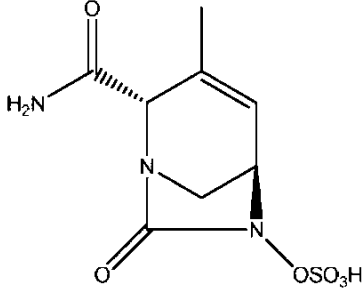


ÖZET
DİRENÇLİ BAKTERİYEL ENFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNE YÖNELİK
KOMBİNASYON TEDAVİSİ

- 5 Mevcut buluş; bir β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir kombinasyonuna yöneliktir.

İSTEMLER

1. Büyük ölçüde β -laktamaz inhibitöründen:

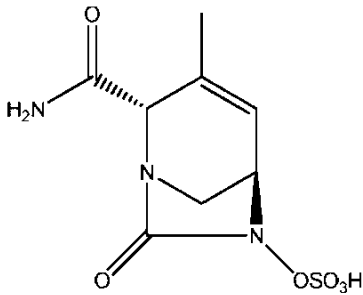


veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan oluşan bir kombinasyondur.

2. İstem 1'e uygun kombinasyon olup, özelliği; ayrıca bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı, seyreltici ve/veya ekşiyan ve isteğe bağlı olarak ampisilin veya sefoperazon içermesidir.

3. İstem 1 veya İstem 2'ye uygun kombinasyon olup, özelliği; β -laktamaz inhibitörünün, bir sodyum tuzu formunda olmasıdır.

4. Büyük ölçüde β -laktamaz inhibitöründen:



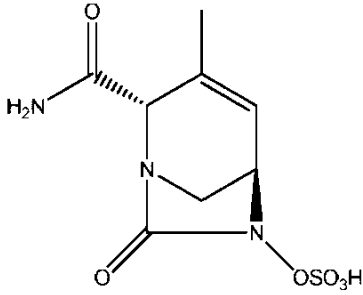
veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan oluşan, bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde kullanıma yönelik bir kombinasyondur.

5. İstem 4'e uygun kombinasyon olup, özelliği; ayrıca bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ve/veya seyreltici ve isteğe bağlı olarak ampisilin veya sefoperazon içermesidir.

6. İstem 4 veya İstem 5'ye uygun kombinasyon olup, özelliği; β -laktamaz inhibitörünün, bir sodyum tuzu formunda olmasıdır.

7. İstemler 4 ila 6'dan herhangi birine göre kullanım amaçlı kombinasyon olup, özelliği; bakteriyel enfeksiyonun, bir Enterobacteriaceae patojeninden, bir Acinetobacter spp. patojeninden, bir P. aeruginosa patojeninden veya bir Burkholderia spp. patojeninden kaynaklanmasıdır.

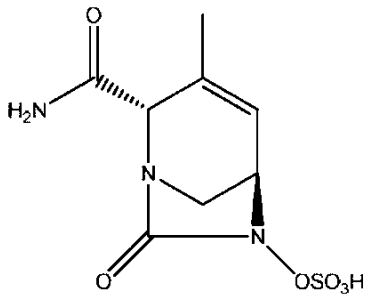
8. β -laktamaz inhibitörünü:



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir kombinasyondur.

9. İstem 8'e uygun kombinasyon olup, özelliği; β -laktamaz inhibitörünün, bir sodyum tuzu veya kalsiyum tuzu formunda olmasıdır.

10. β -laktamaz inhibitörünü:



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren, bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde kullanıma yönelik bir kombinasyondur.

- 11.** Bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde kullanıma yönelik olarak, İstem 10'a uygun kombinasyon olup, özelliği; bakteriyel enfeksiyonun, bir *Acinetobacter* spp. patojeninden, bir *Burkholderia* spp. patojeninden, *P. aeruginosa* veya *Enterobacteriaceae*'den kaynaklanmasıdır.

5

- 12.** İstemler 1 ila 3, 8 ve 9'dan herhangi birine uygun kombinasyon veya İstemler 4 ila 7, 10 ve 11'den herhangi birine uygun kullanıma yönelik kombinasyon olup, özelliği; sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, bir sulbaktam + ampisilin veya sefoperazon kombinasyon ürününün parçası olmasıdır.

10

15

20

25

30

TARİFNAME

DİRENÇLİ BAKTERİYEL ENFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNE YÖNELİK KOMBİNASYON TEDAVİSİ

5

TEKNİK ALAN

İlgili Başvurular

Mevcut başvuru, daha önce 17 Kasım 2014 tarihinde dosyalanan 62/080,667 sayılı ABD Geçici Başvurusunun faydasını talep etmektedir.

10 Buluşun Alanı

Mevcut buluş; β -laktamaz inhibitörü (2S,5R)-2-karbamoil-3-metil7-okso-1,6-diazabisiklo[3.2.1]okt-3-en-6-il hidrojen sülfat (bileşik 1) ile sulbaktamın yeni bir kombinasyonu, farmasötik bileşimleri ve kullanım yöntemleri ile ilgilidir. Mevcut buluş; β -laktamaz inhibitörü (2S,5R)-3-karbamoil-7-metil7-okso-1,6-diazabisiklo[3.2.1]okt-3-en-6-il hidrojen sülfat (bileşik 1), sulbaktam ve imipenemin/silastatinin yeni bir kombinasyonu, farmasötik bileşimleri ve kullanım yöntemleri ile ilgilidir. İlave olarak, mevcut buluş; dirençli ve çoklu ilaç direnci olan enfeksiyonlar da dahil olmak üzere dirençli bakteriyel enfeksiyonların tedavisine yönelik terapötik yöntemlerde kullanım için söz konusu kombinasyonlarla ilgilidir.

20 TEKNİĞİN BİLİNER DURUMU

Uluslararası mikrobiyolojik ve bulaşıcı hastalık topluluğu; antibakteriyel direncin devam eden evriminin, hali hazırda mevcut bulunan antibakteriyel ajanların etkisiz kalacağı bakteriyel suşlara yol açabileceği konusundaki ciddi endişelerini dile getirmeye devam etmektedir. Böyle bir olayın çıktısı olarak önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye sahip olunabilmektedir.

Hali hazırda bulunan tedavilerin etkinliği; metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* ve diğer *Enterobacteriaceae*'nin çoklu ilaç dirençli (MDR) suşları gibi yüksek derecede dirençli bulaşıcı suşlar ile sınırlanmaktadır. Bu tür dirençli bakteriler, hastaların morbidite ve mortalitelerinin

30

ana nedenleridir. Helfand, Gelişen 'Superbug'lara Karşı β -laktamlar: İlerleme ve Tuzaklar, *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 1(4):559-571 (2008).

- Acinetobacter baumannii; idrar yolu enfeksiyonları, yara ve cerrahi bölgelerin enfeksiyonu, bakteriyemi, menenjit ve vantilatörle ilişkili pnömoni (VAP) dahil olmak üzere nozokomiyal enfeksiyonlar gibi birçok ciddi enfeksiyonun nedeni olarak küresel olarak ortaya çıkmıştır. Lee ve diğerleri, Uygun Antimikrobiyel Acinetobacter baumannii bakteriyemisi ile ilişkili Mortalite üzerindeki Etkisi, *Clinical Infectious Diseases*, 55(2):209-215 (2012); Yang ve diğerleri, Acinetobacter baumannii'nin Sebep Olduğu Nozokomiyal Menenjit: Risk Faktörleri ve Hasta Akıbeti ile Tedavisine Etkileri, *Future Microbiology*, 7(6):787-793 (2012). VAP, yoğun bakım ünitesi (ICU) hastalarında en sık görülen A. baumannii enfeksiyonu olup ölüm oranı %25-75 aralığında yer almaktadır. Chaari ve diğerleri, Acinetobacter baumannii Vantilatörle ilişkili Pnömoni: Epidemiyoloji, Klinik Özellikler ve Öngörü Faktörleri, *Int. J. Infectious Diseases*, 17(12):e1225-e1228 (2013). A. baumannii izolatlarının yaklaşık %63'ü, tedavi seçeneklerini ciddi şekilde sınırlandıracak ve yüksek ölüm oranına yol açacak şekilde çoklu ilaç dirençli (MDR) olarak kabul edilmektedir. Karageorgopoulos ve diğerleri, Çoklu İlaç Dirençli Acinetobacter Enfeksiyonlarının Mevcut Kontrolü ve Tedavisi, *Lancet*, 8(12):751-762 (2008).
- Klinikte görülen MDR direncinin en büyük itici gücü, genişletilmiş spektrumlu β -laktamazların (ESBL'ler) artan prevalansıdır. β -laktamazlar, bazı bakteriler tarafından salgılanan enzimlerdir ve bir β -laktam antibiyotiğin β -laktam halkasını açabilmekte ve böylece onu devre dışı bırakabilmektedir. Mevcut durumda, Ambler sınıflandırmasında Sınıf A, Sınıf B, Sınıf C ve Sınıf D olarak adlandırılan dört adet β -laktamaz sınıfı bulunmaktadır. A Sınıfı, C Sınıfı ve D Sınıfı β -laktamazlar, serin β -laktamaz inhibitörleri iken, B Sınıfı β -laktamazlar, metalo- β -laktamazlardır (MBL'ler). Bush ve Jacoby, β -Laktamazların Güncel İşlevsel Sınıflandırılması, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3):969-976 (Mart 2010); Ambler, R.P., Beta-Laktamazların Yapısı, *Philos. Trans. R. Soc. London B*; 289:321-331 (Mayıs 1980).

β -laktam antibiyotiklerin etkinliğini arttırmaya yardımcı olmak için, bazı β -laktamaz inhibitörleri geliştirilmiştir. Bununla birlikte, birçok durumda tipik β -laktamaz

- inhibitörleri, sürekli artan β -laktamaz çeşitliliğine karşı koymak için yetersizdir. Hali hazırda mevcut bulunan β -laktamaz inhibitörlerinin çoğu; öncelikli olarak, faydalarını ciddi şekilde sınırlayan belirli A Sınıfı enzimlere karşı aktiviteye sahiptir. İlave olarak, avibaktam (ABD'de 2015 yılında onaylanmıştır) ve
- 5 relebaktam (halen klinik deneylerde olan MK-7655) gibi yeni β -laktamaz inhibitörleri, öncelikle A ve C Sınıfı enzimler üzerinde etkili olurken D Sınıfı β -laktamazlara karşı minimum etkinlik göstermektedir. Bebrone ve diğerleri, Antimikrobiyal Kemoterapide Güncel Zorluklar: β -Laktamaz İnhibisyonuna Bakış, *Drugs*, 70(6):651-679 (2010).
- 10 Sulbaktam, A Sınıfı β -laktamaz inhibitörü olan (2S,5R)-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asit 4,4-dioksittir. Bir β -laktamaz inhibitörü olmasının yanı sıra, *Acinetobacter baumannii* dahil olmak üzere birkaç patojene karşı kendine özgü aktiviteye sahiptir. Mevcut durumda, Unasyn® olarak pazarlanan ve ABD'de cilt, jinekoloji ve karın içi enfeksiyonlarının tedavisi için
- 15 onaylanan, ampisilin ile kombinasyon halindeki sulbaktama Birleşik Devletler'de ticari olarak erişilebilmektedir; ayrıca ABD'de oral bir ajan olan Sultamicillin® olarak da satılmaktadır. Adnan ve diğerleri, Ampisilin/Sulbaktam: Kritik III Hastalarda Enfeksiyonların Tedavisinde Potansiyel Kullanımı, *Int. J. Antimicrobial Agents*, 42(5):384-389 (2013). Klinik olarak, Unasyn®; ampisilinin patojene karşı
- 20 herhangi bir aktivitesi olmamasına rağmen VAP, bakteriyemi ve *A. baumannii*'nin neden olduğu diğer nozokomiyal enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılmıştır. Bununla birlikte, klinikte önemli bir direnç ortaya çıkmaktadır. Jones ve diğerleri, Seçilmiş Avrupa Ulusları için Direnç İzleme Programı Raporu, *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*, 78(4): 429-436 (2011). Sulbaktam ayrıca,
- 25 dünyanın bazı bölgelerinde sefoperazon ile kombinasyon halinde ticari olarak temin edilebilmekte ve coğrafi bölgeye bağlı olarak Cefina-SB®, Sulperazone® veya Bacperazone® adı altında satılmaktadır.

Sulbaktamın kendisi bir β -laktamaz inhibitörü olsa da, çoğu C Sınıfı ve D Sınıfı β -laktamazlara karşı herhangi bir aktiviteye sahip olmamasına ek olarak, TEM-1 ve

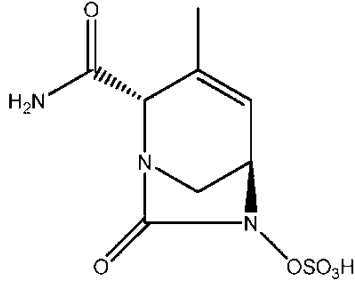
30 *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazlar (KPC'ler) gibi klinik olarak ilgili birçok β -laktamaza karşı aktiviteye sahip değildir. Bkz. Tablo 1. Dirençteki bu artış, sulbaktamın *Acinetobacter* spp. enfeksiyonuna sahip hastalar için gittikçe daha az klinik etkinliğe sahip olacağı anlamına gelmektedir.

İmipenem/silastatin; diğerleri ile birlikte bunlarla sınırlı olmamak üzere *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella* spp., *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*,
5 *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium* spp. ve *Bifidobacterium* spp. dahil birçok Gram-negatif ve Gram-pozitif organizmaya karşı aktivitesi bulunan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Bununla birlikte, özellikle *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarında imipeneme olan direnç ortaya çıkmaktadır. Bkz. örneğin, Lautenbach ve diğerleri, "Pseudomonas
10 *aeruginosa*'da İmipenem Direnci: Ortaya Çıkışı, Epidemiyoloji ve Klinik ve Ekonomik Sonuçlara Etkisi", *Infect. Control Hospital Epidemiol.*, (2010) 31(1):47-53. *Pseudomonas aeruginosa*'nın imipenem gibi karbapenemlere karşı dirençli suşları artmakta ve daha uzun hastane yatış süreleri, artan sağlık harcamaları ve yüksek mortalite ile ilişkili olmaktadır. Bkz. Liu ve diğerleri, "Karbapenem
15 Direncinin *Pseudomonas aeruginosa* Enfeksiyonuna Sahip Hastaların Mortalitesi Üzerindeki Etkisi: Bir Meta-Analiz", *Nature: Scientific Reports* (2015), 5:11715.

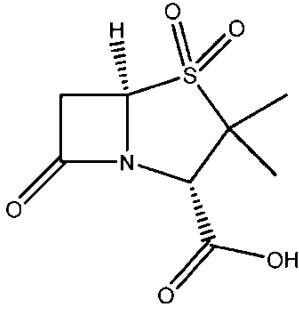
Zaten yüksek bir mortalite oranına sahip olan ve mevcut tedavilere direnç arttıkça sadece daha da ölümcül olacak olan dirençli ve MDR bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu enfeksiyonlara yönelik bir tedaviye açık ve acil bir ihtiyaç
20 bulunmaktadır.

BULUŞUN TANIMI

Mevcut buluş; bir β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir kombinasyonuna yöneliktir. Kombinasyon; MDR *A. baumannii* de dahil olmak üzere ilaca dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonlar
25 dahil *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* ve/veya *Burkholderia* spp.'nin tedavisi için fayda sağlamaktadır. Daha özel olarak, buluş, β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1'in,

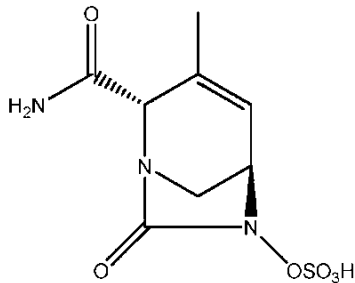


veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun sulbaktam ile:

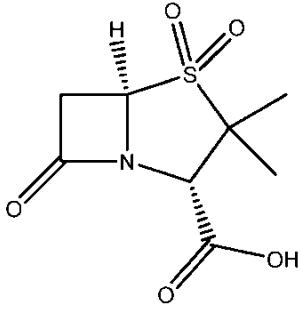


veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile bir kombinasyonu ile
5 ilgilidir.

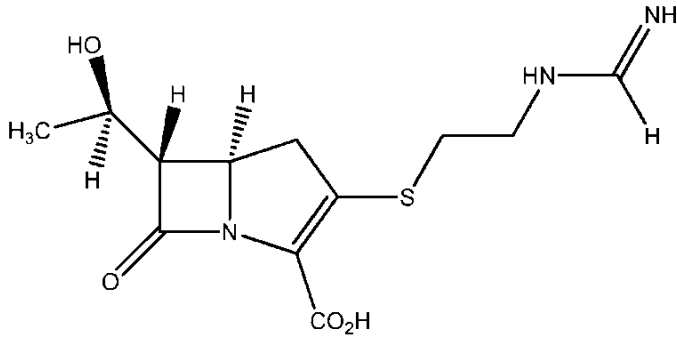
Mevcut buluş ayrıca; bir β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun bir tuzu ve silastatin veya bunun bir tuzu ile bir kombinasyonuna yöneliktir. Bu kombinasyon; ilaca dirençli
10 suşların neden olduğu enfeksiyonlar dahil *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* ve/veya *Burkholderia* spp. gibi patojenlerin neden olduğu bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yararlıdır. Daha özel olarak, buluş, β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1'in:



15 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun; sulbaktam:

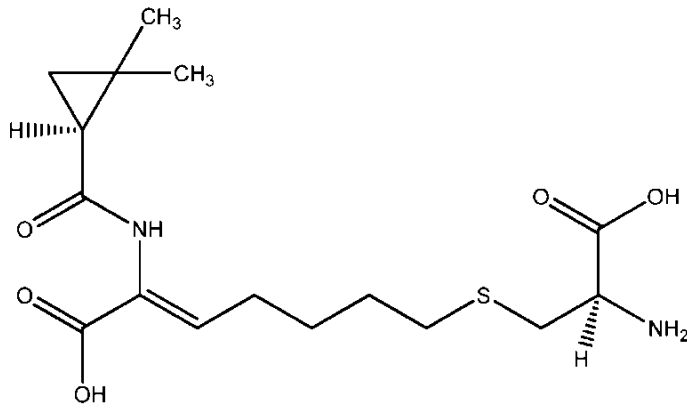


veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu; imipenem:



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu; ve

5 silastatin:



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile bir kombinasyonu ile ilgilidir.

Çizimler

- 10 Şekil 1, Unasyn®'e karşı sulbaktamın bir karşılaştırmasını göstermektedir. Sulbaktam, son A. baumannii klinik izolatlarının bir paneline (n = 60; Tablo 1'de listelenmiştir) karşı Unasyn®'den (1:2 oranında bir sulbaktam ve ampicilin kombinasyonu) daha aktiftir.

Şekil 2, sulbaktam + bileşik 1 ve Unasyn® + bileşik 1 için *A. baumannii* izolatlarına karşı MIC dağılımını göstermektedir olup, burada, uygulanan sulbaktam miktarı test edilen her iki kombinasyon için aynıdır.

5 Şekil 3, 196 akran *A. baumannii* izolatına karşı β -laktam antibiyotik + bileşik 1'in farklı kombinasyonları için MIC₉₀'daki farkı göstermektedir.

Şekil 4, MDR *A. baumannii*'ye karşılık nötrojenik uyluk ve akciğer modellerinde 4:1'lik sabit bir oranda uygulanan, sulbaktamın bileşik 1 ile etkinliğinin restorasyonunu göstermektedir.

10 Şekil 5; öldürücü bir *B. pseudomallei* K96243'ün öldürücü bir dozu ile enfekte olmuş farelerin siprofloksasin, doksisisiklin ve sulbaktam:bileşik1 ile ardışık 6 günlük tedavinin ardından hayatta kalma yüzdesini göstermektedir.

Şekil 6, bileşik 1'in sulbaktama eklenmesinin, bilinen β -laktamaz genlerini içeren 59 yeni klinik Enterobacteriaceae izolatının bir paneline karşılık anlamlı bir sinerji ortaya koyduğunu göstermektedir.

15 Şekil 7, imipenem veya meropenemin, *Acinetobacter baumannii*'nin yeni, çeşitli klinik izolatlarına ait 600 suşuna karşılık 4 μ g/mL'de bileşik 1 ya da bileşik 1 + sulbaktam (her biri 4 μ g/mL'de) ile veya bunlarsız nispi aktivitesini göstermektedir.

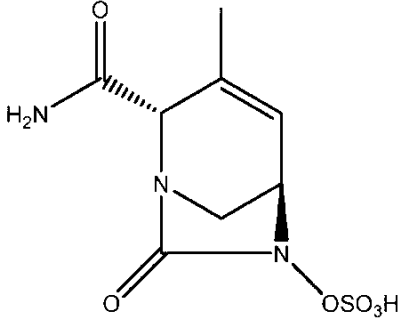
20 Şekil 8, imipenem veya meropenemin, *Pseudomonas aeruginosa*'nın yeni, çeşitli klinik izolatlarına ait 1 suşuna karşılık 4 μ g/mL'de bileşik 4 ya da bileşik 600 + sulbaktam (her biri 1 μ g/mL'de) ile veya bunlarsız nispi aktivitesini göstermektedir.

25 Şekil 9, in vitro içi boş fiber testinde çeşitli dozlarda bileşik 1 ile sulbaktamın günde 4 defalık/QID (6 saatte bir/q6h) rejimini takiben OXA-94, OXA-23 ve AmpC (ARC5081) ihtiva eden bir *A. baumannii* izolatının bakteriyel yük zaman çizgisini göstermektedir.

30 Şekil 9, in vitro içi boş fiber testinde çeşitli dozlarda bileşik 1 ile imipenem ve sulbaktamın günde QID (q6h) rejimini takiben OXA-94, OXA-23 ve AmpC (ARC5081) ihtiva eden bir *A. baumannii* izolatının bakteriyel yük zaman çizgisini göstermektedir.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLANMASI

Mevcut buluş; şunları içeren, büyük ölçüde oluşan veya oluşan bir kombinasyon sağlamaktadır: β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1,



5

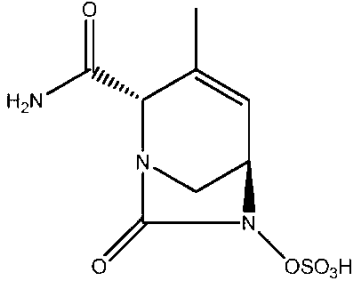
veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu (bundan sonra "çift kombinasyon" olarak anılacaktır). Çift kombinasyon; ilaca dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonlar dahil, bunlarla sınırlı olmamak üzere *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* ve/veya *Burkholderia* spp. gibi patojenlerin neden olduğu bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yararlıdır.

10

Mevcut buluş ayrıca; bir β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile bir kombinasyonuna yöneliktir (bundan sonra "dörtlü kombinasyon" olarak anılacaktır). Dörtlü kombinasyon; ilaca dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonlar dahil, bunlarla sınırlı olmamak üzere *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* ve/veya *Burkholderia* spp. gibi patojenlerin neden olduğu bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yararlıdır. Daha özel olarak, buluş; şunları içeren, büyük ölçüde oluşan veya oluşan bir kombinasyon ile ilgilidir: β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1,

15

20



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

Bir yapılanmada, çift kombinasyon; etkili bir miktarda bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve etkili bir miktarda sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ihtiva etmektedir. Bir ikinci yapılanmada, çift kombinasyon; etkili bir miktarda bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve etkili bir miktarda sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan oluşmaktadır. Bir üçüncü yapılanmada, çift kombinasyon; temel olarak, etkili bir miktarda bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve etkili bir miktarda sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcıdan, seyrelticiden ve/veya ekspiyanndan ve isteğe bağlı olarak ampisilin veya sefoperazon veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan oluşmaktadır. Bir dördüncü yapılanmada, çift kombinasyon; etkili bir miktarda bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve etkili bir miktarda sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan oluşmaktadır. Bir beşinci yapılanmada, çift kombinasyon; etkili bir miktarda bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve etkili bir miktarda sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcıdan, seyrelticiden ve/veya ekspiyanndan ve isteğe bağlı olarak ampisilin veya sefoperazon veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan oluşmaktadır. Yukarıdaki beş yapılanmanın herhangi birinde, etkili miktarda sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olan kombinasyon bileşeni; bir Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®,

Sultamicillin® veya Bacperazone® ürünü formunda sağlanabilmekte olup, burada, kombinasyon ayrıca, ampisilin veya sefoperazon veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ihtiva etmektedir.

Çift kombinasyonun herhangi bir yapılanmasında, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ayrı ayrı veya aynı anda uygulanabilmektedir. Bileşik 1'in veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun ve sulbaktamın veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun ayrı ayrı uygulanması; herhangi bir uygulama sırasıyla, bileşik 1'in veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun ve sulbaktamın veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun sıralı olarak uygulanmasını içermektedir. Bileşik 1'in veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun ve sulbaktamın veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun eşzamanlı olarak uygulanması; bileşik 1 ile sulbaktamın, tek bir farmasötik bileşimin bir parçası olarak beraber uygulanmasını veya uygulamanın toplam süresinin en azından bir kısmında iki farmasötik bileşim olarak eş zamanlı uygulanmasını ihtiva etmektedir.

Dörtlü kombinasyonun bir yapılanması; etkili bir miktarda bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, etkili bir miktarda sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, etkili bir miktarda imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve etkili bir miktarda silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içermektedir. Bir ikinci yapılanmada, dörtlü kombinasyon; temel olarak, etkili bir miktarda bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan, etkili bir miktarda sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan, etkili bir miktarda imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve etkili bir miktarda silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan oluşmaktadır. Bir üçüncü yapılanmada, dörtlü kombinasyon; temel olarak, etkili bir miktarda bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan, etkili bir miktarda sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan, etkili bir miktarda imipenem veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve etkili bir miktarda silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı, seyreltici ve/veya ekspiyanndan ve isteğe bağlı olarak ampisilin

veya sefoperazon veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan oluşmaktadır. Bir dördüncü yapılanmada, dörtlü kombinasyon; etkili bir miktarda bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan, etkili bir miktarda sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan, etkili bir miktarda imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve etkili bir miktarda silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan oluşmaktadır. Bir beşinci yapılanmada, dörtlü kombinasyon; etkili bir miktarda bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan, etkili bir miktarda sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan, etkili bir miktarda imipenem veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve etkili bir miktarda silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı, seyreltici ve/veya ekspiyanndan ve isteğe bağlı olarak ampisilin veya sefoperazon veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan oluşmaktadır. Yukarıdaki beş yapılanmanın herhangi birinde, etkili miktarda sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olan kombinasyon bileşeni; bir Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® veya Bacperazone® ürünü formunda sağlanabilmekte olup, burada, kombinasyon ayrıca, ampisilin veya sefoperazon veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ihtiva etmektedir. İlave olarak, bu paragrafta açıklanan yapılanmalardan herhangi biri için, etkili miktarda imipenem ve etkili miktarda silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, kombinasyon ürünü Primaxin® formunda bulunabilmektedir.

Dörtlü kombinasyonun herhangi bir yapılanmasında, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, ayrı ayrı veya aynı anda uygulanabilmektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun ayrı ayrı uygulanması; herhangi bir uygulama sırasıyla, bir veya daha fazla bileşenin sıralı olarak uygulanmasını içermektedir. Sıralı uygulama; dört bileşenden üç veya daha

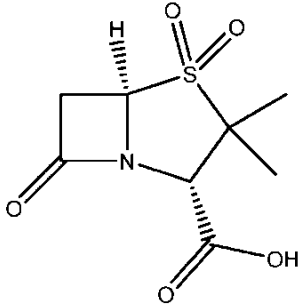
azının aynı anda uygulanmasını, ardından kombinasyonun kalan bileşenlerinin verilmesini ihtiva etmektedir. Bileşik 1'in veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun ve
5 silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun eşzamanlı olarak uygulanması; bileşik 1, sulbaktam ve silastatinin tek bir farmasötik bileşimin bir parçası olarak veya uygulamanın toplam süresinin en azından bir kısmında eşzamanlı olarak verilen iki veya daha fazla farmasötik bileşim olarak uygulanmasını içermektedir. Örneğin, bileşik 1 ve sulbaktam, bir farmasötik
10 formülasyon içinde formüle edilebilmekte ve imipenem ile silastatin, birlikte ayrı bir farmasötik formülasyon içinde formüle edilebilmekte ve iki formülasyon, isteğe bağlı olarak kısmen veya tamamen örtüşen uygulama süresi boyunca, herhangi bir sırayla uygulanabilmektedir. Tipik olarak, imipenem ve silastatin ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, tek bir farmasötik bileşim içinde formüle
15 edilmekte ve birlikte uygulanmaktadır.

Farmasötik Olarak Kabul Edilebilir - Burada kullanıldığı şekliyle, "farmasötik olarak kabul edilebilir" ifadesi; tıbbi yargı kapsamında insanların ve hayvanların dokuları ile aşırı toksisite, tahriş, alerjik tepki veya makul bir fayda/risk oranı ile orantılı diğer problem veya komplikasyonları olmaksızın temas halinde kullanım için
20 uygun olan bileşikler, malzemeler, bileşimler ve/veya dozaj formlarını belirtmektedir.

Etkili Miktar - Burada kullanıldığı şekliyle, "bileşik 1", "sulbaktam" ve/veya "imipenem" ile ilişkili "etkili miktar" ifadesi; bir bileşiğin, tedavi edilecek semptomları ve/veya durumları önemli derecede ve olumlu bir şekilde değiştirmek
25 (örn. olumlu bir klinik tepki sağlamak) için yeterli olan bir miktarı anlamına gelmektedir. Farmasötik bir bileşimde kullanıma yönelik bir etken maddenin etkili miktarı; tedavi edilen özel duruma, durumun ciddiyetine, tedavinin süresine, eşzamanlı tedavinin doğasına, kullanılan özel etken maddeye (maddelere), faydalanılan farmasötik olarak kabul edilebilir özel eksipiyana (eksipiyanlara) /
30 taşıyıcıya (taşıyıcılara) ve ilgilenen hekimin bilgisi ve uzmanlığı dahilindeki benzer faktörlere göre değişecektir. Kesin doz, tedavinin amacına dayalı olacak ve bilinen teknikler kullanılarak teknikte uzman bir kişi tarafından belirlenecektir (bkz. örneğin, Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical

Compounding). Bir "silastatinin etkili miktarı"; kombinasyonun imipenem bileşeninin, hastaya klinik olarak etkili bir miktarda imipenem uygulanmasına izin verecek şekilde renal dehidropeptidaz enzimleri tarafından bozulmasının yeterince önlenmesi için gereken miktardır. Tipik olarak, bir "silastatinin etkili miktarı"; silastatinin, kullanılan imipenem ile yaklaşık olarak aynı miktardır.

Sulbaktam - Burada kullanıldığı gibi "sulbaktam"; herhangi bir fiziksel formda, örneğin kristal veya amorf formda bulunan, aşağıdaki yapı tarafından temsil edilen etken madde olan (2S,5R)-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asit 4,4-dioksit:



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu anlamına gelmektedir. Burada kullanıldığı şekliyle "sulbaktam" terimi, ayrıca; (2S,5R)-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asit 4,4-dioksit, sodyum tuzu içeren, ampisilin veya sefoperazonun yanı sıra sulbaktam veya bunların tuzlarını içeren ve burada "sulbaktam + ampisilin veya sefoperazon kombinasyon ürünü" olarak da adlandırılan kombinasyon ürünleri de dahil ticari olarak ilgili formülasyonları ihtiva etmektedir. Şüpheden kaçınmak için, "sulbaktam" ve "sulbaktam + ampisilin veya sefoperazon kombinasyon ürünü" terimleri; bunlarla sınırlı olmamak üzere Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® ve Bacperazone®'yi içermektedir.

İmipenem - burada kullanıldığı şekliyle "imipenem"; herhangi bir fiziksel formda, örneğin kristal veya amorf formda bulunan, (5R,6S)-3-[[2-(formimidoilamino)etil]tio]-6-[(R)-1-hidroksietil]-7-okso-1-azabisiklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksilik asit veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve/veya hidratı anlamına gelmektedir. Tipik olarak, "imipenem" terimi; kristalli (5R,6S)-3-[[2-(formimidoilamino)etil]tio]-6-[(R)-1-hidroksietil]-7-okso-1-azabisiklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksilik asit monohidrata karşılık gelmekte, ancak susuz formu da

terimin anlamına dahil olmaktadır. "İmipenem" terimi, ayrıca; (5R,6S)-3-[[2-(formimidoilamino)etil]tio]-6-[(R)-1-hidroksietil]-7-okso-1-azabisisiklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksilik asit veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve/veya hidratını içeren ticari olarak ilgili herhangi bir ve tüm formülasyonları, yani

5 silastatine ek olarak imipenem içeren kombinasyon ürünlerini ihtiva etmektedir. İmipenem, tek başına tatbik edildiğinde renal enzim dehidropeptidaz 1 tarafından hızla bozunduğundan, her zaman bir dehidropeptidaz inhibitörü olan silastatin ile birlikte uygulanmaktadır. Bu nedenle, ticari olarak ilgili "imipenem" formülasyonları, Primaxin® gibi ve bunun jenerik eşdeğerleri gibi en azından hem

10 imipenem hem de silastatin içeren ürünleri ihtiva etmektedir.

Silastatin - Burada kullanıldığı gibi "silastatin"; herhangi bir fiziksel formda, örneğin kristal veya amorf formda bulunan, (Z)-7-[[[(R)-2-amino-2-karboksietil]tio]-2-[(S)-2,2-dimetilsiklopropankarboksamido]-2-heptanoat ve bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarına karşılık gelmektedir. Tipik olarak, silastatin; bir amorf

15 sodyum tuzu formundadır, ancak tüm tuz formları ve/veya hidratlanmış formlar, terimin anlamı dahilindedir.

"İmipenem/silastatin" - burada kullanıldığı şekliyle, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile silastatinin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun kombinasyonunu ifade etmektedir. Ayrıca,

20 Primaxin® ve bunun jenerik eşdeğerleri gibi en azından hem imipenem hem de silastatin içeren ticari olarak ilgili formülasyonları ihtiva etmektedir.

Bileşik 1, sulbaktam, imipenem ve/veya silastatin; stabil, farmasötik olarak kabul edilebilir asit veya baz tuzları oluşturabilmekte ve bu gibi durumlarda bir bileşiğin bir tuz halinde uygulanması uygun olabilmektedir. Asit ilaveli tuzların örnekleri

25 arasında; asetat, adipat, askorbat, benzoat, benzensülfonat, bikarbonat, bisülfat, bütirat, kamforat, kamforsülfonat, kolin, sitrat, sikloheksil sülfamat, dietilendiamin, etansülfonat, fumarat, glutamat, glikolat, hemisülfat, 2-hidroksietilsülfonat, heptanoat, heksanoat, hidroklorür, hidrobromid, hidroiodid, hidroksialeat, laktat, malat, maleat, metansülfonat, meglumin, 2-naftalensülfonat, nitrat, oksalat,

30 pamoat, persülfat, fenilasetat, fosfat, difosfat, pikrat, pivalat, propiyonat, quinat, salisilat, stearat, süksinat, sülfamat, sülfanilat, sülfat, tartrat, tosilat (p-tolüensülfonat), trifloroasetat ve undekanoat bulunmaktadır. Baz tuzlarının

örnekleri arasında; amonyum tuzları, sodyum, lityum ve potasyum tuzları gibi alkali metal tuzları, alüminyum, kalsiyum ve magnezyum tuzları gibi toprak alkali metal tuzları, disikloheksilamin tuzları ve N-metil-D-glukamin gibi organik bazlara sahip tuzlar ve arginin, lisin, ornitin ve benzeri gibi amino asitlere sahip tuzlar yer almaktadır. Ayrıca bazı azot içerikli gruplar da aşağıdaki gibi ajanlarla kuaternize edilebilmektedir: metil, etil, propil ve bütil halojenürler gibi düşük alkil halojenürler, dimetil, dietil, dibütil gibi dialkil sülfatlar, diamil sülfatlar, desil, lauril, miristil ve stearyl halojenürler gibi uzun zincirli halojenürler, benzil bromür ve diğerleri gibi arilalkil halojenürler. Toksik olmayan, fizyolojik olarak kabul edilebilir tuzlar tercih edilmekte, ancak diğer tuzlar da örneğin ürünün izole edilmesi veya saflaştırılmasında faydalı olabilmektedir.

Tuzlar; *in vacuo* veya dondurma ile kurutularak veya mevcut bir tuzun anyonlarını uygun bir iyon değişim reçinesi üzerinde başka bir anyon ile değiştirerek uzaklaştırılan, su gibi bir çözücü içerisinde veya tuzun çözünmediği bir ortam veya çözücü içerisinde, ürünün serbest baz formunun bir veya daha fazla uygun asit eşdeğeri ile reaksiyona sokulması gibi geleneksel yöntemlerle oluşturulabilmektedir.

Optik olarak aktif formların sentezi; teknikte iyi bilinen standart organik kimya teknikleri ile, örneğin optik olarak aktif başlangıç malzemelerinden sentezleme veya rasemik bir formun çözülmesi ile gerçekleştirilebilmektedir. Rasemik karışımlar, bilinen prosedürler kullanılarak münferit enantiyomerlere ayrılabilir (bkz. örneğin, *Advanced Organic Chemistry*: 3. Baskı: yazar J March, s104-107). Uygun bir prosedür; rasemik malzemenin bir kiral yardımcı madde ile reaksiyona sokulması, ardından diastereomerlerin örneğin kromatografi ile ayrılması ve akabinde yardımcı türlerin kesilmesi ile diastereomerik türevlerin oluşturulmasını ihtiva etmektedir. Benzer şekilde, yukarıda belirtilen aktivite, bundan sonra bahsedilecek olan standart laboratuvar teknikleri kullanılarak değerlendirilebilmektedir.

Stereoizomerler; geleneksel teknikler, örneğin kromatografi veya fraksiyonel kristalizasyon kullanılarak ayrılabilir. Enantiyomerler; bir rasemik karışımın, örneğin fraksiyonel kristalizasyon, çözülme veya HPLC ile ayrılmasıyla izole edilebilmektedir. Diastereoizomerler; diastereoizomerlerin farklı fiziksel özellikleri

sayesinde, örneğin fraksiyonel kristalizasyon, HPLC veya flaş kromatografi yoluyla ayrılarak izole edilebilmektedir. Alternatif olarak, belirli stereoizomerler; rasemizasyona veya epimerizasyona neden olmayacak koşullar altında kiral başlangıç malzemelerinden kiral sentez yoluyla veya bir kiral reaktif ile türevlendirme ile yapılabilmektedir.

Spesifik bir stereoizomer sağlandığında (ayırma, kiral sentez ya da başka yöntemler ile sağlanıp sağlanmadığından bağımsız olarak), tercihen aynı bileşiğin diğer stereoizomerlerinden büyük ölçüde izole edilmiş olarak sağlanmaktadır. Bir yönde, bileşik 1 ve/veya sulbaktamın belirli bir stereoizomerini içeren bir karışım; aynı bileşiğin diğer stereoizomerlerinin ağırlıkça %30'undan daha azını, özellikle %20'sinden daha düşüğünü ve daha da özellikle %10'unun azını içerebilmektedir. Bir başka yönde, bileşik 1 ve/veya sulbaktamın belirli bir stereoizomerini içeren bir karışım; aynı bileşiğin diğer stereoizomerlerinin ağırlıkça %6'sından daha azını, özellikle %3'ünden daha düşüğünü ve daha da özellikle %2'sinin azını ihtiva edebilmektedir. Bir diğer yönde, bileşik 1 ve/veya sulbaktamın belirli bir stereoizomerini içeren bir karışım; aynı bileşiğin diğer stereoizomerlerinin ağırlıkça %1'inden daha azını, özellikle %0,5'inden daha düşüğünü ve daha da özellikle %0,3'ündendaha azını ve yine daha da özeldede %0,1'inin azını içerebilmektedir.

Buraya kadar, yukarıda tanımlanan bileşik 1, sulbaktam, imipenem ve/veya silastatinin, totomerik formlarda mevcut olabileceği anlaşılmalıdır. Buluş; tanımı içerisinde, yukarıda belirtilen aktiviteye sahip olan herhangi bir totomerik formu ihtiva etmektedir. Dolayısıyla buluş, tarifnamede açıkça ayrıntılandırılmış olsun veya olmasın bileşik 1 ve/veya sulbaktamın tüm totomerik formları ile ilgilidir.

Bir yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, jinekolojik bir enfeksiyona işaret edebilmektedir. Bir başka yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, bir solunum yolu enfeksiyonuna (RTI) atıfta bulunabilmektedir. Yine bir diğerinde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, cinsel yolla bulaşan bir hastalığa karşılık gelebilmektedir. Yine bir başka yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, bir idrar yolu enfeksiyonu (UTI) anlamına gelebilmektedir. Yine bir başka yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, komplike bir idrar yolu enfeksiyonuna (cUTI) atıfta bulunabilmektedir. Bir diğer yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon"

terimleri, kronik bronşitin akut alevlenmesine (ACEB) karşılık gelebilmektedir. Yine bir başka yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, akut ortakulak iltihabı anlamına gelebilmektedir. Bir yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, akut sinüzite işaret edebilmektedir. Bir diğer yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, ilaç dirençli bakterilerin neden olduğu bir enfeksiyonu ifade edebilmektedir. Yine bir başka yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, kateter ile ilişkili sepsise atıfta bulunabilmektedir. Yine diğer bir yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, şankroid anlamına gelebilmektedir. Başka bir yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, klamidyaya işaret edebilmektedir. Yine bir başka yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, toplum kökenli pnömoniyi (CAP) ifade edebilmektedir. Yine diğer bir yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, komplike cilt ve cilt yapısı enfeksiyonuna (cSSSI) atıfta bulunabilmektedir. Yine bir başka yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, bir akut bakteriyel cilt ve cilt yapısı enfeksiyonuna (ABSSSI) anlamına gelebilmektedir. Bir yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, komplike olmayan cilt ve cilt yapısı enfeksiyonuna (SSSI) işaret edebilmektedir. Yine diğer bir yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, endokarditi ifade edebilmektedir. Yine bir başka yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, fabril nötropeniye atıfta bulunabilmektedir. Yine diğer bir yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, gonokokkal servisit anlamına gelebilmektedir. Başka bir yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, gonokokkal üretride işaret edebilmektedir. Yine bir başka yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, hastane kökenli pnömoniyi (HAP) ifade edebilmektedir. Yine diğer bir yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, vantilatörle ilişkili pnömoni (VAP) anlamına gelebilmektedir. Yine başka bir yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri; karaciğer apsesi, safra yolu enfeksiyonları ve/veya bakteriyemi gibi immün sistemi zayıf bir konakçıdaki enfeksiyonlara atıfta bulunabilmektedir. Yine başka bir yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, bakteriyemiye işaret edebilmektedir. Yine bir diğer yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, osteomyelit anlamına gelebilmektedir. Başka bir yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, sepsise atıfta bulunabilmektedir.

Yine başka bir yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, frengiye işaret edebilmektedir. Bir diğer yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, bir karın içi enfeksiyonu (IAI) anlamına gelebilmektedir. Başka bir yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri; pnömonik, sepsisemik ve/veya bubonik vebaya atıfta bulunabilmektedir. Diğer bir yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, şarbona işaret edebilmektedir. Bir başka yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, ruam hastalığı anlamına gelebilmektedir. Bir diğer yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, melioidoza atıfta bulunabilmektedir. Başka bir yönde, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, tularemiye işaret edebilmektedir.

Buluşun bir yapılanmasında, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, Gram negatif bakterilerin neden olduğu ve "Gram negatif enfeksiyon" olarak da adlandırılan bir enfeksiyonu belirtmektedir. Bu yapılanmanın bir yönünde, Gram negatif enfeksiyon, bir veya daha fazla antibiyotiğe dirençli bir enfeksiyondur. Bu yapılanmanın bir yönünde, Gram negatif enfeksiyon, çoklu ilaç dirençli bir enfeksiyondur. Bazı yapılanmalarda, Gram negatif bakteri, *Acinetobacter* spp.'dir. Bazı yapılanmalarda, Gram negatif bakteri, *Acinetobacter baumannii* gibi bir *Acinetobacter* spp.'dir. Bazı yapılanmalarda, Gram negatif bakteri, *Burkholderia* spp.'dir. Bazı yapılanmalarda, Gram negatif bakteri, *Burkholderia pseudomallei*'dir. Bazı yapılanmalarda, Gram negatif bakteri, *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Bazı yapılanmalarda, Gram negatif bakteri, *Enterobacteriaceae*'dir. Bu yapılanmaların herhangi birinde, Gram negatif enfeksiyon, bir veya daha fazla β -laktamaz eksprese eden bir patojen veya patojenden kaynaklanmaktadır. Bu yapılanmaların herhangi birinde, Gram negatif enfeksiyon, bir veya daha fazla A Sınıfı, C Sınıfı ve/veya D Sınıfı β -laktamaz eksprese eden bir patojen veya patojenden kaynaklanmaktadır. Bu yapılanmaların herhangi birinde, Gram negatif enfeksiyon, bir veya daha fazla A Sınıfı β -laktamaz eksprese eden bir patojen veya patojenden kaynaklanmaktadır. Bu yapılanmaların herhangi birinde, Gram negatif enfeksiyon, bir veya daha fazla C Sınıfı β -laktamaz eksprese eden bir patojen veya patojenden kaynaklanmaktadır. Bu yapılanmaların herhangi birinde, Gram negatif enfeksiyon, bir veya daha fazla D Sınıfı β -laktamaz eksprese eden bir patojen veya patojenden kaynaklanmaktadır.

- "Enterobacteriaceae" kaynaklı bir enfeksiyon; bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Yersinia pestis*, *Klebsiella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. ve *Citrobacter* spp. gibi türleri içeren bu bakteri familyasındaki Gram negatif bakterilerin herhangi birine karşılık gelebilmektedir. Dolayısıyla, "Enterobacteriaceae" tarafından neden olunan bakteriyel bir enfeksiyonun tedavisi, bu familyanın bir parçası olan herhangi bir veya daha fazla bakteriden kaynaklanan herhangi bir enfeksiyonu ihtiva etmektedir. Bir yapılanmada, "Enterobacteriaceae" tarafından neden olunan bir bakteriyel enfeksiyon, en az bir *Salmonella* spp. patojeninin mevcut olduğu bakteriyel enfeksiyonları içermektedir. Bir yapılanmada, "Enterobacteriaceae" tarafından neden olunan bir bakteriyel enfeksiyon, en az bir *Escherichia coli* patojeninin mevcut olduğu bakteriyel enfeksiyonları ihtiva etmektedir. Bir yapılanmada, "Enterobacteriaceae" tarafından neden olunan bir bakteriyel enfeksiyon, en az bir *Yersinia pestis* patojeninin mevcut olduğu bakteriyel enfeksiyonları içermektedir. Bir yapılanmada, "Enterobacteriaceae" tarafından neden olunan bir bakteriyel enfeksiyon, en az bir *Klebsiella* spp. patojeninin mevcut olduğu bakteriyel enfeksiyonları ihtiva etmektedir. Bir yapılanmada, "Enterobacteriaceae" tarafından neden olunan bir bakteriyel enfeksiyon, en az bir *Shigella* spp. patojeninin mevcut olduğu bakteriyel enfeksiyonları içermektedir. Bir yapılanmada, "Enterobacteriaceae" tarafından neden olunan bir bakteriyel enfeksiyon, en az bir *Proteus* spp. patojeninin mevcut olduğu bakteriyel enfeksiyonları ihtiva etmektedir. Bir yapılanmada, "Enterobacteriaceae" tarafından neden olunan bir bakteriyel enfeksiyon, en az bir *Enterobacter* spp. patojeninin mevcut olduğu bakteriyel enfeksiyonları içermektedir. Bir yapılanmada, "Enterobacteriaceae" tarafından neden olunan bir bakteriyel enfeksiyon, en az bir *Serratia* spp. patojeninin mevcut olduğu bakteriyel enfeksiyonları ihtiva etmektedir. Bir yapılanmada, "Enterobacteriaceae" tarafından neden olunan bir bakteriyel enfeksiyon, en az bir *Citrobacter* spp. patojeninin mevcut olduğu bakteriyel enfeksiyonları içermektedir.
- Bazı yapılanmalarda, "enfeksiyon" ve "bakteriyel enfeksiyon" terimleri, Gram negatif bakterilerin neden olduğu bir enfeksiyona karşılık gelmekte olup, burada, Gram negatif bakteri, bir veya daha fazla A Sınıfı, B Sınıfı, C Sınıfı ve/veya D Sınıfı β -laktamaz eksprese eden Enterobacteriaceae'dir. Bu yapılanmanın bir

yönünde, Gram negatif bakteri, en az bir B Sınıfı β -laktamaz eksprese eden bir Enterobacteriaceae'dir.

Bazı yapılanmalarda, Gram negatif bakteri, bir veya daha fazla β -laktamaz eksprese eden Acinetobacter spp.'dir. Bir yapılanmada, Gram negatif bakteri, bir veya daha fazla A Sınıfı, C Sınıfı ve/veya D Sınıfı β -laktamaz eksprese eden Acinetobacter baumannii'dir. Bir yapılanmada, Gram negatif bakteri, bir veya daha fazla A Sınıfı β -laktamaz eksprese eden Acinetobacter baumannii'dir. Bir yapılanmada, Gram negatif bakteri, bir veya daha fazla C Sınıfı β -laktamaz eksprese eden Acinetobacter baumannii'dir. Bir yapılanmada, Gram negatif bakteri, bir veya daha fazla D Sınıfı β -laktamaz eksprese eden Acinetobacter baumannii'dir. Bir yapılanmada, Gram negatif bakteri, TEM-1 veya KPC-2'yi eksprese eden Acinetobacter baumannii'dir.

Yukarıda belirtilen tüm enfeksiyonlar; potansiyel olarak, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile kombinasyonunun etkili bir miktarıyla tedavi edilebilen çeşitli bakterilerden kaynaklanabilmektedir.

Yukarıda belirtilen tüm enfeksiyonlar; potansiyel olarak, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile kombinasyonunun etkili bir miktarıyla tedavi edilebilen çeşitli bakterilerden kaynaklanabilmektedir.

Mevcut açıklama; ihtiyacı olan bir sujede yukarıda listelenen enfeksiyonlardan birini veya birkaçını tedavi etmeye yönelik olarak, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile bir kombinasyonunun etkili bir miktarının sujeye uygulanmasını içeren, büyük ölçüde oluşan veya oluşan belirli yöntemleri sağlamaktadır. Bu yöntemler, özel olarak, hayvanların ve daha özellikle de insanların terapötik tedavilerine yöneliktir.

Mevcut açıklama; ihtiyacı olan bir sujede yukarıda listelenen enfeksiyonlardan birini veya birkaçını tedavi etmeye yönelik olarak, bileşik 1 veya bunun farmasötik

olarak kabul edilebilir bir tuzunun, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile kombinasyonunun etkili bir miktarının sujeye uygulanmasını içeren, büyük ölçüde oluşun veya oluşun belirli yöntemleri sağlamaktadır. Bu yöntemler, özel olarak, hayvanların ve daha özellikle de insanların terapötik tedavilerine yöneliktir.

Başka bir yönde, insan gibi sıcak kanlı bir hayvanda bakteriyel bir peptidoglikan inhibe edici etki üretmeye yönelik bir yöntem açıklanmakta olup, söz konusu yöntem, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile bir kombinasyonunun etkili bir miktarının bahsedilen hayvana uygulanmasını ihtiva etmektedir.

Aynı zamanda, insan gibi sıcak kanlı bir hayvanda bakteriyel bir peptidoglikan inhibe edici etki üretmeye yönelik bir yöntem açıklanmakta olup, söz konusu yöntem, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile bir kombinasyonunun etkili bir miktarının bahsedilen hayvana uygulanmasını içermektedir.

Ayrıca, insan gibi sıcak kanlı bir hayvanda Gram negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavi edilmesine yönelik bir yöntem açıklanmakta olup, bahsedilen yöntem, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile bir kombinasyonunun etkili bir miktarının bahsedilen hayvana uygulanmasını içermekte, oluşmakta veya büyük ölçüde oluşmaktadır. Bu gibi bazı yapılanmalarda, Gram negatif enfeksiyon, bir veya daha fazla antibiyotiğe dirençli bir enfeksiyondur. Yukarıda bahsedilen bazı yapılanmalarda, Gram negatif bakteri, *Acinetobacter baumannii* gibi bir *Acinetobacter spp.*'dir. Yukarıda bahsedilen bazı yapılanmalarda, Gram negatif bakteri, MDR *A. baumannii*'dir.

Ayrıca, insan gibi sıcak kanlı bir hayvanda Gram negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavi edilmesine yönelik bir yöntem açıklanmakta olup, bahsedilen yöntem, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, sulbaktam veya

bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile bir kombinasyonunun etkili bir miktarının bahsedilen hayvana uygulanmasını içermekte, oluşmakta veya büyük ölçüde oluşmaktadır. Bu gibi
5 bazı yapılanmalarda, Gram negatif enfeksiyon, bir veya daha fazla antibiyotiğe dirençli bir enfeksiyondur. Yukarıda bahsedilen bazı yapılanmalarda, Gram negatif bakteri, *Acinetobacter baumannii* gibi bir *Acinetobacter* spp.'dir. Yukarıda bahsedilen bazı yapılanmalarda, Gram negatif bakteri, MDR *A. baumannii*'dir.

Başka bir yönde, açıklama; insan gibi sıcak kanlı bir hayvanda bakteriyel bir
10 enfeksiyonun tedavisine yönelik bir yöntem sağlamakta olup, bahsedilen yöntem, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile çift kombinasyonunun etkili bir miktarının adı geçen hayvana uygulanmasını içermekte, oluşmakta veya büyük ölçüde oluşmaktadır. Bir yapılanmada, kombinasyonun bileşenleri, tek bir
15 farmasötik bileşimin parçasıdır ve birlikte uygulanmaktadır. Alternatif olarak, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, ayrı ayrı formüle edilmekte ve sırayla veya aynı anda uygulanmaktadır.

Diğer bir yönde, açıklama; insan gibi sıcak kanlı bir hayvanda bakteriyel bir
20 enfeksiyonun tedavi edilmesine yönelik bir yöntem açıklamakta olup, bahsedilen yöntem, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile dördü kombinasyonunun etkili bir
25 miktarının bahsedilen hayvana uygulanmasını içermekte, oluşmakta veya büyük ölçüde oluşmaktadır. Bir yapılanmada, dördü kombinasyonun bileşenleri, tek bir farmasötik bileşimin parçasıdır ve birlikte uygulanmaktadır. Alternatif olarak, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve imipenem veya bunun
30 farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu; iki veya daha fazla formülasyon şeklinde formüle edilmekte ve daha sonra sırasıyla ya da eşzamanlı olarak uygulanmaktadır.

Yine ayrıca, insan gibi sıcak kanlı bir hayvanda idrar yolu enfeksiyonları (cUTI dahil), pnömoni (VAP ve HAP dahil), bakteriyemi, menenjit ve/veya yara ve cerrahi bölgelerin enfeksiyonlarını tedavi etmeye yönelik bir yöntem açıklanmakta olup, bahsedilen yöntem; bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir kombinasyonunun etkili bir miktarının adı geçen hayvana uygulanmasını içermekte, oluşmakta veya büyük ölçüde oluşmaktadır. Bu yapılanmanın bir yönünde, enfeksiyon, tek başına sulbaktamın etkili bir şekilde inhibe edemediği bir veya daha fazla β -laktamaz eksprese eden bir veya daha fazla patojenden kaynaklanmaktadır.

Ayrıca, insan gibi sıcak kanlı bir hayvanda idrar yolu enfeksiyonları (cUTI dahil), pnömoni (VAP ve HAP dahil), bakteriyemi ve/veya cilt ve cilt yapısı enfeksiyonlarını (SSSI) (akut bakteriyel cilt ve cilt yapısı enfeksiyonları (ABSSSI) olarak da bilinmektedir) tedavi etmeye yönelik bir yöntem açıklanmakta olup, bahsedilen yöntem; bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile dörtlü kombinasyonunun etkili bir miktarının adı geçen hayvana uygulanmasını içermekte, oluşmakta veya büyük ölçüde oluşmaktadır. Bu yapılanmanın bir yönünde, enfeksiyon, tek başına sulbaktamın etkili bir şekilde inhibe edemediği bir veya daha fazla β -laktamaz eksprese eden bir veya daha fazla patojenden kaynaklanmaktadır.

Bir yapılanmada, buluş, yukarıda listelenen enfeksiyonların bir veya daha fazlasının tedavisinde kullanıma yönelik olarak, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile kombinasyonudur.

Bir yapılanmada, buluş; yukarıda listelenen enfeksiyonların bir veya daha fazlasının tedavisinde kullanıma yönelik olarak, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile kombinasyonunun kullanımıdır.

Başka bir yönde, Gram negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanıma yönelik olarak, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir kombinasyonu sağlanmaktadır. Bu gibi bazı yapılanmalarda, Gram negatif enfeksiyon, bir veya daha fazla antibiyotiğe dirençli bir enfeksiyondur. Bazı yapılanmalarda, Gram negatif enfeksiyon, ilave bir β -laktamaz inhibitörü yokluğunda sulbaktam ile tedaviye dirençli bir Gram negatif bakteriden kaynaklanmaktadır. Yukarıda bahsedilen bazı yapılanmalarda, Gram negatif bakteri, *Acinetobacter baumannii* gibi bir *Acinetobacter* spp.'dir. Bu yapılanmaların herhangi birinde, Gram negatif enfeksiyon, bir veya daha fazla β -laktamaz eksprese eden bir patojen veya patojenden kaynaklanmaktadır. Bu yapılanmaların herhangi birinde, Gram negatif enfeksiyon, bir veya daha fazla A Sınıfı, C Sınıfı ve/veya D Sınıfı β -laktamaz eksprese eden bir patojen veya patojenden kaynaklanmaktadır. Bu yapılanmaların herhangi birinde, Gram negatif enfeksiyon, bir veya daha fazla A Sınıfı β -laktamaz eksprese eden bir patojen veya patojenden kaynaklanmaktadır. Bu yapılanmaların herhangi birinde, Gram negatif enfeksiyon, bir veya daha fazla C Sınıfı β -laktamaz eksprese eden bir patojen veya patojenden kaynaklanmaktadır. Bu yapılanmaların herhangi birinde, Gram negatif enfeksiyon, bir veya daha fazla D Sınıfı β -laktamaz eksprese eden bir patojen veya patojenden kaynaklanmaktadır.

Başka bir yönde, Gram negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanıma yönelik olarak, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile bir kombinasyonu sağlanmaktadır. Bu gibi bazı yapılanmalarda, Gram negatif enfeksiyon, bir veya daha fazla antibiyotiğe dirençli bir enfeksiyondur. Bazı yapılanmalarda, Gram negatif enfeksiyon, ilave bir β -laktamaz inhibitörü yokluğunda sulbaktam ile tedaviye dirençli bir Gram negatif bakteriden kaynaklanmaktadır. Yukarıda bahsedilen bazı yapılanmalarda, Gram negatif bakteri, *Acinetobacter baumannii* gibi bir *Acinetobacter* spp.'dir. Bu yapılanmaların herhangi birinde, Gram negatif enfeksiyon, bir veya daha fazla β -laktamaz eksprese eden bir patojen veya patojenden kaynaklanmaktadır. Bu yapılanmaların herhangi birinde, Gram negatif

- enfeksiyon, bir veya daha fazla A Sınıfı, C Sınıfı ve/veya D Sınıfı β -laktamaz eksprese eden bir patojen veya patojenden kaynaklanmaktadır. Bu yapılanmaların herhangi birinde, Gram negatif enfeksiyon, bir veya daha fazla A Sınıfı β -laktamaz eksprese eden bir patojen veya patojenden kaynaklanmaktadır.
- 5 Bu yapılanmaların herhangi birinde, Gram negatif enfeksiyon, bir veya daha fazla C Sınıfı β -laktamaz eksprese eden bir patojen veya patojenden kaynaklanmaktadır. Bu yapılanmaların herhangi birinde, Gram negatif enfeksiyon, bir veya daha fazla D Sınıfı β -laktamaz eksprese eden bir patojen veya patojenden kaynaklanmaktadır.
- 10 Başka bir yönde, insan gibi sıcak kanlı bir hayvanda bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisine yönelik bir ilacın imalatında, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile bir kombinasyonunun kullanımı sağlanmaktadır.
- Başka bir yönde, insan gibi sıcak kanlı bir hayvanda bir bakteriyel enfeksiyonun
- 15 tedavisine yönelik bir ilacın imalatında, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile bir kombinasyonunun kullanımı sağlanmaktadır.
- 20 Yine bir başka yönde, insan gibi sıcak kanlı bir hayvanda idrar yolu enfeksiyonlarının (cUTI dahil), pnömoni (VAP ve HAP dahil), bakteriyemi, menenjit ve/veya yara ve cerrahi bölgelerin enfeksiyonunun tedavisinde kullanıma yönelik olarak, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile kombinasyonu
- 25 sağlanmaktadır. Bu yapılanmanın bir yönünde, enfeksiyon, sadece sulbaktam tarafından etkili bir şekilde inhibe edilmeyen bir veya daha fazla β -laktamaz eksprese eden bir veya daha fazla patojenden kaynaklanmaktadır.
- Yine bir başka yönde, insan gibi sıcak kanlı bir hayvanda idrar yolu enfeksiyonlarının (cUTI dahil), pnömoni (VAP ve HAP dahil), bakteriyemi ve/veya
- 30 cilt ve cilt yapısı enfeksiyonlarının tedavisinde kullanıma yönelik olarak, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak

5 kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile kombinasyonu sağlanmaktadır. Bu yapılanmanın bir yönünde, enfeksiyon, sadece sulbaktam tarafından etkili bir şekilde inhibe edilmeyen bir veya daha fazla β -laktamaz eksprese eden bir veya daha fazla patojenden kaynaklanmaktadır.

Yine bir başka yönde, insan gibi sıcak kanlı bir hayvanda bir bakteriyel peptidoglikan inhibe edici etki üretmede kullanıma yönelik olarak, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile kombinasyonu sağlanmaktadır.

10 Yine bir diğer yönde, insan gibi sıcak kanlı bir hayvanda bir bakteriyel peptidoglikan inhibe edici etki üretmede kullanıma yönelik olarak, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile bir kombinasyonu sağlanmaktadır.

Aynı zamanda, bir peptidoglikan inhibe edici etki üretme ve bir veya daha fazla β -laktamaz enzimini inhibe etmeye yönelik olan ve bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir kombinasyonunun ihtiyaç duyan bir hayvana uygulanmasını içeren bir yöntem açıklanmaktadır. Başka bir yönde, bir veya daha fazla β -laktamaz enzimi, bir serin β -laktamaz enzimidir. Bir başka yönde, bir veya daha fazla β -laktamaz enzimi; A Sınıfı, C Sınıfı ve D Sınıfından oluşan gruptan seçilmektedir. Diğer bir yönde, bir veya daha fazla β -laktamaz enzimi, A Sınıfı bir enzimdir. Başka bir yönde, bir veya daha fazla β -laktamaz enzimi, C Sınıfı bir enzimdir. Bir diğer yönde, bir veya daha fazla β -laktamaz enzimi, D Sınıfı bir enzimdir. Bir başka yönde, bir veya daha fazla β -laktamaz enzimi, bir D Sınıfı enzim ve bir veya daha fazla A ve C Sınıfı enzimdir.

30 Bir yönde, insan gibi sıcak kanlı bir hayvanda bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde kullanım için bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir kombinasyonu sağlanmaktadır.

Bir yönde, insan gibi sıcak kanlı bir hayvanda bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisine yönelik olarak, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya
 5 bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile bir kombinasyonu sağlanmaktadır.

Yine bir başka yönde, insan gibi sıcak kanlı bir hayvanda idrar yolu enfeksiyonlarının, pnömoni (VAP ve HAP dahil), bakteriyemi, menenjit ve/veya yara ve cerrahi bölgelerin enfeksiyonunun tedavisinde kullanıma yönelik olarak,
 10 bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile kombinasyonu sağlanmaktadır.

Yine bir başka yönde, insan gibi sıcak kanlı bir hayvanda idrar yolu enfeksiyonlarının, pnömoni (VAP ve HAP dahil), bakteriyemi ve/veya cilt ve cilt yapısı enfeksiyonlarının tedavisinde kullanıma yönelik olarak, bileşik 1 veya
 15 bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile bir kombinasyonu sağlanmaktadır.

Bir yapılanmada, buluş; bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde kullanılmaya
 20 yönelik bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, burada, tedavi; herhangi bir ilave antibiyotik ya da örneğin aminoglikozitler, spektinomisinler, makrolidler, ketolidler, streptograminler, oksazolidinonlar, tetrasiklinler, florokinolonlar, kumarin antibiyotikler, glikopeptitler, lipoglikopeptitler, nitroimidazoller, ansamisinler, fenicols, mupirozin, fosfomisin, tobramisin,
 25 linezolid, daptomisin, vankomisin, tazobaktam, avibaktam, klavulonik asit, LK-157, LK-176, SA-1-204, SA-2-13, BLI-489 (Pfizer/Wyeth), BAL0029880 (Baselea) ve/veya relebaktam (MK7655) gibi β -laktamaz inhibitörleri ile tedavi edilmeyen bir hastada sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile kombinasyon halinde gerçekleştirilmektedir.

30 Bir yapılanmada, buluş; bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde kullanılmaya yönelik sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, burada, tedavi; herhangi bir ilave antibiyotik ya da örneğin aminoglikozitler,

spektinomisinler, makrolidler, ketolidler, streptograminler, oksazolidinonlar, tetrasiklinler, florokinolonlar, kumarin antibiyotikler, glikopeptitler, lipoglikopeptitler, nitroimidazoller, ansamisinler, fenicols, mupirozin, fosfomisin, tobramisin, linezolid, daptomisin, vankomisin, tazobaktam, avibaktam, klavulonik asit, LK-157, LK-176, SA-1-204, SA-2-13, BLI-489 (Pfizer/Wyeth), BAL0029880 (Baselea) ve/veya relebaktam (MK7655) gibi β -laktamaz inhibitörleri ile tedavi edilmeyen bir hastada bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile kombinasyon halinde gerçekleştirilmektedir.

Bir yapılanmada, buluş; bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde kullanılmaya yönelik bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, burada, tedavi; herhangi bir ilave antibiyotik ya da örneğin aminoglikozitler, spektinomisinler, makrolidler, ketolidler, streptograminler, oksazolidinonlar, tetrasiklinler, florokinolonlar, kumarin antibiyotikler, glikopeptitler, lipoglikopeptitler, nitroimidazoller, ansamisinler, fenicols, mupirozin, fosfomisin, tobramisin, linezolid, daptomisin, vankomisin, tazobaktam, avibaktam, klavulonik asit, LK-157, LK-176, SA-1-204, SA-2-13, BLI-489 (Pfizer/Wyeth), BAL0029880 (Baselea) ve/veya relebaktam (MK7655) gibi β -laktamaz inhibitörleri ile tedavi edilmeyen bir hastada sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile kombinasyon halinde gerçekleştirilmektedir.

Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, birkaç farklı uygulama yolundan herhangi biri ile bir sujeye uygulanabilmektedir. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir sujeye sistemik olarak uygulanmaktadır. Diğer yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir sujeye lokal olarak uygulanmaktadır. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir sujeye parenteral olarak uygulanmaktadır. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir sujeye intravenöz olarak uygulanmaktadır.

Bazı yapılanmalarda, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir sujeye sistemik olarak uygulanmaktadır. Diğer yapılanmalarda, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir sujeye lokal

olarak uygulanmaktadır. Bazı yapılanmalarda, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir sujeye parenteral olarak uygulanmaktadır. Bazı yapılanmalarda, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir sujeye intravenöz olarak uygulanmaktadır. Bu yapılanmaların herhangi birinde,

5 sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun etkili bir miktar; etkili bir sulbaktam dozu sağlayan Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® veya Bacperazone® kombinasyonunun bir miktarının uygulanmasıyla elde edilmektedir. Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® veya Bacperazone® kombinasyon ürünlerinden herhangi birinin

10 uygulama yolu, her biri için onaylandığı gibidir.

Bazı yapılanmalarda, imipenem/silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir sujeye sistemik olarak uygulanmaktadır. Bazı yapılanmalarda, imipenem/silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir sujeye lokal olarak uygulanmaktadır. Bazı yapılanmalarda,

15 imipenem/silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir sujeye parenteral olarak uygulanmaktadır. Bazı yapılanmalarda, imipenem/silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir sujeye intravenöz olarak uygulanmaktadır. Bu yapılanmaların herhangi birinde, imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının etkili

20 bir miktarı, hem imipenem hem de silastatinin etkili bir dozunu sağlayan bir miktar Primaxin® kombinasyonunun uygulanmasıyla elde edilmektedir. Primaxin® ürünü için uygulama yolu, hali hazırda onaylanmış yolların tümü ve herhangi biri olabilmektedir.

Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun ve/veya

25 sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin ile kombinasyon halinde intravenöz olarak uygulanması, gelişim için en az lojistik engel ile dozajlamada en fazla esnekliği sağlayabilmektedir. Örneğin, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu

30 ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatinin intravenöz dozlaması, titre edilebilmekte ve belirli bir hastanın bir yan etki yaşaması durumunda geri çekilebilmektedir. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir

tuzu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin; bir sujenin vücudunun bir bölgesine uygulanmakta ve anti-bakteriyel etki, bir sujenin vücudunun farklı bir bölgesinde gözlenmektedir (örneğin uygulama sonrası sistemik etkiler gözlenmektedir).

- 5 Burada kullanılan "tedavi", "tedavi etme" ve benzeri terimler, bir Gram pozitif veya Gram negatif bakteriyel enfeksiyon ile ilişkili veya bunların neden olduğu herhangi bir semptomda iyileşme anlamına gelmektedir. Burada kullanıldığı şekliyle "tedavi", aşağıdakilerden herhangi birinde bir iyileşme anlamına gelebilmektedir: ateş, iltihaplanma, şişme, kusma, yorgunluk, kramp, öksürük, hapsirme, solunum
- 10 zorluğu, ishal, menenjit, baş ağrısı, eklem ağrısı, vücut ağrıları, kabarcıklar, döküntüler, mide bulantısı, titreme, baş dönmesi, uyuşukluk, uykusuzluk, gagging, cilt tahrişi, aşırı mukus üretimi (örn. göz, mide-bağırsak yolu, sinüs veya solunum sisteminde), ülser, mide-bağırsak rahatsızlığı, cilt kaybı, saç dökülmesi, nekroz ve organ işlev bozukluğu. Bu koşulların herhangi birindeki gelişmeler, teknikte bilinen
- 15 standart yöntem ve tekniklere göre kolaylıkla değerlendirilebilmektedir. Hastalığın yöntemi ile tedavi edilen suje popülasyonu, istenmeyen koşul veya hastalıktan mustarip olan sujelerin yanı sıra, koşul veya hastalık gelişimi için risk altında olan sujeleri ihtiva etmektedir.

- Bir "anti-bakteriyel tepki", aşağıdaki semptomlardan herhangi birinde tespit
- 20 edilebilir bir iyileşmedir: ateş, iltihaplanma, şişme, kusma, yorgunluk, kramp, öksürük, hapsirme, solunum zorluğu, ishal, menenjit, baş ağrısı, eklem ağrısı, vücut ağrıları, kabarcıklar, döküntüler, mide bulantısı, titreme, baş dönmesi, uyuşukluk, uykusuzluk, gagging, cilt tahrişi, aşırı mukus üretimi (örn. göz, mide-bağırsak yolu, sinüs veya solunum sisteminde), ülser, cilt kaybı, saç dökülmesi,
- 25 nekroz ve organ işlev bozukluğu. Bazı yapılanmalarda, bir anti-bakteriyel tepki; tedavi süresi boyunca burada tarif edildiği gibi, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun 1 ila 4 günlük doza denk veya daha azı şeklinde uygulanmasını takiben bir bakteriyel enfeksiyondan mustarip bir sujede elde
- 30 edilmektedir. Bakteriyel bir enfeksiyondan mustarip sujeler veya sağlıklı kontrol sujeleri; bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir kombinasyonu ile tedaviden önce ve sonra, teknikte olağan uzmanlığa sahip bir

- kişi tarafından kullanılan sayısız farklı standart veya skalanın herhangi biri veya kombinasyonu ile değerlendirilebilmektedir. Burada açıklanan yöntemlerin etkinliğini test etmeye yönelik standartların veya skalaların örnekleri arasında; vücut sıcaklığının, vücut ağırlığının, Lab-Skorunun, prokalsitonin seviyelerinin, dolaşımdaki beyaz kan hücresi seviyelerinin, Nekrotizan Fasiit için Laboratuvar Risk İndikatörü (LRINEC) skorunun, mukus seviyelerinin, üre nefes testinin veya bir sujeden alınan bir örnekte (örn. kan, serum, mukus, cilt, dışkı, idrar, balgam, tükürük, semen veya biyopsi örneği) bulunan bakteri seviyelerinin değerlendirmesi yer almaktadır.
- 10 Bir birinci yapılanmada, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, bir bakteriyel enfeksiyonu olan bir sujeye eşzamanlı olarak uygulanmaktadır. Bir ikinci yapılanmada, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak
- 15 kabul edilebilir bir tuzunun birinci dozu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun en az bir birinci dozunun bir bakteriyel enfeksiyona sahip bir sujeye uygulandıktan sonra bir noktada sujeye uygulanmaktadır. Bir üçüncü yapılanmada, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun birinci dozu, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir
- 20 tuzunun en az bir birinci dozunun bir bakteriyel enfeksiyona sahip bir sujeye uygulandıktan sonra bir noktada sujeye uygulanmaktadır. Bir dördüncü yapılanmada, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun birinci dozu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun en az bir birinci dozunun uygulanması ile ilişkili olarak elde edilen bir anti-
- 25 bakteriyel tepkinin ardından uygulanmaktadır. Bu yapılanmaların herhangi birinde, sulbaktam; Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® veya Bacperazone® kombinasyonunun bir parçası olarak uygulanabilmektedir. İkinci, üçüncü veya dördüncü yapılanmaların herhangi birinde, imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, bileşik 1 veya sulbaktamın
- 30 herhangi biri ile uygulanabilmekte ya da bileşik 1 veya sulbaktamın uygulanmasından önce veya sonra veya bunların arasında uygulanabilmektedir.

Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem

veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu; bir bakteriyel enfeksiyona sahip bir sujeye eşzamanlı olarak uygulanmaktadır. Diğer yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir bakteriyel enfeksiyona sahip bir sujeye sıralı olarak uygulanmakta olup, burada, dörtlünün en az bir bileşeni, dörtlü kombinasyonun diğer bileşenlerinin verilmesinden önce veya sonra verilmektedir. Bu yapılanmaların herhangi birinde, sulbaktam; Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® veya Bacperazone® kombinasyonunun bir parçası olarak uygulanabilmektedir.

Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun ve/veya sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının birinci dozu; bir bakteriyel enfeksiyona sahip bir sujeye, suje bakteriyel enfeksiyonla ilişkili belirti veya semptomlar sergiledikten sonra uygulanmaktadır. Başka yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve/veya sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının birinci dozu; bir bakteriyel enfeksiyona sahip bir sujeye, suje bakteriyel enfeksiyonla ilişkili herhangi bir belirti veya semptom sergiledikten önce, ancak sujenin ilgili patojenik bir bakteriyel suş (suşlar) tarafından enfekte edilmesinden veya enfekte edildiğine inanılan andan sonra uygulanmaktadır. Başka yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve/veya sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının birinci dozu; bir bakteriyel enfeksiyona sahip bir sujeye, suje bakteriyel enfeksiyonla ilişkili herhangi bir belirti veya semptom sergiledikten önce, ancak sujenin bir cerrahi prosedürden sonra kombinasyonun profilaktik uygulaması gibi bir sağlık bakımı ortamında, patojenik bir bakteriyel suşa (suşlara) maruz kalmasından sonra uygulanmaktadır. Bir bakteriyel enfeksiyonla ilişkili belirti veya semptomların örnekleri arasında; ateş, iltihaplanma, şişme, kusma, yorgunluk, kramp, öksürük, hapşırma, solunum

zorluğu, ishal, menenjit, baş ağrısı, eklem ağrısı, vücut ağrıları, kabarcıklar, döküntüler, mide bulantısı, titreme, baş dönmesi, uyuşukluk, uykusuzluk, gagging, cilt tahrişi, aşırı mukus üretimi (örn. göz, mide-bağırsak yolu, sinüs veya solunum sisteminde), ülser, cilt kaybı, saç dökülmesi, nekroz ve organ işlev bozukluğu yer almaktadır.

Tedavi yöntemleri arasında, bir dozlama rejimine göre, bir bakteriyel enfeksiyon sahip bir sujeye, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının uygulanması bulunmaktadır. Bazı yapılanmalarda, dozaj rejimi; bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun tek bir doza veya çoklu doza göre uygulanmasını içermektedir. Çoklu dozlar arasında; bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının günde bir kez (yaklaşık her 24 saatte bir), günde iki kez (yaklaşık her on iki saatte bir), günde üç kez (yaklaşık her sekiz saatte bir) veya günde dört kez (yaklaşık her 6 saatte bir) gibi belirli aralıklarla uygulanmasını ihtiva etmektedir. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, bir bakteriyel enfeksiyona sahip sujeye her sekiz saatte en az bir kere uygulanmaktadır. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, bir bakteriyel enfeksiyona sahip sujeye her altı saatte en az bir kere uygulanmaktadır. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, bir bakteriyel enfeksiyona sahip sujeye her on iki saatte en az bir kere uygulanmaktadır. Başka yapılanmalarda, burada

tarif edilen yöntemler; bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının, suje bakteriyel enfeksiyon (enfeksiyonlar) için asemptomatik olana değin sujeye uygulanmasını ihtiva etmektedir. Bir yapılanmada, yaklaşık 300 mg ile yaklaşık 1000 mg arasında bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, yaklaşık 500 mg ile yaklaşık 1500 mg aralığında sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak yaklaşık 250 mg ile yaklaşık 500 mg arasında imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve yaklaşık 250 mg ile yaklaşık 500 mg aralığında silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir bakteriyel enfeksiyona sahip bir sujeye her altı saatte en az bir kere uygulanmaktadır. Bir yapılanmada, yaklaşık 500 mg bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, yaklaşık 1000 mg sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak yaklaşık 500 mg imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve yaklaşık 500 mg silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir bakteriyel enfeksiyona sahip bir sujeye her altı saatte en az bir kere uygulanmaktadır. Bir yapılanmada, yaklaşık 500 mg bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, yaklaşık 1000 mg sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak yaklaşık 1000 mg imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve yaklaşık 1000 mg silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir bakteriyel enfeksiyona sahip bir sujeye her altı saatte en az bir kere uygulanmaktadır.

β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan "oluşan" bir kombinasyon veya farmasötik bileşim; bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun tek farmasötik etken maddeler olduğu kombinasyonlar ve farmasötik bileşimler anlamına gelmektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan oluşan bu tür kombinasyonlar ve

bileşimler; isteğe bağlı olarak ayrıca, eksipiyenler, seyrelticiler, stabilizatörler, çözündürücüler, tamponlar, sürfaktanlar ve benzerleri gibi farmasötik olarak aktif olmayan bileşenler içerebilmektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan oluşan kombinasyon ve bileşimler; sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® veya Bacperazone® gibi bir sulbaktam + ampisilin veya sefoperazon kombinasyon ürünü formunda ihtiva edebilmektedir.

β-laktamaz inhibitörü olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan "büyük ölçüde oluşan" bir kombinasyon veya farmasötik bileşim; bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun tek β-laktamaz inhibitörü olduğu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun antibiyotik aktiviteye sahip tek bileşik olarak bulunduğu kombinasyonlar ve farmasötik bileşimler anlamına gelmektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan büyük ölçüde oluşan bu tür kombinasyonlar ve bileşimler; isteğe bağlı olarak ayrıca, bir β-laktamaz inhibitörü veya antibiyotik aktiviteye sahip bileşikler olmayan diğer farmasötik etken maddelerinin yanı sıra (örn. antifungal ajanlar, antistiminler, antienflamatuar bileşikler, vb.) eksipiyenler, seyrelticiler, stabilizatörler, çözündürücüler, tamponlar, sürfaktanlar ve benzerleri gibi aktif olmayan maddeleri içerebilmektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan büyük ölçüde oluşan kombinasyon ve bileşimler; sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® veya Bacperazone® gibi bir sulbaktam + ampisilin veya sefoperazon kombinasyon ürünü formunda ihtiva edebilmektedir.

Bir yapılanmada, β-laktamaz inhibitörü olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan büyük ölçüde oluşan bir kombinasyon; isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı, seyreltici ve/veya eksipiyenler ve isteğe bağlı olarak ampisilin veya sefoperazon içerebilmektedir.

- β -laktamaz inhibitör olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan "oluşan" bir kombinasyon veya
- 5 farmasötik bileşim; bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun tek farmasötik etken maddeler olduğu kombinasyonlar ve farmasötik bileşimler anlamına gelmektedir. Bileşik 1
- 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan oluşan bu tür kombinasyonlar ve bileşimler; isteğe bağlı olarak ayrıca, ekspiyanlar, seyrelticiler, stabilizatörler, çözündürücüler, tamponlar,
- 15 sürfaktanlar ve benzerleri gibi farmasötik olarak aktif olmayan bileşenler içerebilmektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan oluşan kombinasyon ve bileşimler;
- 20 sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® veya Bacperazone® gibi bir sulbaktam + ampisilin veya sefoperazon kombinasyon ürünü formunda içerebilmekte ve/veya imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının Primaxin® ürünü formunda ihtiva edebilmektedir.
- 25 β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan "büyük ölçüde oluşan" bir kombinasyon veya farmasötik bileşim; bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak
- 30 kabul edilebilir bir tuzunun tek β -laktamaz inhibitörü olduğu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, imipenemin yeterli bir antibiyotik etkiye sahip olmasına izin vermek üzere silastatin veya bunun farmasötik olarak

kabul edilebilir bir tuzunun bir miktarı ile birlikte antibiyotik aktiviteye sahip tek bileşikler olduğu kombinasyonlar ve farmasötik bileşimler anlamına gelmektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan büyük ölçüde oluşan bu tür kombinasyonlar ve bileşimler; isteğe bağlı olarak ayrıca, bir β -laktamaz inhibitörü veya antibiyotik aktiviteye sahip bileşikler olmayan diğer farmasötik etken maddelerinin yanı sıra (örn. antifungal ajanlar, antistiminler, antienflamatuar bileşikler, vb.) eksipiyanlar, seyrelticiler, stabilizatörler, çözündürücüler, tamponlar, sürfaktanlar ve benzerleri gibi aktif olmayan maddeleri içerebilmektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan büyük ölçüde oluşan kombinasyon ve bileşimler; sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® veya Bacperazone® gibi bir sulbaktam + ampisilin veya sefoperazon kombinasyon ürünü formunda içerebilmekte ve/veya imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını Primaxin® ürünü formunda ihtiva edebilmektedir.

Bir yapılanmada, β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan büyük ölçüde oluşan veya oluşan bir kombinasyon; isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı, seyreltici ve/veya eksipiyan ve isteğe bağlı olarak ampisilin veya sefoperazon içerebilmektedir.

β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir sujeye uygulanmasından "büyük ölçüde oluşan" ve ihtiyacı olan sujede bir bakteriyel enfeksiyonu tedavi etmeye yönelik yöntemler; bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun tek β -laktamaz inhibitörü olduğu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul

edilebilir bir tuzunun antibiyotik aktiviteye sahip tek bileşik olarak bulunduğu kombinasyonlar ve farmasötik bileşimlerin uygulanması anlamına gelmektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan büyük ölçüde oluşan kombinasyonların ve bileşimlerin uygulanması ile ihtiyacı olan bir sujede bir bakteriyel enfeksiyonun tedavi yöntemleri; isteğe bağlı olarak, bir β -laktamaz inhibitörü veya antibiyotik aktiviteye sahip bileşikler olmayan diğer farmasötik etken maddelerin (örn. antifungal ajanlar, antistiminler, antienflamatuar bileşikler, vb.) uygulanmasını ihtiva edebilmektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan büyük ölçüde oluşan kombinasyonlar ve bileşimlerin uygulanması ile ihtiyacı olan sujelerde bir bakteriyel enfeksiyonun tedavi yöntemleri; sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® veya Bacperazone® gibi bir sulbaktam + ampisilin veya sefoperazon kombinasyon ürünü şeklinde uygulanmasını sağlayabilmektedir.

β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir sujeye uygulanmasından "oluşan" ve ihtiyacı olan sujede bir bakteriyel enfeksiyonu tedavi etmeye yönelik yöntemler; β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun ve antibiyotik aktiviteye sahip bileşik olan sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun hastaya uygulanan tek farmasötik etken maddeler olduğu kombinasyonlar ve farmasötik bileşimlerin uygulanması anlamına gelmektedir. Herhangi bir farmasötik etken maddenin uygulanması, bunların, tipik olarak formülasyon için gereken aktif olmayan bileşenlerin verilmesini içeren uygun bir farmasötik bileşimde verilmesini gerektirmektedir. β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzun ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir sujeye verilmesinden "oluşan" ve ihtiyacı olan sujede bir bakteriyel enfeksiyonun tedavi edilmesine yönelik yöntemler; etken maddelerin formülasyonu için gerekli olan aktif olmayan bileşenlerin herhangi biri ve tümünün uygulanmasını içermektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak

kabul edilebilir bir tuzu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir
 bir tuzundan "oluşan" kombinasyonlar ve bileşimlerin uygulanması ile ihtiyacı olan
 sujelerde bir bakteriyel enfeksiyonun tedavi yöntemleri; sulbaktam veya bunun
 farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, Unasyn®, Cefina-SB®,
 5 Sulperazone®, Sultamicillin® veya Bacperazone® gibi bir sulbaktam + ampisilin
 veya sefoperazon kombinasyon ürünü şeklinde uygulanmasını
 sağlayabilmektedir. β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1 veya bunun farmasötik
 olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul
 edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu
 10 ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun etkili bir
 miktarının ihtiyacı olan bir sujeye uygulanmasından "büyük ölçüde oluşan" ve
 ihtiyacı olan sujelerde bir bakteriyel enfeksiyonu tedavi etmeye yönelik yöntemler;
 bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun tek β -laktamaz
 inhibitörü olduğu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu
 15 ve imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun,
 imipenemin yeterli bir antibiyotik etkiye sahip olmasına izin vermek üzere silastatin
 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir miktarı ile birlikte
 antibiyotik aktiviteye sahip tek bileşikler olduğu kombinasyonlar ve farmasötik
 bileşimlerin uygulanması anlamına gelmektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik
 20 olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul
 edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu
 ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan büyük
 ölçüde oluşan kombinasyonların ve bileşimlerin uygulanması ile ihtiyacı olan
 sujelerde bir bakteriyel enfeksiyonun tedavi yöntemleri; isteğe bağlı olarak, bir β -
 25 laktamaz inhibitörü veya antibiyotik aktiviteye sahip bileşikler olmayan diğer
 farmasötik etken maddelerin (örn. antifungal ajanlar, antistaminler, antienflamatuar
 bileşikler, vb.) uygulanmasını ihtiva edebilmektedir. Bileşik 1 veya bunun
 farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak
 kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir
 30 tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan büyük
 ölçüde oluşan kombinasyonların ve bileşimlerin uygulanması ile ihtiyacı olan
 sujelerde bir bakteriyel enfeksiyonun tedavi yöntemleri; sulbaktam veya bunun
 farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun, Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®,

Sultamicillin® veya Bacperazone® gibi bir sulbaktam + ampisilin veya sefoperazon kombinasyon ürünü formunda uygulanmasını sağlayabilmekte ve/veya imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, Primaxin® ürünü formunda temin edebilmektedir.

- 5 β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir sujeye uygulanmasından "oluşan" ve ihtiyacı olan sujede bir bakteriyel enfeksiyonu tedavi etmeye yönelik yöntemler; β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1
- 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun hastaya uygulanan tek farmasötik etken madde olduğu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, imipenemin yeterli bir antibiyotik etkiye sahip olmasına izin vermek üzere
- 15 silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir miktarı ile birlikte antibiyotik aktiviteye sahip tek bileşikler olduğu kombinasyonlar ve farmasötik bileşimlerin uygulanması anlamına gelmektedir. Herhangi bir farmasötik etken maddenin uygulanması, bunların, tipik olarak formülasyon için gereken aktif olmayan bileşenlerin verilmesini içeren uygun bir farmasötik
- 20 bileşimde verilmesini gerektirmektedir. β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir sujeye uygulanmasından "oluşan" ve
- 25 ihtiyacı olan sujede bir bakteriyel enfeksiyonu tedavi etmeye yönelik yöntemler; etken maddelerin formülasyonu için gerekli olan aktif olmayan bileşenlerin herhangi biri ve tümünün uygulanmasını içermektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan oluşan
- 30 kombinasyonların ve bileşimlerin uygulanması ile ihtiyacı olan sujelerde bir bakteriyel enfeksiyonun tedavi yöntemleri; sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun, Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®,

Sultamicillin® veya Bacperazone® gibi bir sulbaktam + ampisilin veya sefoperazon kombinasyon ürünü formunda uygulanmasını sağlayabilmekte ve/veya imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, Primaxin® ürünü formunda temin edebilmektedir.

- 5 β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan "oluşan", bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde kullanıma yönelik bir kombinasyon veya farmasötik bileşim; bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir
- 10 bir tuzunun tek farmasötik etken maddeler olduğu kombinasyonlar ve farmasötik bileşimleri içermektedir. Herhangi bir hastalığın tedavisine yönelik olarak herhangi bir bileşiğin kullanımı, tüm farmasötik etken maddenin (maddelerin), tipik olarak formülasyon için gereken aktif olmayan bileşenlerin herhangi biri ve tümünü de ihtiva eden uygun bir farmasötik bileşimde bulunmasını gerektirmektedir. Bileşik 1
- 15 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan "oluşan" ve bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde kullanılmaya yönelik kombinasyonlar ve bileşimler, bu nedenle; eksipyanlar, seyrelticiler, stabilizatörler, çözündürücüler, tamponlar, sürfaktanlar ve benzerleri gibi bileşik 1 ve sulbaktamın formülasyonunda bulunan
- 20 aktif olmayan herhangi bir bileşen ihtiva etmektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan "oluşan" ve bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde kullanılmaya yönelik kombinasyonlar ve bileşimler; isteğe bağlı olarak, sulbaktam veya bunun farmasötik açıdan kabul gören bir tuzunu, Unasyn®,
- 25 Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® veya Bacperazone® gibi bir sulbaktam + ampisilin veya sefoperazon kombinasyon ürünü olarak içermektedir.

- β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan "büyük ölçüde oluşan" ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde
- 30 kullanılmaya yönelik bir kombinasyon veya farmasötik bileşim; bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun tek β -laktamaz inhibitörü olduğu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun antibiyotik aktiviteye sahip tek bileşik olarak bulunduğu kombinasyonlar ve

farmasötik bileşimler anlamına gelmektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan "büyük ölçüde oluşan" ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaya yönelik kombinasyonlar ve bileşimlerin kullanımı; isteğe bağlı olarak, bir β -laktamaz inhibitörü veya antibiyotik aktiviteye sahip bileşikler olmayan diğer farmasötik etken maddelerinin yanı sıra (örn. antifungal ajanlar, antistiminler, antienflamatuar bileşikler, vb.) ekşiyanlar, seyrelticiler, stabilizatörler, çözündürücüler, tamponlar, sürfaktanlar ve benzerleri gibi aktif olmayan maddeleri içerebilmektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan büyük ölçüde oluşan ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaya yönelik kombinasyonlar ve bileşimler; sulbaktam veya bunun farmasötik açıdan kabul gören bir tuzunu, Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® veya Bacperazone® gibi bir sulbaktam + ampisilin veya sefoperazon kombinasyon ürünü olarak ihtiva etmektedir.

β -laktamaz inhibitör olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan "oluşan" ve bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde kullanıma yönelik bir kombinasyon veya farmasötik bileşim; bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun tek farmasötik etken maddeler olduğu kombinasyonlar ve farmasötik bileşimler anlamına gelmektedir. Herhangi bir hastalığın tedavisine yönelik olarak herhangi bir bileşiğin kullanımı, tüm farmasötik etken maddenin (maddelerin), tipik olarak formülasyon için gereken aktif olmayan bileşenlerin herhangi biri ve tümünü de ihtiva eden uygun bir farmasötik bileşimde bulunmasını gerektirmektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan "oluşan" ve bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde kullanıma yönelik kombinasyonlar ve bileşimler, bu

nedenle; eksipiyanlar, seyrelticiler, stabilizatörler, çözündürücüler, tamponlar, sürfaktanlar ve benzerleri gibi bileşik 1, sulbaktam, imipenem ve silastatinin formülasyonunda bulunan aktif olmayan herhangi bir bileşeni içermektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan "oluşan" ve bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde kullanıma yönelik kombinasyon ve bileşimler; sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu, Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® veya Bacperazone® gibi bir sulbaktam + ampisilin veya sefoperazon kombinasyon ürünü formunda içermekte ve ayrıca imipenem/silastatini Primaxin® ürünü formunda ihtiva edebilmektedir.

β -laktamaz inhibitörü olan bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan "büyük ölçüde oluşan" ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaya yönelik bir kombinasyon veya farmasötik bileşim; bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun tek β -laktamaz inhibitörü olduğu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, imipenemin yeterli bir antibiyotik etkiye sahip olmasına izin vermek üzere silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun etkili bir miktarı ile kombinasyon halinde antibiyotik aktiviteye sahip tek bileşikler olduğu kombinasyonlar ve farmasötik bileşimler anlamına gelmektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan "büyük ölçüde oluşan" ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaya yönelik kombinasyon ve bileşimlerin kullanımın; isteğe bağlı olarak, bir β -laktamaz inhibitörü veya antibiyotik aktiviteye sahip bileşikler olmayan diğer farmasötik etken maddelerinin yanı sıra (örn. antifungal ajanlar, antistiminler, antienflamatuar bileşikler, vb.) eksipiyanlar, seyrelticiler, stabilizatörler, çözündürücüler, tamponlar, sürfaktanlar ve benzerleri gibi aktif olmayan maddeleri

- içerebilmektedir. Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan büyük ölçüde oluşan ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanıma yönelik kombinasyon ve bileşimler; 5 sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu, Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® veya Bacperazone® gibi bir sulbaktam + ampisilin veya sefoperazon kombinasyon ürünü formunda içerebilmekte ve ayrıca imipenem/silastatini Primaxin® ürünü formunda ihtiva edebilmektedir.
- 10 Bir yapılanmada, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzlarından "büyük ölçüde oluşan" bir kombinasyon veya farmasötik bileşim; herhangi bir ilave antibiyotik ajanlar veya aminoglikozitler, spektinomisinler, 15 makrolidler, ketolidler, streptograminler, oksazolidinonlar, tetrasiklinler, fluorokinolonlar, kumarin antibiyotikler, glikopeptitler, lipoglikopeptitler, nitroimidazoller, ansamisinler, fenikoller, mupirosin, fosfomisin, tobramisin, linezolid, daptomisin, vankomisin, tazobaktam, avibaktam, klavulinik asit, LK-157, LK-176, SA-1-204, SA-2-13, BLI-489 (Pfizer/Wyeth), BAL0029880 (Baselea) 20 ve/veya relebaktam (MK7655) gibi β -laktamaz inhibitörleri içermeyebilmektedir.
- Yine bir başka yönde, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı, seyreltici ve/veya ekspiyanı bir kombinasyonunu içeren bir farmasötik bileşim sağlanmaktadır. Yine bir başka 25 yönde, yaklaşık 500 mg bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve yaklaşık 1000 mg sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı, seyreltici ve/veya ekspiyanın bir kombinasyonunu içeren bir farmasötik bileşim sağlanmaktadır.
- Yine bir başka yönde, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir 30 tuzu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve en az bir farmasötik olarak kabul

edilebilir taşıyıcı, seyreltici ve/veya ekspiyanın bir kombinasyonunu içeren bir farmasötik bileşim sağlanmaktadır. Yine bir başka yönde, yaklaşık 500 mg bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, yaklaşık 1000 mg sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, yaklaşık 500 mg imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve yaklaşık 500 mg silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı, seyreltici ve/veya ekspiyanın bir kombinasyonunu içeren bir farmasötik bileşim sağlanmaktadır. Yine bir başka yönde, yaklaşık 500 mg bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, yaklaşık 1000 mg sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, yaklaşık 1000 mg imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve yaklaşık 1000 mg silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı, seyreltici ve/veya ekspiyanın bir kombinasyonunu içeren bir farmasötik bileşim sağlanmaktadır.

Çeşitli salım sistemleri bilinmekte ve açıklamadaki bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve/veya sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının uygulanması için kullanılabilmektedir: örn. çeşitli formülasyonlar, lipozomlarda kapsülleme, mikropartiküller, mikrokapsüller, bileşiği eksprese edebilen rekombinant hücreler, reseptör aracılı endositoz (bkz. örneğin, Wu ve Wu, 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Uygulama yöntemleri; enteral veya parenteral, bunlarla sınırlı olmamak üzere, intradermal, transdermal, intramüsküler, intraperitoneal, intravenöz, subkütanöz, pulmoner, intranazal, intraoküler, epidural ve oral (örneğin tabletler, pastiller, sert veya yumuşak kapsüller, sulu veya yağlı süspansiyonlar, emülsiyonlar, dağılabilir tozlar veya granüller, şuruplar veya iksirler), inhalasyon (örneğin ince bölünmüş bir toz veya sıvı aerosol olarak), insuflasyon (örneğin ince bölünmüş bir toz olarak) olabilmektedir. Özel yapılanmalarda, parenteral uygulama; intramüsküler, subkütanöz, intravenöz, intravasküler, rektal dozlama için bir fitil ve intraperikardiyal uygulamayı ihtiva etmektedir.

Uygulama, sistemik veya lokal olabilmektedir. Mevcut açıklama; açıklamadaki bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve/veya sulbaktam

veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının bir veya daha fazla dozunun sistemik olarak verilmesini sağlamaktadır. Sistemik uygulama; örneğin subkütanöz, intravenöz veya intramüsküler yolları içermektedir.

Bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve/veya sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları; uygun herhangi bir yoldan, örneğin infüzyon veya bolus enjeksiyonu yoluyla uygulanabilmektedir.

Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve/veya sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmaktadır. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve/veya sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, yaklaşık beş dakika ila yaklaşık dört saat arasında bir süre boyunca zerk edilmektedir. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve/veya sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, yaklaşık yaklaşık bir saatlik bir süre boyunca zerk edilmektedir. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve/veya sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, yaklaşık yaklaşık iki saatlik bir süre boyunca zerk edilmektedir. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve/veya sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, yaklaşık yaklaşık üç saatlik bir süre boyunca zerk edilmektedir. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve/veya sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak

kabul edilebilir tuzları, yaklaşık beş dakika ile yaklaşık otuz dakika arasında bir süre boyunca zerk edilmektedir. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve/veya sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, yaklaşık otuz dakika ile yaklaşık bir saat arasında bir süre boyunca zerk edilmektedir. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve/veya sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, yaklaşık iki saat ile yaklaşık üç saat arasında bir süre boyunca zerk edilmektedir. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve/veya sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve isteğe bağlı olarak imipenem/silastatin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, yaklaşık iki buçuk saat ile yaklaşık üç saat arasında bir süre boyunca zerk edilmektedir.

Bir yapılanmada, yaklaşık 500 mg bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve/veya yaklaşık 1000 mg sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir bakteriyel enfeksiyona sahip sujeye her altı saatte en az bir kere verilmekte ve buradaki infüzyon, yaklaşık üç saatlik bir süre boyunca uygulanmaktadır.

Bir yapılanmada, yaklaşık 500 mg bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, yaklaşık 1000 mg sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, yaklaşık 500 mg imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve yaklaşık 500 mg silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir bakteriyel enfeksiyona sahip sujeye her altı saatte en az bir kere verilmekte ve buradaki infüzyon, yaklaşık üç saatlik bir süre boyunca uygulanmaktadır.

Bir yapılanmada, yaklaşık 500 mg bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, yaklaşık 1000 mg sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, yaklaşık 1000 mg imipenem veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve yaklaşık 1000 mg silastatin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir bakteriyel enfeksiyona sahip sujeye her altı

saatte en az bir kere verilmekte ve buradaki infüzyon, yaklaşık üç saatlik bir süre boyunca uygulanmaktadır.

Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, aynı formülasyon içinde uygulanmaktadır. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, ayrı formülasyonlar içinde uygulanmaktadır. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir bakteriyel enfeksiyondan muzdarip bir sujeye eşzamanlı olarak uygulanmaktadır. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir bakteriyel enfeksiyondan mustarip bir sujeye sırayla uygulanmaktadır. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, aynı uygulama yolu kullanılarak verilmektedir. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, farklı dozaj programları ile ve/veya farklı uygulama yolları üzerinden verilmektedir. Bazı yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun birinci dozu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun en az bir birinci dozunun bir bakteriyel enfeksiyona sahip bir sujeye uygulandıktan sonra bir noktada sujeye uygulanmaktadır. Diğer yapılanmalarda, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun birinci dozu, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun en az bir birinci dozunun bir bakteriyel enfeksiyona sahip bir sujeye uygulandıktan sonra bir noktada sujeye uygulanmaktadır. Bazı yapılanmalarda, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun birinci dozu, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun en az bir birinci dozunun uygulanması ile ilişkili olarak elde edilen bir anti-bakteriyel tepkinin ardından uygulanmaktadır. Diğer yapılanmalarda, bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun birinci dozu, sulbaktam veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun en az bir birinci dozunun uygulanması ile ilişkili olarak elde edilen bir anti-bakteriyel tepkinin ardından uygulanmaktadır.

Yukarıdaki yapılanmaların herhangi birinde, talep edilen kombinasyonun sulbaktam bileşeni veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu; Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® veya Bacperazone® olarak pazarlanan kombinasyon ürününün uygulanmasıyla verilebilmektedir.

- 5 Buluşun bileşimleri, teknikte iyi bilinen geleneksel farmasötik ekşiipyanlar kullanılarak geleneksel prosedürlerle elde edilebilmektedir. Dolayısıyla, oral kullanıma yönelik bileşimler; örneğin bir veya daha fazla renklendirici, tatlandırıcı, lezzet verici ve/veya koruyucu madde ihtiva edebilmektedir.

- 10 Farmasötik bileşimler ayrıca, yukarıda belirtilen uygun dağıtıcı veya ıslatıcı maddeler ve süspanse edici maddelerden birini veya daha fazlasını kullanarak bilinen prosedürlere göre formüle edilebilen steril bir enjekte edilebilir sulu veya yağlı süspansiyon formunda olabilmektedir. Steril bir enjekte edilebilir preparat ayrıca; toksik olmayan parenteral olarak kabul edilebilir bir seyreltici veya çözücü içinde, örneğin 1,3-bütandiol içindeki bir çözeltide steril bir enjekte edilebilir çözelti 15 veya süspansiyon olabilmektedir.

- Tek bir dozaj formu üretmek için bir veya daha fazla ekşiipyanla birleştirilen etken madde miktarı, tedavi edilen konağa ve özel uygulama yoluna bağlı olarak muhakkak değişecektir. Örneğin, insanlara uygulanması amaçlanan bir formülasyon, genel olarak; örneğin bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık yüzde 5 20 ila 98'i arasında değişebilen uygun ve münasip bir miktardaki ekşiipyanlar ile birleştirilmiş 0,5 mg ila 4 g aralığında etken madde içerecektir. Dozaj birim formları, genellikle, yaklaşık 1 mg ila yaklaşık 1000 mg etken madde ihtiva etmektedir. Uygulama Yolları ve Dozaj Rejimleri hakkında daha fazla bilgi için okuyucuya Comprehensive Medicinal Chemistry'nin 5. Cildindeki 25.3 nolu 25 Bölüme (Corwin Hansch; Yayın Kurulu Başkanı) yönlendirilmektedir.

- Yukarıda belirtildiği gibi, belirli bir hastalık durumunun terapötik veya profilaktik tedavisi için gerekli dozun büyüklüğü; tedavi edilen konağa, uygulama yoluna ve tedavi edilen hastalığın ciddiyetine bağlı olarak muhakkak değişecektir. Tercihen 1-50 mg/kg aralığında bir günlük doz kullanılmaktadır. Buna göre, optimum dozaj, 30 herhangi bir belirli hastayı tedavi eden uygulayıcı tarafından belirlenebilmektedir.

Yukarıda belirtilen bileşik 1, teknikte iyi bilinen yöntemlerle elde edilebilmektedir. Örneğin, bileşik 1'in sentezi, WO 13/150296'daki örnek 10'da ortaya konmaktadır. Sulbaktam ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları; Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® veya Bacperazone® kombinasyonu formunda ticari olarak temin edilebilmektedir. Sulbaktamın sentezi de teknikte iyi bilinmektedir. Bkz. örneğin, Volkmann ve diğerleri, 6,6-dihalopenisillanik asitlerin Verimli Hazırlanması. Penisillanik Asit S,S-dioksit (Sulbaktam), J. Org. Chem., 47(17):3344-3345 (1982).

Örnekler

ÖRNEK 1: Sulbaktam ve Unasyn®'in Biyolojik Aktivitesi

Minimum İnhibitör Konsantrasyonları (MIC'ler), Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) kurallarına uygun olarak, bulyon mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü: Aerobik Olarak Büyüyen Bakteriler için Dilüsyon Antimikrobiyel Duyarlılık Testlerine Yönelik Yöntemler (10. Baskı (2015)) M07-A10. Sulbaktamın aktivitesi, bir *A. baumannii* (n=60) klinik izolatlarının bir paneline karşı değerlendirilmiştir. Paneller, tüm sınıfların (A, B, C ve D) çeşitli β -laktamazlarının neden olduğu β -laktam dirençli izolatlarla zenginleştirilmiştir. MIC'ler, CLSI kurallarına göre belirlenmiştir ve MIC₅₀ ile MIC₉₀ değerleri, izolat popülasyonları için hesaplanmıştır. İnkübasyonun ardından, görünür büyümeyi önleyen ilacın en düşük konsantrasyonu, MIC olarak kaydedilmiştir. Tahlil performansı, tanımlanmış MIC spektrumlarına sahip ticari olarak temin edilebilen kontrol bileşiklerinin ve laboratuvar kalite kontrol suşlarının CLSI kurallarına uygun olarak kullanılmasıyla izlenmiştir.

Son (2006 sonrası) nozokomiyal enfeksiyonlardan coğrafi olarak farklı altmış *A. baumannii* suşları; sadece sulbaktama (Unasyn® (1:2'lik bir orandaki sulbaktam:ampisilin)) ve beş kontrol bileşiğine duyarlılıkları bakımından test edilmiştir. Tablo 1'de gösterildiği gibi, sulbaktamın bu suşlara karşı doğal antibakteriyel aktivitesi, 0,5 ila >64 μ g/ml arasında değişmiştir. Unasyn®, 1 ila >32 μ g/ml aralığında bir aktivite ile yaklaşık iki kat daha az etkili olmuştur. Bu; test edilen her bir konsantrasyondaki herhangi bir ilaca duyarlı suşların sayısının bir karşılaştırması yapıldığında önceki çalışmalarda gösterilenle uyumlu olarak

Unasyn'in antibakteriyel aktivitesinin sulbaktam bileşenine bağlı olduğunu ortaya koymaktadır (Şekil 1).

Tablo 1. Sulbaktam, *A. baumannii*'nin son klinik suşlarına karşı çok çeşitli aktiviteler göstermektedir. Aşağıdaki bileşiklerin her birinin minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) µg/mL cinsinden gösterilmektedir: SUL = sulbaktam, UNA = Unasyn, ampicilin ve sulbaktamın 2:1'lik bir kombinasyonu, MEM = meropenem, COL = kolistin, LEVO = levofloksasin, GENT = gentamisin ve TET = tetrasiklin.

<u>suş</u>	<u>β-laktamaz içerik</u>	<u>SUL</u>	<u>UNA</u>	<u>MEM</u>	<u>COL</u>	<u>LEVO</u>	<u>GENT</u>	<u>TET</u>
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
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); OXA58; 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; OXA132; 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; OXA109	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
	Aralık	0,5->64	1->32	<0,03->32	0,125->32	<0,03->32	0,06->32	0,5>32
	MIC₅₀	16	32	16	0,25	8	64	16
	MIC₉₀	32	>32	32	1	32	>32	>32
§A. baumannii calcoaceticus karmaşık familyasının üyesi *genin belirtilen β-laktamaz familyasının yakından ilişkili bir değişkenini kodladığını göstermektedir								

ÖRNEK 2: Ampisilinin, Unasyn® ve sadece Sulbaktam için MIC üzerindeki etkisi

MIC'ler; sulbaktam + bileşik 1 ve ampisilin ile kombinasyon halindeki sulbaktam (Unasyn®) + bileşik 1 için Örnek 1'de açıklanan yöntemle göre belirlenmiştir.

5 Unasyn® dozu, her iki kombinasyonda uygulanan toplam sulbaktam miktarının

eşdeğer olacağı şekilde belirlenmiştir. Sonuçlar, Unasyn®'in aktivitesinin etkinlik için sadece sulbaktam bileşenine bağlı olduğunu ve ampisilinin A. baumannii'nin tedavisindeki etkinlik üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını göstermektedir. Bkz. Şekil 2.

5 **ÖRNEK 3: Son Klinik İzolatlarda Sulbaktam + Bileşik 1 için MIC'in Azaltılması**

Sulbaktam + bileşik 1'in kombinasyonu için MIC'ler, toplam 825 son klinik A. baumannii izolatu için Örnek 1'deki prosedüre göre belirlenmiştir. Aşağıda gösterildiği gibi, kombinasyon, beklenen kesme noktası olan tüm izolatlar için 4 µg/mL'lik bir MIC₉₀'a sahiptir.

Tablo 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
	Küm%	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
	Küm%	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
	Küm%	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
	Küm%	0	0.5	7.8	24.3	61.9	86.7	95.4	96.8	97.3	98.2	98.2	100

ÖRNEK 4: Sulbaktam + Bileşik 1 A. baumannii Enfeksiyonları için En İyi Kombinasyon Ortağı

Bir dizi ortak antibiyotik + bileşik 1'in kombinasyonuna karşı bir dizi 196 akran A. baumannii klinik izolatu için MIC₉₀ belirlenmiştir. Tablo 3'te gösterildiği gibi, sulbaktam + bileşik 1, CLSI kesme noktasının altında bir MIC₉₀'a sahip olan ve test edilen tek kombinasyon olmuştur. Sulbaktam + bileşik 1'in kesme noktasının

ampisilin:sulbaktamın (2:1) 2 kesme noktasına dayanarak tahmin edildiğine dikkat edilmelidir.

Tablo 3:

β -laktam + B1şk 1 (4 $\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	CLSI (S) Kesme Noktası
Sulbaktam	2	4
Seftazidim	32	8*
Sefepim	32	8*
İmipenem	16	4*
Meropenem	16	4*
Piperasilin	32	16*
Aztreonam	>64	Yok*
* Kesme noktasını aşmaktadır		

- 5 Test edilen her bir kombinasyon için MIC'nin grafiksel bir analizi için Şekil 3'e bakınız.

ÖRNEK 5: *In vivo* Aktivite

- Acinetobacter baumannii nötropenik enfeksiyon modelleri.** Bileşik 1'in aktivite geri kazanım kabiliyetine karşı A. baumannii, nötropenik fare uyluk ve akciğer enfeksiyonu modellerinde incelenmiştir. Kısaca, CD-1 fareleri, deneysel enfeksiyondan önce 4 gün (150 mg/kg vücut ağırlığı) ve 1 gün (100 mg/kg) intraperitoneal olarak siklofosfamid enjekte edilerek nötropenik hale getirilmiştir. Farlar, uyluk modeli için 1×10^6 CFU veya akciğer modeli için 1×10^7 CFU'luk bir hedef aşılama elde etmek için orta log kültürleriyle enfekte edilmiştir. Beş hayvandan oluşan grupların her biri, enfeksiyondan 2 saat sonra başlayarak q3h rejiminde günde sekiz kere tek başına sulbaktam veya 4:1'lik bir oranda sulbaktam + bileşik 1'in subkütanöz enjeksiyonlarını almışlardır. Etkinlik, tedavinin başlamasından 24 saat sonra belirlenmiştir. Doku uzaklaştırılmış, tartılmış, homojenleştirilmiş ve alikotlar %5 koyun kanı/50 $\mu\text{g/mL}$ gentamisin içeren triptik soya agar plakalarına kaplanmış ve CFU tayini için gece boyunca 37 °C'de inkübe edilmiştir.

Bileşik 1'in, sulbaktam plazma maruziyetlerinin her iki model sisteminde de 24 saat boyunca in vitro MIC'nin üzerinde olduğunda bile, sadece sulbaktam ile etkinliğini gösteremeyen *A. baumannii* izolatlarının aktivitesinin geri kazandığı gösterilmiştir. Şekil 4'te gösterildiği gibi, kombinasyonun etkinliğine karşı AmpC, OXA-66, OXA-72 ve TEM-1 içeren bir *A. baumannii* izolatı, ortalama delta logCFU $\pm$ ortalamanın standart hatası olarak gösterilmiştir.

ÖRNEK 6: Burkholderia'ya Karşı Etkinlik

Sulbaktam:bileşik 1'in in vivo aktivitesi, melioidozun akut bir fare modelinde bir *B. pseudomallei* klinik izolatına (suş K96243, sulbaktam:bileşik 1 MIC = 1 mg/L) karşı değerlendirilmiştir. K96243'ün ölümcül bir karşılaşması Balb/c farelerine intranazal olarak verilmiş ve tedavi, uygulamadan 4 saat sonra başlatılarak ardışık altı gün boyunca dozlama yapılmıştır (Tablo 4). Aracı alan hayvanlar, genellikle çalışmanın ancak ilk 3 günü içinde enfeksiyona kapılmaktadırlar (Şekil 3). Kurtulanların, olası tekrarın değerlendirilmesi için dozlamadan sonraki 39 gün boyunca izlenmesinin yanı sıra patojenin yok edilmesini doğrulamak üzere doku hasadı yapılmıştır. Tüm çalışmalar için doksisisiklin ve siprofloksasin, pozitif etkinlik kontrolü olarak görev yapmıştır. Sulbaktam/bileşik 1'in bu biyo-tehdit patojene karşı herhangi bir PK/PD anlayışının yokluğunda; ilk maruziyet-etki ilişkisine dayanarak seçilen dozlar, bir nötropenik uyluk modeline karşı MDR *Acinetobacter baumannii*'de belirlenmiştir. Bileşik 1 maruziyeti, doz aralığının %40'ı için 2,5 mg/L'lik bir eşik konsantrasyonundan büyük olduğu bir zamanı hedeflemiş ve sulbaktam dozu, kombinasyonun MIC değerinin (1 mg/L) büyük olduğu %40-60 aralığında bir konsantrasyonu elde etmek üzere titre edilmiştir. Şekil 5'de gösterildiği gibi, sulbaktam:bileşik 1E sahip her iki tedavi grubu; *B. pseudomallei* K96243'e karşı elde edilen %60 hayatta kalma oranı ile sırasıyla %40 ve %30 elde edilen doksisisiklin ve siprofloksasine göre daha etkili olmuştur. Bkz. Şekil 5.

Tablo 4. Siprofloksasin, doksisisiklin ve sulbaktam:bileşik 1'in doz çizelgesine karşı melioidozun akut bir modelinde *B. pseudomallei* K96243

Grup	N	Tedavi	Doz/aşı	Zamanlama	Tedavi Yolu	Enfeksiyon Yolu
1	10	araç	N/A	+4 saat, sonra 6 gün boyunca q4saat	SC	IN

2	10	siprofloksasin	40 mg/kg	+4 saat, sonra 6 gün boyunca BID	IP	IN
3	10	doksisiklin	40 mg/kg	+4 saat, sonra 6 gün boyunca BID	IP	IN
4	10	sulbaktam: AZ'2514	200 mg/kg: 200 mg/kg:	+4 saat, sonra 6 gün boyunca q4saat	SC	IN
5	10	sulbaktam: AZ'2514	400 mg/kg: 200 mg/kg:	+4 saat, sonra 6 gün boyunca q4saat	SC	IN
SC = subkütanöz IP = intraperitoneal IN = intranazal						

ÖRNEK 7: Enterobacteriaceae'nın Son Klinik İzolatlarda Sulbaktam + Bileşik 1 için MIC'in Azaltılması

Sulbaktam + bileşik 1'in kombinasyonu için MIC'ler, toplam 59 son klinik Enterobacteriaceae izolatı için Örnek 1'deki prosedüre göre belirlenmiştir. Her bir münferit suş için aşağıdaki Tablo 5'te gösterildiği gibi ve Tablo 6'da özetlendiği üzere, kombinasyon, bütün izolatlar için $\leq 0,125$ µg/mL MIC₉₀ değerine sahiptir. Bkz. Şekil 6.

Tablo 5: Enterobacteriaceae için tekil sonuçlar

Türler	şekil tanımı	β-laktamaz içeriği	SUL	Blşk 1	SUL + Blşk 1 (4 ug/ml)
Escherichia coli	ARC4	yok, (ATCC 25922) CLSI kontrol	64	8	<0,03
Escherichia coli	ARC4416	CTX-M-14+; TEM-1+	32	0,5	<0,03
Escherichia coli	ARC4418	CTX-M-14+; CMY-2+	32	0,25	<0,03
Escherichia coli	ARC4419	SHV-12+	32	0,25	<0,03
Escherichia coli	ARC4421	CTX-M-55; TEM-1+; CMY-2+	64	0,25	0,25
Escherichia coli	ARC4426	TEM-1+; CMY-2+	32	0,125	<0,03
Escherichia coli	ARC4429	TEM-1+; CMY-2+	64	0,25	<0,03
Escherichia coli	ARC4432	CTX-M-14; TEM-1+; CMY-2+	128	0,25	<0,03
Escherichia coli	ARC4436	CTX-M-14+; TEM-1+	32	0,25	<0,03
Escherichia coli	ARC4449	CMY-2+; TEM-1+	64	0,5	<0,03
Escherichia coli	ARC4450	TEM-1+; OXA-1+; CMY-2+	64	2	<0,03
Escherichia coli	ARC4452	SHV-12+	32	0,25	<0,03

Escherichia coli	ARC4455	SHV-12+	32	0,25	<0,03
Escherichia coli	ARC4465	CMY-2+	32	0,25	<0,03
Escherichia coli	ARC4471	CMY-2+; OXA-1+; TEM-1+	128	4	<0,03
Escherichia coli	ARC4472	CMY-2+; TEM-1+	64	2	<0,03
Escherichia coli	ARC4477	CTX-M-15+; TEM-1+	32	2	<0,03
Escherichia coli	ARC4478	CTX-M-15+; CMY-2+	32	0,5	<0,03
Escherichia coli	ARC4479	CMY-42+; OXA-1+; OXA-9+; TEM1+	64	32	2
Escherichia coli	ARC4485	CMY-2+; OXA-1+; CTX-M-15+	64	0,5	<0,03
Escherichia coli	ARC4487	SHV-5+; DHA-1+; TEM-1+; OXA1+; CMY-2+	64	4	<0,03
Klebsiella pneumoniae	ARC4414	SHV-11	32	2	<0,03
Klebsiella pneumoniae	ARC4420	SHV-11, SHV-12, DHA-1, OXA-1	128	1	<0,03
Klebsiella pneumoniae	ARC4427	SHV-1; OXA-1	>25 6	0,25	<0,03
Klebsiella pneumoniae	ARC4434	SHV-11	32	2	<0,03
Klebsiella pneumoniae	ARC4435	SHV-157	32	0,25	<0,03
Klebsiella pneumoniae	ARC4446	SHV-11	32	2	<0,03
Klebsiella pneumoniae	ARC4451	SHV-11, KPC-3	>25 6	0,5	<0,03
Klebsiella pneumoniae	ARC4457	SHV-11, DHA-1	64	0,5	<0,03
Klebsiella pneumoniae	ARC4460	SHV-11, CTX-M15, OXA-1, NDM-1	>25 6	4	<0,03
Klebsiella pneumoniae	ARC4467	SHV-33, TEM-1, OXA-1, DHA-1	64	4	0,125
Klebsiella pneumoniae	ARC4468	SHV-1	64	8	<0,03
Klebsiella pneumoniae	ARC4476	SHV-11, KPC-2, OXA-9 [W117*]	>25 6	4	1
Klebsiella pneumoniae	ARC4480	SHV-27	32	0,5	<0,03
Klebsiella pneumoniae	ARC4482	SHV-27 [A122V], OXA-1	32	0,5	<0,03
Klebsiella pneumoniae	ARC4483	SHV-11	32	1	<0,03

Klebsiella pneumoniae	ARC4484	SHV-168	32	1	<0,03
Klebsiella pneumoniae	ARC4486	SHV-11, DHA-1, OXA-1 [E69K]	128	0,5	<0,03
Klebsiella pneumoniae	ARC4488	SHV-11, CTX-M15, OXA-1, TEM-1	64	0,25	<0,03
Klebsiella pneumoniae	ARC4490	SHV-11, CTX-M15, KPC-2, OXA-1	256	0,5	0,125
Klebsiella pneumoniae	ARC4495	SHV-60, LAP-2	32	4	<0,03
Enterobacter cloacae	ARC4438	AmpC+	128	2	<0,03
Enterobacter cloacae	ARC4439	AmpC+; LAP-2+	64	0,5	<0,03
Enterobacter cloacae	ARC4444	AmpC+; MIR-8 [I175L]	64	4	<0,03
Enterobacter cloacae	ARC4458	AmpC+; ACT-2 [V312M]	64	8	8
Enterobacter cloacae	ARC4461	AmpC+; TEM-1	64	0,25	<0,03
Enterobacter cloacae	ARC4462	AmpC+	64	0,5	<0,03
Enterobacter cloacae	ARC4473	SHV-5+; AmpC+; DHA-1+; TEM1+	128	0,5	<0,03
Enterobacter cloacae	ARC4489	AmpC+	128	1	<0,03
Enterobacter cloacae	ARC4492	AmpC+	256	0,5	<0,03
Enterobacter cloacae	ARC4494	OXA-1+; DHA-1+; AmpC+	64	0,25	<0,03
Citrobacter koseri	ARC2001	ESBL	64	0,5	<0,03
Citrobacter koseri	ARC2002	ESBL	64	0,5	<0,03
Citrobacter freundii	ARC3522	AmpC, TEM-1, CMY65	>256	0,5	<0,03
Citrobacter braakii	ARC3660	CTX-M-15	32	0,25	<0,03
Citrobacter freundii	ARC3883	KPC-2	256	32	<0,03
Citrobacter freundii	ARC3884	KPC-2	256	4	<0,03
Citrobacter freundii	ARC3885	AmpH, TEM-1, SHV-5, CMY-6, CMY-13	256	4	<0,03

Tablo 6: Enterobacteriaceae için sonuçların özeti

MIC'lerin özeti		Sulbaktam			Bileşik 1			SUL + Blşk 1 (4 ug/ml)		
	N	aralık	MIC ₅₀	MIC ₉₀	aralık	MIC ₅₀	MIC ₉₀	aralık	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Escherichia coli	21	32 - 128	64	64	0,125 - 32	0,5	4	<0,03 - 2	<0,03	<0,03
Klebsiella pneumoniae	20	32 - >256	64	>256	0,25 - 8	1	4	<0,03 - 1	<0,03	0,125
Enterobacter cloacae	10	64 - 256	64	128	0,25 - 8	0,5	4	<0,03 - 8	<0,03	<0,03
Citrobacter spp	7	32 - >256	256	>256	0,25 - 4	0,5	4	<0,03 - <0,03	<0,03	<0,03
Toplam	59	32 - >256	64	256	0,125 - 32	0,5	4	<0,03 - 8	<0,03	0,125

ÖRNEK 8: Sulbaktam + Bileşik 1 + İmipenem/Silastatin veya Meropenem'in P. aeruginosa ve A. baumannii'nin 600 Son Klinik İzolatlarındaki Sinerjik Aktivitesi

- Acinetobacter baumannii veya Pseudomonas aeruginosa'nın coğrafi olarak farklı 600 suşu (2012, 2013 ve 2014'ün her birinden her bir patojenin 200 suşu); yalnızca imipenem/silastatin (IPM) veya meropenem (MER)'e karşı, 4 µg/mL bileşik 1 varlığında imipenem/silastatin veya meropeneme karşı ya da her biri 4 µg/mL'deki bileşik 1 ve sulbaktamın bir kombinasyonu varlığında imipenem/silastatin veya meropeneme karşı duyarlılıkları açısından test edilmiştir.
- Tablo 7'de gösterildiği gibi, imipenem veya meropenemin doğal antibakteriyel aktivitesi; bileşik 1 ilavesiyle hem A. baumannii hem de P. aeruginosa'da daha da geliştirilmiş ve hem sulbaktam hem de bileşik 1'in A. baumannii'ye ilave edilmesiyle önemli ölçüde artırılmış, aynı zamanda imipenem/blşk 1 veya meropenem/blşk 1'e sulbaktamın eklenmesi, P. aeruginosa'ya karşı çift kombinasyonun aktivitesini değiştirmemiştir. İmipenem/silastatin + bileşik 1'in çift kombinasyonu, her iki bakteri türlerine karşı meropenem + bileşik 1'den üstün olmuş ve imipenem/silastatin/sulbaktam/bileşik 1'in dördü kombinasyonu, A. baumannii'de meropenem/sulbaktam/bileşik 1'in aktivitesinde ölçülebilir şekilde üstün bulunmuştur. A. baumannii ve P. aeruginosa sonuçlarının grafiksel gösterimi için sırasıyla Şekil 7 ve 8'e bakınız.

Tablo 7:

MIC özeti	Acinetobacter baumannii				Pseudomonas aeruginosa			
n = 600 suş	Min	Maks	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Min	Maks	MIC ₅₀	MIC ₉₀
IPM	0,06	>32	32	>32	0,06	>32	2	32
IPM + blşk 1	<0,03	>32	4	16	<0,03	>32	0,5	2
IPM + SUL + blşk 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 + blşk 1	0,06	>32	16	>32	0,06	>32	1	32
MER + SUL + blşk 1	<0,03	>32	<0,03	4	<0,03	>32	0,5	16

ÖRNEK 9: Sulbaktam:bileşik 1'in imipenem ile kombinasyon halinde A. baumannii ARC5081'e karşı in vitro potansiyelizasyonu

Tasarım. Sulbaktam:bileşik 1'in in vitro aktivitesi, klinik olarak ilgili imipenem konsantrasyonları ile ve bunlar olmadan OXA-94, OXA-23 ve AmpC içeren bir A. baumannii izolatına karşı değerlendirilmiştir. Kararlı durum dalgalanan serbest ilaç konsantrasyonları, 24 saatlik bir süre boyunca sulbaktam, bileşik 1 ve imipenemin çeşitli maruziyetlerine bakteriyel tepkinin değerlendirilmesi için bir in vitro İçi boş Fiber Enfeksiyon Modelinde (HFIM) simüle edilmiştir. Bileşikler, 1 saatlik bir infüzyon yoluyla sisteme uygulanmış ve 2 saatlik bir yarı ömre sahip izovolometrik olarak temizlenmiştir. Tüm kombinasyonlar için bir QID (q6h) rejimi değerlendirilmiştir. Tüm kombinasyonlar için MIC'ler Tablo 8'de özetlenmektedir. Tüm sulbaktam rejimleri için, 4 µg/mL'lik bir T>MIC %50'lik bir PK/ PD uç noktası elde edilmesine uygun olarak 10 µg/mL'lik bir hedef C_{max} kullanılmıştır (Tablo xy).

Tüm imipenem rejimleri için, 4 µg/mL'lik bir T>MIC %50'lik bir PK/ PD uç noktası elde edilmesine uygun olarak 10 µg/mL'lik bir hedef C_{max} da kullanılmıştır. Her durumda, herhangi bir ajana maruziyet, C_{max} konsantrasyonlarının üstünde ya da yakınında bulunan münferit MIC'ler ile tek başına etkinlik elde etmek için yetersiz olmuştur. Bileşik 1, her deneyin doz aralıkları üzerinden 1 ila 8 µg/ml arasında titre edilmiştir. Yaklaşık 15 mL bakteri (aşılama ~5x10⁵ CFU/mL), Selülozik İçi boş Fiber kartuşlarında bileşiğin (bileşiklerin), büyümenin log fazı sırasında başlatılan doz uygulamasıyla büyütülmüştür. Gerçek ilaç maruziyeti ve toplam bakteri yükünü belirlemek için seri örnekler toplanmıştır. 24. saatte, dirençli bakteri popülasyonunu belirlemek için ilaç destekli plakalar da örneklerle kaplanmıştır.

Tablo 8. İmipenem, sulbaktam ve bileşik 1 ve seçili kombinasyonların OXA-94, OXA-23 ve AmpC (ARC5081) içeren bir A. baumannii izolatına karşı MIC (µg/mL) değeri

İmipenem	Sulbaktam	Bileşik 1	İmipenem + Sulbaktam @ 4 µg/mL	İmipenem + Bileşik 1 @ 4 µg/mL	Sulbaktam + Bileşik 1 @ 4 µg/mL	İmipenem + Sulbaktam @ 4 µg/mL + Bileşik 1 @ 4 µg/mL
16	8	128	4	2	2	<0,06

Tablo 9. Sulbaktam, bileşik 1 ve imipenem kombinasyonunun OXA-94, OXA-23 ve AmpC (ARC5081) içeren bir A. baumannii izolatına karşı değerlendiren deney serileri için HFIM çalışma tasarımı

İzolat/içerik	Çalışma	Çalışma Tasarımı	Sulbaktam C _{max} ^a hedefli (µg/mL)	Bileşik 1 C _{max} ^a hedefli (µg/mL)	İmipenem C _{max} ^a hedefli (µg/mL)
A. baumannii OXA-94, OXA-23 ve AmpC	1	Doz Fraksiyonlama (QID)	10	0 - 6	0
	2	Doz Fraksiyonlama (QID)	10	0 - 8	10
^a Tepe konsantrasyon					

Yöntemler. İçi boş Fiber kartuş, deney süresince bir inkübatörde 37 °C'de tutulmuştur. Bakteriyel yük (CFU/mL), çeşitli zaman noktalarında İçi boş Fiber kartuşun ekstra kılcal alanından örnekleme (500 µl) yoluyla seri olarak değerlendirilmiştir. Tüm deneylerde simüle edilmiş ilaç maruziyetini belirlemek için 24 saat boyunca seri PK örnekleri (200 µl) de toplanmıştır. PK örnekleri, simüle edilmiş konsantrasyon-zaman profilini doğrulamak için sıvı kromatografi-kütle spektrometresi (LC-MS/MS) ile tahlil edilmiştir. Bakteri örnekler seyreltilmiş (seri 10 kat dilüsyonlar) ve toplam popülasyonu saymak için kan agar plakaları üzerine kaplanmıştır. İndirgenmiş duyarlılıkların farklı büyüklüklerine sahip izolatları saptamak için agar plakalar ilaçlar ile desteklenmiştir. İlaçsız kan agar plakaları, 24 saat süreyle inkübe edilmiş ve ilaç takviyeli plakalar, koloni oluşturan birimler görsel olarak numaralandırılmadan önce 37 °C'de 72 saat süreyle (gerekirse) inkübe edilmiştir. İlaç takviyeli kan agar plakaları, %5 koyun kanı ile desteklenmiş Mueller Hinton Agar kullanılarak imal edilmiştir. 24 saatlik bakteri örneklerinin seri

- 10 kat dilüsyonları, ilaç takviyeli (4 µg/mL sulbaktam, 4 µg/mL bileşik 1 ve 8 µg/mL imipenem) kan agar plakalarına kaplanmış ve 37 °C'de 72 saat süreyle inkübe edilmiştir. İlaç takviyeli plakalarda ortaya çıkan herhangi bir koloni, kan agar plakaları üzerine geçirilmiş ve dörtlü kombinasyona karşı MIC'teki değişim için test edilmiştir. Her bir izolatin MIC değeri, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) kılavuz dokümanının kurallarını izleyerek bulyon mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü: Aerobik Olarak Büyüyen Bakteriler için Dilüsyon Antimikrobiyel Duyarlılık Testlerine Yönelik Yöntemler (10. Baskı (2015)) M07-A10.
- 10 **Sonuçlar.** Sulbaktam:bileşik 1 ve imipenem:sulbaktam:bileşik 1'e maruz kalmanın ardından bakteriyel yük zaman çizgisi, sırasıyla Şekil 9 ve 10'da gösterilmektedir. 10 µg/mL'lik C_{max} değerine sahip bir QID sulbaktam rejimi, minimum öldürme ile sonuçlanmış ve eşdeğer bir PK maruziyetinde imipenem ilavesinden büyük ölçüde etkilenmemiştir. Bununla birlikte, bileşik 1'in ilavesi, 24 saat boyunca hiçbir
- 15 yeniden bakteri büyümesi kanıtı olmadan, 2 µg/mL kadar düşük C_{max} konsantrasyonlarında hızlı ve cidal bir tepkiye yol açmıştır. Gözlenen sinerji, tek başına bileşik 1'in MIC değerinin oldukça altında (128 µg/mL) ve tipik olarak yeterli β-laktamaz inhibisyonu için gerekli olanın altındaki konsantrasyonlarda meydana gelmiştir.
- 20 **ÖRNEK 10: Sulbaktam ve Unasyn (2:1 ampisilin ve sulbaktam kombinasyonu), A. baumannii'de imipenem ve bileşik 1'i aynı ölçüde kuvvetlendirmektedir.**
- Tüm genom dizilimi ile belirlenen çeşitli β-laktamaz içeriğine sahip, A. baumannii'nin 20 farklı son suşu; tek başına veya kombinasyon halinde imipenem,
- 25 sulbaktam, bileşik 1 veya Unasyn'e (UNA) karşı duyarlılık için test edilmiştir. Sulbaktam ve Unasyn, her bir kombinasyonda aynı etkiye sahip olmuştur. MIC'ler; eşsiz β-laktamaz içerikli 20 suş kullanılarak, Örnek 1'deki prosedüre göre belirlenmiştir. Sonuçlar (Tablo 10); Unasyn ürünündeki kombinasyonun aktivitesini etkileyenin, ikisinin de hem eşdeğer olduklarından hem de Unasyn'deki ampisilin
- 30 tarafından herhangi bir avantaj kazanılmadığından sadece sulbaktam olduğunu göstermektedir.

Aktivitenin özeti	N	Min	Maks	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Blşk 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 + Blşk 1 (4 ug/ml)	20	0,25	>64	1	4
UNA + Blşk 1 (4 ug/ml)	20	0,125	>64	1	2
IMP + Blşk 1 (4 ug/ml)	20	0,125	>64	4	32
IMP + UNA (4 ug/ml)	20	<0,06	>64	8	>64
IMP + SUL + Blşk 1 (her biri 4 ug/ml'de)	20	<0,06	>64	<0,06	<0,06
IMP + UNA + Blşk 1 (her biri 4 ug/ml'de)	20	<0,06	>64	<0,06	<0,06

ÖRNEK 11: Enterobacteriaceae'nin Son Klinik İzolatlarında Sulbaktam + Bileşik 1 + İmipenem'in Sinerjik Aktivitesi

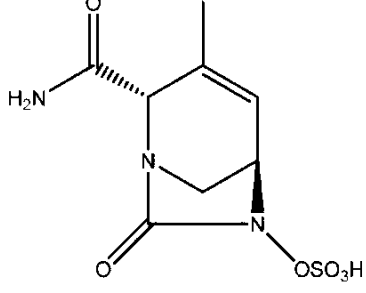
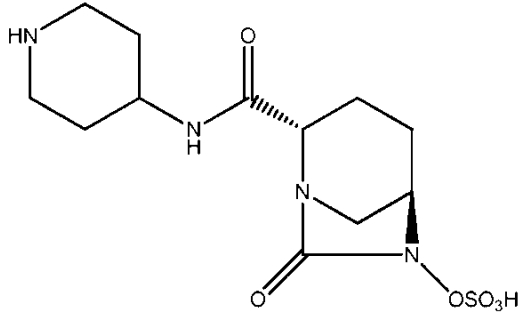
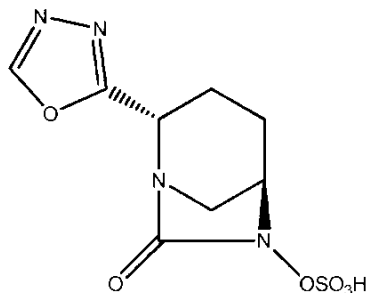
Sulbaktam + bileşik 1 + imipenemin kombinasyonu için MIC'ler, Enterobacteriaceae'nin toplam 59 son klinik izolatı (Örnek 7'de gösterilenlerle aynı izolatlar) için Örnek 1'deki prosedüre göre belirlenmiştir. Aşağıdaki Tablo 12'de özetlendiği gibi, kombinasyon, izolatlar için 0,008 µg/mL'lik bir MIC₉₀'a sahiptir.

Tablo 12:

MIC özetı		İmipenem		Sulbaktam		Bİşk 1		IMP + SUL (4 ug/ml)		SUL + Bİşk 1 (4 ug/ml)		IMP + Bİşk 1 (4 ug/ml)		IMP + SUL + Bİşk 1 (ea @ 4 ug/ml)	
	N	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90
<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
<i>Toplam</i>	59	0,5	4	64	256	0,5	4	0,125	4	<0,03	0,125	<0,004	0,008	<0,004	0,008

ÖRNEK 12: Sulbaktam + Bileşik 1 + İmipenemin Kombinasyonunun Diğer β -Laktamaz İnhibitör Bileşikleri + Sulbaktam + İmipeneme Karşı Karşılaştırılması

MIC'ler, aşağıdaki β -laktamaz inhibitörlerinden biri + imipenem + sulbaktamın kombinasyonları için Örnek 1'de açıklanan yöntemle belirlenmiştir:

Bileşik 1	
Relebaktam (MK7655)	
WO2013/149121'den örnek bileşik	

5

İmipenem/silastatin, sulbaktam ve MK7655 veya WO2013149121A1'in örnek bir bileşiğin dörtlü kombinasyonları, *Acinetobacter baumannii*'nin son izolatlarının büyük bir paneline (n = 598) karşı test edilmiştir. Sonuçlar (Tablo 13), sadece bileşik 1 + sulbaktam + imipenem/silastatinin kombinasyonunun, *A. baumannii* izolatlarının paneline karşı aktiviteyi geri kazanmada etkili olduğunu göstermektedir.

10

Tablo 13:

MIC özeti				
kombinasyon	# suşlar	aralık	MIC ₅₀	MIC ₉₀
IMI MIC + SUL & Bışk 1 (her biri 4 ug/mL'de)	598	<0,03 ila >32	0,03125	0,03125
IMI MIC + SUL & MK655 (her biri 4 ug/mL'de)	598	<0,03 ila >32	32	32
IMI MIC + SUL ve WO2013149121A1'den örnek (her biri 4 ug/mL'de)	598	<0,03 ila >32	4	32

TANIMLAMADA BELİRTİLEN REFERANSLAR

5

Başvuran tarafından belirtilen bu referanslar listesi yalnızca okuyucu için bir kolaylık sağlaması içindir. Avrupa patent dokümanının bir parçasını teşkil etmez. Referansların derlenmesinde büyük bir özen gösterilmiş olmakla birlikte hatalar veya eksiklikler olabilir ve EPO bu anlamda hiçbir sorumluluk üstlenmemektedir.

10

Tarifnamede Atıfta Bulunulan Patent Belgeleri

US 62080667 A

WO 13150296 A

WO 2013149121 A

15 WO 2013149121 A1

Tarifnamede Atıfta Bulunulan Patent Dışı Literatürler

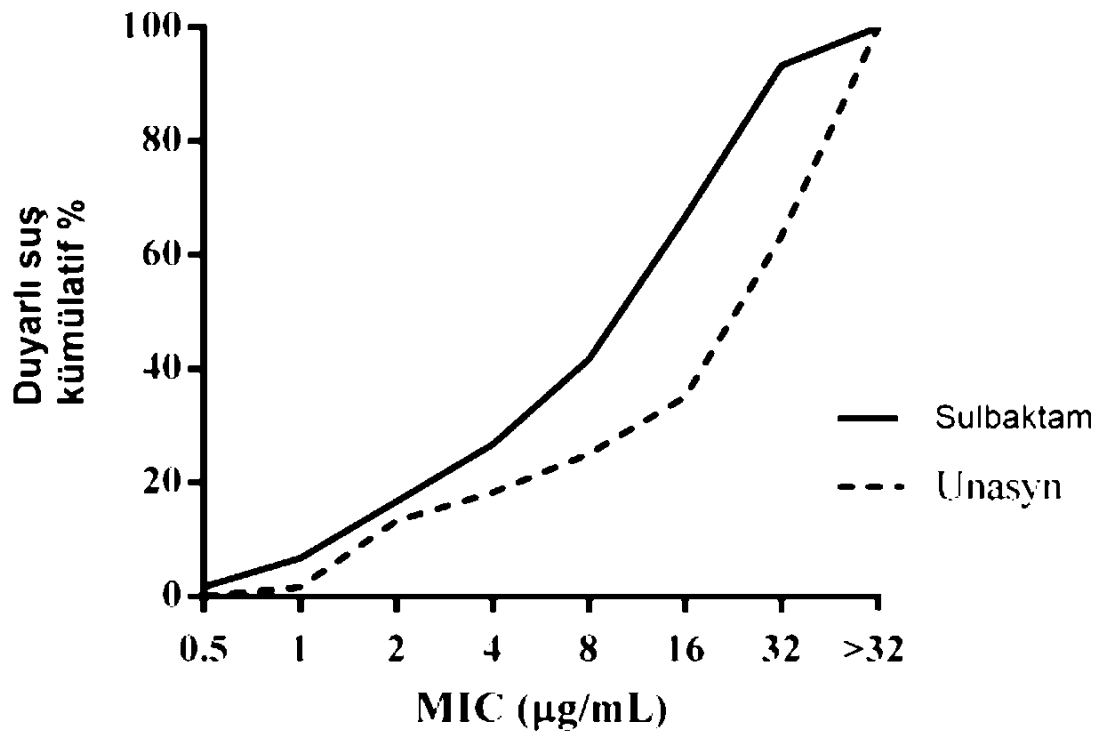
HELFAND. β -lactams Against Emerging 'Super-bugs': Progress and Pitfalls. Expert Rev. Clin. Phar-maco/., 2008, vol. 1 (4), 559-571

20 **LEE et al.** Impact of Appropriate Antimicorbial Ther-apy on Mortality Associated with Acinetobacter bau-mannii Bacteremia. Clinica/ Infectious Diseases, 2012, vol. 55 (2), 209-215

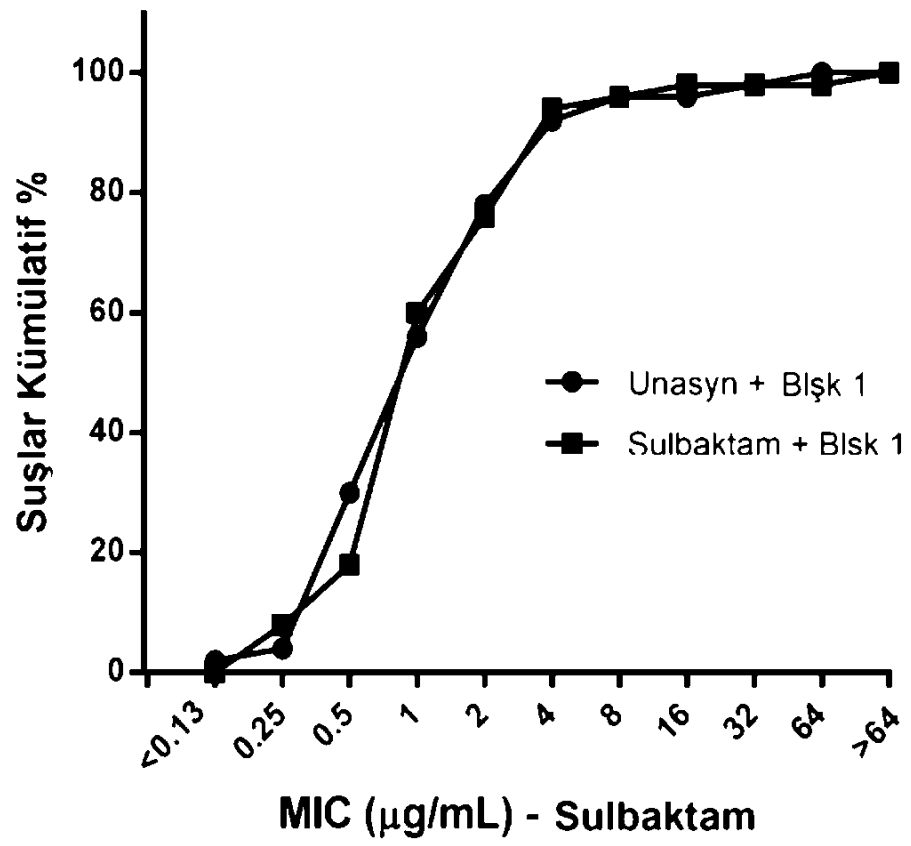
YANG et al. Nosocomial meningitis Caused by Aci-netobacter baumannii: Risk Factors and Their Impact on Patient Outcomes and Treatments. Future
25 Micro-biology, 2012, vol. 7 (6), 787-793

- CHAARI et al.** *Acinetobacter baumannii* Ventilator-Associated Pneumonia: Epidemiology, Clinical Characteristics, and Prognosis Factors. *Int. J. Infectious Diseases*, 2013, vol. 17 (12), e1225-e1228
- KARAGEORGOPOULOS et al.** Current Control and Treatment of Multi-Drug Resistant *Acinetobacter* Infections. *Lancet*, 2008, vol. 8 (12), 751-762
- BUSH;JACOBY.** Updated Functional Classification of β -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, March 2010, vol. 54 (3), 969-976
- AMBLER, R.P.** The Structure of Beta-Lactamases. *Philos. Trans. R. Soc.*, May 1980, vol. 289, 321-331
- BEBRONE et al.** Current Challenges in Antimicrobial Chemotherapy: Focus on β -Lactamase Inhibition. *Drugs*, 2010, vol. 70 (6), 651-679
- ADNAN et al.** Ampicillin/Sulbactam: Its Potential Use in Treating Infections in Critically Ill Patients. *Int. J. Antimicrobial Agents*, 2013, vol. 42 (5), 384-389
- JONES et al.** Resistance Surveillance Program Report for Selected European Nations. *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*, 2011, vol. 78 (4), 429-436
- LAUTENBACH et al.** Imipenem Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Emergence, Epidemiology and Impact on Clinical and Economic Outcomes. *Infect. Control Hospital Epidemiol.*, 2010, vol. 31 (1), 47-53
- LIU et al.** Influence of Carbapenem Resistance on Mortality of Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Infection: a Meta-Analysis. *Nature: Scientific Reports*, 2015, vol. 5, 11715
- LLOYD.** The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding, 1999
- J MARCH.** *Advanced Organic Chemistry*. 104-107
- WU; WU. J.** *Biol. Chem.*, 1987, vol. 262, 4429-4432
- Comprehensive Medicinal Chemistry*. Pergamon Press, 1990, vol. 5
- VOLKMANN et al.** Efficient Preparation of 6,6-dihalo-penicillanic acids. Synthesis of Penicillanic Acid S,S-dioxide (Sulbactam). *J. Org. Chem.*, 1982, vol. 47 (17), 3344-3345
- Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. Clinical Laboratory Standards Institute, 2015

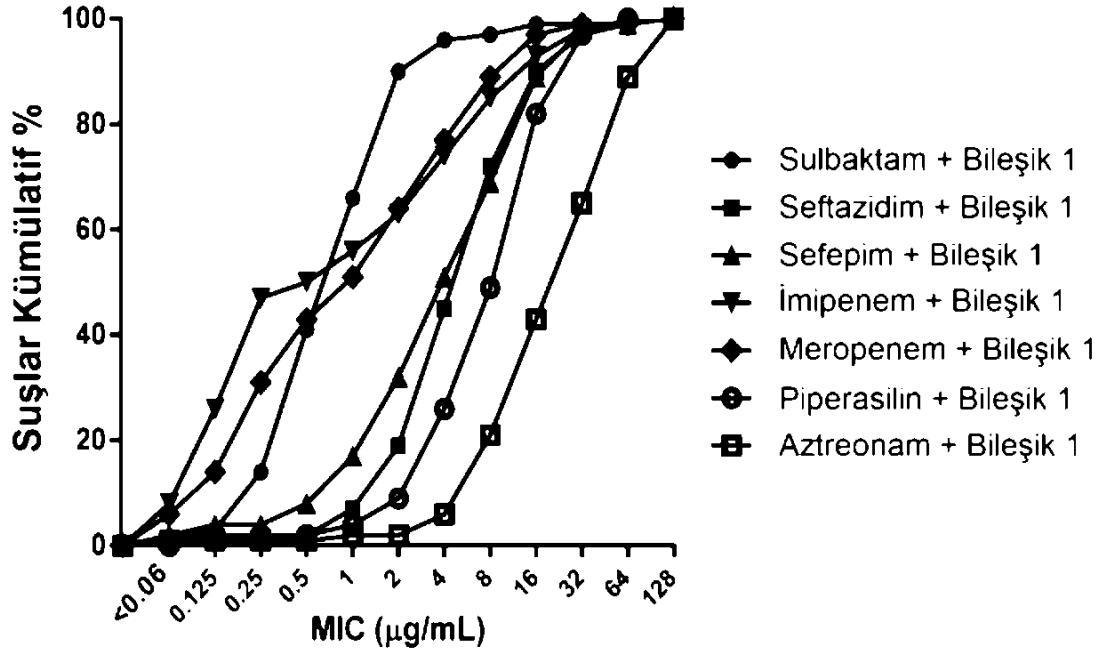
ŞEK 1



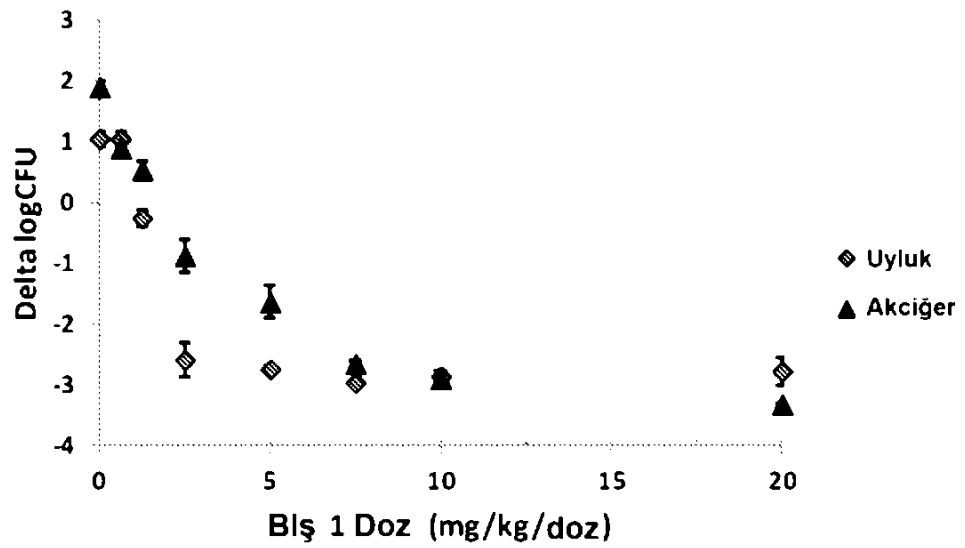
ŞEK 2



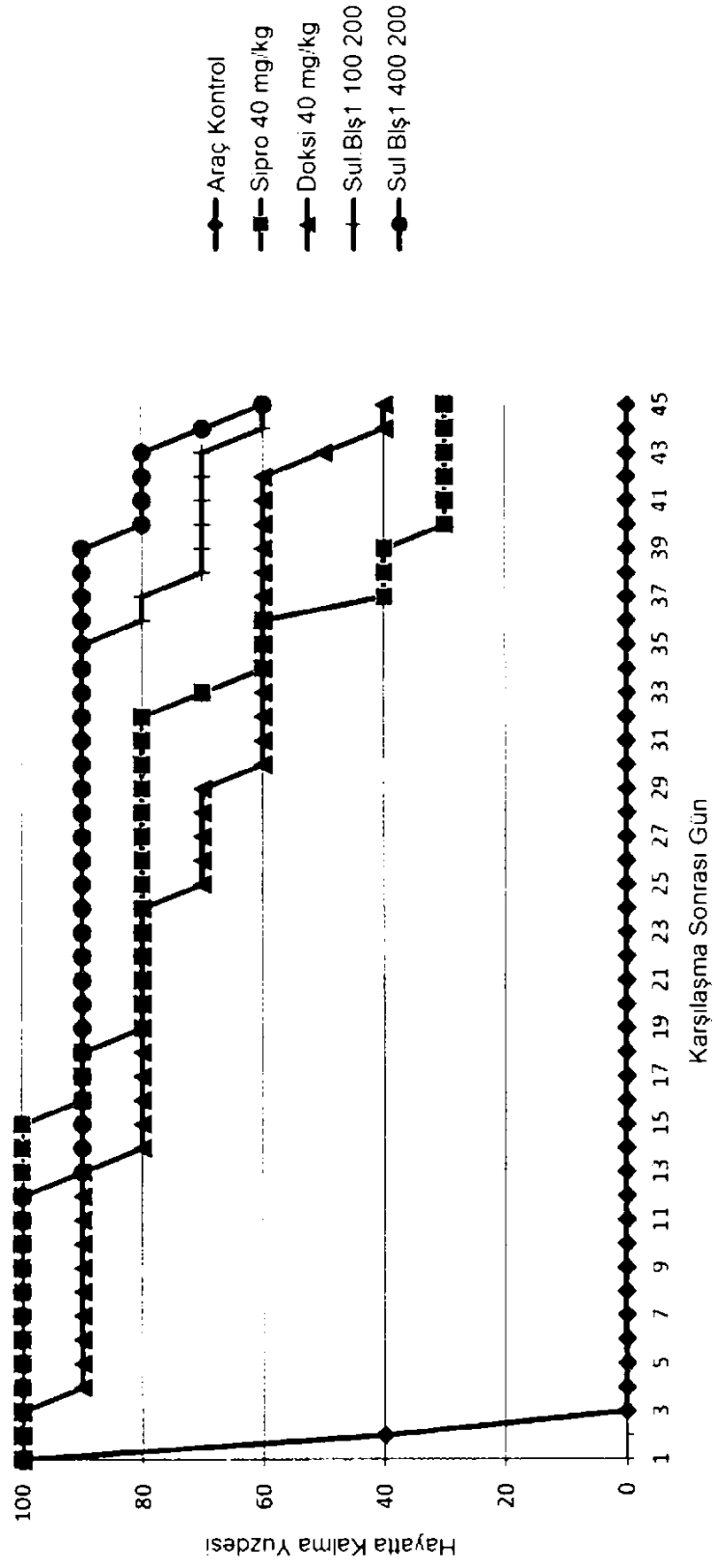
ŞEK 3



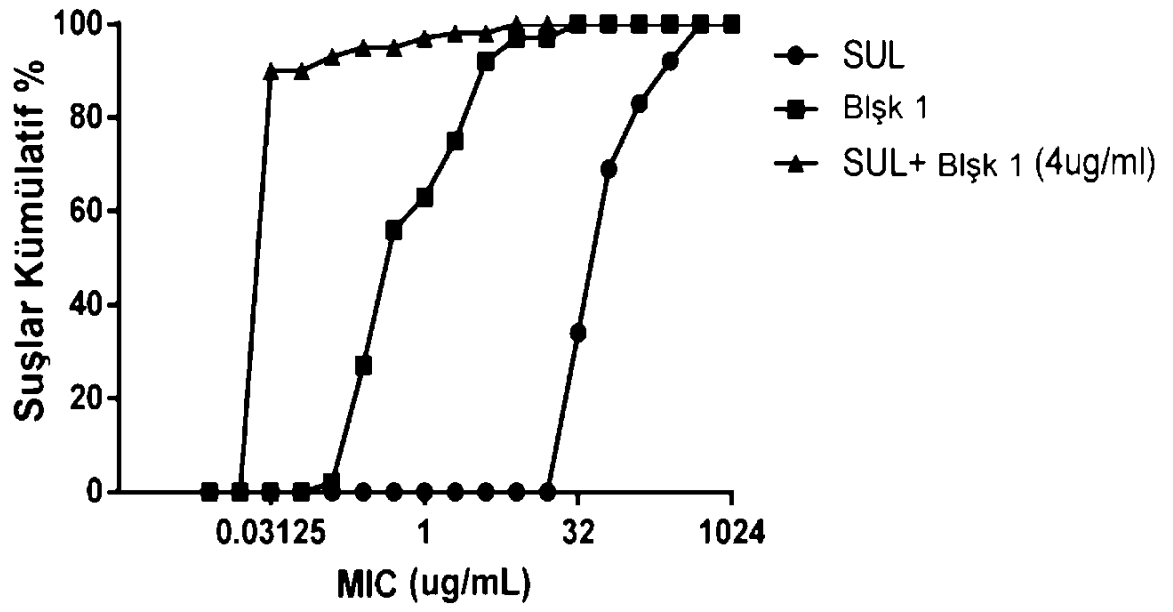
ŞEK 4



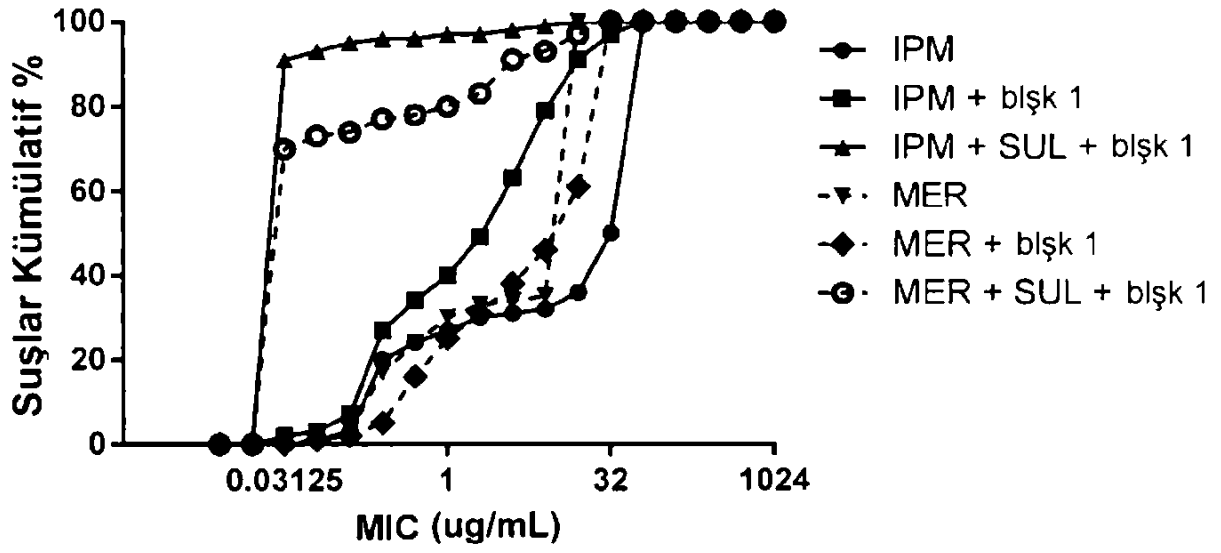
ŞEK 5



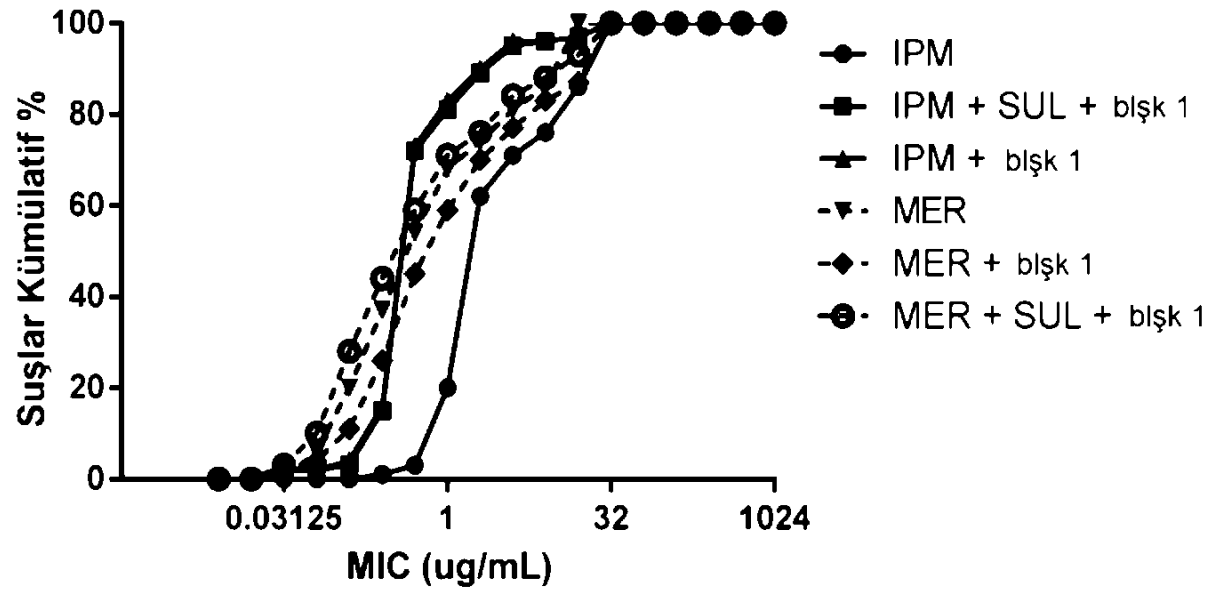
ŞEK 6



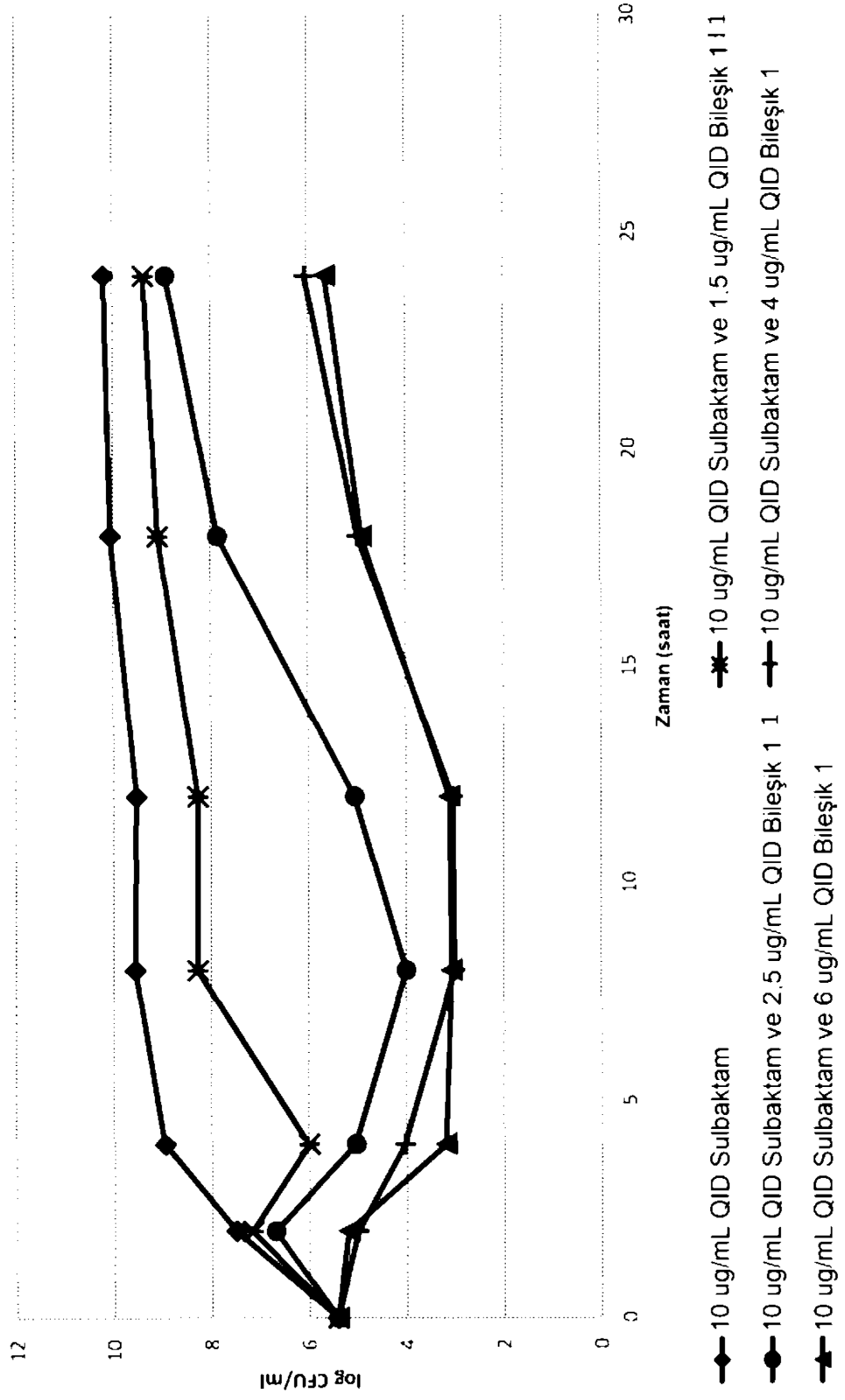
ŞEK 7



ŞEK 8



ŞEK 9



ŞEK 10

