

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 776**

51 Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2015 PCT/US2015/061076**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2016 WO16081452**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2015 E 15801091 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 3221313**

54 Título: **Terapia de combinación para el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes**

30 Prioridad:

17.11.2014 US 201462080667 P

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

25.06.2019

73 Titular/es:

**ENTASIS THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
2 Kingdom Street
London W2 6BD, GB**

72 Inventor/es:

**DEJONGE, BOUDEWIJN, LODEWIJK MARIA;
DURAND-REVILLE, THOMAS, FRANCOIS;
VERHEIJEN, JEROEN, CUNERA;
TOMMASI, RUBEN y
MUELLER, JOHN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 717 776 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

Terapia de combinación para el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes

5 **Solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos número 62/080.667 presentada anteriormente el 17 de noviembre de 2014.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una combinación novedosa del inhibidor de β -lactamasa hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-3-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo (compuesto 1) y sulbactam, composiciones farmacéuticas y métodos de uso. La presente invención también se refiere a una combinación novedosa del inhibidor de β -lactamasa hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-3-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo (compuesto 1), sulbactam e imipenem/cilastatina, composiciones farmacéuticas y métodos de uso. Además, la presente invención se refiere a dichas combinaciones para su uso en métodos terapéuticos para el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes, incluyendo infecciones resistentes y resistentes a múltiples fármacos.

20 **Antecedentes de la invención**

La comunidad internacional de enfermedades microbiológicas e infecciosas continúa expresando una preocupación seria de que la constante evolución de la resistencia antibacteriana podría dar como resultados cepas bacterianas contra las cuales los agentes antibacterianos actuales disponibles no serían efectivos. El resultado de que ocurriera esto sería una morbilidad y mortalidad considerables.

La efectividad de las terapias actualmente disponibles se ve limitada por cepas infecciosas altamente resistentes, tales como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés) y las cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras Enterobacteriaceae resistentes a múltiples fármacos (MDR, por sus siglas en inglés). Dichas bacterias resistentes son las causas principales de morbilidad y mortalidad en pacientes. Helfand, *β -lactams Against Emerging 'Superbugs': Progress and Pitfalls*, Expert Rev. Clin. Pharmacol. 1(4):559-571 (2008).

Acinetobacter baumannii ha surgido a nivel mundial como causa de muchas infecciones serias, tales como infecciones del tracto urinario, infección en heridas y el sitio quirúrgico, bacteremia, meningitis e infecciones hospitalarias, incluyendo neumonía asociada al ventilador (VAP, por sus siglas en inglés). Lee, et ál., *Impact of Appropriate Antimicrobial Therapy on Mortality Associated with Acinetobacter baumannii Bacteremia*, Clinical Infectious Diseases, 55(2):209-215 (2012); Yang, et ál., *Nosocomial meningitis Caused by Acinetobacter baumannii: Risk Factors and Their Impact on Patient Outcomes and Treatments*, Future Microbiology, 7(6):787-793 (2012). VAP es la infección por *A. baumannii* más frecuente en pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI), con una tasa de mortalidad del 25-75 %. Chaari, et ál., *Acinetobacter baumannii Ventilator-Associated Pneumonia: Epidemiology, Clinical Characteristics, and Prognosis Factors*, Int. J. Infectious Diseases, 17(12):e1225-e1228 (2013). Aproximadamente el 63 % de los aislados de *A. baumannii* se consideran resistentes a múltiples fármacos (MDR), lo cual limita de forma drástica las opciones de tratamiento, lo cual implica una alta tasa de mortalidad. Karageorgopoulos, et ál., *Current Control and Treatment of Multi-Drug Resistant Acinetobacter Infections*, Lancet, 8(12):751-762 (2008).

Uno de los mayores impulsores de la resistencia MDR que se observa en la clínica es el aumento de la prevalencia de betalactamasas de espectro extendido (ESBL, por sus siglas en inglés). Las β -lactamasas son enzimas que son secretadas por algunas bacterias y pueden abrir el anillo de β -lactama de un antibiótico de β -lactam y, de este modo, desactivarlo. Existen actualmente cuatro clases de β -lactamasas, denominadas Clase A, Clase B, Clase C y Clase D, en la clasificación de Ambler. Las β -lactamasas Clase A, Clase C y Clase D son inhibidores de serina β -lactamasa, mientras que las β -lactamasas Clase B son metalo- β -lactamasas (MBL). Bush & Jacoby, *Updated Functional Classification of β -Lactamases*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 54(3):969-976 (Mar. 2010); Ambler, R.P., *The Structure of Beta-Lactamases*, Philos. Trans. R. Soc. Londres B; 289:321-331 (mayo 1980).

Para ayudar a mejorar la efectividad de los antibióticos de β -lactama, se han desarrollado algunos inhibidores de β -lactamasa. Sin embargo, los inhibidores típicos de β -lactamasa en muchas instancias son insuficientes para contrarrestar la diversidad creciente y constante de las β -lactamasas. La mayoría de los inhibidores de β -lactamasa disponibles en la actualidad tienen actividad principalmente contra determinadas enzimas de Clase A, lo cual limita drásticamente su utilidad. De manera adicional, los inhibidores de β -lactamasa, tal como avibactam (aprobado en los EUA en 2015) y relebactam (MK-7655, aún en ensayos clínicos) funcionan principalmenet sobre enzimas de Clase A y Clase C, con efectividad mínima contra β -lactamasas de Clase D. Bebrone, et ál., *Current Challenges in Antimicrobial Chemotherapy: Focus on β -Lactamase Inhibition*, Drugs, 70(6):651-679 (2010).

Sulbactam es el inhibidor de β -lactamasa de Clase A 4,4-dióxido de ácido (2S,5R)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-

azabiciclo[3.2.0]heptan-2-carboxílico. Además de ser un inhibidor de β -lactamasa, también tienen actividad intrínseca contra unos pocos patógenos, incluyendo *Acinetobacter baumannii*. Actualmente, sulbactam está disponible en el mercado en Estados Unidos en combinación con ampicilina, que se comercializa como Unasyn® y está aprobado en los EUA para el tratamiento de infecciones de la piel, ginecológicas e intraabdominales; también se vende en los EUA como un agente oral, Sultamicillin®. Adnan, et ál., *Ampicillin/Sulbactam: Its Potential Use in Treating Infections in Critically Ill Patients*, Int. J. Antimicrobial Agents, 42(5):384-389 (2013). Unasyn® se ha utilizado clínicamente para tratar VAP, bacteremia y otras infecciones hospitalarias causadas por *A. baumannii*, a pesar de que la ampicilina no tiene actividad contra el patógeno. Sin embargo, está surgiendo una resistencia significativa en las clínicas. Jones, et ál., *Resistance Surveillance Program Report for Selected European Nations*, Diagnostic Microbiology & Infectious Disease, 78(4): 429-436 (2011). Sulbactam también está disponible en el mercado en determinadas regiones del mundo, en combinación con cefoperasona y se comercializa como Cefina-SB®, Sulperazone® o Bacperazone®, dependiendo de la región geográfica.

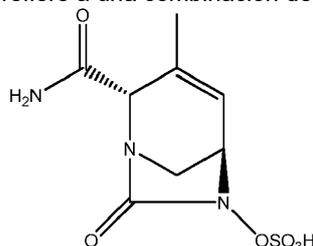
Si bien sulbactam es en sí un inhibidor de β -lactamasa, no posee actividad contra muchas β -lactamasas relevantes desde el punto de vista clínico, tales como TEM-1 y carbapenemasas de *Klebsiella pneumonia* (KPC), además de que no posee actividad contra la mayoría de las β -lactamasas de Clase C y Clase D. Véase la **Tabla 1**. Este aumento significativo en la resistencia significa que sulbactam tendrá cada vez menos eficacia clínica para los pacientes con infecciones por *Acinetobacter spp.*

Imipenem/cilastatina es un antibiótico de amplio espectro con actividad contra muchos organismos Gram negativos y Gram positivos, incluyendo, de modo no taxativo, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumonia*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium spp.* y *Bifidobacterium spp.*, entre otros. Sin embargo, está apareciendo resistencia a imipenem, especialmente en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. Véase, por ejemplo, Lautenbach, et ál., "Imipenem Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Emergence, Epidemiology and Impact on Clinical and Economic Outcomes", Infect. Control Hospital Epidemiol., (2010) 31(1):47-53. Ha aumentado la cantidad de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenem, tal como imipenem, y se asocian con estadías más largas en el hospital, mayor gasto en cuidados médicos y una mortalidad más elevada. Véase Liu et ál., "Influence of Carbapenem Resistance on Mortality of Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Infection: a Meta-Analysis", Nature: Scientific Reports (2015), 5:11715.

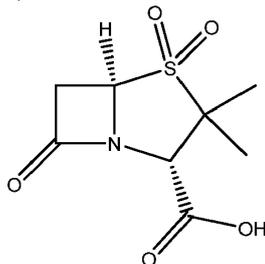
Existe la necesidad clara y urgente de un tratamiento para infecciones causadas por infecciones bacterianas resistentes y MDR, las cuales ya tienen una tasa elevada de mortalidad, y que se harán cada vez más mortales a medida que crezca la resistencia a los tratamientos actuales.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a una combinación de un inhibidor de β -lactamasa, compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. La combinación es útil para el tratamiento de *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae y/o *Burkholderia spp.*, incluyendo infecciones causadas por cepas resistentes a fármacos, incluyendo *A. baumannii* MDR. Más particularmente, la invención se refiere a una combinación del inhibidor de β -lactamasa, compuesto 1,



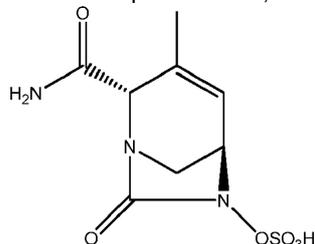
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con sulbactam:



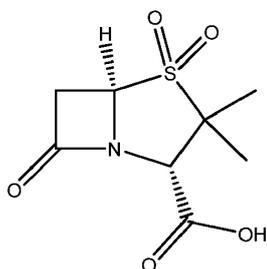
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente invención también se refiere a una combinación de un inhibidor de β -lactamasa, compuesto 1, o una sal

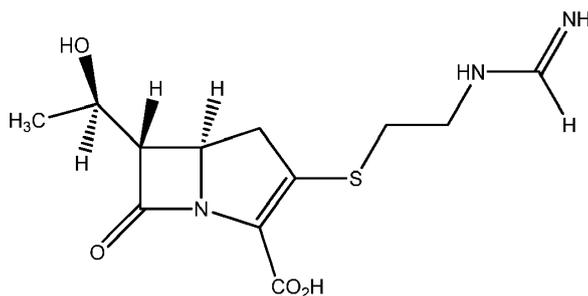
farmacéuticamente aceptable de este, con sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal de este, y cilastatina o una sal de esta. La combinación es útil para el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por patógenos, tales como *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae y/o *Burkholderia spp.*, incluyendo infecciones causadas por cepas resistentes a fármacos. Más particularmente, la invención se refiere a una combinación del inhibidor de β -lactamasa, compuesto 1:



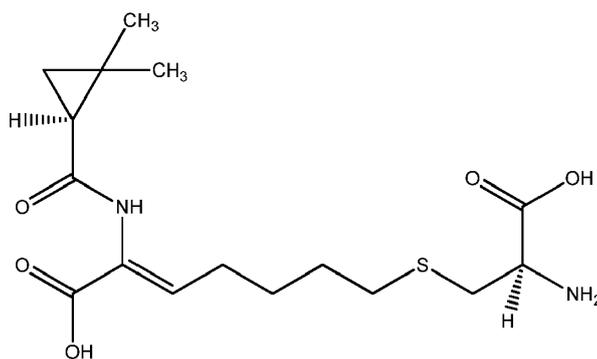
o una sal farmacéuticamente aceptable de este; sulbactam:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este; imipenem:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y cilastatina:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

Descripción de los dibujos

20 La Figura 1 muestra una comparación entre sulbactam y Unasyn®. Sulbactam es más activo que Unasyn® (una combinación de sulbactam y ampicillin en una proporción 1:2) contra un panel de aislados clínicos recientes de *A. baumannii* (n = 60; enumerado en la Tabla 1).

25 La Figura 2 muestra la distribución de CIM contra aislados de *A. baumannii* para sulbactam + compuesto 1 y Unasyn® + compuesto 1, donde la cantidad de sulbactam administrada es igual para ambas combinaciones evaluadas.

La Figura 3 muestra la diferencia en CIM₉₀ para diferentes combinaciones de antibiótico de β -lactama + compuesto 1

contra 196 aislados de *A. baumannii* actuales.

La Figura 4 muestra la restauración de la eficacia de sulbactam con compuesto 1 administrados a una proporción constante 4:1 en modelos de pulmón y cadera neutropénicos contra *A. baumannii* MDR.

5 La Figura 5 muestra el porcentaje de supervivencia de ratones infectados con una dosis leal de *B. pseudomallei* K96243, luego de 6 días consecutivos de tratamiento con cirpofloxacina, doxiciclina y sulbactam:compuesto 1.

10 La Figura 6 muestra que la adición de compuesto 1 a sulbactam muestra una sinergia significativa contra un panel de 59 aislados clínicos recientes de Enterobacteriaceae que contenían genes conocidos de β -lactamasa.

15 La Figura 7 muestra la actividad relativa de imipenem o meropenem con o sin compuesto 1 a 4 $\mu\text{g/ml}$ o compuesto 1 + sulbactam (cada uno a 4 $\mu\text{g/ml}$) contra 600 cepas de aislados clínicos diversos y recientes de *Acinetobacter baumannii*.

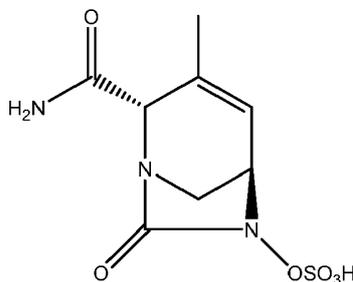
La Figura 8 muestra la actividad relativa de imipenem o meropenem con o sin compuesto 1 a 4 $\mu\text{g/ml}$ o compuesto 1 + sulbactam (cada uno a 4 $\mu\text{g/ml}$) contra 600 cepas de aislados clínicos diversos y recientes de *Pseudomonas aeruginosa*.

20 La Figura 9 muestra en transcurso temporal de carga bacteriana de un aislado de *A. baumannii* que contenía OXA-94, OXA-23 y AmpC (ARC5081) luego de un tratamiento cuatro veces por día (cada 6 h) de sulbactam con dosis variadas de compuesto 1 en evaluación de fibra hueca *in vitro*.

25 La Figura 10 muestra en transcurso temporal de carga bacteriana de un aislado de *A. baumannii* que contenía OXA-94, OXA-23 y AmpC (ARC5081) luego de un tratamiento cuatro veces por día (cada 6 h) de sulbactam e imipenem con dosis variadas de compuesto 1 en evaluación de fibra hueca *in vitro*.

Descripción detallada de la invención

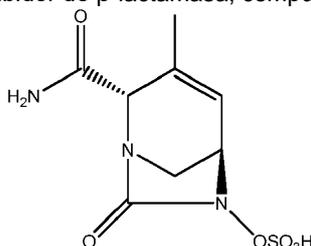
30 La presente invención proporciona una combinación que comprende, consiste esencialmente o consiste en el inhibidor de β -lactamasa, compuesto 1:



35 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este (mencionada de aquí en adelante como "la combinación doble"). La combinación doble es útil para el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por patógenos, incluyendo, de modo no taxativo, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae y/o *Burkholderia spp.*, incluyendo infecciones causadas por cepas resistentes a fármacos.

40 La presente invención también se refiere a una combinación de un inhibidor de β -lactamasa, compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta (mencionada de aquí en adelante como "la combinación cuádruple"). La combinación cuádruple es útil para el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por patógenos, incluyendo, de modo no taxativo, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae y/o *Burkholderia spp.*, incluyendo infecciones causadas por cepas resistentes a fármacos. Más particularmente, la invención se refiere a una combinación que comprende,

45 consiste esencialmente o consiste en el inhibidor de β -lactamasa, compuesto 1:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este; sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de

esta.

En una forma de realización, la combinación doble comprende una cantidad eficaz del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una cantidad eficaz de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una segunda forma de realización, la combinación doble consiste esencialmente en una cantidad eficaz del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una cantidad eficaz de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una tercera forma de realización, la combinación doble consiste esencialmente en una cantidad eficaz del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, ampicilina o cefoperazona, o una sal farmacéuticamente aceptable de estas. En una cuarta forma de realización, la combinación doble consiste en una cantidad eficaz del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una cantidad eficaz de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una quinta forma de realización, la combinación doble consiste en una cantidad eficaz del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, ampicilina o cefoperazona, o una sal farmacéuticamente aceptable de estas. En cualquiera de las cinco formas de realización anteriores, la cantidad eficaz del componente de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la combinación puede proporcionarse en forma de un producto Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone®, donde la combinación contiene además ampicilina o cefoperazona, o una sal farmacéuticamente aceptable de estas.

En cualquier forma de realización de la combinación doble, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden administrarse por separado o de manera simultánea. La administración por separado del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, incluye la administración secuencial del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en cualquier orden de administración. La administración simultánea del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, incluye la coadministración del compuesto 1 y sulbactam como parte de una única composición farmacéutica, o como dos composiciones farmacéuticas administradas de manera simultánea durante al menos parte de un período total de administración.

Una forma de realización de la combinación cuádruple comprende una cantidad eficaz del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una cantidad eficaz de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una cantidad eficaz de imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una cantidad eficaz de cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En una segunda forma de realización, la combinación cuádruple consiste esencialmente en una cantidad eficaz del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una cantidad eficaz de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una cantidad eficaz de imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una cantidad eficaz de cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En una tercera forma de realización, la combinación cuádruple consiste esencialmente en una cantidad eficaz del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una cantidad eficaz de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una cantidad eficaz de imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y uno o más portadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, ampicilina o cefoperazona, o una sal farmacéuticamente aceptable de estas. En una cuarta forma de realización, la combinación cuádruple consiste en una cantidad eficaz del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una cantidad eficaz de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una cantidad eficaz de imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y una cantidad eficaz de cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En una quinta forma de realización, la combinación cuádruple consiste en una cantidad eficaz del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una cantidad eficaz de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una cantidad eficaz de imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una cantidad eficaz de cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y uno o más portadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, ampicilina o cefoperazona, o una sal farmacéuticamente aceptable de estas. En cualquiera de las cinco formas de realización anteriores, la cantidad eficaz del componente de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la combinación puede proporcionarse en forma de un producto Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone®, donde la combinación contiene además ampicilina o cefoperazona, o una sal farmacéuticamente aceptable de estas. De manera adicional, para cualquiera de las formas de realización descritas en el presente párrafo, la cantidad eficaz de imipenem y la cantidad eficaz de cilastatina, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden estar presentes en forma de una combinación de producto Primaxin®.

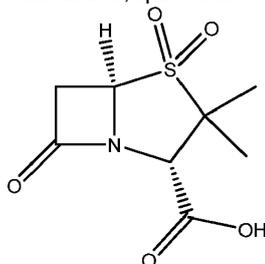
En cualquier combinación de la combinación cuádruple, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, pueden administrarse por separado o de forma simultánea. La administración por separado del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de

este y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, incluye la administración secuencial de uno o más componentes, en cualquier orden de administración. La administración secuencial incluye la administración de tres o menos de los cuatro componentes de forma simultánea, seguida por la administración del resto de los componentes de la combinación. La administración simultánea del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, incluye la coadministración del compuesto 1, sulbactam, imipenem y cilastatina como parte de una única composición farmacéutica, o como dos o más composiciones farmacéuticas que se administran de manera simultánea durante al menos parte de un período total de administración. Por ejemplo, el compuesto 1 y sulbactam se pueden formular en una formulación farmacéutica, e imipenem y cilastatina pueden formularse juntos en una formulación farmacéutica separada, y las dos formulaciones pueden administrarse de forma secuencial, en cualquier orden, donde el período de administrar se superpone opcionalmente durante un tiempo o todo el tiempo. Típicamente, imipenem y cilastatina, y sales farmacéuticamente aceptables de estos, se formulan en una única composición farmacéutica y se coadministran.

Farmacéuticamente aceptable - Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión “farmacéuticamente aceptable” hace referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, de acuerdo con el criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, con una relación beneficio/riesgo correspondiente razonable.

Cantidad eficaz – Tal como se usa en el presente documento, la frase “cantidad eficaz” con respecto al “compuesto 1”, “sulbactam” y/o “imipenem” significa una cantidad de un compuesto o composición que es suficiente para modificar de forma significativa y positiva los síntomas y/o afecciones que serán tratados (por ejemplo, proporcionar una respuesta clínica positiva). La cantidad eficaz de un ingrediente activo para su uso en una composición farmacéutica variará dependiendo de la afección particular tratada, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, los ingredientes activos particulares empleados, los excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables particulares utilizados y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del médico tratante. La dosis exacta dependerá del propósito del tratamiento y el experto en la materia la determinará mediante técnicas conocidas (véase, por ejemplo, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*). Una “cantidad eficaz de cilastatina” es la cantidad necesaria para prevenir de forma suficiente la degradación del componente de imipenem de la combinación mediante enzimas deshidropeptidasas renales, para permitir que una cantidad clínicamente eficaz de imipenem se suministre al paciente. Típicamente, una “cantidad eficaz” de cilastatina es aproximadamente el mismo peso de cilastatina que el del imipenem utilizado.

Sulbactam – Tal como se usa en el presente documento, “sulbactam” se refiere a 4,4-dióxido de ácido (2S,5R)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxílico, que es la entidad química representada por la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en cualquier forma física, por ejemplo, cristalina o amorfa. El término “sulbactam”, tal como se usa en la presente, también incluye las formulaciones comercialmente relevantes que contienen sal sódica de 4,4-dióxido de ácido (2S,5R)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxílico, incluyendo productos de combinación que contienen sulbactam además de ampicilina o cefoperazona, o sales de estas, también mencionados en la presente como “producto de combinación de sulbactam + ampicilina o cefoperazona”. Para evitar dudas, los términos “sulbactam” y “producto de combinación de sulbactam + ampicilina” incluyen, de modo no taxativo, Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® y Bacperazone®.

Imipenem – tal como se usa en el presente documento, “imipenem” se refiere a ácido (5R,6S)-3-[[2-(formimidoilamino)etil]tio]-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, o una sal y/o hidrato farmacéuticamente aceptable de este, en cualquier forma física, por ejemplo, cristalina o amorfa. Típicamente, el término “imipenem” se refiere a ácido (5R,6S)-3-[[2-(formimidoilamino)etil]tio]-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico monohidratado cristalino, pero la forma anhidra también se incluye dentro del significado del término. El término “imipenem” también incluye cualquier formulación comercialmente relevante que contenga ácido (5R,6S)-3-[[2-(formimidoilamino)etil]tio]-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, o una sal y/o hidrato farmacéuticamente aceptable de este, a saber, productos de combinación que contengan imipenem además de cilastatina. Dado que imipenem se degrada rápidamente mediante la enzima renal deshidropeptidasa 1 cuando se administra solo, siempre se coadministra con cilastatina, que es un inhibidor de la deshidropeptidasa. Por lo tanto, las formulaciones comercialmente relevantes de “imipenem” incluyen productos que

contengan tanto imipenem como cilastatina, tal como Primaxin®, y equivalentes genéricos de estos.

Cilastatina – Tal como se usa en el presente documento, “cilastatina” se refiere a (Z)-7-[[[(R)-2-amino-2-carboxietil]tio]-2-[(S)-2,2-dimetilciclopropanocarboxamido]-2-heptanoato, y sales farmacéuticamente aceptables de este, en cualquier forma física, por ejemplo, cristalina o amorfa. Típicamente, cilastatina es la forma de una sal sódica amorfa, pero todas las formas de sales y/o formas de hidratos se incluyen dentro del significado del término.

“Imipenem/cilastatin” – tal como se usa en el presente documento, se refiere a la combinación de imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. También incluye formulaciones comercialmente relevantes que contengan tanto imipenem como cilastatina, tal como Primaxin®, y equivalentes genéricos de estos.

El compuesto 1, sulbactam, imipenem y/o cilastatina pueden formar sales de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables y, en dichos casos, la administración de un compuesto como sal puede ser adecuada. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bicarbonato, bisulfato, butirato, canforato, camforsulfonato, colina, citrato, sulfamato de ciclohexilo, dietilenodiamina, etanosulfonato, fumarato, glutamato, glicolato, hemisulfato, 2-hidroxiethylsulfonato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, meglumina, 2-naftalenosulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, persulfato, fenilacetato, fosfato, difosfato, picrato, pivalato, propionato, quinato, salicilato, estearato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartrato, tosilato (p-toluenosulfonato), trifluoroacetato y undecanoato. Los ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio; sales de metal alcalino tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de aluminio, calcio y magnesio; sales con bases orgánicas tales como sales de biciclohexilamina y N-metil-D-glucamina; y sales con amino ácidos tales como arginina, lisina, ornitina, etc. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como: haluros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tal como haluros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo, tal como bromuro de bencilo y otros. Se prefieren las sales no tóxicas fisiológicamente aceptables, aunque otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, para aislar o purificar el producto.

Las sales se pueden formar a través de medios convencionales, tales como al hacer reaccionar la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes de la base apropiada en un solvente o medio en el que la sal es insoluble, o en un solvente, tal como agua, que se retira al vacío o mediante liofilización o mediante intercambio aniónico de una sal existente por otro ion o resina adecuada de intercambio aniónico.

La síntesis de formas ópticamente activas puede llevarse a cabo mediante técnicas estándar de química, conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica. Los racematos pueden separarse para formar enantiómeros individuales mediante el uso de procedimientos conocidos (véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry: 3.ª Edición: autor J March, p104-107). Un procedimiento adecuado implica la formación de derivados diastereoméricos mediante la reacción del material racémico con un auxiliar quiral, seguida por separación, por ejemplo, mediante cromatografía, de los diastereómeros y luego la escisión de las especies auxiliares. De manera similar, la actividad mencionada anteriormente puede evaluarse mediante el uso de técnicas de laboratorio estándar, mencionadas a continuación.

Los estereoisómeros se pueden separar mediante el uso de técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden aislarse mediante separación de un racemato, por ejemplo, mediante cristalización fraccional, resolución o HPLC. Los diastereómeros pueden aislarse en virtud de las diferentes propiedades físicas de los diastereómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccional, HPLC o cromatografía ultrarrápida. De manera alternativa, pueden realizarse estereoisómeros particulares mediante síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales en condiciones que no provoquen la racemización o epimerización, o mediante derivación, con un reactivo quiral.

Cuando se proporciona un estereoisómero específico (ya sea cuando se proporcionan mediante separación, mediante síntesis quiral o mediante otros métodos), es favorable proporcionarlo sustancialmente a partir de otros estereoisómeros del mismo compuesto. En un aspecto, una mezcla que contiene un estereoisómero en particular del compuesto 1 y/o sulbactam puede contener menos que 30 %, particularmente menos que 20 % y más particularmente menos que 10 % en peso de otros estereoisómeros del mismo compuesto. En otro aspecto, una mezcla que contiene un estereoisómero en particular del compuesto 1 y/o sulbactam puede contener menos que 6 %, particularmente menos que 3 % y más particularmente menos que 2 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto. En otro aspecto, una mezcla que contiene un estereoisómero en particular del compuesto 1 y/o sulbactam puede contener menos que 1 %, particularmente menos que 0,5 % y más particularmente menos que 0,3 %, y todavía más particularmente menos que 0,1 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto.

Se entenderá que, en tanto que el compuesto 1, sulbactam, imipenem y/o cilastatina definidos anteriormente pueden existir en formas tautomérica, la invención incluye en su definición cualquiera de dichas formas tautoméricas que poseen la actividad mencionada anteriormente. Por lo tanto, la invención se refiere a todas las formas tautoméricas

del compuesto 1 y/o sulbactam, ya sea que se detallen específicamente en la memoria descriptiva o no.

En un aspecto, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección ginecológica. En otro aspecto, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección del tracto respiratorio (ITR). En otro adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una enfermedad de transmisión sexual. En otro aspecto, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección del tracto urinario (ITU). En otro aspecto, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección del tracto urinario complicada (ITUc). En otro aspecto, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC). En otro aspecto adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a otitis media aguda. En un aspecto, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a sinusitis aguda. En otro aspecto, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección provocada por bacterias resistentes a fármacos. En otro aspecto adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a sepsis relacionada con el catéter. En aún otro aspecto, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a chancroide. En un aspecto adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a clamidia. En aún otro aspecto adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a neumonía adquirida en la comunidad (NAC). En aún otro aspecto adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección de la piel y de la estructura de la piel complicada (cSSSI, por sus siglas en inglés). En aún otro aspecto adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección de la piel y de la estructura de la piel bacteriana aguda (ABSSSI, por sus siglas en inglés). En un aspecto, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección de la piel y de la estructura de la piel no complicada (SSSI, por sus siglas en inglés). En otro aspecto, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a endocarditis. En aún otro aspecto, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a neutropenia febril. En aún otro aspecto, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a cervicitis. En un aspecto adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a uretritis gonocócica. En aún otro aspecto adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a neumonía adquirida en el hospital (NAH). En aún otro aspecto adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a neumonía asociada con el ventilador (VAP, por sus siglas en inglés). En aún otro aspecto adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a infecciones en un hospedador inmunocomprometido, tal como abscesos hepáticos, infecciones en el tracto biliar y/o bacteremia. En aún otro aspecto adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a bacteremia. En aún otro aspecto, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a osteomielitis. En un aspecto adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a sepsis. En aún otro aspecto adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a sífilis. En un aspecto adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección intraabdominal (IIA). En un aspecto adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una peste neumónica, septicémica y/o bubónica. En un aspecto adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a ántrax. En un aspecto adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a muermo. En un aspecto adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a melioidosis. En un aspecto adicional, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a tularemia.

En una forma de realización de la invención, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por bacterias Gram negativas, también mencionada como “infección Gram negativa”. En un aspecto de esta forma de realización, la infección Gram negativa es una infección resistente a uno o más antibióticos. En un aspecto de esta forma de realización, la infección Gram negativa es una infección resistente a múltiples fármacos. En determinadas formas de realización, la bacteria Gram negativa es *Acinetobacter* spp. En determinadas formas de realización, la bacteria Gram negativa es *Acinetobacter* spp., tal como *Acinetobacter baumannii*. En determinadas formas de realización, la bacteria Gram negativa es *Burkholderia* spp. En determinadas formas de realización, la bacteria Gram negativa es *Burkholderia pseudomallei*. En determinadas formas de realización, la bacteria Gram negativa es *Pseudomonas aeruginosa*. En determinadas formas de realización, la bacteria Gram negativa es Enterobacteriaceae. En cualquiera de estas formas de realización, la infección Gram negativa surge a partir de un patógeno o de un patógeno que expresa una o más β -lactamasa. En cualquiera de estas formas de realización, la infección Gram negativa surge a partir de un patógeno o de un patógeno que expresa una o más β -lactamasa de Clase A, Clase C y/o Clase D. En cualquiera de estas formas de realización, la infección Gram negativa surge a partir de un patógeno o de un patógeno que expresa una o más β -lactamasa de Clase A. En cualquiera de estas formas de realización, la infección Gram negativa surge a partir de un patógeno o de un patógeno que expresa una o más β -lactamasa de Clase C. En cualquiera de estas formas de realización, la infección Gram negativa surge a partir de un patógeno o de un patógeno que expresa una o más β -lactamasa de Clase D.

Una infección causada por “Enterobacteriaceae” se refiere a cualquiera de las bacterias Gram negativas en esta familia de bacterias, incluyendo, de modo no taxativo, especies como *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Yersinia pestis*, *Klebsiella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. y *Citrobacter* spp. Por lo tanto, el tratamiento de una infección bacteriana causada por “Enterobacteriaceae” incluye cualquier infección causada por cualquier bacteria que sea parte de esta familia. En una forma de realización, una infección bacteriana causada por

“Enterobacteriaceae” infección infecciones bacterianas que tienen al menos un patógeno de *Salmonella spp.* presente. En una forma de realización, una infección bacteriana causada por “Enterobacteriaceae” infección infecciones bacterianas que tienen al menos un patógeno de *Escherichia coli* presente. En una forma de realización, una infección bacteriana causada por “Enterobacteriaceae” infección infecciones bacterianas que tienen al menos un patógeno de *Yersinia pestis* presente. En una forma de realización, una infección bacteriana causada por “Enterobacteriaceae” infección infecciones bacterianas que tienen al menos un patógeno de *Klebsiella spp.* presente. En una forma de realización, una infección bacteriana causada por “Enterobacteriaceae” infección infecciones bacterianas que tienen al menos un patógeno de *Shigella spp.* presente. En una forma de realización, una infección bacteriana causada por “Enterobacteriaceae” infección infecciones bacterianas que tienen al menos un patógeno de *Proteus spp.* presente. En una forma de realización, una infección bacteriana causada por “Enterobacteriaceae” infección infecciones bacterianas que tienen al menos un patógeno de *Enterobacter spp.* presente. En una forma de realización, una infección bacteriana causada por “Enterobacteriaceae” infección infecciones bacterianas que tienen al menos un patógeno de *Serratia spp.* presente. En una forma de realización, una infección bacteriana causada por “Enterobacteriaceae” infección infecciones bacterianas que tienen al menos un patógeno de *Citrobacter spp.* presente.

En determinadas formas de realización, las expresiones “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse una infección causada por bacterias Gram negativas, donde la bacterian Gram negativa es Enterobacteriaceae que expresa una o más β -lactamasas Clase A, Clase B, Clase C y/o Clase D. En un aspecto de esta forma de realización, la bacteria Gram negativa es una Enterobacteriaceae que expresa al menos una β -lactamasa Clase B.

En determinadas formas de realización, la bacteria Gram negativa es *Acinetobacter spp.* que expresa una o más β -lactamasas. En una forma de realización, la bacteria Gram negativa es *Acinetobacter baumannii* que expresa una o más β -lactamasas Clase A, Clase C y/o Clase D. En una forma de realización, la bacteria Gram negativa es *Acinetobacter baumannii* que expresa una o más β -lactamasas Clase A. En una forma de realización, la bacteria Gram negativa es *Acinetobacter baumannii* que expresa una o más β -lactamasas Clase C. En una forma de realización, la bacteria Gram negativa es *Acinetobacter baumannii* que expresa una o más β -lactamasas Clase D. En una forma de realización, la bacteria Gram negativa es *Acinetobacter baumannii* que expresa TEM-1 o KPC-2.

Todas las infecciones mencionadas anteriormente pueden ser causadas por una variedad de bacterias que podrían ser tratadas con una cantidad eficaz de la combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Todas las infecciones mencionadas anteriormente pueden ser causadas por una variedad de bacterias que podrían ser tratadas con una cantidad eficaz de la combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

La presente descripción proporciona determinados métodos para tratar una o más de las infecciones enumeradas anteriormente en un sujeto que lo necesita, que comprende, consiste esencialmente o consiste esencialmente en administrarle al sujeto una cantidad eficaz de una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Los métodos están particularmente dirigidos a tratamientos terapéuticos de animales y, más particularmente, seres humanos.

La presente descripción proporciona determinados métodos para tratar una o más de las infecciones enumeradas anteriormente en un sujeto que lo necesita, que comprende, consiste esencialmente o consiste esencialmente en administrarle al sujeto una cantidad eficaz de una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Los métodos están particularmente dirigidos a tratamientos terapéuticos de animales y, más particularmente, seres humanos.

En otro aspecto, se divulga un método para producir un efecto inhibidor de peptidoglicano bacteriano en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, donde dicho método comprende administrarle a dicho animal una cantidad eficaz de una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

También se divulga un método para producir un efecto inhibidor de peptidoglicano bacteriano en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, donde dicho método comprende administrarle a dicho animal una cantidad eficaz de una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

Se divulga adicionalmente un método para tratar infecciones bacterianas Gram negativas en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, donde dicho método comprende, consiste esencialmente o consiste en administrarle a dicho animal una cantidad eficaz de una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas de dichas formas

de realización, la infección Gram negativa es una infección resistente a uno o más antibióticos. En determinadas formas de realización anteriores, la bacteria Gram negativa es *Acinetobacter* spp., tal como *Acinetobacter baumannii*. En determinadas de las formas de realización anteriores, la bacteria Gram negativa es *A. baumannii* MDR.

5 Se divulga adicionalmente un método para tratar infecciones bacterianas Gram negativas en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, donde dicho método comprende, consiste esencialmente o consiste en administrarle a dicho animal una cantidad eficaz de una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En determinadas de dichas formas de realización, la infección Gram negativa es una infección resistente a uno o más antibióticos. En determinadas formas de realización de lo que antecede, la bacteria Gram negativa es *Acinetobacter* spp., tal como *Acinetobacter baumannii*. En determinadas de las formas de realización anteriores, la bacteria Gram

15 negativa es *A. baumannii* MDR.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, donde dicho método comprende, consiste esencialmente o consiste en administrarle a dicho animal una cantidad eficaz de la combinación doble del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una forma de realización, los componentes de la combinación son parte de una única composición farmacéutica y se administran juntos. De manera alternativa, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden formularse y administrarse por separado, ya sea de manera secuencial o simultánea.

25 En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, donde dicho método comprende, consiste esencialmente o consiste en administrarle a dicho animal una cantidad eficaz de la combinación cuádruple del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En una

30 forma de realización, los componentes de la combinación cuádruple son parte de una única composición farmacéutica y se administran juntos. De manera alternativa, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, se formulan y administran en dos o más formulaciones separadas, las cuales pueden administrarse de manera secuencial o simultánea.

35 Se divulga aún adicionalmente un método para tratar infecciones del tracto urinario (incluyendo ITUc), neumonía (incluyendo VAP y NAH), bacteremia, meningitis y/o infecciones de heridas y del sitio quirúrgico en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, donde dicho método comprende, consiste esencialmente o consiste en administrarle a dicho animal una cantidad eficaz de una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto de esta forma de realización, la infección es provocada por uno o más patógenos que expresan una o más β -lactamasas que sulbactam no puede inhibir solo de manera eficaz.

45 Se divulga aún adicionalmente un método para tratar infecciones del tracto urinario (incluyendo ITUc), neumonía (incluyendo VAP y NAH), bacteremia, y/o infecciones de la piel y la estructura de la piel (SSSI) (también conocidas como infecciones bacterianas agudas de la piel y la estructura de la piel (ABSSSI)) en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, donde dicho método comprende, consiste esencialmente o consiste en administrarle a dicho animal una cantidad eficaz de la combinación cuádruple del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En un aspecto de esta forma de realización, la infección es provocada por uno o más patógenos que expresan una o más β -lactamasas que sulbactam no puede inhibir solo de manera eficaz.

55 Una forma de realización de la invención es la combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una o más de las infecciones enumeradas anteriormente.

60 Una forma de realización de la invención es el uso de la combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, para su uso en el tratamiento de una o más de las infecciones enumeradas anteriormente.

65 En otro aspecto se proporciona una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas Gram negativas. En determinadas de dichas formas de realización, la infección Gram negativa es una infección resistente a uno o más antibióticos. En determinadas formas de realización, la infección Gram negativa

está causada por una bacteria Gram negativa que es resistente al tratamiento con sulbactam en ausencia de un inhibidor de β -lactamasa adicional. En determinadas formas de realización de lo que antecede, la bacteria Gram negativa es *Acinetobacter* spp., tal como *Acinetobacter baumannii*. En cualquiera de estas formas de realización, la infección Gram negativa surge a partir de un patógeno o de una patógeno que expresa una o más β -lactamasas. En cualquiera de estas formas de realización, la infección Gram negativa surge a partir de un patógeno o de una patógeno que expresa una o más β -lactamasas de Clase A, Clase C y/o Clase D. En cualquiera de estas formas de realización, la infección Gram negativa surge a partir de un patógeno o de una patógeno que expresa una o más β -lactamasas de Clase A. En cualquiera de estas formas de realización, la infección Gram negativa surge a partir de un patógeno o de una patógeno que expresa una o más β -lactamasas de Clase C. En cualquiera de estas formas de realización, la infección Gram negativa surge a partir de un patógeno o de una patógeno que expresa una o más β -lactamasas de Clase D.

En otro aspecto, se proporciona una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas Gram negativas. En determinadas de dichas formas de realización, la infección Gram negativa es una infección resistente a uno o más antibióticos. En determinadas formas de realización, la infección Gram negativa está causada por una bacteria Gram negativa que es resistente al tratamiento con sulbactam en ausencia de un inhibidor de β -lactamasa adicional. En determinadas formas de realización de lo que antecede, la bacteria Gram negativa es *Acinetobacter* spp., tal como *Acinetobacter baumannii*. En cualquiera de estas formas de realización, la infección Gram negativa surge a partir de un patógeno o de una patógeno que expresa una o más β -lactamasas. En cualquiera de estas formas de realización, la infección Gram negativa surge a partir de un patógeno o de una patógeno que expresa una o más β -lactamasas de Clase A, Clase C y/o Clase D. En cualquiera de estas formas de realización, la infección Gram negativa surge a partir de un patógeno o de una patógeno que expresa una o más β -lactamasas de Clase A. En cualquiera de estas formas de realización, la infección Gram negativa surge a partir de un patógeno o de una patógeno que expresa una o más β -lactamasas de Clase C. En cualquiera de estas formas de realización, la infección Gram negativa surge a partir de un patógeno o de una patógeno que expresa una o más β -lactamasas de Clase D.

En otro aspecto, se proporciona una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

En otro aspecto, se proporciona una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o uan sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

En aún otro aspecto, se proporciona la combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de infecciones del tracto urinario (incluyendo ITUc), neumonía (incluyendo VAP y NAH), bacteremia, meningitis y/o infecciones de heridas y del sitio quirúrgico, en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano. En un aspecto de esta forma de realización, la infección es provocada por uno o más patógenos que expresan una o más β -lactamasas que no pueden ser inhibidas de manera eficaz con sulbactam solo.

En aún otro aspecto, se proporciona la combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, para su uso en el tratamiento de infecciones del tracto urinario (incluyendo ITUc), neumonía (incluyendo VAP y NAH), bacteremia y/o infecciones de la piel y la estructura de la piel, en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano. En un aspecto de esta forma de realización, la infección es provocada por uno o más patógenos que expresan una o más β -lactamasas que no pueden ser inhibidas de manera eficaz con sulbactam solo.

En aún otro aspecto adicional, se proporciona una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la producción de un efecto inhibidor de peptidoglicano bacteriano en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

En aún otro aspecto adicional, se proporciona una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, para su uso en la producción de un efecto inhibidor de peptidoglicano bacteriano en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

También se divulga un método para producir un efecto inhibidor de peptidoglicano e inhibir una o más enzimas β -lactamasas, que comprende administrar una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto adicional, la enzima β -

lactamasa es una enzima β -lactamasa serina. En un aspecto adicional, la enzima β -lactamasa se selecciona del grupo que consiste en Clase A, Clase C y Clase D. En un aspecto adicional, la enzima β -lactamasa es una enzima Clase A. En un aspecto adicional, la enzima β -lactamasa es una enzima Clase C. En un aspecto adicional, la enzima β -lactamasa es una enzima Clase D. En un aspecto adicional, la enzima β -lactamasa es una enzima Clase D y una o más enzimas Clase A y C.

En un aspecto, se proporciona una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

En un aspecto, se proporciona una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

En otro aspecto, se proporciona una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, neumonía (incluyendo NAH y VAP), bacteremia, meningitis y/o infecciones de heridas y del sitio quirúrgico, en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

En aún otro aspecto, se proporciona una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, para su uso en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, neumonía (incluyendo NAH y VAP), bacteremia y/o infecciones de la piel y la estructura de la piel, en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

En una forma de realización, la invención es el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana, donde el tratamiento se realiza en combinación con sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en un paciente que no ha sido tratado con ningún antibiótico o inhibidor de β -lactamasa adicional, tal como, por ejemplo, aminoglicósidos, espectinomycinas, macrólidos, cetólidos, estreptograminas, oxazolidinonas, tetraciclinas, fluoroquinolonas, antibióticos de cumarina, glicopéptidos, lipoglicopéptidos, nitroimidazoles, ansamicinas, fenicoles, mupirocina, vancomicina, tazobactam, avibactam, ácido clavulónico, LK-157, LK-176, SA-1-204, SA-2-13, BLI-489 (Pfizer/Wyeth), BAL0029880 (Baselea) y/o relebactam (MK7655).

En una forma de realización, la invención es el sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana, donde el tratamiento se realiza en combinación con el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en un paciente que no ha sido tratado con ningún antibiótico o inhibidor de β -lactamasa adicional, tal como, por ejemplo, aminoglicósidos, espectinomycinas, macrólidos, cetólidos, estreptograminas, oxazolidinonas, tetraciclinas, fluoroquinolonas, antibióticos de cumarina, glicopéptidos, lipoglicopéptidos, nitroimidazoles, ansamicinas, fenicoles, mupirocina, vancomicina, tazobactam, avibactam, ácido clavulónico, LK-157, LK-176, SA-1-204, SA-2-13, BLI-489 (Pfizer/Wyeth), BAL0029880 (Baselea) y/o relebactam (MK7655).

En una forma de realización, la invención es el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana, donde el tratamiento se realiza en combinación con sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en un paciente que no ha sido tratado con ningún antibiótico o inhibidor de β -lactamasa adicional, tal como, por ejemplo, aminoglicósidos, espectinomycinas, macrólidos, cetólidos, estreptograminas, oxazolidinonas, tetraciclinas, fluoroquinolonas, antibióticos de cumarina, glicopéptidos, lipoglicopéptidos, nitroimidazoles, ansamicinas, fenicoles, mupirocina, vancomicina, tazobactam, avibactam, ácido clavulónico, LK-157, LK-176, SA-1-204, SA-2-13, BLI-489 (Pfizer/Wyeth), BAL0029880 (Baselea) y/o relebactam (MK7655).

El compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse a un sujeto mediante cualquiera de diversas vías de administración. En algunas formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a un sujeto de forma sistémica. En otras formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a un sujeto de forma local. En algunas formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a un sujeto de forma parenteral. En algunas formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a un sujeto de forma intravenosa.

En algunas formas de realización, el sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a un sujeto de forma sistémica. En algunas formas de realización, el sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a un sujeto de forma local. En algunas formas de realización, el sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a un sujeto de forma parenteral. En algunas formas de

realización, el sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a un sujeto de forma intravenosa. En cualquiera de estas formas de realización, una cantidad eficaz de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se obtiene mediante la administración de una cantidad de la combinación Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone®, que proporciona una dosis eficaz de sulbactam. La vía de administración de cualquiera de los productos de combinación Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone® es la aprobada para cada uno.

En algunas formas de realización, imipenem/cilastatina, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran al sujeto de forma sistémica. En otras formas de realización, imipenem/cilastatina, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran al sujeto de forma local. En algunas formas de realización, imipenem/cilastatina, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran al sujeto de forma parenteral. En algunas formas de realización, imipenem/cilastatina, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran al sujeto de forma intravenosa. En cualquiera de estas formas de realización, una cantidad eficaz de imipenem/cilastatina, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se obtienen mediante la administración de una cantidad de la combinación de Primaxin®, que proporciona una dosis eficaz tanto de imipenem como de cilastatina. La vía de administración del producto Primaxin® puede ser cualquiera de las vías actualmente aprobadas para este.

La administración intravenosa del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, opcionalmente en combinación con imipenem/cilastatina, puede proporcionar una mayor flexibilidad en la dosificación con menos barreras logísticas para el desarrollo. Por ejemplo, la dosificación intravenosa del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y opcionalmente imipenem/cilastatina, puede titularse para producir un efecto, o retirarse si un paciente en particular experimenta un efecto secundario. En algunas formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, se administran en un lugar del cuerpo de un sujeto y el efecto antibacteriano se observa en un lugar diferente del cuerpo del sujeto (por ejemplo, se observan efectos sistémicos después de la administración).

Los términos “tratamiento”, “tratar” y similares se utilizan en la presente para referirse en general a cualquier síntoma asociado con una infección bacteriana Gram positiva o Gram negativa, o causado por esta. “Tratamiento”, tal como se usa en la presente, puede referirse a una mejora en cualquiera de los siguientes: fiebre, inflamación, tumefacción, vómitos, fatiga, calambres, tos, estornudos, enfermedad respiratoria, diarrea, meningitis, cefaleas, dolores en las articulaciones, dolores corporales, ampollas, sarpullido, náuseas, escalofríos, mareos, somnolencia, insomnio, arcadas, irritación de la piel, producción excesiva de mucosa (por ejemplo, en los ojos, tracto gastrointestinal, senos o el sistema respiratorio), úlceras, malestar gastrointestinal, pérdida del cabello, necrosis y disfunción de los órganos. Las mejoras de cualquiera de estas afecciones pueden evaluarse fácilmente de acuerdo con técnicas y métodos estándar conocidos en la materia. La población de sujetos tratados mediante el método de la enfermedad incluye sujetos que padecen de una afección o enfermedad indeseada, así como sujetos en riesgo de desarrollar la afección o enfermedad.

Una “respuesta antibacteriana” es cualquier mejora detectable en cualquiera de los siguientes: fiebre, inflamación, tumefacción, vómitos, fatiga, calambres, tos, estornudos, enfermedad respiratoria, diarrea, meningitis, cefaleas, dolores en las articulaciones, dolores corporales, ampollas, sarpullido, náuseas, escalofríos, mareos, somnolencia, insomnio, arcadas, irritación de la piel, producción excesiva de mucosa (por ejemplo, en los ojos, tracto gastrointestinal, senos o el sistema respiratorio), úlceras, pérdida del cabello, necrosis y disfunción de los órganos. En algunas formas de realización, la respuesta antibacteriana se logra en un sujeto que padece una infección bacteriana luego de la administración de una cantidad menor o igual que una a cuatro dosis diarias de compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se describe en la presente por la duración del tratamiento. Los sujetos que padecen de infección bacteriana, o sujeto de control sanos, pueden evaluarse antes o después del tratamiento con una combinación de compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante el uso de numerosos estándares o escalas diferentes, o una combinación de estos, empleados por un experto en la materia. Los ejemplos de estándares o escalas para evaluar la efectividad de los métodos descritos en la presente incluyen evaluación de la temperatura corporal, peso corporal, Lab-Score, niveles de procalcitonina, niveles de leucocitos en circulación, puntaje indicador de riesgo en laboratorio de fascitis necrosante (LRINEC, por sus siglas en inglés), niveles de mucosa, prueba de urea en el aliento, o niveles de bacterias presentes en una muestra tomada de un sujeto (por ejemplo, muestra de sangre, suero, mucosa, piel, heces, orina, esputo, saliva, semen o biopsia).

En una primera forma de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administran a un sujeto con una infección bacteriana de forma simultánea. En una segunda forma de realización, la primera dosis de compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a un sujeto con una infección bacteriana en un punto posterior a la administración al sujeto de al menos una primera dosis de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una tercera forma de realización, la

primera dosis de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a un sujeto con una infección bacteriana en un punto posterior a la administrar al sujeto de al menos una primera dosis del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una cuarta forma de realización, la primera dosis de compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a un sujeto con una infección bacteriana después de lograr una respuesta antibacteriana asociada con la administración de al menos una primera dosis de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En cualquiera de estas formas de realización, el sulbactam se puede administrar como parte de la combinación Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone®. En cualquiera de la segunda, tercera o cuarta forma de realización, se puede administrar imipenem/cilastatina, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, ya sea con el compuesto 1 o sulbactam, o pueden administrarse antes o después de la administración del compuesto 1 o sulbactam, o entre los dos.

En algunas formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, se administran a un sujeto con una infección bacteriana de forma simultánea. En otras formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, se administran a un sujeto con una infección bacteriana de forma secuencial. donde al menos un componente de los cuatro se administra antes o después de la administración de los demás componentes de la combinación cuádruple. En cualquiera de estas formas de realización, el sulbactam se puede administrar como parte de la combinación Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone®.

En algunas formas de realización, la primera dosis del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administra a un sujeto con una infección bacteriana después de que el sujeto presenta signos o síntomas asociados con la infección bacteriana. En otras formas de realización, la primera dosis del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administra a un sujeto con una infección bacteriana antes de que el sujeto presente algún signo o síntoma asociado con la infección bacteriana pero después de que el paciente se haya infectado, o sea crea que se haya infectado, con una cepa bacteriana patógena relevante. En otras formas de realización, la primera dosis del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administra a un sujeto con una infección bacteriana antes de que el sujeto presente algún signo o síntoma asociado con la infección bacteriana pero después de que el paciente se haya expuesto potencialmente a una cepa bacteriana patógena en una instalación de cuidados médicos, tal como la administración profiláctica de la combinación después de un procedimiento quirúrgico. Los ejemplos de signos o síntomas asociados con una infección bacteriana incluyen fiebre, inflamación, tumefacción, vómitos, fatiga, calambres, tos, estornudos, enfermedad respiratoria, diarrea, meningitis, cefaleas, dolor en las articulaciones, dolores corporales, ampollas, sarpullido, náuseas, escalofríos, mareos, somnolencia, insomnio, arcadas, irritación de la piel, producción excesiva de mucosa (por ejemplo, en los ojos, tracto gastrointestinal, senos o el sistema respiratorio), úlceras, pérdida del cabello, necrosis y disfunción de los órganos.

Los métodos de tratamiento incluyen la administración a un sujeto con una infección bacteriana del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, de acuerdo con un régimen de dosificación. En algunas formas de realización, el régimen de dosificación implica la administración del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, de acuerdo con dosis simples o dosis múltiples. Las dosis múltiples incluyen la administración del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, a intervalos específicos, tal como una vez al día (una vez cada 24 horas), dos veces al día (una vez cada doce horas), tres veces al día (una vez cada ocho horas) o cuatro veces al día (una vez cada 6 horas). En algunas formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administran al sujeto con una infección bacteriana al menos una vez cada ocho horas. En algunas formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administran al sujeto con una infección bacteriana al menos una vez cada seis horas. En algunas formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administran al sujeto con una infección bacteriana al menos una vez cada doce horas. En otras formas de realización, los métodos descritos en la presente comprenden administrar el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, al sujeto hasta que el sujeto se vuelva asintomático para la infección bacteriana. En una forma de realización, se administran aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto 1, o una sal

- farmacéuticamente aceptable de este, aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1500 mg de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg de imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg de cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, al sujeto con una infección bacteriana al menos una vez cada seis horas. En una forma de realización, se administra aproximadamente 500 mg del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, aproximadamente 1000 mg de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, aproximadamente 500 mg de imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, al sujeto con una infección bacteriana al menos una vez cada seis horas. En una forma de realización, se administra aproximadamente 500 mg del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, aproximadamente 1000 mg de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, aproximadamente 1000 mg de imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y aproximadamente 1000 mg de cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, al sujeto con una infección bacteriana al menos una vez cada seis horas.
- 15 Una combinación o composición farmacéutica que “consiste en” el inhibidor de β -lactamasa compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, significa combinaciones y composiciones farmacéuticas donde los únicos ingredientes farmacéuticamente activos son el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam y sales farmacéuticamente aceptables de este. Dichas combinaciones y composiciones que consisten en el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden comprender además opcionalmente ingredientes farmacéuticamente inactivos, tales como excipientes, diluyentes, estabilizadores, solubilizantes, amortiguadores, tensioactivos y similares. La combinación y composiciones que consisten en el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden contener sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en forma de un producto de combinación de sulbactam + ampicilina o cefoperazona, tal como Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone®.

- Una combinación o composición farmacéutica que “consiste en” el inhibidor de β -lactamasa compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, significa combinaciones y composiciones farmacéuticas donde el único inhibidor de β -lactamasa presente es el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el único compuesto con actividad antibiótica presente es sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Dichas combinaciones y composiciones que consisten esencialmente en el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden comprender además opcionalmente otros agentes farmacéuticamente activos que no sean un inhibidor de β -lactamasa ni compuestos con actividad antibiótica (por ejemplo, agentes antifúngicos, antihistamínicos, compuestos antiinflamatorios, etc.), así como ingredientes inactivos, tales como excipientes, diluyentes, estabilizadores, solubilizantes, amortiguadores, tensioactivos y similares. La combinación y composiciones que consisten esencialmente en el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden contener sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en forma de un producto de combinación de sulbactam + ampicilina o cefoperazona, tal como Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone®.

- En una forma de realización, una combinación consiste esencialmente o consiste en inhibidor de β -lactamasa compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede contener opcionalmente uno o más portadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, ampicilina o cefoperazona.

- Una combinación o composición farmacéutica que “consiste en” el inhibidor de β -lactamasa compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o un sal farmacéuticamente aceptable de esta, significa combinaciones y composiciones farmacéuticas donde los únicos ingredientes farmacéuticamente activos son el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o un sal farmacéuticamente aceptable de esta. Dichas combinaciones y composiciones que consisten en el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o un sal farmacéuticamente aceptable de esta, pueden comprender además opcionalmente ingredientes farmacéuticamente inactivos, tales como excipientes, diluyentes, estabilizadores, solubilizantes, amortiguadores, tensioactivos y similares. Una combinación y composiciones que consisten en el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o un sal farmacéuticamente aceptable de esta, pueden contener sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en forma de un producto de combinación de sulbactam + ampicilina o cefoperazona, tal como Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone®, y/o pueden contener imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en forma del producto Primaxin®.

- Una combinación o composición farmacéutica que “consiste en” el inhibidor de β -lactamasa compuesto 1, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o un sal farmacéuticamente aceptable de esta, significa combinaciones y composiciones farmacéuticas donde el único inhibidor de β -lactamasa presente es el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y los únicos compuestos con actividad antibiótica presentes son

5 sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con una cantidad de cilastatina, o un sal farmacéuticamente aceptable de esta, para permitir que el imipenem tenga un efecto antibiótico suficiente. Dichas combinaciones y composiciones que consisten esencialmente en el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o

10 una sal farmacéuticamente aceptable de esta, pueden comprender además opcionalmente otros agentes farmacéuticamente activos que no sean un inhibidor de β -lactamasa ni compuestos con actividad antibiótica (por ejemplo, agentes antifúngicos, antihistamínicos, compuestos antiinflamatorios, etc.), así como ingredientes inactivos, tales como excipientes, diluyentes, estabilizadores, solubilizantes, amortiguadores, tensioactivos y similares. Una combinación y composiciones que consisten esencialmente en el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente

15 aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o un sal farmacéuticamente aceptable de esta, pueden contener sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en forma de un producto de combinación de sulbactam + ampicilina o cefoperazona, tal como Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone®, y/o pueden contener imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en forma del producto

20 Primaxin®.

En una forma de realización, una combinación consiste esencialmente o consiste en inhibidor de β -lactamasa compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente

25 aceptable de esta, puede contener opcionalmente uno o más portadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, ampicilina o cefoperazona.

Los métodos para tratar una infección bacteriana en un sujeto que lo necesita que “consisten esencialmente en” administrarle al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del inhibidor de β -lactamasa compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o un sal farmacéuticamente aceptable de este, significan la

30 administración combinaciones y composiciones farmacéuticas donde el único inhibidor de β -lactamasa presente es el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el único compuesto con actividad antibiótica presente es sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Los métodos de tratamiento de una infección bacteriana en sujetos que lo necesitan mediante la administración de combinaciones y composiciones que

35 consisten esencialmente en el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden incluir opcionalmente la administración de otros agentes farmacéuticamente activos que no sean un inhibidor de β -lactamasa ni compuestos con actividad antibiótica (por ejemplo, agentes antifúngicos, antihistamínicos, compuestos antiinflamatorios, etc.). Los métodos de tratamiento de una infección bacteriana en sujetos que lo necesitan mediante la administración de combinaciones y composiciones

40 que consisten esencialmente en el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden proporcionar la administración de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en forma de un producto de combinación de sulbactam + ampicilina o cefoperazona, tal como Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone®.

Los métodos para tratar una infección bacteriana en un sujeto que lo necesita que “consisten en” administrarle al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del inhibidor de β -lactamasa compuesto 1, o una sal farmacéuticamente

45 aceptable de este, y sulbactam, o un sal farmacéuticamente aceptable de este, significan la administración combinaciones y composiciones farmacéuticas donde los únicos agentes farmacéuticamente activos que se administran al paciente son el inhibidor de β -lactamasa compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el único compuesto con actividad antibiótica es sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

50 La administración de cualquier agente farmacéuticamente activo requiere su administración en una composición farmacéutica adecuada, lo cual típicamente incluye la administración de ingredientes inactivos necesarios para la formulación. Los métodos de tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto que lo necesite que “consisten en” la administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de inhibidor de β -lactamasa compuesto 1, o una sal farmacéuticamente

55 aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, incluyen la administración de cualesquiera y todos los ingredientes inactivos necesarios para la formulación de los agentes activos. Los métodos de tratamiento de una infección bacteriana en sujetos que lo necesitan mediante la administración de combinaciones y composiciones que “consisten en” el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente

60 aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden proporcionar la administración de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en forma de un producto de combinación de sulbactam + ampicilina o cefoperazona, tal como Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone®.

Los métodos de tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto que lo necesita que “consisten esencialmente en” la administración al sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz del inhibidor de β -lactamasa compuesto 1, o una sal farmacéuticamente

65 aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o un sal farmacéuticamente aceptable de esta, significan la administración combinaciones y composiciones farmacéuticas donde el único inhibidor de β -lactamasa presente es el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y los únicos compuestos con actividad antibiótica presentes son sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con una cantidad de cilastatina, lo cual permite que imipenem logre el efecto antibacteriano deseado. Los métodos de tratamiento de una infección bacteriana en sujetos que lo necesitan mediante la administración de combinaciones y composiciones que consisten esencialmente en el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o unas sal farmacéuticamente aceptable de esta, pueden incluir opcionalmente la administración de otros agentes farmacéuticamente activos que no sean un inhibidor de β -lactamasa ni compuestos con actividad antibiótica (por ejemplo, agentes antifúngicos, antihistamínicos, compuestos antiinflamatorios, etc.). Los métodos de tratamiento de una infección bacteriana en sujetos que lo necesitan mediante la administración de combinaciones y composiciones que consisten esencialmente en el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o un sal farmacéuticamente aceptable de esta, pueden proporcionar la administración sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en forma de un producto de combinación de sulbactam + ampicilina o cefoperazona, tal como Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone®, y/o pueden proporcionar imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en forma del producto Primaxin®.

Los métodos de tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto que lo necesita que “consisten en” la administración al sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz del inhibidor de β -lactamasa compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o un sal farmacéuticamente aceptable de esta, significan la administración combinaciones y composiciones farmacéuticas donde los únicos agentes farmacéuticamente activos que se administran al paciente son el inhibidor de β -lactamasa compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y los compuestos con actividad antibiótica son sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, lo cual permite que imipenem logre el efecto antibacteriano deseado. La administración de cualquier agente farmacéuticamente activo requiere su administración en una composición farmacéutica adecuada, lo cual típicamente incluye la administración de ingredientes inactivos necesarios para la formulación. Los métodos de tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto que lo necesite que “consisten en” la administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de inhibidor de β -lactamasa compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, incluyen la administración de cualesquiera y todos los ingredientes inactivos necesarios para la formulación de los agentes activos. Los métodos de tratamiento de una infección bacteriana en sujetos que lo necesitan mediante la administración de combinaciones y composiciones que consisten en el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o un sal farmacéuticamente aceptable de esta, pueden proporcionar la administración sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en forma de un producto de combinación de sulbactam + ampicilina o cefoperazona, tal como Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone®, y/o pueden proporcionar imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en forma del producto Primaxin®.

Una combinación o composición farmacéutica que “consiste en” el inhibidor de β -lactamasa compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o un sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana, incluye combinaciones y composiciones farmacéuticas donde los únicos ingredientes farmacéuticamente activos son el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam y sales farmacéuticamente aceptables de este. El uso de cualquier compuesto para el tratamiento de cualquier enfermedad requiere la presencia de todos los agentes farmacéuticamente activos en una composición farmacéutica adecuada, que típicamente también incluye cualesquiera y todos los ingredientes inactivos necesarios para la formulación. Las combinaciones y composiciones que consisten en el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana, por lo tanto, incluyen cualquier ingrediente inactivo, tales como excipientes, diluyentes, estabilizadores, solubilizantes, amortiguadores, tensioactivos y similares presentes en la formulación del compuesto 1 y sulbactam. La combinación y composiciones que “consisten en” el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana incluyen opcionalmente sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en forma de un producto de combinación de sulbactam + ampicilina o cefoperazona, tal como Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone®.

Una combinación o composición farmacéutica que “consiste en” el inhibidor de β -lactamasa compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o un sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas, significa combinaciones y composiciones farmacéuticas donde el único

inhibidor de β -lactamasa presente es el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el único compuesto con actividad antibiótica presente es sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El uso de combinaciones y composiciones que consisten esencialmente en el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas, comprende opcionalmente otros agentes farmacéuticamente activos que no sean un inhibidor de β -lactamasa ni compuestos con actividad antibiótica (por ejemplo, agentes antifúngicos, antihistamínicos, compuestos antiinflamatorios, etc.), así como ingredientes inactivos, tales como excipientes, diluyentes, estabilizadores, solubilizantes, amortiguadores, tensioactivos y similares. La combinación y composiciones que consisten esencialmente en el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas pueden incluir opcionalmente sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en forma de un producto de combinación de sulbactam + ampicilina o cefoperazona, tal como Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone®.

Una combinación o composición farmacéutica que “consiste en” el inhibidor de β -lactamasa compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o un sal farmacéuticamente aceptable de esta, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana, significa combinaciones y composiciones farmacéuticas donde los únicos ingredientes farmacéuticamente activos son el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, y sales farmacéuticamente aceptables de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o un sal farmacéuticamente aceptable de esta. El uso de cualquier compuesto para el tratamiento de cualquier enfermedad requiere la presencia de todos los agentes farmacéuticamente activos en una composición farmacéutica adecuada, que típicamente incluye cualesquiera y todos los ingredientes inactivos necesarios para la formulación. Las combinaciones y composiciones que consisten en el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana, por lo tanto, incluyen cualquier ingrediente inactivo, tales como excipientes, diluyentes, estabilizadores, solubilizantes, amortiguadores, tensioactivos y similares presentes en la formulación del compuesto 1, sulbactam, imipenem y cilastatina. Una combinación y composiciones que consisten en el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o un sal farmacéuticamente aceptable de esta, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana incluyen sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en forma de un producto de combinación de sulbactam + ampicilina o cefoperazona, tal como Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone®, y también pueden incluir imipenem/cilastatina en forma del producto Primaxin®.

Una combinación o composición farmacéutica que “consiste en” el inhibidor de β -lactamasa compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o un sal farmacéuticamente aceptable de esta, para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas, significa combinaciones y composiciones farmacéuticas donde el único inhibidor de β -lactamasa presente es el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, los únicos compuestos con actividad antibiótica presentes son sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con una cantidad eficaz de cilastatina, o un sal farmacéuticamente aceptable de esta, lo cual permite que el imipenem tenga un efecto antibacteriano suficiente. El uso de combinaciones y composiciones que consisten esencialmente en el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, para el tratamiento de infecciones bacterianas, puede comprender opcionalmente otros agentes farmacéuticamente activos que no sean un inhibidor de β -lactamasa ni compuestos con actividad antibiótica (por ejemplo, agentes antifúngicos, antihistamínicos, compuestos antiinflamatorios, etc.), así como ingredientes inactivos, tales como excipientes, diluyentes, estabilizadores, solubilizantes, amortiguadores, tensioactivos y similares. Una combinación y composiciones que consisten en el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o un sal farmacéuticamente aceptable de esta, para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas pueden incluir sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en forma de un producto de combinación de sulbactam + ampicilina o cefoperazona, tal como Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone®, y también pueden incluir imipenem/cilastatina en forma del producto Primaxin®.

En una forma de realización, una combinación o composición farmacéutica que “consiste esencialmente en” el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, puede no contener ningún agente antibiótico o inhibidor de β -lactamasa adicional, tales como aminoglicósidos, espectinomicinas, macrólidos, cetólidos, estreptograminas, oxazolidinonas, tetraciclinas, fluoroquinolonas, antibióticos de cumarina, glicopéptidos, lipoglicopéptidos, nitroimidazoles, ansamicinas, fenicoles, mupirocina, vancomicina, tazobactam, avibactam, ácido clavulínico, LK-157, LK-176, SA-1-204, SA-2-13, BLI-489 (Pfizer/Wyeth), BAL0029880 (Baselea) y/o relebactam (MK7655).

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de aproximadamente 500 mg del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y aproximadamente 1000 mg de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y al menos un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de aproximadamente 500 mg del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, aproximadamente 1000 mg de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, aproximadamente 500 mg de imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y aproximadamente 500 mg de cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y al menos un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de aproximadamente 500 mg del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, aproximadamente 1000 mg de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, aproximadamente 1000 mg de imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y aproximadamente 1000 mg de cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Son conocidos diversos sistemas de administración y pueden utilizarse para administrar el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, de la descripción, por ejemplo, diversas formulaciones, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar el compuesto, endocitosis mediada por el receptor (véase, por ejemplo, Wu y Wu, 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Los métodos de introducción pueden ser enterales o parenterales, incluyendo, de modo no taxativo, intradérmicos, transdérmicos, intramusculares, intraperitoneales, intravenosos, subcutáneos, pulmonares, intranasales, intraoculares, epidurales y orales (por ejemplo, como comprimidos, pastillas, cápsulas duras y blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, gránulos o polvos dispersables, jarabes o elixires), inhalación (por ejemplo, como un aerosol líquido o polvo dividido finamente), insuflación (por ejemplo, como un polvo dividido finamente). En formas de realización particulares, la introducción parenteral incluye la administración intramuscular, subcutánea, intravenosa, intravascular, como supositorio rectal para la dosificación e intrapericárdica.

La administración puede ser sistémica o local. La presente descripción proporciona la administración sistémica de una o más dosis del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, de la descripción. La administración sistémica incluye, por ejemplo, subcutánea, intravenosa o intramuscular.

El compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se pueden administrar mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo, mediante infusión o inyección en bolo.

En determinadas formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administran mediante infusión intravenosa. En determinadas formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se infunden durante un período de aproximadamente cinco minutos a aproximadamente cuatro horas. En otras formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se infunden durante un período de aproximadamente una hora. En otras formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se infunden durante un período de aproximadamente dos horas. En otras formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se infunden durante un período de aproximadamente tres horas. En otras formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se infunden durante un período de aproximadamente cinco a aproximadamente treinta minutos. En otras formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable

- de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se infunden durante un período de aproximadamente treinta minutos a aproximadamente una hora. En otras formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se infunden durante un período de aproximadamente dos horas a aproximadamente tres horas. En otras formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, imipenem/cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se infunden durante un período de aproximadamente dos horas y media a aproximadamente tres horas.
- En una forma de realización, aproximadamente 500 mg del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o aproximadamente 1000 mg de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto con una infección bacteriana al menos una vez cada seis horas, donde la infección se administra durante un período de aproximadamente tres horas.
- En una forma de realización, se administran aproximadamente 500 mg del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, aproximadamente 1000 mg de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, aproximadamente 500 mg de imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y aproximadamente 500 mg de cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, al sujeto con una infección bacteriana al menos una vez cada seis horas, donde la infección se administra durante un período de aproximadamente tres horas.
- En una forma de realización, se administran aproximadamente 500 mg del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, aproximadamente 1000 mg de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, aproximadamente 1000 mg de imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y aproximadamente 1000 mg de cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, al sujeto con una infección bacteriana al menos una vez cada seis horas, donde la infección se administra durante un período de aproximadamente tres horas.
- En algunas formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administran en la misma formulación. En algunas formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administran en formulaciones separadas. En algunas formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administran a un sujeto que padece una infección bacteriana de forma simultánea. En algunas formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administran a un sujeto que padece una infección bacteriana de forma consecutiva. En algunas formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administran a través de la misma vía de administración. En algunas formas de realización, el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administran en cronogramas de dosificación diferentes y/o a través de vías de administración diferentes. En algunas formas de realización, la primera dosis de compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a un sujeto que padece una infección bacteriana en un punto posterior a la administrar al sujeto de al menos una primera dosis de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras formas de realización, la primera dosis de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a un sujeto que padece una infección bacteriana en un punto posterior a la administrar al sujeto de al menos una primera dosis del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas formas de realización la primera dosis de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a un sujeto con una infección bacteriana después de lograr una respuesta antibacteriana inicial asociada con la administración de al menos una primera dosis del compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras formas de realización, la primera dosis de compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a un sujeto con una infección bacteriana después de lograr una respuesta antibacteriana inicial asociada con la administración de al menos una primera dosis de sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- En cualquiera de las formas de realización anteriores, el componente de sulbactam de la componente reivindicada, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden administrarse mediante la administración del producto de combinación comercializado como Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone®.
- Las composiciones de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales, mediante el uso de excipientes conocidos en la materia. Por lo tanto, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, endulzantes, saborizantes y/o conservantes.
- Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril, que puede formularse de acuerdo con procedimientos conocidos mediante el uso de uno o más de los agentes de suspensión, dispersantes o humectantes adecuados, los cuales se mencionaron anteriormente. Una

preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol.

5 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación unitaria variará necesariamente de acuerdo con el hospedador tratado y la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada para la administración a seres humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0,5 mg a 4 g de agente activo en compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de excipientes, que variará entre aproximadamente 5 y aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas de dosificación unitarias contendrán generalmente entre aproximadamente 1 mg y 10 aproximadamente 1000 mg de ingrediente activo. Por información adicional acerca de las vías de administración y los regímenes de dosificación, el lector puede referirse al capítulo 25.3 en el volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Presidente del Consejo Editorial), Pergamon Press 1990.

15 Tal como se estableció anteriormente, el tamaño de la dosis necesaria para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad en particular variará necesariamente de acuerdo con el hospedador tratado, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad tratada. Se emplea preferentemente una dosis diaria en el intervalo de 1-50 mg/kg. Por consiguiente, el médico que esté tratando a cualquier paciente en particular puede determinar una dosificación óptima.

20 El compuesto 1, tal como se estableció anteriormente, puede obtenerse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la síntesis del compuesto 1 se establece en el ejemplo 10 de WO 13/150296. Sulbactam y sus sales farmacéuticamente aceptables se puede obtener en el mercado en la forma de la combinación Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® o Bacperazone®. La síntesis de sulbactam también es conocida en la materia. Véase, por ejemplo, Volkmann, et al., *Efficient Preparation of 6,6-dihalopenicillanic acids. Synthesis of Penicillanic Acid S,S-dioxido (Sulbactam)*, J. Org. Chem., 47(17):3344-3345 (1982).

Ejemplos

EJEMPLO 1: Actividad biológica de Sulbactam en comparación con Unasyn®

30 Se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) mediante el método de microdilución en caldo, de acuerdo con las pautas de Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Clinical Laboratory Standards Institute: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically (10.^a Ed. (2015)) M07-A10. Se evaluó la actividad de sulbactam contra un panel de aislados clínicos de *A. baumannii* (n=60). Los paneles se 35 enriquecieron con aislados resistentes a β -lactama, producidos mediante una variedad de β -lactamasas de todas las clases (A, B, C y D). Las CIM se determinaron de acuerdo con las pautas de CLSI, y se calcularon los valores de CIM50 y CIM90 para las poblaciones aisladas. Luego de la incubación, la concentración más baja del fármaco que evitó el crecimiento visible se registró como la CIM. El rendimiento del ensayo se monitoreó mediante el uso de cepas de control de calidad de laboratorio y compuestos de control disponibles en el mercado con espectros de CIM 40 definidos, de acuerdo con las pautas de CLSI.

Se evaluaron sesenta cepas geográficamente diversas de *A. baumannii* de infecciones hospitalarias recientes (posteriores a 2006) para verificar su susceptibilidad a sulbactam solo, Unasyn® (sulbactam:ampicilina en una proporción 1:2) y cinco compuestos de control. Tal como se muestra en la **Tabla 1**, la actividad antibacteriana 45 inherente de sulbactam contra estas cepas osciló entre 0,5 y >64 μ g/ml. Unasyn® fue dos veces menos efectivo, con un intervalo de actividad entre 1 y >32 μ g/ml. Esto demuestra que la actividad antibacteriana de Unasyn se debe al componente de sulbactam, lo cual coincide con estudios previos, tal como se ilustra, donde se realizó una comparación de la cantidad de cepas susceptibles a cualquier fármaco en cada concentración (**Figura 1**).

50 **Tabla 1. Sulbactam presenta un intervalo amplio de actividad contra cepas clínicas recientes de *A. baumannii*.**

Se muestra la concentración inhibitoria mínima (CIM) en μ g/ml de cada uno de los compuestos siguientes: SUL = sulbactam, UNA = Unasyn, una combinación 2:1 de ampicilina y sulbactam, MEM = meropenem, COL = colistina, LEVO = levofloxacina, GENT = gentamicina y TET = tetraciclina.

cepa	contenido de β -lactamasa	SUL	UNA	MEM	COL	LEVO	GENT	TET
ARC3491 [§]	OXA-215	0,5	1	2	0,5	1	2	4
ARC593	OXA-98	1	2	1	0,5	0,25	8	2
ARC2582	OXA*	1	2	0,25	0,125	0,125	4	2
ARC2597 [§]	OXA*	1	2	0,125	0,125	<0,03	0,25	1
ARC2058	OXA-95	2	2	0,25	0,5	0,125	1	1
ARC2728 [§]	OXA*	2	2	0,25	0,25	0,125	0,25	1
ARC5090	OXA*	2	2	0,25	0,25	0,125	0,25	2
ARC2719	OXA*	2	4	0,25	0,125	0,125	0,5	2
ARC2720 [§]	OXA*	2	4	1	0,125	2	0,5	2
ARC3489	OXA*; OXA-68	2	8	4	0,25	16	>32	>32
ARC3494	OXA-65	4	2	0,25	0,5	0,25	0,25	2

ES 2 717 776 T3

ARC2780 [§]	OXA*; OXA-2; IMP-1	4	4	32	4	4	>32	2
ARC3487	OXA-20; OXA-58; OXA-66	4	8	8	0,25	8	8	16
ARC3659	OXA-23; OXA*	4	8	8	0,25	8	>32	8
ARC5084	IMP-4(B); OXA-58; OXA-65	4	8	>32	0,125	4	>32	2
ARC2682	SHV-5; OXA-113	4	16	32	0,25	16	>32	8
ARC2059	PSE-2; PSE-1	8	16	0,5	0,25	>32	1	4
ARC5092	OXA-23; OXA-64	8	16	16	>32	8	>32	32
ARC3485	OXA-82	8	32	16	0,25	16	1	32
ARC2674	SHV-5; OXA-113	8	32	8	0,25	16	8	>32
ARC2788	OXA-65; TEM-1	8	32	1	0,125	32	16	4
ARC3515	OXA-64; OXA-58	8	32	4	0,25	8	4	>32
ARC5081	OXA-94; OXA-23	8	32	16	0,125	8	0,25	2
ARC5091	OXA-82; OXA-23	8	32	32	8	>32	>32	32
ARC2777	OXA-172; TEM-1	8	>32	32	0,5	32	16	32
ARC3488	OXA*; OXA-68	16	16	4	2	32	>32	>32
ARC5075	SHV-5; OXA-113	16	16	32	0,25	32	>32	>32
ARC5088	OXA-20; OXA-58; OXA-66	16	16	8	0,125	8	8	16
ARC2675	SHV-5; OXA-113	16	32	>32	0,125	32	>32	16
ARC2681	OXA-40; TEM-1; OXA-132	16	32	32	0,25	16	>32	>32
ARC2778	OXA-40; TEM-1; OXA-65	16	32	>32	0,25	32	>32	>32
ARC2779 [§]	OXA-2; VIM-2	16	32	16	0,25	0,125	>32	2
ARC3484	TEM-1; OXA-23; OXA-64	16	32	32	0,125	8	>32	>32
ARC3492	OXA-40; OXA-132; TEM-1	16	32	>32	0,25	8	>32	>32
ARC3513	TEM-1; OXA-23; OXA-65	16	32	32	1	16	>32	8
ARC5073	OXA-23; TEM-1; OXA-64; PER-1	16	32	>32	0,125	8	0,5	>32
ARC5083	OXA-66; OXA-23	16	32	16	0,125	>32	>32	>32
ARC2461	OXA-66; TEM-1	16	>32	2	0,125	16	>32	>32
ARC2462	TEM-1; OXA-66	16	>32	4	0,125	16	>32	>32
ARC2598	OXA*; TEM-1; OXA-113	16	>32	8	0,25	4	2	>32
ARC2635	OXA-65; OXA-40; TEM-1	32	32	>32	0,25	16	>32	8
ARC5085	OXA*; TEM-1	32	32	8	1	32	>32	>32
ARC3657	OXA-130	32	>32	2	0,5	16	0,25	8
ARC2636	OXA-65; OXA-40; TEM-1	32	>32	>32	0,125	16	>32	16
ARC2782	OXA-66; OXA-23; TEM-1; PER-1	32	>32	16	0,125	4	>32	>32
ARC3486	OXA-72; OXA-66; TEM-1	32	>32	>32	0,25	8	>32	>32
ARC3490	TEM-1+; PSE-2; OXA-69	32	>32	0,5	0,5	16	16	8
ARC3495	OXA-40; OXA-109	32	>32	>32	0,25	4	>32	>32
ARC3658	OXA-66; PER-1; TEM-1; OXA-23	32	>32	32	0,25	8	>32	>32
ARC5076	TEM-1; OXA-23; OXA-66	32	>32	32	0,25	8	8	>32
ARC5077	OXA*; OXA-72	32	>32	>32	0,5	16	>32	>32
ARC5079	OXA-72; OXA-65	32	>32	>32	0,125	16	8	8
ARC5080	OXA-71; OXA-40	32	>32	>32	0,25	16	>32	16
ARC5086	OXA*; TEM-1; OXA-72; OXA-66	32	>32	>32	0,125	16	>32	>32
ARC5087	OXA-66; OXA-23	32	>32	16	0,25	>32	>32	>32
ARC5089	PER*; TEM-1; OXA-23; OXA-66	32	>32	32	0,125	16	>32	4
ARC3493	OXA-40; OXA-66	64	>32	>32	32	4	>32	>32
ARC5074	GES*; TEM-1; OXA-51	64	>32	8	0,125	4	0,125	1
ARC5082	OXA-66; OXA-23	64	>32	>32	0,5	8	0,5	>32
ARC3882	OXA-23; NDM-1; OXA-10*	>64	>32	>32	0,125	4	>32	8
	Intervalo	0,5- >64	1- >32	<0,03- >32	0,125- >32	<0,03- >32	0,06- >32	0,5- >32
	CIM50	16	32	16	0,25	8	64	16
	CIM90	32	>32	32	1	32	>32	>32

[§]miembro de la familia compleja de *A. baumannii/calcoaceticus*

*indica que el gen codifica una variante relacionada estrechamente de la familia de β -lactamasa indicada

EJEMPLO 2: Efecto de ampicilina sobre la CIM para Unasyn® en comparación con sulbactam solo

Se determinaron las CIM para sulbactam + compuesto 1 y sulbactam en combinación con ampicilina (Unasyn®) + compuesto 1, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1. Se determinó la dosis Unasyn® de manera que la cantidad total de sulbactam administrado en ambas combinaciones fuese equivalente. Los resultados de la actividad de Unasyn® dependen solamente del componente de sulbactam para su efectividad, y la ampicilina no tuvo efecto sobre la eficacia en el tratamiento de *A. baumannii*. Véase la Figura 2.

EJEMPLO 3: Reducción de CIM para sulbactam + compuesto 1 en aislados clínicos recientes

Se determinaron las CIM para la combinación de sulbactam + compuesto 1 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 para un total de 825 aislados clínicos recientes de *A. baumannii*. Tal como se muestra a continuación, la combinación tuvo una CIM₉₀ de 4 µg/ml para todos los aislados, que es el valor crítico esperado.

Tabla 2

		≤0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	>64
2011 (n=191)	n	2	4	20	52	48	45	14	2	3	1	0	0
	%	1,0	2,1	10,5	27,2	23,6	23,6	7,3	1,0	1,6	0,5	0	0
	% acum.	1,0	3,1	13,6	40,8	89,5	89,5	96,8	97,8	99,4	100	100	100
2012 (n=209)	n	0	1	5	36	56	67	41	3	0	0	0	0
	%	0	0,5	2,4	17,2	26,8	32,1	19,6	1,4	0	0	0	0
	% acum.	0	0,5	2,9	20,1	46,9	79,0	98,6	100	100	100	100	100
2013 (n=207)	n	0	0	9	24	57	63	47	2	3	0	2	0
	%	0	0	4,3	11,6	27,5	30,4	22,7	1,0	1,5	0	1,0	0
	% acum.	0	0	4,3	15,9	43,4	73,8	96,5	97,5	99,0	99,0	100	100
2014 (n=218)	n	0	1	16	36	82	54	19	3	1	2	0	4
	%	0	0,5	7,3	16,5	37,6	24,8	8,7	1,4	0,5	0,9	0	1,8
	% acum.	0	0,5	7,8	24,3	61,9	86,7	95,4	96,8	97,3	98,2	98,2	100

EJEMPLO 4: Mejor compañero de combinación de sulbactam + compuesto 1 para infecciones por *A. baumannii*

Se determinaron las CIM₉₀ para la combinación de una cantidad de antibióticos comunes + compuesto 1 contra un conjunto de 196 aislados clínicos contemporáneos de *A. baumannii*. Tal como se muestra en la Tabla 3, sulbactam + compuesto 1 fue la única combinación evaluada que tuvo una CIM₉₀ por debajo del valor crítico de CLSI. Nótese que el valor crítico de sulbactam + compuesto 1 se predijo basándose en el valor crítico de ampicilina:sulbactam (2:1) de 2.

Tabla 3

B-lactama + comp 1 (4 µg/ml)	CIM ₉₀ (µg/ml)	Valor crítico de CLSI (S)
Sulbactam	2	4
Ceftazidima	32	8*
Cefepima	32	8*
Imipenem	16	4*
Meropenem	16	4*
Piperacilina	32	16*
Aztreonam	>64	Ninguno*
*Excede el valor crítico		

Véase la Figura 3 por un análisis gráfico de la CIM para cada combinación evaluada.

EJEMPLO 5: Actividad in vivo

Modelos de infección neutropénica por *Acinetobacter baumannii*. Se estudió la capacidad del compuesto 1 de recuperar la actividad contra *A. baumannii* en modelos de infección neutropénica en cadera y pulmón de ratón. A grandes rasgos, se indujo neutropenia en ratones CD-1 mediante la inyección de ciclofosfamida por vía intraperitoneal 4 días (150 mg/kg de peso corporal) y 1 día (100 mg/kg) antes de la inyección experimental. Se

infectaron ratones con cultivos semilogarítmicos para lograr un inóculo objetivo de 1×10^6 CFU para el modelo de cadera o 1×10^7 CFU para el modelo de pulmón. Grupos de cinco animales cada uno recibieron inyecciones subcutáneas ya sea de sulbactam solo o sulbactam + compuesto 1 con una proporción de 4:1 ocho veces al día en un tratamiento cada 3 horas, comenzando 2 horas después de la infección. La eficacia se determinó 24 horas después del comienzo del tratamiento. Se retiró tejido, se pesó, homogeneizó y se colocaron alícuotas en placas de agar tripticosa soja que contenían 5 % de sangre de oveja/50 $\mu\text{g/ml}$ de gentamicina y se incubaron a 37 °C durante la noche para la determinación de CFU.

Se observó que el compuesto 1 recuperó la actividad de aislados de *A. baumannii* que no presentaban eficacia con sulbactam solo, incluso cuando las exposiciones en plasma de sulbactam estaban por encima de la CIM *in vitro* durante 24 horas en ambos sistemas de modelo. En la Figura 4 se muestra la eficacia de la combinación contra un aislado de *A. baumannii* que contenía AmpC, OXA-66, OXA-72 y TEM-1 como promedio de delta logCFU \pm error estándar del promedio.

EJEMPLO 6: Eficacia contra *Burkholderia*

La actividad *in vivo* de sulbactam:compuesto 1 se evaluó contra un aislado clínico de *B. pseudomallei* (cepa K96243, CIM de sulbactam:compuesto 1 = 1 mg/l) en un modelo murino agudo de mieloidosis. Se administró por vía intranasal una exposición letal de K96243 a ratones Balb/c y se inició la terapia 4 horas después de la exposición seguida por seis días consecutivos de dosificación (Tabla 4). Los animales que recibieron solamente vehículo generalmente sucumbieron a la infección dentro de los primeros 3 días del estudio (Figura 3). Los supervivientes se monitorearon durante 39 horas después de la dosificación para evaluar el potencial de recaída, así como recolección de tejidos para confirmar la erradicación del patógeno. Para todos los estudios doxiciclina y ciprofloxacina funcionaron como control positivo de eficacia. En la ausencia de cualquier comprensión de PK/PD de sulbactam:compuesto 1 contra este patógeno de amenaza biológica, las dosis se seleccionaron basándose en las relaciones entre efecto y exposición inicial establecidas en un modelo neutropénico de cadera contra *Acinetobacter baumannii* MDR. La exposición al compuesto 1 se dirigió a un tiempo > que un h de concentración de 2,5 mg/l para 40 % del intervalo de dosificación y la dosis de sulbactam se tituló para lograr un intervalo de concentración de 40-60 % tiempo > que CIM de la combinación (1 mg/l). Tal como se muestra en la Figura 5, ambos grupos de tratamiento con sulbactam:compuesto 1 fueron más eficaces contra *B. pseudomallei* K96243 que doxiciclina y ciprofloxacina con un 60 % de supervivencia logrado en comparación con 40 % y 30 % para doxiciclina y ciprofloxacina, respectivamente. Véase la Figura 5.

Tabla 4. Cronograma de dosificación para ciprofolxacina, doxiciclina y sulbactam:compuesto 1 contra *B. pseudomallei* K96243 en un modelo agudo de mieloidosis

Grupo	N	Tratamiento	Dosis/inyección	Tiempo	Vía de tratamiento	Vía de infección
1	10	vehículo	N/C	+4 horas, luego cada 4 horas durante 6 días	SC	IN
2	10	ciprofloxacina	40 mg/kg	+4 horas, luego dos veces al día durante 6 días	IP	IN
3	10	doxiciclina	40 mg/kg	+4 horas, luego dos veces al día durante 6 días	IP	IN
4	10	sulbactam: AZ'2514	200 mg/kg: 200 mg/kg	+4 horas, luego cada 4 horas durante 6 días	SC	IN
5	10	sulbactam: AZ'2514	400 mg/kg: 200 mg/kg	+4 horas, luego cada 4 horas durante 6 días	SC	IN

SC = subcutánea, IP = intraperitoneal, IN = intranasal

EJEMPLO 7: Reducción de CIM para sulbactam + compuesto 1 en aislados clínicos recientes de *Enterobacteriaceae*

Se determinaron las CIM para la combinación de sulbactam + compuesto 1 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 para un total de 59 aislados clínicos recientes de Enterobacteriaceae. Tal como se muestra en la Tabla 5 para cada cepa individual, y tal como se resume en la Tabla 6, la combinación tuvo una CIM₉₀ $\leq 0,125$ $\mu\text{g/ml}$ para todos los aislados. Véase la Figura 6.

Tabla 5: Resultados individuales para *Enterobacteriaceae*

Especie	designación de la cepa	contenido de β -lactamasa	SUL	Comp 1	SUL+ comp 1 (4 $\mu\text{g/ml}$)
<i>Escherichia coli</i>	ARC4	ninguno (ATCC 25922) control CLSI	64	8	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4416	CTX-M-14+; TEM-1+	32	0,5	<0,03

ES 2 717 776 T3

<i>Escherichia coli</i>	ARC4418	CTX-M-14+; CMY-2+	32	0,25	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4419	SHV-12+	32	0,25	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4421	CTX-M-55; TEM-1+; CMY-2+	64	0,25	0,25
<i>Escherichia coli</i>	ARC4426	TEM-1+; CMY-2+	32	0,125	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4429	TEM-1+; CMY-2+	64	0,25	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4432	CTX-M-14+; TEM-1+; CMY-2+	128	0,25	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4436	CTX-M-14+; TEM-1+	32	0,25	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4449	CMY-2+; TEM-1+	64	0,5	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4450	TEM-1+; OXA-1+; CMY-2+	64	2	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4452	SHV-12+	32	0,25	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4455	SHV-12+	32	0,25	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4465	CMY-2+	32	0,25	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4471	CMY-2+; OXA-1+; TEM-1+	128	4	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4472	CMY-2+; TEM-1+	64	2	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4477	CTX-M-15+; TEM-1+	32	2	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4478	CTX-M-15+; CMY-2+	32	0,5	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4479	CMY-42+; OXA-1+; OXA-9+; TEM-1+	64	32	2
<i>Escherichia coli</i>	ARC4485	CMY-2+; OXA-1+; CTX-M-15+	64	0,5	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4487	SHV-5+; DHA-1+; TEM-1+; OXA-1+; CMY-2+	64	4	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4414	SHV-11	32	2	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4420	SHV-11, SHV-12, DHA-1, OXA-1	128	1	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4427	SHV-1, OXA-1	>25 6	0,25	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4434	SHV-11	32	2	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4435	SHV-157	32	0,25	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4446	SHV-11	32	2	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4451	SHV-11, KPC-3	>25 6	0,5	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4457	SHV-11, DHA-1	64	0,5	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4460	SHV-11, CTX-M15, OXA-1, NDM-1	>25 6	4	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4467	SHV-33, TEM-1, OXA-1, DHA-1	64	4	0,125
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4468	SHV-1	64	8	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4476	SHV-11, KPC-2, OXA-9[W117*]	>25 6	4	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4480	SHV-27	32	0,5	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4482	SHV-27[A122V], OXA-1	32	0,5	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4483	SHV-11	32	1	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4484	SHV-168	32	1	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4486	SHV-11, DHA-1, OXA-1[E69K]	128	0,5	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4488	SHV-11, CTX-M15, OXA-1, TEM-1	64	0,25	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4490	SHV-11, CTX-M15, KPC-2, OXA-1	256	0,5	0,125
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4495	SHV-60, LAP-2	32	4	<0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4438	AmpC+	128	2	<0,03

<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4439	AmpC+; LAP-2+	64	0,5	<0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4444	AmpC+; MIR-8[175L]	64	4	<0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4458	AmpC+; ACT-2[V312M]	64	8	8
<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4461	AmpC+; TEM-1	64	0,25	<0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4462	AmpC+	64	0,5	<0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4473	SHV-5+; AmpC+; DHA-1+; TEM-1+	128	0,5	<0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4489	AmpC+	128	1	<0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4492	AmpC+	256	0,5	<0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4494	OXA-1+; DHA-1+; AmpC+	64	0,25	<0,03
<i>Citrobacter koseri</i>	ARC2001	ESBL	64	0,5	<0,03
<i>Citrobacter koseri</i>	ARC2002	ESBL	64	0,5	<0,03
<i>Citrobacter freundii</i>	ARC3522	AmpC, TEM-1, CMY65	>256	0,5	<0,03
<i>Citrobacter braakii</i>	ARC3660	CTX-M-15	32	0,25	<0,03
<i>Citrobacter freundii</i>	ARC3883	KPC-2	256	32	<0,03
<i>Citrobacter freundii</i>	ARC3884	KPC-2	256	4	<0,03
<i>Citrobacter freundii</i>	ARC3885	AmpH, TEM-1, SHV-5, CMY-6, CMY-13	256	4	<0,03

Tabla 6: Resumen de resultados para *Enterobacteriaceae*

Resumen de CIM	N	Sulbactam			Compuesto 1			SUL + comp 1 (4 ug/ml)		
		intervalo	CIM ₅₀	CIM ₉₀	intervalo	CIM ₅₀	CIM ₉₀	intervalo	CIM ₅₀	CIM ₉₀
<i>Escherichia coli</i>	21	32 - 128	64	64	0,125 - 32	0,5	4	<0,03 - 2	<0,03	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20	32 - >256	64	>256	0,25 - 8	1	4	<0,03 - 1	<0,03	0,125
<i>Enterobacter cloacae</i>	10	64 - 256	64	128	0,25 - 8	0,5	4	<0,03 - 8	<0,03	<0,03
<i>Citrobacter spp</i>	7	32 - >256	256	>256	0,25 - 4	0,5	4	<0,03 - <0,03	<0,03	<0,03
<i>Total</i>	59	32 - >256	64	256	0,125 - 32	0,5	4	<0,03 - 8	<0,03	0,125

EJEMPLO 8: Actividad sinérgica de sulbactam + compuesto 1 + imipenem/cilastatina o meropenem en 600 aislados clínicos recientes de *P. aeruginosa* y *A. baumannii*

Se evaluaron 600 cepas geográficamente diversas de *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa* (200 cepas de cada patógeno de 2012, 2013 y 2014) para verificar su susceptibilidad a imipenem/cilastatina (IPM) o meropenem (MER) solo; imipenem/cilastatina o meropenem en presencia de 4 µg/ml de compuesto 1; o imipenem/cilastatina o meropenem en presencia de una combinación de compuesto 1 y sulbactam, 4 µg/ml de cada uno. Tal como se muestra en la **Tabla 7**, la actividad antibacteriana inherente de imipenem o meropenem se mejoró ampliamente con la adición de compuesto 1, tanto para *A. baumannii* como *P. aeruginosa* y se vio mejorada significativamente mediante la adición de sulbactam y compuesto 1 para *A. baumannii*, mientras que la adición de sulbactam a imipenem/(comp 1 o meropenem/comp 1 no alteró la actividad de la combinación doble contra *P. aeruginosa*. La combinación doble de imipenem/cilastatina + compuesto 1 es superior a meropenem + compuesto 1 contra ambas especies bacterianas y la combinación cuádruple de imipenem/cilastatina/sulbactam/compuesto 1 tiene una actividad mensurablemente superior que meropenem/sulbactam/compuesto 1 en *A. baumannii*. Véanse las Figuras 7 y 8, respectivamente, para la representación gráfica de los resultados de *A. baumannii* y *P. aeruginosa*

Tabla 7:

Resumen de CIM n = 600 cepas	<i>Acinetobacter baumannii</i>				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
	Mín	Máx	CIM ₅₀	CIM ₉₀	Mín	Máx	CIM ₅₀	CIM ₉₀

IPM	0,06	>32	32	>32	0,06	>32	2	32
IPM + comp 1	<0,03	>32	4	16	<0,03	>32	0,5	2
IPM + SUL + comp 1	<0,03	>32	<0,03	<0,03	<0,03	>32	0,5	4
MER	0,0599	>8	>8	>8	0,0599	>8	0,5	>8
MER + comp 1	0,06	>32	16	>32	0,06	>32	1	32
MER + SUL + comp 1	<0,03	>32	<0,03	4	<0,03	>32	0,5	16

EJEMPLO 9: Potenciación *in vitro* de sulbactam:compuesto 1 en combinación con imipenem contra *A. baumannii* ARC5081

5 **Diseño.** Se evaluó la actividad *in vitro* de sulbactam:compuesto 1 contra un aislado de *A. baumannii* que contenía OXA-94, OXA-23, y AmpC con y sin concentraciones relevantes desde el punto de vista clínico de imipenem. Se simularon concentraciones de fármaco libre de fluctuación de estado estacionario en un modelo de infección de fibra hueca (HFIM, por sus siglas en inglés) *in vitro* para evaluar la respuesta bacteriana a diversas exposiciones de sulbactam, compuesto 1 e imipenem durante un período de 24 horas. Los compuestos se administraron al sistema por medio de infusión de 1 hora y se eliminaron de forma isovolumétrica con una semivida de 2 horas. Se evaluó un tratamiento de cuatro veces por día (cada 6 horas) para todas las combinaciones. Se resumen las CIM para todas las combinaciones en la Tabla 8. Se utilizó un C_{max} objetivo de 10 µg/ml para todos los regímenes de sulbactam, congruente para lograr un criterio de valoración de PK/PD de 50 % T>CIM de 4 µg/ml (Tabla xy). También se utilizó un C_{max} objetivo de 10 µg/ml para todos los regímenes de imipenem, congruente para lograr un criterio de valoración de PK/PD de 50 % T>CIM of 4 µg/ml. En todos los casos, la exposición a cualquiera de los agentes no fue adecuada para lograr una eficacia por sí mismo con CIM individuales por encima o cerca de las concentraciones C_{max}. El compuesto 1 se tituló de 1 a 8 µg/ml en los intervalos de dosis de cada experimento. Se cultivaron aproximadamente 15 ml de bacterias (inóculo ~5 X10⁵ CFU/ml) en cartuchos de fibra hueca celulósica y la administración de los compuestos se inició durante la fase logarítmica de crecimiento. Se recogieron muestras en serie para determinar la exposición a fármaco real y la carga bacteriana total. Después de 24 horas, las muestras también se colocaron en placas complementadas con fármaco para determinar la población bacteriana resistente.

Tabla 8. CIM (µg/ml) de imipenem, sulbactam y compuesto 1 y combinaciones seleccionadas contra un aislado de *A. baumannii* que contenía OXA-94, OXA-23 y AmpC (ARC5081)

Imipenem	Sulbac-tam	Compuesto 1	Imipenem + sulbactam @, 4 µg/ml	Imipenem + compuesto 1 @, 4 µg/ml	Sulbactam + compuesto 1, 4 µg/ml	Imipenem + sulbactam @, 4 µg/ml + compuesto 1 @, 4 µg/ml
16	8	128	4	2	2	<0,06

Tabla 9. Diseño de estudio HFIM para una serie experimental que evalúa la combinación de sulbactam, compuesto 1 e imipenem contra un aislado de *A. baumannii* que contenía OXA-94, OXA-23 y AmpC (ARC5081)

Aislado/ contenido	Estudio	Diseño del estudio	Objetivo C _{max} ^a de sulbactam (µg/ml)	Objetivo C _{max} ^a de compuesto 1 (µg/ml)	Objetivo C _{max} ^a de imipenem (µg/ml)
<i>A. baumannii</i>	1	Fraccionamiento de dosis (cuatro veces al día)	10	0 – 6	0
OXA-94, OXA-23 y AmpC	2	Fraccionamiento de dosis (cuatro veces al día)	10	0 – 8	10

^a Concentración pico

Métodos. El cartucho de fibra hueca se mantuvo a 37 °C en una incubadora durante la extensión del experimento. Se evaluó en serio la carga bacteriana (CFU/ml) mediante el muestreo (500 µl) a partir del espacio extracápsular del cartucho de fibra hueca en diversos momentos. También se recogieron muestras PK en serie (200 µl) durante un período de 24 horas para determinar la exposición simulada a fármacos en todos los experimentos. Las muestras PK se evaluaron mediante cromatografía líquida - espectrometría de masas (LC-MS/MS) para confirmar el perfil de concentración-tiempo simulado. Las muestras bacterianas se diluyeron (diluciones en serie de 10 veces) y se colocaron en placas de agar y sangre para contar la población total. Para detectar aislados con diferentes magnitudes de susceptibilidad reducida, se complementaron las placas de agar con fármaco. Las placas de agar y

sangre libres de fármaco se incubaron durante 24 horas y las placas complementadas con fármaco se incubaron durante hasta 72 horas (de ser necesario) a 37 °C antes de contar visualmente las unidades formadoras de colonias. Las placas de agar y sangre complementadas con fármaco se realizaron mediante el uso de agar Mueller Hinto complementado con 5 % de sangre de oveja. Se colocaron en placas diluciones en serie de 10 veces de las muestras bacterianas de 24 horas en placas de agar y sangre complementadas con fármaco (4 µg/ml sulbactam, 4 µg/ml compuesto 1 t 8 µg/ml imipenem), con incubación a 37 °C durante 72 horas. Cualquier colonia resultante de las placas complementadas con fármaco se pasaron a placas de agar y sangre y se evaluaron para verificar cambios en la CIM contra la combinación cuádruple. Se determinó la CIM de cada aislado mediante el uso del método de microdilución de caldo, siguiendo las pautas del documento del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Clinical Laboratory Standards Institute: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptability Tests for Bacteria That Grow Aerobically (10.^a Ed. (2015)) M07-A10.

Resultados. El transcurso temporal de la carga bacteriana luego de la exposición a sulbactam:compuesto 1 e imipenem:sulbactam:compuesto 1 se muestra en las Figuras 9 y 10, respectivamente. Un tratamiento de sulbactam con una C_{max} de 10 µg/ml cuatro veces al día dio como resultado una mortalidad mínima y no se vio afectado ampliamente por la adición de imipenem con una exposición PK equivalente. La adición del compuesto 1, sin embargo, dio como resultado una respuesta rápida a concentraciones C_{max} tan bajas como 2 µg/ml sin evidencia de que se produjera nuevamente crecimiento bacteriano a las 24 horas. La sinergia observada se produjo bastante por debajo de la CIM del compuesto 1 solo (128 µg/ml) y a concentraciones por debajo de lo típicamente necesario para una inhibición de β-lactamasa suficiente.

EJEMPLO 10: Sulbactam y Unasyn (combinación 2:1 de ampicilina y sulbactam) potencian imipenem y compuesto 1 en la misma medida en *A. baumannii*.

Se evaluaron 20 cepas diversas recientes de *A. baumannii* con diversos contenidos de β-lactamasa, determinado mediante la secuenciación del genoma completo, para verificar la sensibilidad contra imipenem, sulbactam, compuesto 1 o Unasyn (UNA) solos o en combinación. Sulbactam y Unasyn tuvieron el mismo efecto en cada combinación. Se determinaron las CIM determinar el procedimiento del Ejemplo 1, mediante el uso de 20 cepas con contenido único de β-lactamasa. Los resultados (Tabla 10) muestran que es solamente el sulbactam en el producto Unasyn que tiene impacto sobre la actividad de la combinación, dado que ambos son equipotentes y no se logró ventaja mediante la ampicilina en Unasyn.

Tabla 10:

Resumen de actividad	N	Mín	Máx	CIM ₅₀	CIM ₉₀
Comp 1	20	16	>64	64	>64
IMP	20	0,25	>64	64	>64
SUL	20	2	>64	16	64
UNA	20	1	>64	16	64
SUL + comp 1 (4 ug/ml)	20	0,25	>64	1	4
UNA + comp 1 (4 ug/ml)	20	0,125	>64	1	2
IMP + comp 1 (4 ug/ml)	20	0,125	>64	4	32
IMP + UNA (4 ug/ml)	20	<0,06	>64	8	>64
IMP + SUL + comp 1 (4 ug/ml, cada uno)	20	<0,06	>64	<0,06	<0,06
IMP + UNA + comp 1 (4 ug/ml, cada uno)	20	<0,06	>64	<0,06	<0,06

EJEMPLO 11: Actividad sinérgica sulbactam + compuesto 1 + imipenem en aislados clínicos recientes de *Enterobacteriaceae*

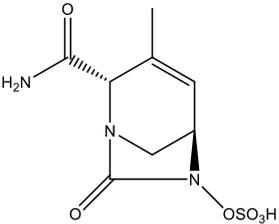
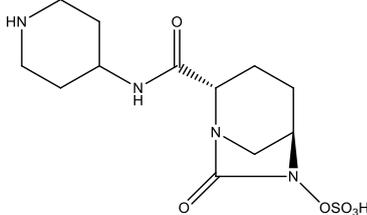
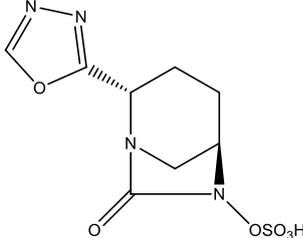
Se determinaron las CIM para la combinación de sulbactam + compuesto 1 + imipenem de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 para un total de 59 aislados clínicos recientes de Enterobacteriaceae (los mismos aislados que se muestran en el Ejemplo 7). Tal como se resume en la Tabla 12, la combinación tuvo una CIM₉₀ de 0,008 µg/ml para los aislados.

Tabla 12:

Resumen de CIM	Imipenem		Sulbactam		Comp 1		IMP + SUL (4ug/ml)		SUL + Comp 1 (4ug/ml)		IMP + Comp 1 (4ug/ml)		IMP + SUL + Comp 1 (ea @ 4ug/ml)		
	N	CIM50	CIM90	CIM50	CIM90	CIM50	CIM90	CIM50	CIM90	CIM50	CIM90	CIM50	CIM90	CIM50	CIM90
<i>E. coli</i>	21	0,25	0,5	64	64	0,5	4	0,125	0,5	<0,03	<0,03	<0,004	<0,004	<0,004	0,008
<i>K. pneumoniae</i>	20	0,25	8	64	>256	1	4	0,125	>4	<0,03	0,125	<0,004	0,015	<0,004	<0,004
<i>Enterobacter cloacae</i>	10	0,5	1	64	128	0,5	4	0,25	0,5	<0,03	<0,03	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004
<i>Citrobacter spp</i>	7	0,5	4	256	>256	0,5	4	0,5	4	<0,03	<0,03	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004
Total	59	0,5	4	64	256	0,5	4	0,125	4	<0,03	0,125	<0,004	0,008	<0,004	0,008

5 **EJEMPLO 12: Coparación entre la combinación de sulbactam + compuesto 1 + imipenem y otros compuestos inhibidores de β-lactamasa + sulbactam + imipenem**

Se determinaron las CIM de combinaciones de imipenem + sulbactam + uno de los siguientes inhibidores de β-lactamasa:

Compuesto 1	
Relebactam (MK7655)	
Compuesto ilustrativo de WO2013/149121	

10 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1. Se evaluaron las combinaciones cuádruples de imipenem/cilastatina, sulbactam y MK7655 o un compuesto ilustrativo de WO2013149121A1 contra un amplio panel (n = 598) de aislados recientes de *Acinetobacter baumannii*. Los resultados (Tabla 13) muestran que solamente la combinación de compuesto 1 + sulbactam + imipenem/cilastatina fue efectiva para restaurar la actividad contra el panel de aislados de *A. baumannii*.

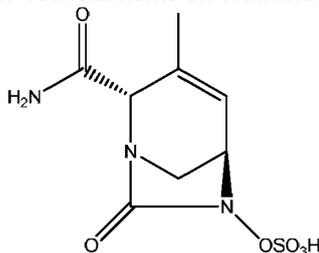
15

Tabla 13:

Resumen de CIM				
combinación	n.º de cepas	intervalo	CIM50	CIM90
IMI MIC + SUL y comp 1 (4 ug/ml, cada uno)	598	<0,03 a >32	0,03125	0,03125
IMI MIC + SUL y MK655 (4 ug/ml, cada uno)	598	<0,03 a >32	32	32
IMI MIC + SUL y comp. ilustrativo de WO2013149121A1 (4 ug/ml, cada uno)	598	<0,03 a >32	4	32

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que consiste esencialmente en el inhibidor de β -lactamasa:

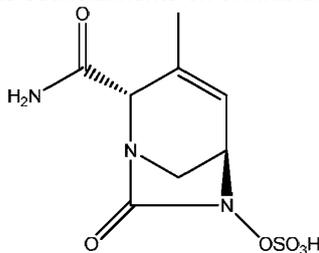


5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además uno o más portadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, y, opcionalmente, ampicilina o cefoperazona.

10 3. La combinación de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el inhibidor de β -lactamasa está en forma de una sal sódica.

4. Una combinación que consiste esencialmente en el inhibidor de β -lactamasa:



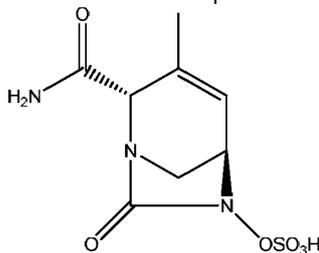
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

20 5. La combinación para su uso de la reivindicación 4, que comprende además uno o más portadores, y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente ampicilina o cefoperazona.

6. La combinación para su uso de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, donde el inhibidor de β -lactamasa está en forma de una sal sódica.

25 7. La combinación para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, donde la infección bacteriana está causada por un patógeno de *Enterobacteriaceae*, un patógeno de *Acinetobacter spp.*, un patógeno de *P. aeruginosa*, o un patógeno de *Burkholderia spp.*

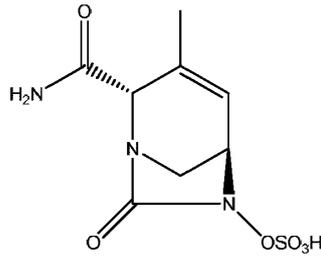
8. Una combinación que comprende el inhibidor de β -lactamasa:



30 o una sal farmacéuticamente aceptable de este; sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

35 9. La combinación de la reivindicación 8, donde el inhibidor de β -lactamasa está en forma de una sal sódica o cálcica.

10. Una combinación que comprende el inhibidor de β -lactamasa:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este; sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; imipenem, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y cilastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

- 5
11. La combinación de la reivindicación 10, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana, donde la infección bacteriana está causada por un patógeno de *Acinetobacter spp.*, un patógeno de *Burkholderia spp*, *P. aeruginosa*, o *Enterobacteriaceae*.
- 10 12. La combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 8 y 9, o la combinación para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, 10 y 11, donde la sulbactam, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es parte de un producto de combinación de sulbactam + ampicilina o cefoperazona.

FIG. 1

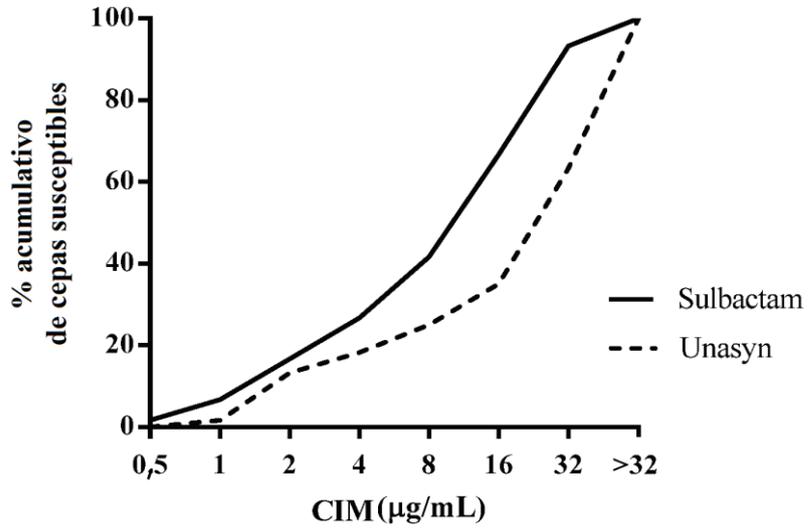


FIG. 2

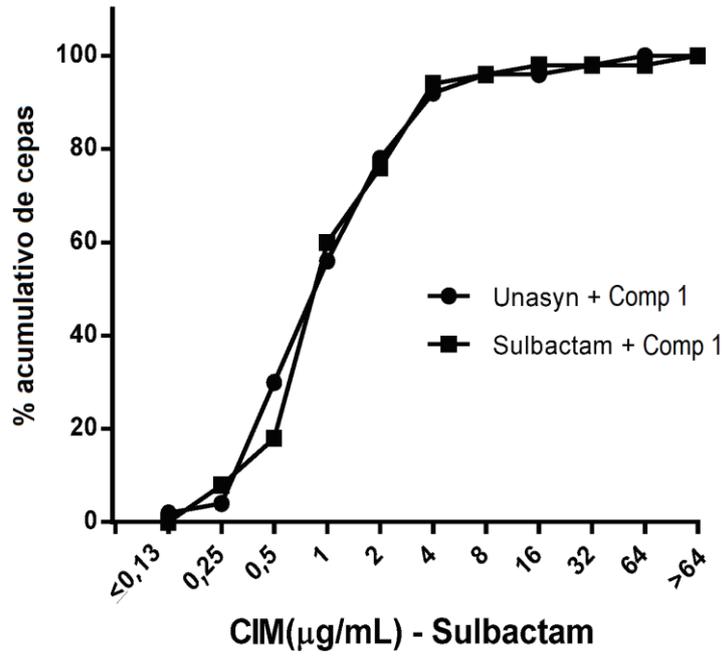


FIG. 3

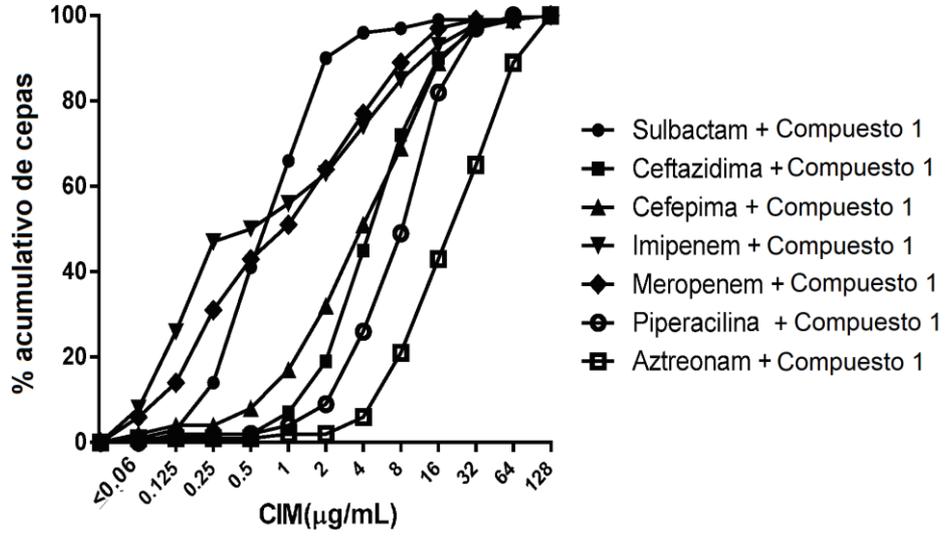


FIG. 4

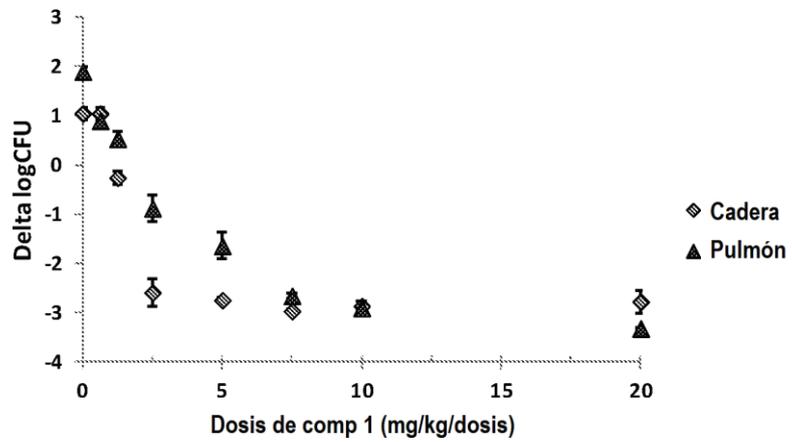


FIG. 5

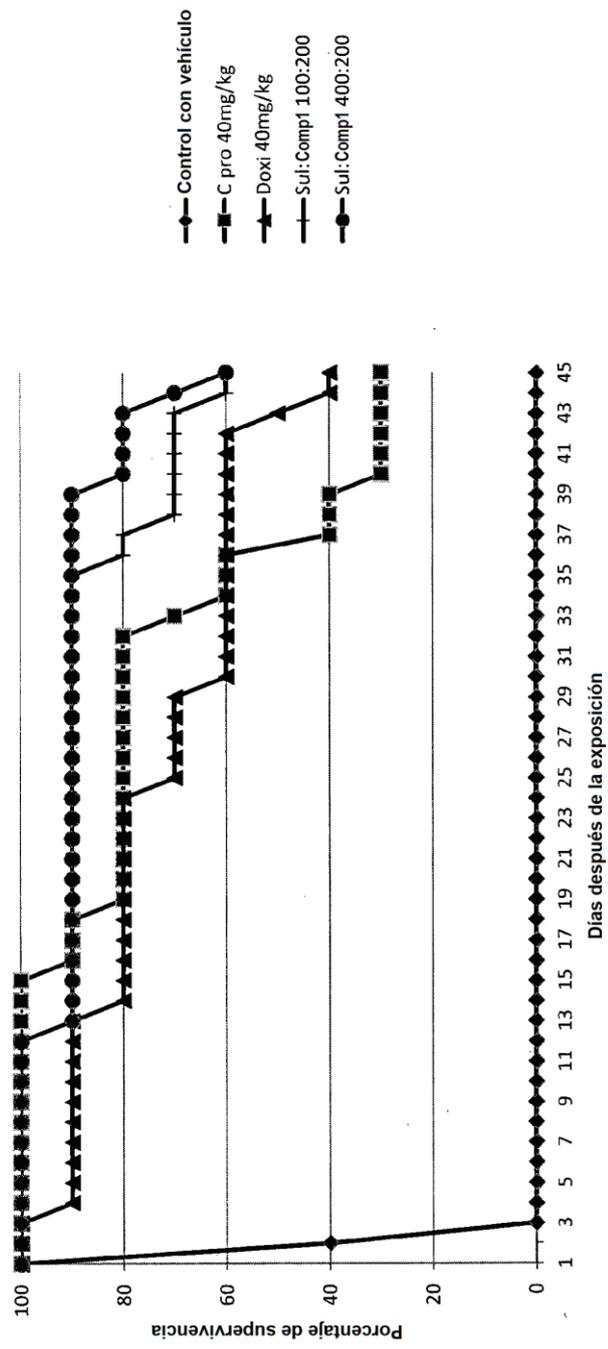


FIG. 6

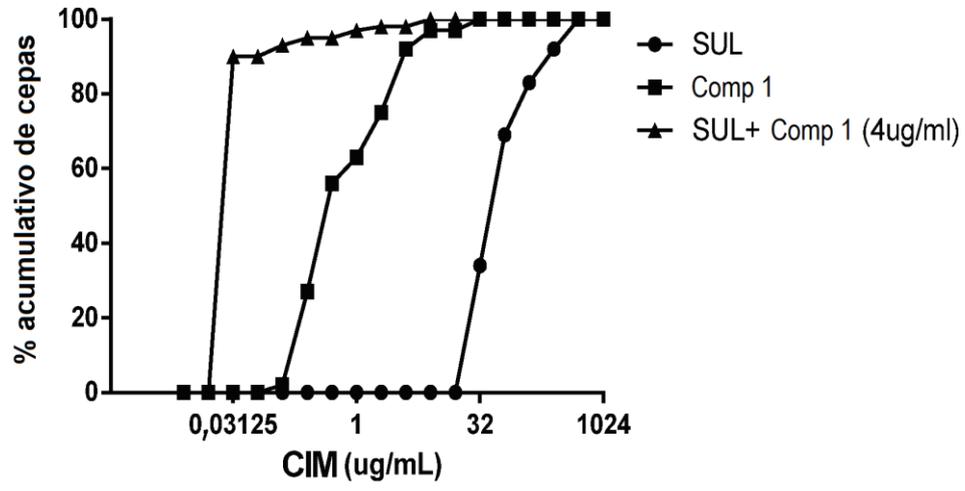


FIG. 7

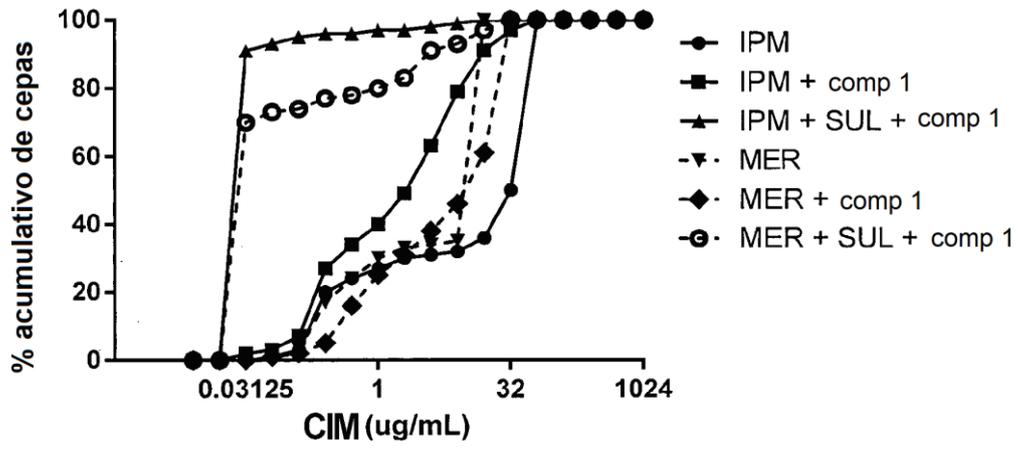


FIG. 8

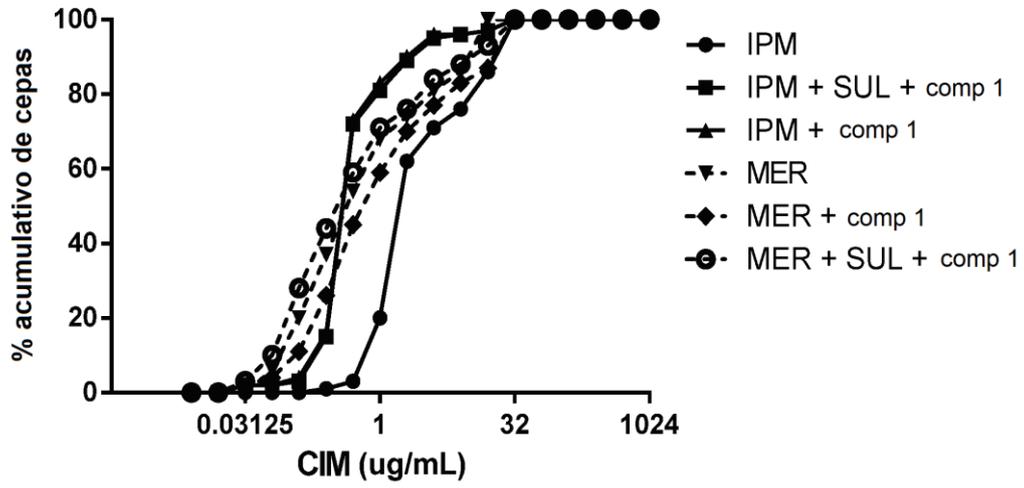


FIG. 9

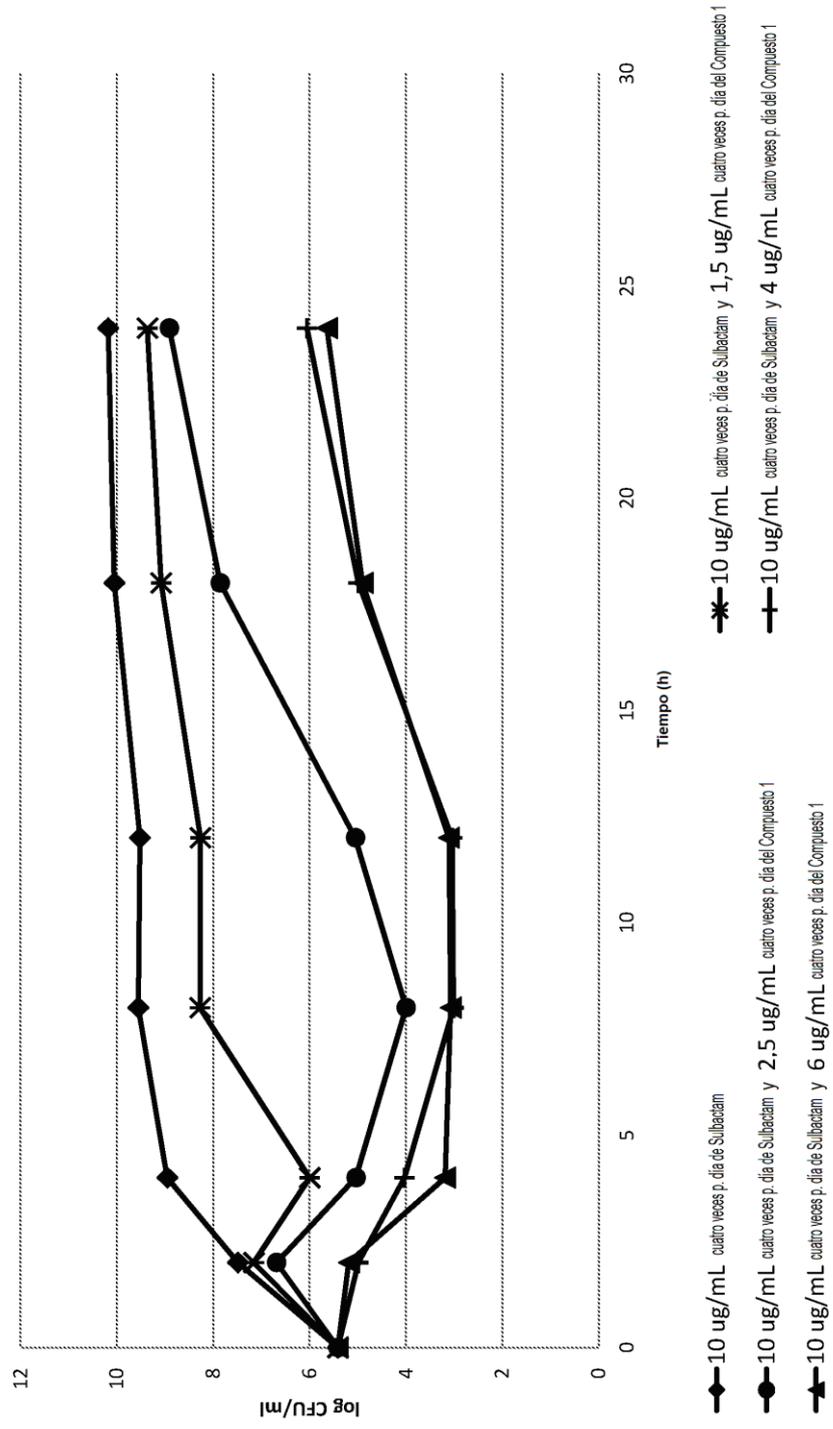


FIG. 10

