroma y tazobactam es capaz de demostrar una actividad potente contra cepas BLEE resistentes de alto nivel. Típicamente, la combinación de cefpiroma y tazobactam muestra una inhibición potente de cepas resistentes de alto nivel disminuyendo así las CMI (aumento en la potencia) a 2 - 4 mcg/ml en comparación con ninguna inhibición tanto por cefalosporinas como por su combinación que aumentando las CMI como máximo a >64 mcg/ml.

**Ejemplo 5**

[0048] La actividad del cefepima en combinación con el tazobactam y varias penicilinas en combinación con sus respectivos inhibidores BLEE fue también investigada contra cepas BLEE altamente resistentes en el ensayo de difusión de fármacos cuantitativos realizado según las recomendaciones del CLSI (Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI), performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 20th Informational Supplement, M 100 - S20, Volume 30, No. 1, 2010).

[0049] En un estudio típico, cultivos de bacterias que crecen durante la noche después de su apropiada dilución fueron inoculados con semillas en medios de agar fundidos y enfriados, y vertidos en placas.

Los antibióticos que contienen discos de 6 mm de diámetro fueron colocados sobre la superficie de agar.

La observación basada en la zona de inhibición fue realizada después de 16-18 h de incubación a  $35\pm 2^\circ\text{C}$  en el aire ambiente.

El procedimiento general fue realizado según recomendaciones del CLSI (Tabla 5 y 6).

Estos ensayos son utilizados de forma rutinaria para determinar la posibilidad de tratar una infección concreta utilizando antibióticos y/o sus combinaciones.

Por ejemplo, en caso de tratar una infección provocada por *E. coli* (M138) utilizando Augmentin® [combinación comercialmente disponible: Amoxicilina (500mg) + Ácido clavulánico (125 mg)], los valores de la zona de inhibición deben estar en el rango sensible (S).

Generalmente se asume que el antibiótico o la combinación en cuestión no serían eficaces para tratar la infección, si los valores de la zona de inhibición están en el rango resistente (R).

[0050] La evaluación de susceptibilidad basada en el CLSI (que guía las decisiones de tratamiento en un ámbito hospitalario/comunitario) de estas combinaciones sugirió que, muy sorprendentemente, solo la combinación de cefepima y tazobactam podría convertir el perfil de susceptibilidad de las cepas BLEE de 'Resistente' a 'Sensible' sugiriendo la utilidad clínica favorable de una combinación de cefepima y tazobactam según la invención.

Este es un resultado ventajosamente sorprendente en vistas del hecho de que ninguna otra combinación, que esté actualmente disponible, podría demostrar una actividad clínicamente realizable contra estas cepas.

[0051] También se realizó un estudio similar con cefpiroma en combinación con tazobactam y los resultados figuran en la Tabla 6.

También aquí, se podría ver que, muy sorprendentemente, solo la combinación de cefpiroma y tazobactam podría convertir el perfil de susceptibilidad de cepas BLEE de 'Resistente' a 'Sensible', lo que sugiere la utilidad clínica favorable de una combinación de cefpiroma y tazobactam según la invención.

Este es un resultado ventajosamente sorprendente en vistas del hecho de que ninguna otra combinación, que esté actualmente disponible, podría demostrar una actividad clínicamente realizable contra estas cepas.

**Ejemplo 6**

[0052] Los resultados en la actividad de varios inhibidores BLEE tales como el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam en combinación con la cefepima y la cefpiroma figuran en la Tabla 7.

Los datos en la Tabla 7 muestran clara y sorprendentemente que la actividad antibacteriana de la cefepima y la cefpiroma fue aumentada solo por la combinación con tazobactam y no con otros inhibidores BLEE tales como el

ácido clavulánico y el sulbactam.

5 [0053] Los resultados que figuran en las Tablas 1-7 demuestran clara y sorprendentemente que solo combinaciones específicas de agentes antibacterianos (incluyendo la cefepima o la cefpiroma) con tazobactam proporcionan un efecto antibacteriano sinérgico inusual e inesperado contra cepas BLEE de alto nivel resistentes mediadas.

10 Un efecto antibacteriano tan significativo no ha sido descubierto cuando otras cefalosporinas de segunda o tercera generación (e.g. cefpodoxima, ceftazidima, ceftriaxona etc.) o penicilinas (e.g. amoxicilina, piperacilina, ampicilina, ticarcilina etc.) fueron combinadas con cualquiera de los inhibidores BLEE actualmente disponibles (ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam) en concentraciones comparables.

Las Tablas 5 y 6 proporcionan la comprobación de concepto y demuestran que es solo la cefepima (0.5 g) o la cefpiroma (0.5 g) en combinación con el tazobactam (0.5 g) tiene un efecto tremendamente beneficioso al inhibir cepas BLEE resistentes de alto nivel que demuestran el sobresaliente avance terapéutico en el tratamiento de infecciones causadas por tales cepas patógenas.

15 Por lo tanto, es concebible que dosis más altas de estas combinaciones en la proporción indicada también producirían una ganancia terapéutica similar.

Tabla 1. Actividad del cefepima y otras cefalosporinas en combinación con el tazobactam contra cepas BLEE altamente resistentes

Sr.	Cepa BLEE	CMI en mcg/ml												
		Cefpodoxima			Ceftriaxona			Ceftazidima			Cefepima			
		Tazo. (0mcg)	Tazo. (4mcg)	Tazo. (8mcg)	Tazo. (0mcg)	Tazo. (4mcg)	Tazo. (8mcg)	Tazo. (0mcg)	Tazo. (4mcg)	Tazo. (8mcg)	Tazo. (0mcg)	Tazo. (4mcg)	Tazo. (8mcg)	
1.	E. cloacae M-20	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	64	> 64	4	4
2.	E. coli B-89	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	64	> 64	2	2
3.	E. coli 7MP	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	> 64	8	4
4.	E. coli M50	> 128	> 64	> 64	128	64	64	> 128	> 64	> 64	> 64	> 64	2	2
5.	E. coli B123	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	> 64	4	2

(Tazo.: Tazobactam)

Tabla 2. Actividad del cefepima y las penicilinas en combinación con el tazobactam contra cepas BLEE altamente resistentes

Sr.	Cepa BLEE	CMI en mcg/ml														
		Amoxicilina			Piperacilina			Ampicilina			Ticarclina			Cefepima		
		Tazo. (0mcg)	Tazo. (4mcg)	Tazo. (8mcg)	Tazo. (0mcg)	Tazo. (4mcg)	Tazo. (8mcg)	Tazo. (0mcg)	Tazo. (4mcg)	Tazo. (8mcg)	Tazo. (0mcg)	Tazo. (4mcg)	Tazo. (8mcg)	Tazo. (0mcg)	Tazo. (4mcg)	Tazo. (8mcg)
1.	E. cloacae M-20	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	4
2.	E. coli B-89	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	2
3.	E. coli 7MP	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	32	4
4.	E. coli M50	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	2
5.	K. pneumoniae M150	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	4

(Tazo.: Tazobactam)



Tabla 5. Actividad del cefepima con el tazobactam y penicilinas varias con sus respectivos inhibidores BLEE contra cepas BLEE altamente resistentes (según las recomendaciones del CLSI).

Sr.	Cepa BLEE	Zona de inhibición (mm) para combinaciones de productos representativos											
		Amoxicilina (a)		Piperacilina (b)		Ampicilina (c)		Ticarcilina (d)		Cefepima (e)			
		Clav. (0 mcg)	Clav. (10 mcg)	Tazo. (0 mcg)	Tazo. (10 mcg)	Sulb. (0 mcg)	Sulb. (10 mcg)	Clav. (0 mcg)	Clav. (10 mcg)	Tazo. (0 mcg)	Tazo. (10 mcg)		
1.	E. coli M-138	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	15.5 (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	10 (R)	Nulo (R)	23 (S)		
2.	E. coli B-89	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	15 (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	10 (R)	8 (R)	20 (S)		
3.	E. coli B-123	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	13.5 (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	13.5 (R)	8 (R)	20 (S)		
4.	E. coli M50	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	17 (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	9 (R)	11.5 (R)	7.5 (R)	24 (S)		
5.	E. coli 7MP	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	13.5 (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	16 (I)	20.5 (S)		
6.	E. coli S-112	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	14 (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	10 (R)	17 (I)	20.5 (S)		

R: Resistente; I: Intermedio; S: Sensible (interpretación según las recomendaciones del CLSI, 2010) Clav.: Ácido clavulánico; Tazo.: Tazobactam; Sulb.: Sulbactam  
 (a) para posible tratamiento con Augmentin® [Amoxicilina (500mg) + Ácido clavulánico (125 mg)];  
 (b) para posible tratamiento con Zosyn® [Piperacilina (4g) + Tazobactam (500 mg)];  
 (c) para posible tratamiento con Unasyn® [Ampicilina (2g) + Sulbactam (1g)];  
 (d) para posible tratamiento con Timentin® [Ticarcilina (3g) + Ácido clavulánico (100mg)];  
 (e) para posible tratamiento con Cefepima (0.5g) + Tazobactam (0.5g).

Tabla 6. Actividad del ceftiproma con el tazobactam y varias penicilinas con sus respectivos inhibidores BLEE contra cepas BLEE altamente resistentes (según las recomendaciones del CLSI).

Sr.	Cepa BLEE	Zona de Inhibición (mm) para combinaciones de productos representativos											
		Amoxicilina (a)		Piperacilina (b)		Ampicilina (c)		Ticarcilina (d)		Ceftiproma (e)			
		Clav. (0 mcg)	Clav. (10 mcg)	Tazo. (0 mcg)	Tazo. (10 mcg)	Sulb. (0 mcg)	Sulb. (10 mcg)	Clav. (0 mcg)	Clav. (10 mcg)	Tazo. (0 mcg)	Tazo. (10 mcg)		
1.	E. coli M-138	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	15.5 (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	10 (R)	Nulo (R)	21 (S)		
2.	E. coli B-89	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	15 (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	10 (R)	Nulo (R)	17.5 (S)		

Tabla 6. Actividad del cefpiroma con el tazobactam y varias penicilinas con sus respectivos inhibidores BLEE contra cepas BLEE altamente resistentes (según las recomendaciones del CLSI).

Sr.	Cepa BLEE	Zona de Inhibición (mm) para combinaciones de productos representativos									
		Amoxicilina (a)		Piperacilina (b)		Ampicilina (c)		Ticarcilina (d)		Cefpiroma (e)	
		Clav. (0 mcg)	Clav. (10 mcg)	Tazo. (0 mcg)	Tazo. (10 mcg)	Sulb. (0 mcg)	Sulb. (10 mcg)	Clav. (0 mcg)	Clav. (10 mcg)	Tazo. (0 mcg)	Tazo. (10 mcg)
3.	E. coli B-123	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	13.5 (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	13.5 (R)	8 (R)	20 (S)
4.	E. coli M50	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	17 (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	9 (R)	11.5 (R)	Nulo (R)	22 (S)
5.	E. coli 7MP	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	13.5 (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	11 (R)	18.5 (S)
6.	E. coli S-112	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	14 (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	Nulo (R)	10 (R)	15 (I)	20 (S)

R: Resistente; I: Intermedio; S: Sensible (interpretación según las recomendaciones del CLSI, 2010) Clav.: Ácido clavulánico; Tazo.: Tazobactam; Sulb.: sulbactam  
 (a) para posible tratamiento con Augmentin® [Amoxicilina (500mg) + Ácido clavulánico (125 mg)];  
 (b) para posible tratamiento con Zosyn® [Piperacilina (4g) + Tazobactam (500 mg)];  
 (c) para posible tratamiento con Unasyn® [Ampicilina (2g) + Sulbactam (1g)];  
 (d) para posible tratamiento con Timentin® [Ticarcilina (3g) + Ácido clavulánico (100mg)];  
 (e) para posible tratamiento con Cefpiroma (0.5g) + Tazobactam (0.5g).

Tabla 7. Actividad de varios inhibidores de BLEE (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) en combinación con la cefepima y la cefpiroma

Sr.	Cepa BLEE	Cefepima										Cefpiroma						
		Cefepima sola		Clav. (4mcg)	Clav. (8mcg)	Sulb. (4mcg)	Sulb. (8mcg)	Tazo. (4mcg)	Tazo. (4mcg)	Cefpiroma sola	Clav. (4mcg)	Clav. (8mcg)	Sulb. (4mcg)	Sulb. (8mcg)	Tazo. (4mcg)	Tazo. (4mcg)		
		1.	E. cloacae M-20	>64	>64	16	8	32	16	4	4	>64	16	16	8	8	32	16
2.	E. coli B-123	>64	>64	8	8	8	16	4	2	>64	16	16	8	4	8	16	4	2
3.	E. coli 7MP	>64	>64	16	8	16	16	8	4	>64	16	16	8	8	16	16	8	4

Clav.: Ácido clavulánico; Tazo.: Tazobactam; Sulb.: Sulbactam

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende (a) cefepima o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y (b) tazobactam o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, dicha composición **se caracteriza por el hecho de que** comprende 2 g de cefepima y 2 g de tazobactam.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, para usar en el tratamiento o control de una infección bacteriana en un sujeto.
3. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, que comprende una sal aceptable farmacéuticamente de tazobactam, que está presente como sodio de tazobactam.
- 15 4. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, donde la composición es un polvo o una solución.
5. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, dicha composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable de cefepima, que está presente como hidrocloreto de cefepima y una sal farmacéuticamente aceptable de tazobactam que está presente como sodio de tazobactam.