

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 942 329**

51 Int. Cl.:

A61K 31/69 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2016 PCT/US2016/028437**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2016 WO16172208**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2016 E 16783764 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2022 EP 3285776**

54 Título: **Régimen de dosificación de vaborbactam y meropenem para el tratamiento de infecciones bacterianas en sujetos con función renal reducida**

30 Prioridad:

24.04.2015 US 201562152668 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.05.2023

73 Titular/es:

**MELINTA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
44 Whippany Road, Suite 280
Morristown, NJ 07960, US**

72 Inventor/es:

**GRIFFITH, DAVID, C.;
DUDLEY, MICHAEL, N.;
LOUTIT, JEFFREY, S. y
LOMOVSKAYA, OLGA**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 942 329 T3

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

DESCRIPCIÓN

Régimen de dosificación de vaborbactam y meropenem para el tratamiento de infecciones bacterianas en sujetos con función renal reducida

Antecedentes

5 Campo

Las realizaciones de la presente solicitud se refieren a compuestos antimicrobianos, composiciones, su uso y preparación como agentes terapéuticos.

Los antibióticos han sido herramientas efectivas en el tratamiento de enfermedades infecciosas durante el último medio siglo. Desde el desarrollo de la terapia antibiótica hasta finales de la década de 1980, el control de las infecciones bacterianas fue casi total en los países desarrollados. Sin embargo, ante la presión del uso de antibióticos, se han generalizado múltiples mecanismos de resistencia que amenazan la utilidad clínica de la terapia antibacteriana. El aumento de cepas resistentes a los antibióticos ha sido especialmente común en los grandes hospitales y centros asistenciales. Las consecuencias del aumento de cepas resistentes incluyen una mayor morbilidad y mortalidad, una hospitalización más prolongada de los pacientes y un incremento de los costes de tratamiento.

Diversas bacterias han desarrollado enzimas desactivadoras de β -lactámicos, a saber, β -lactamasas, que contrarrestan la eficacia de los diversos β -lactámicos. Las β -lactamasas se pueden agrupar en 4 clases en base a sus secuencias de aminoácidos, a saber, las clases A, B, C y D de Ambler. Las enzimas de las clases A, C y D incluyen β -lactamasas de serina de sitio activo, y las enzimas de la clase B, que se encuentran con menos frecuencia, son Zn-dependientes. Estas enzimas catalizan la degradación química de los antibióticos β -lactámicos, volviéndolos inactivos. Algunas β -lactamasas se pueden transferir entre diferentes cepas y especies bacterianas. La rápida propagación de la resistencia bacteriana y la evolución de cepas multirresistentes limitan gravemente las opciones de tratamiento con β -lactámicos disponibles.

El aumento de cepas bacterianas que expresan β -lactamasa de clase D, tales como *Acinetobacter baumannii*, se ha convertido en una amenaza emergente multirresistente. Las cepas de *A. baumannii* expresan β -lactamasas de clase A, C y D. Las β -lactamasas de clase D, tales como las de las familias OXA, son especialmente efectivas para destruir los antibióticos β -lactámicos de tipo carbapenem, por ejemplo, el imipenem, el componente activo de los carbapenems del Primaxin® de Merck (Montefour, K.; et al. *Crit. Care Nurse* 2008, 28, 15; Perez, F. et al. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2008, 6, 269; Bou, G.; Martinez-Beltran, J. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 40, 428. 2006, 50, 2280; Bou, G. et al., *J. Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 1556). Esto ha impuesto una amenaza acuciante al uso efectiva de los medicamentos de esa categoría para tratar y prevenir las infecciones bacterianas. De hecho, el número de β -lactamasas de serina catalogadas ha pasado de menos de diez en la década de 1970 a más de 300 variantes. Estas cuestiones propiciaron el desarrollo de cinco "generaciones" de cefalosporinas. Cuando se introdujeron inicialmente en la práctica clínica, las cefalosporinas de espectro extendido resistían la hidrólisis por las β -lactamasas de clase A prevalentes, TEM-1 y SHV-1. Sin embargo, el desarrollo de cepas resistentes por la evolución de sustituciones de un solo aminoácido en TEM-1 y SHV-1 dio lugar a la aparición del fenotipo de β -lactamasa de espectro extendido (ESBL).

Recientemente se han desarrollado nuevas β -lactamasas que hidrolizan la clase carbapenem de antimicrobianos, incluidos imipenem, biapenem, doripenem, meropenem y ertapenem, así como otros antibióticos β -lactámicos. Estas carbapenemasas pertenecen a las clases moleculares A, B y D. Las carbapenemasas de clase A del tipo KPC predominan en *Klebsiella pneumoniae*, pero ahora también se han descrito en otras *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. La carbapenemasa KPC se describió por primera vez en 1996 en Carolina del Norte, pero desde entonces se ha diseminado ampliamente por Estados Unidos. Ha sido especialmente problemática en la zona de Nueva York, donde se han notificado diversos casos de propagación en hospitales importantes y de morbilidad en pacientes. Estas enzimas también se han notificado recientemente en Francia, Grecia, Suecia, Reino Unido, y recientemente se ha notificado un brote en Alemania. El tratamiento de cepas resistentes con carbapenems se puede asociar a malos resultados.

Otro mecanismo de resistencia mediada por β -lactamasa a los carbapenems implica la combinación de mecanismos de permeabilidad o eflujo combinados con la hiperproducción de beta-lactamasas. Un ejemplo es la pérdida de una porina combinada con la hiperproducción de betalactamasa ampC, que provoca resistencia al imipenem en *Pseudomonas aeruginosa*. La sobreexpresión de la bomba de eflujo combinada con la hiperproducción de la β -lactamasa ampC también puede provocar resistencia a un carbapenem tal como el meropenem.

Debido a que hay tres clases moleculares principales de β -lactamasas en base a serina, y cada una de estas clases contiene un número significativo de variantes de β -lactamasas, es poco probable que la inhibición de una o un pequeño número de β -lactamasas tenga valor terapéutico. Los inhibidores de β -lactamasas heredados son en gran medida inefectivos contra, al menos, las carbapenemasas de clase A, contra las cefalosporinas de clase C mediadas por cromosomas y plásmidos y contra muchas de las oxacilinasas de clase D. Por lo tanto, es necesario mejorar el tratamiento combinado con inhibidores de la β -lactamasa.

Documentos citados

Griffith D *et al.*, 54ta *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*; Washington, DC, EE.UU, (2014) desvela "A Phase 1 Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Beta-lactamase inhibitor RPX7009 Alone, Meropenem Alone, and both in Combination (Carbavance) TID for 7 days in Healthy Adult Subject".

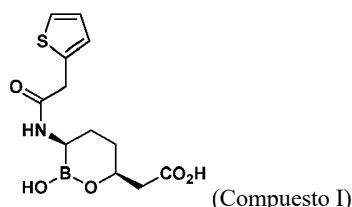
Kuti J L *et al.*, *J. of Critical Care* (2010) 25, 155 a 156 desvela "Optimal cefepime and meropenem dosing for ventilator-associated pneumonia patients with reduced renal function: An update to our clinical pathway".

Yagi Yusuke *et al.*, *J. Clin. Pharm.* (2014) 36, 648 a 656 desvela "Outcome evaluation of an intervention to improve the effective and safe use of meropenem".

Sumario

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

Algunas realizaciones descritas en la presente memoria se refieren al Compuesto I o a una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo para su uso en un procedimiento para tratar o mejorar una infección bacteriana en un sujeto que padece una función renal reducida en combinación con meropenem:



en el que el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y el meropenem se administran después de una sesión de diálisis y en el que:

- (i) el sujeto tiene un nivel de aclaramiento de creatinina igual o superior a 30 ml/min e inferior a 50 ml/min, y en el que la cantidad de Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo es de aproximadamente 1,0 g y la cantidad de meropenem es de aproximadamente 1,0 g, y en el que el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y el meropenem se administran cada 8 horas (q8h); o,
- (ii) el sujeto tiene un nivel de aclaramiento de creatinina igual o superior a 20 ml/min e inferior a 30 ml/min, y en el que la cantidad de Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo es de aproximadamente 1,0 g y la cantidad de meropenem es de aproximadamente 1,0 g, y en el que el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y el meropenem se administran cada 12 horas (q12h); o bien
- (iii) el sujeto tiene un aclaramiento de creatinina igual o superior a 10 ml/min e inferior a 20 ml/min, y en el que la cantidad de Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo es de aproximadamente 0,5 g y la cantidad de meropenem es de aproximadamente 0,5 g, y en el que el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y el meropenem se administran cada 12 horas (q12h); o bien
- (iv) el sujeto tiene un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min, y en el que la cantidad de Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo es de aproximadamente 0,5 g y la cantidad de meropenem es de aproximadamente 0,5 g, y en el que el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y el meropenem se administran cada 24 horas (q24h).

En algunas realizaciones, el sujeto padece una infección del tracto respiratorio inferior.

En algunas realizaciones, el procedimiento además comprende la administración de un medicamento adicional seleccionado entre un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antiviral, un agente antiinflamatorio o un agente antialérgico.

En algunas realizaciones, el sujeto tratado por el procedimiento descrito anteriormente es un mamífero. En algunas realizaciones adicionales, el sujeto es un ser humano.

Breve descripción de las figuras

La **FIG. 1** es un gráfico que representa el perfil de concentración plasmática (mg/l) de varias dosis del Compuesto I en función del tiempo tras una única infusión IV en sujetos sanos en el estudio desvelado en el Ejemplo 1.

La **FIG. 2** es un gráfico que representa La dosis del Compuesto I frente al AUC (hs*mg/l) tras dosis únicas o múltiples en sujetos sanos en el estudio desvelado en el Ejemplo 1.

La **FIG. 3** es un gráfico que representa el perfil de concentración plasmática (mg/l) del Compuesto I solo y en combinación con meropenem tras infusiones de 3 horas en sujetos adultos sanos en el estudio desvelado en el Ejemplo 2.

La **FIG. 4** es un gráfico que representa el perfil de concentración plasmática (mg/l) de meropenem solo y en combinación con el Compuesto I tras infusiones de 3 horas en sujetos adultos sanos en el estudio desvelado en el Ejemplo 2.

La **FIG. 5** es un gráfico que representa el perfil de concentración plasmática (mg/l) del Compuesto I solo y en combinación con meropenem tras una dosis única y 7 días de dosificación TID (es decir, tres veces al día) por medio de infusiones de 3 horas en sujetos adultos sanos en el estudio desvelado en el Ejemplo 3.

La **FIG. 6** es un gráfico que representa el perfil de concentración plasmática (mg/l) de meropenem solo y en combinación con el Compuesto I después de una dosis única y 7 días de dosificación TID (es decir, tres veces al día) por medio de infusiones de 3 horas en sujetos adultos sanos en el estudio desvelado en el Ejemplo 3.

La **FIG. 7** es un gráfico que representa el perfil de concentración plasmática (mg/l) de 2 g del Compuesto I solo y en combinación con 2 g de meropenem tras dosis únicas y múltiples por infusión de 3 horas en sujetos sanos en el estudio desvelado en el Ejemplo 4.

La **FIG. 8** es un gráfico que representa el perfil de concentración plasmática (mg/l) de 2 g del Compuesto I solo y en combinación con 2 g de meropenem tras dosis únicas y múltiples por infusión de 1 hora en sujetos sanos en el estudio desvelado en el Ejemplo 4.

La **FIG. 9** es un gráfico que representa el perfil de concentración plasmática media (mg/l) del Compuesto I tras infusiones de 1 hora o 3 horas de 2 g de Compuesto I en combinación con 2 g de meropenem en sujetos sanos en el estudio desvelado en el Ejemplo 4.

La **FIG. 10** es un gráfico que representa el perfil de concentración plasmática (mg/l) de 2 g de meropenem solo y en combinación con 2 g del Compuesto I tras dosis única y múltiple por infusión de 3 horas en sujetos sanos en el estudio desvelado en el Ejemplo 4.

La **FIG. 11** es un gráfico que representa el perfil de concentración plasmática (mg/l) de 2 g de meropenem solo y en combinación con 2 g del Compuesto I tras dosis única y múltiple por infusión de 1 hora en sujetos sanos en el estudio desvelado en el Ejemplo 4.

La **FIG. 12** es un gráfico que representa el perfil de concentración plasmática media (mg/l) de meropenem I tras infusiones de 1 o 3 horas de 2 g de Compuesto I en combinación con 2 g de meropenem en sujetos sanos en el estudio desvelado en el Ejemplo 4.

La **FIG. 13** es un gráfico que representa el perfil de concentración plasmática (mg/l) de meropenem lactama abierta después de una infusión de 1 hora de 2 g de meropenem solo y en combinación con 2 g del Compuesto I en sujetos sanos en el estudio desvelado en el Ejemplo 4.

La **FIG. 14** es un gráfico que representa el perfil de concentración plasmática media (mg/l) de meropenem lactama abierta tras infusiones de 1 hora o 3 horas de 2 g de meropenem en combinación con 2 g de Compuesto I en sujetos sanos en el estudio desvelado en el Ejemplo 4.

La **FIG. 15** es un gráfico que representa el aclaramiento de la combinación de 1 g de Compuesto I y 1 g de meropenem de acuerdo con el aclaramiento de creatinina en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal en el estudio desvelado en el Ejemplo 5.

La **FIG. 16** es un gráfico que representa el perfil de concentración plasmática media (µg/ml) de meropenem antes y después del inicio de la tercera infusión de meropenem 2 g durante 3 horas en el estudio desvelado en el Ejemplo 6.

La **FIG. 17** es un gráfico que representa el perfil de concentración plasmática media (µg/ml) del Compuesto I antes y después del inicio de la tercera infusión de 2 g de Compuesto I durante 3 horas en el estudio desvelado en el Ejemplo 6.

La **FIG. 18** es un gráfico que representa el perfil de concentración media en plasma y líquido de revestimiento epitelial (ELF) (µg/ml) de meropenem en el momento de la broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL) (dosis de meropenem de 2 g infundida durante 3 horas) en el estudio desvelado en el Ejemplo 6.

La **FIG. 19** es un gráfico que representa el perfil de concentración media en plasma y líquido de revestimiento epitelial (ELF) (µg/ml) del Compuesto I en el momento de la broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL) (dosis de 2 g de Compuesto I infundida durante 3 horas) en el estudio desvelado en el Ejemplo 6.

La **FIG. 20** es un gráfico que representa el perfil de concentración plasmática media (µg/ml) del Compuesto I y meropenem antes y después del inicio de la tercera infusión de meropenem 2 g/Compuesto I 2 g durante 3 horas en el estudio desvelado en el Ejemplo 6.

La **FIG. 21** es un gráfico que representa el perfil de concentración media de líquido de revestimiento epitelial (ELF) (µg/ml) del Compuesto I y meropenem en el momento de la broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL) (dosis de meropenem de 2 g infundida durante 3 horas) en el estudio desvelado en el Ejemplo 6.

La **FIG. 22** es un gráfico que representa la actividad de 1 g meropenem /1 g Compuesto I administrado por infusión de 3 horas cada 8 horas contra ciertas cepas de *K. pneumoniae* Resistente a Carbapenem en un Modelo de Fibra Hueca *in vitro*.

La **FIG. 23** es un gráfico que representa la actividad de 1 g meropenem /1 g Compuesto I administrado por infusión de 3 horas cada 8 horas contra ciertas cepas de *K. pneumoniae* Resistente a Carbapenem en un Modelo de Fibra Hueca *in vitro*.

La **FIG. 24** es un gráfico que representa la actividad de 2 g meropenem /1 g Compuesto I administrado por infusión de 3 horas cada 8 horas contra ciertas cepas de *K. pneumoniae* Resistente a Carbapenem en un Modelo de Fibra Hueca *in vitro*.

La **FIG. 25** es un gráfico que representa la actividad de 1 g de meropenem /1 g de Compuesto I administrado por infusión de 3 horas cada 8 horas contra ciertas cepas de *P. aeruginosa* en un Modelo de Fibra Hueca *in vitro*.

La **FIG. 26** es un gráfico que muestra los perfiles farmacocinéticos representativos de 2 g de meropenem y 2 g del Compuesto I administrados cada 8 horas por medio de infusión de 3 horas en un Modelo de Fibra Hueca *in vitro*.

La **FIG. 27** es un gráfico que representa la actividad de 2 g de meropenem administrados cada 8 horas por medio de infusión de 3 horas contra determinadas cepas de *P. aeruginosa* en un Modelo de Fibra Hueca *in vitro*.

La **FIG. 28** es un gráfico que representa la actividad de 2 g de meropenem /1 g de Compuesto I administrado por infusión de 3 horas cada 8 horas contra ciertas cepas de *P. aeruginosa* en un Modelo de Fibra Hueca *in vitro*.

Descripción detallada de las realizaciones

Definiciones

El término “agente” o “agente de ensayo” incluye cualquier sustancia, molécula, elemento, compuesto, entidad o una combinación de los mismos. Incluye, pero no se limita a, por ejemplo, proteínas, polipéptidos, péptidos o miméticos, pequeñas moléculas orgánicas, polisacáridos, polinucleótidos y similares. Puede ser un producto natural, un compuesto sintético o un compuesto químico, o una combinación de dos o más sustancias. A menos que se especifique lo contrario, los términos “agente”, “sustancia” y “compuesto” se usan en la presente memoria indistintamente.

El término “mamífero” se usa en su sentido biológico habitual. Por lo tanto, incluye específicamente a los seres humanos, el ganado vacuno, los caballos, los perros, los gatos, las ratas y los ratones, pero también a muchas otras especies.

El término “infección microbiana” se refiere a la invasión del organismo huésped, ya sea vertebrado, invertebrado, pez, planta, ave o mamífero, por microbios patógenos. Incluye el crecimiento excesivo de microbios que normalmente están presentes en el cuerpo de un mamífero u otro organismo. En términos más generales, una infección microbiana puede ser cualquier situación en la que la presencia de una población o poblaciones microbianas sea perjudicial para un mamífero huésped. Por lo tanto, un mamífero “sufre” una infección microbiana cuando un número excesivo de una población microbiana está presente en o sobre el cuerpo de un mamífero, o cuando los efectos de la presencia de una población o poblaciones microbianas está dañando las células u otros tejidos de un mamífero. En concreto, esta descripción se aplica a una infección bacteriana. Cabe señalar que los compuestos de las realizaciones preferentes también son útiles para tratar el crecimiento microbiano o la contaminación de cultivos celulares u otros medios, o superficies u objetos inanimados, y nada de lo en la presente memoria expuesto debe limitar las realizaciones preferentes únicamente al tratamiento de organismos superiores, excepto cuando así se especifique explícitamente en las reivindicaciones.

El término “portador aceptable para uso farmacéutico” o “excipiente aceptable para uso farmacéutico” incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias activas para uso farmacéutico es muy conocido en la técnica. Salvo en la medida en que algún medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar compuestos activos complementarios a las composiciones. Además, se pueden incluir diversos adyuvantes tales como los que se usan habitualmente en la técnica. Estos y otros compuestos de este tipo se describen en la bibliografía, por ejemplo, en el Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Las consideraciones para la inclusión de diversos componentes en las composiciones farmacéuticas se describen, por ejemplo, en Gilman *et al.* (Eds.) (1990); Goodman y Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8va Ed., Pergamon Press.

El término “sal aceptable para uso farmacéutico” se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de las realizaciones preferentes y que no son biológicamente o de otro modo indeseables. En muchos casos, los compuestos de las realizaciones preferentes son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Se pueden formar sales de adición ácida aceptables para uso farmacéutico con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Se pueden formar sales de adición de bases aceptables para uso farmacéutico con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares; particularmente preferentes son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Muchas sales de este tipo son conocidas en la técnica, como se describe en el documento WO 87/05297, Johnston *et al.*, publicado el 11 de septiembre de 1987.

El término “solvato” se refiere al compuesto formado por la interacción de un disolvente y un EPI, un metabolito o una sal del mismo. Los solvatos adecuados son solvatos aceptables para uso farmacéutico, incluidos los hidratos.

El término “sujeto”, como se usa en la presente memoria, significa un ser humano o un mamífero no humano, por ejemplo, un perro, un gato, un ratón, una rata, una vaca, una oveja, un cerdo, una cabra, un primate no humano o un ave, por ejemplo, un pollo, así como cualquier otro vertebrado o invertebrado.

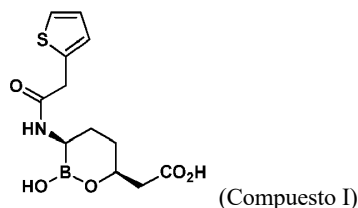
Un efecto terapéutico alivia, hasta cierto punto, uno o más de los síntomas de la infección, e incluye curar una infección. El término “curación” significa que se eliminan los síntomas de la infección activa, incluida la eliminación del exceso de miembros de microbios viables de los implicados en la infección. Sin embargo, pueden existir ciertos efectos a largo plazo o permanentes de la infección incluso después de obtener la curación (tales como daños extensos en los tejidos).

Los términos “tratar”, “tratamiento” o “en tratamiento”, como se usa en la presente memoria, se refiere a la administración de una composición farmacéutica con fines profilácticos y/o terapéuticos. El término “tratamiento profiláctico” hace referencia al tratamiento de un paciente que aún no está infectado, pero que es susceptible de contraer una infección concreta o corre el riesgo de contraerla, por medio del cual el tratamiento reduce la probabilidad de que el paciente desarrolle una infección. El término “tratamiento terapéutico” se refiere a la administración de un tratamiento a un paciente que ya padece una infección.

Procedimientos de Tratamiento

La información técnica que se expone a continuación puede, en algunos aspectos, ir más allá del alcance de la invención reivindicada en la presente memoria, que se define por medio de las reivindicaciones adjuntas. La información técnica adicional se proporciona para situar la invención real en un contexto técnico más amplio y para ilustrar posibles avances técnicos relacionados.

Algunas realizaciones descritas en la presente memoria se relacionan con el Compuesto I o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo para su uso en un procedimiento para tratar una infección bacteriana en combinación con meropenem, que comprende administrar una cantidad efectiva del Compuesto I o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y meropenem a un sujeto que lo necesite:



en el que la cantidad de Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo es de aproximadamente 1,0 g a aproximadamente 3,0 g y la cantidad de meropenem es de aproximadamente 1,0 g a aproximadamente 3,0 g.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo es de aproximadamente 2,0 g. En algunas realizaciones, la cantidad de meropenem es de aproximadamente 2,0 g. En algunas realizaciones, la cantidad tanto del Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo como de meropenem es de aproximadamente 2,0 g.

En algunas realizaciones, el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y el meropenem se administran al menos una vez al día. En algunas realizaciones, el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y meropenem se administran 3 veces al día. En algunas otras realizaciones, la dosis diaria del Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo es de aproximadamente 6,0 g y en las que la dosis diaria de meropenem es de aproximadamente 6,0 g.

En algunas realizaciones, la administración es por infusión intravenosa. En algunas realizaciones, la infusión intravenosa se completa en aproximadamente 1 a 5 horas. En algunas otras realizaciones, la infusión intravenosa se completa es de aproximadamente 3 horas.

En algunas realizaciones, el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo se administra antes o después del meropenem. En algunas otras realizaciones, el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y el meropenem se encuentran en una única forma farmacéutica. En algunas realizaciones, la forma de dosificación única además comprende un excipiente, diluyente o portador aceptable para uso farmacéutico.

Sujetos con Función Renal Reducida

Algunas realizaciones descritas en la presente memoria se refieren al Compuesto I o a una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo para su uso en un procedimiento para tratar una infección bacteriana en combinación con

meropenem, que comprende seleccionar para el tratamiento a un sujeto que necesita tratamiento para una infección bacteriana y que padece una función renal reducida; administrar una cantidad efectiva del Compuesto I o de una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y meropenem a dicho sujeto. En algunas realizaciones, dicho sujeto tiene un aclaramiento de creatinina de ≥ 30 ml/min y < 50 ml/min. En algunas realizaciones, dicho sujeto tiene un aclaramiento de creatinina de ≥ 20 ml/min y < 30 ml/min. En algunas realizaciones, dicho sujeto tiene un aclaramiento de creatinina de ≥ 10 ml/min y < 20 ml/min. En algunas realizaciones, dicho sujeto tiene un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min. En algunas realizaciones, la infección bacteriana es una infección del tracto respiratorio inferior.

En algunas realizaciones, el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo se administra en un intervalo de dosis de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 2,0 g. En otras realizaciones, el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo se administra en una dosis de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1,0 g. En algunas realizaciones, el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo se administra en una dosis de aproximadamente 1,0 g. En otras realizaciones, el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo se administra en una dosis de aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, meropenem se administra en un intervalo de dosis de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 2,0 g. En otras realizaciones, meropenem se administra en una dosis de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1,0 g. En algunas realizaciones, meropenem se administra en una dosis de aproximadamente 1,0 g. En otras realizaciones, meropenem se administra en una dosis de aproximadamente 500 mg. En algunas otras realizaciones, tanto el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo como el meropenem se administran en una dosis de aproximadamente 1,0 g. En algunas otras realizaciones, tanto el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo como el meropenem se administran en una dosis de aproximadamente 500 mg.

En algunas realizaciones, el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y meropenem se administran al menos una vez al día (cada 24 horas). En algunas realizaciones, el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y meropenem se administran 2 veces al día (cada 12 horas). En algunas realizaciones, el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y meropenem se administran 3 veces al día (cada 8 horas). En algunas realizaciones, la dosis diaria del Compuesto I o de la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo es de aproximadamente 3,0 g, y la dosis diaria de meropenem es de aproximadamente 3,0 g. En algunas realizaciones, la dosis diaria del Compuesto I o de la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo es de aproximadamente 2,0 g, y la dosis diaria de meropenem es de aproximadamente 2,0 g. En algunas realizaciones, la dosis diaria del Compuesto I o de la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo es de aproximadamente 1,0 g, y la dosis diaria de meropenem es de aproximadamente 1,0 g. En algunas realizaciones, la dosis diaria del Compuesto I o de la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo es de aproximadamente 1,0 g y en las que la dosis diaria de meropenem es de aproximadamente 1,0 g. En otras realizaciones, la dosis diaria del Compuesto I o de la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo es de aproximadamente 500 mg y en las que la dosis diaria de meropenem es de aproximadamente 500 mg.

En algunas realizaciones, la administración es por infusión intravenosa. En algunas realizaciones, la infusión intravenosa se completa en aproximadamente 1 a 5 horas. En algunas otras realizaciones, la infusión intravenosa se completa en aproximadamente 3 horas.

En algunas realizaciones, el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo se administra antes o después del meropenem. En algunas otras realizaciones, el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y el meropenem se encuentran en una única forma farmacéutica. En algunas realizaciones, la forma de dosificación única además comprende un excipiente, diluyente o portador aceptable para uso farmacéutico.

Sujetos con Infección del Tracto Respiratorio Inferior

Algunas realizaciones descritas en la presente memoria se refieren al Compuesto I o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento o mejora de una infección del tracto respiratorio inferior en combinación con meropenem, que comprende la administración de una cantidad efectiva del Compuesto I o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y meropenem a un sujeto que lo necesite.

En algunas realizaciones, el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo se administra en un intervalo de dosis de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 5,0 g. En algunas realizaciones más, el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo se administra en un intervalo de dosis de aproximadamente 1,0 g a aproximadamente 3,0 g. En algunas realizaciones más, la cantidad de Compuesto I es de aproximadamente 2,0 g. En algunas realizaciones, meropenem se administra en un intervalo de dosis de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 5,0 g. En algunas realizaciones adicionales, meropenem se administra en un intervalo de dosis de aproximadamente 1,0 g a aproximadamente 3,0 g. En algunas realizaciones adicionales, la cantidad de meropenem es de aproximadamente 2,0 g. En algunas realizaciones, tanto el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo como meropenem se administran en una dosis de aproximadamente 2,0 g.

En algunas realizaciones, el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y el meropenem se administran al menos una vez al día. En algunas realizaciones, el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y meropenem se administran 3 veces al día. En algunas realizaciones, la dosis diaria del Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo es de aproximadamente 3,0 g a aproximadamente 6,0 g y en las que la dosis diaria de meropenem es de aproximadamente 3,0 g a aproximadamente 6,0 g. En algunas realizaciones más, la dosis diaria del Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo es de aproximadamente 6,0 g y en las que la dosis diaria de meropenem es de aproximadamente 6,0 g.

En algunas realizaciones, la administración es por infusión intravenosa. En algunas realizaciones, la infusión intravenosa se completa en aproximadamente 1 a 5 horas. En algunas otras realizaciones, la infusión intravenosa se completa en aproximadamente 3 horas.

En algunas realizaciones, el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo se administra antes o después del meropenem. En algunas otras realizaciones, el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y el meropenem se encuentran en una única forma farmacéutica. En algunas realizaciones, la forma de dosificación única además comprende un excipiente, diluyente o portador aceptable para uso farmacéutico.

En cualquiera de las realizaciones de los procedimientos en la presente memoria descritos, el procedimiento puede comprender además la administración de un medicamento adicional seleccionado entre un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antiviral, un agente antiinflamatorio o un agente antialérgico.

En algunas realizaciones, el sujeto tratado por el procedimiento descrito anteriormente es un mamífero. En algunas realizaciones adicionales, el sujeto es un ser humano.

En cualquiera de las realizaciones de los procedimientos en la presente memoria descritos, el tratamiento es para la infección causada por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemes.

Indicaciones

Las composiciones que comprenden el Compuesto I y un compuesto carbapenem meropenem descrito en la presente memoria se pueden usar para tratar infecciones bacterianas. Las infecciones bacterianas que se pueden tratar con una combinación de Compuesto I y meropenem pueden comprender un amplio espectro de bacterias. Los organismos ejemplo incluyen bacterias grampositivas, bacterias gramnegativas, bacterias aerobias y anaerobias, tales como *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Sarcina*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Mycobacterium*, *Proteus*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Nisseria*, *Baccillus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Clostridium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia*, *Haemophilus*, *Brucella* y otros organismos.

Más ejemplos de infecciones bacterianas incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, el grupo de homología de *Bacteroides 3452A*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* o *Staphylococcus saccharolyticus*.

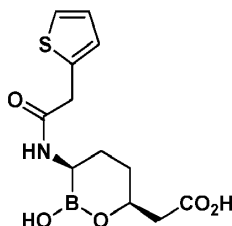
En algunas realizaciones, la infección está causada por una bacteria seleccionada entre *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria*

monocytogenes, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii* o *Bacteroides splanchnicus*.

- 5 En algunas realizaciones, la infección bacteriana es una infección gramnegativa. En algunas realizaciones, la infección bacteriana es una infección del tracto respiratorio inferior. En algunas realizaciones, la infección bacteriana es causada por *Pseudomonas aeruginosa*. En algunas realizaciones, la infección bacteriana es causada por *Klebsiella pneumoniae*.

Compuestos Antibacterianos

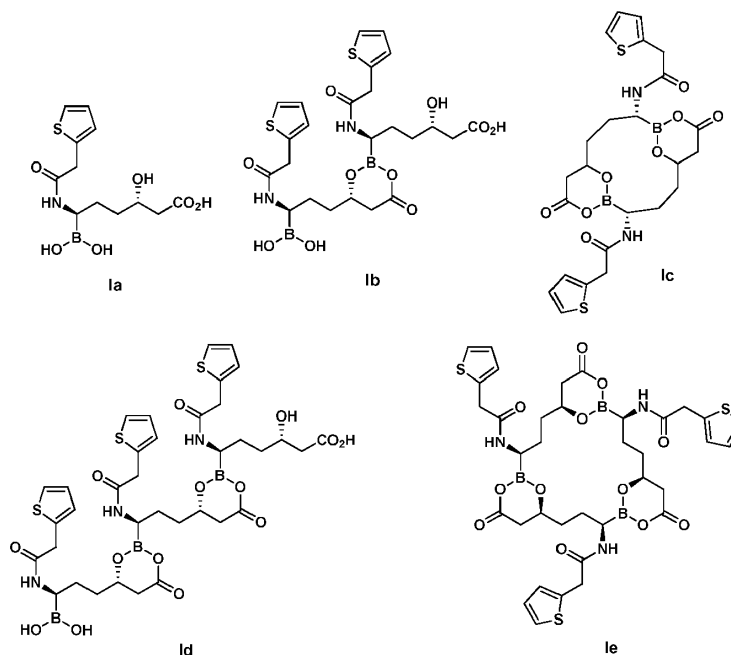
El Compuesto I tiene las estructuras que se muestran a continuación:



10

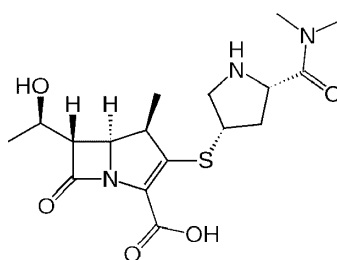
En algunas realizaciones, debido al fácil intercambio de ésteres de boro, el Compuesto I se puede convertir o existir en equilibrio con formas alternativas. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el Compuesto I puede existir en combinación con una o más de estas formas. Por ejemplo, el Compuesto I puede existir en combinación con una o más formas de cadena abierta (Fórmula Ia), forma dimérica (Fórmula Ib), forma dimérica cíclica (Fórmula Ic), forma trimérica (Fórmula Id), forma trimérica cíclica (Fórmula Ie), y similares. El Compuesto I y su enantiómero, diastereoisómero o tautómero, o sal aceptable para uso farmacéutico se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 8.680.136.

15



20

El meropenem es un antibiótico inyectable de espectro ultra-amplio usado para tratar una amplia variedad de infecciones. Es un β -lactámico y pertenece al subgrupo de los carbapenemas. Tiene la estructura que se muestra a continuación:



Algunas realizaciones incluyen el Compuesto I para su uso en procedimientos para tratar o prevenir una infección bacteriana que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva del Compuesto I y meropenem, en el que el Compuesto I puede estar en cualquiera de las formas descritas anteriormente o una combinación de las mismas.

- 5 Algunas realizaciones además comprenden la administración de un medicamento adicional, ya sea en una composición separada o en la misma composición. En algunas realizaciones, el medicamento adicional incluye un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio o un agente antialérgico. En algunas realizaciones, el medicamento adicional comprende un agente antibacteriano tal como una (3-lactama) adicional.
- 10 En algunas realizaciones, la β -lactama adicional incluye Amoxicilina, Ampicilina (Pivampicilina, Hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, Carbenicilina (Carindacilina), Ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, Piperacilina, Mezlocilina, Mecillinam (Pivmecillinam), Sulbenicilina, Bencilpenicilina (G), Clometocilina, Benzatina bencilpenicilina, Procaína bencilpenicilina, Azidocilina, Penamecilina, Fenoximetilpenicilina (V), Propicilina, Fenoximetilpenicilina benzatina, Feneticilina, Cloxacilina (Dicloxacilina, Flucloxacilina), Oxacilina, Meticilina, Nafcilina, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Tebipenem, Sulopenem, Cefazolina, Cefacetilo, Cefadroxil, Cefalexina, Cefaloglicina, Cefalonio, Cefaloridina, Cefalotina, Cefapirina, Cefatrizina, Cefazedona, Cefazafur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezol, Cefaclor, Cefamandole, Cefminox, Cefonicid, Ceforanida, Cefotiam, Cefprozil, Cefbuperazona, Cefuroxima, Cefuzonam, Cefoxitina, Cefotetán, Cefmetazol, Loracarbef, Cefixima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefcapeno, Cefdaloxima, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, Cefmenoxima, Cefodizima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefpimizol, Cefpiramida, Cefpodoxima, Cefsulodina, Cefteram, Ceftibuten, Ceftiofeno, Ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, Cefepim, Cefozopran, Cefpirom, Cefquinom, Ceftobiprol, Ceftarolina, Ceftolozano, CXA-101, RWJ-54428, MC-04,546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, Ceftiofur, Cefquinom, Cefovecin, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, RWJ-333442, S649266, GSK3342830 y AIC 499.
- 15
- 20
- 25 En algunas realizaciones, el β -lactámico adicional incluye Ceftazidima, Doripenem, Ertapenem, Imipenem o Panipenem.

Algunas realizaciones incluyen una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva para uso terapéutico de cualquiera de los compuestos anteriores y un excipiente aceptable para uso farmacéutico.

Administración y composiciones farmacéuticas

- 30 Algunas realizaciones incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) una cantidad segura y efectiva para uso terapéutico del Compuesto I, o su correspondiente enantiómero, diastereoisómero o tautómero, o sal aceptable para uso farmacéutico; (b) meropenem, y (c) un soporte aceptable para uso farmacéutico.

El Compuesto I y el meropenem se administran a una dosis efectiva para uso terapéutico, por ejemplo, una dosis suficiente para proporcionar tratamiento para los estados de enfermedad descritos anteriormente. En algunas realizaciones, una dosis única de Compuesto I y meropenem puede oscilar entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 5000 mg o entre aproximadamente 1000 mg y aproximadamente 3000 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto I y el meropenem se pueden administrar al menos una vez al día, por ejemplo de 1 a 5 veces al día.

- 35
- 40 La administración de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se puede llevar a cabo a través de cualquiera de los modos de administración aceptados para los agentes que tienen utilidades similares, que incluyen, pero sin limitarse a ello, por vía oral, sublingual, bucal, subcutánea, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intradérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal o intraocular. Las administraciones intravenosas, orales y parenterales son habituales en el tratamiento de las indicaciones que son objeto de las realizaciones preferentes.

- 45 El Compuesto I y el meropenem se pueden formular en composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de estas afecciones. Se usan técnicas estándar de formulación farmacéutica, tales como las desveladas en *Remington's The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

Además del Compuesto I y el meropenem, algunas realizaciones incluyen composiciones que contienen un portador aceptable para uso farmacéutico. El término "portador aceptable para uso farmacéutico", como se usa en la presente memoria, significa uno o más diluyentes de carga sólidos o líquidos compatibles o sustancias encapsulantes, que son adecuados para la administración a un mamífero. El término "compatible", como se usa en la presente memoria, significa que los componentes de la composición se pueden mezclar con el compuesto en cuestión, y entre sí, de forma que no se produzcan interacciones que reduzcan sustancialmente la eficacia farmacéutica de la composición en situaciones de uso ordinario. Los portadores aceptables para uso farmacéutico deben, por supuesto, ser de una pureza suficientemente alta y de una toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para su administración preferentemente a un animal, preferentemente mamífero, que esté siendo tratado.

- 50
- 55

Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como portadores aceptables para uso farmacéutico o componentes de los mismos son los azúcares, tales como la lactosa, la glucosa y la sacarosa; los almidones, tales como el almidón de maíz y la fécula de patata; la celulosa y sus derivados, tales como la carboximetilcelulosa sódica, la etilcelulosa y la metilcelulosa; el tragacanto en polvo; la malta; la gelatina; el talco; los lubricantes sólidos, tales como el ácido esteárico y el estearato de magnesio; el sulfato de calcio; aceites vegetales, tales como el aceite de cacahuete, el aceite de semilla de algodón, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz y el aceite de teobroma; polioles, tales como el propilenglicol, la glicerina, el sorbitol, el manitol y el polietilenglicol; ácido algínico emulgentes, tales como el TWEENS; agentes humectantes, tales como el lauril sulfato de sodio; agentes colorantes; agentes aromatizantes; agentes para la elaboración de comprimidos, estabilizadores; antioxidantes; conservantes; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; y soluciones tampón de fosfato.

La elección de un portador aceptable para uso farmacéutico que se usará junto con la combinación viene determinada básicamente por la forma en que se administrará la combinación.

Las composiciones descritas en la presente memoria se suministran preferentemente en forma de dosificación unitaria. Como se usa en la presente memoria, una "forma de dosificación unitaria" es una composición que contiene una cantidad de un compuesto o una composición que es adecuada para su administración a un animal, preferentemente un sujeto mamífero, en una sola dosis, de acuerdo con la buena práctica médica. Sin embargo, la preparación de una forma de dosificación única o unitaria no implica que la forma de dosificación se administre una vez al día o una vez por curso de terapia. Dichas formas de dosificación se contemplan para ser administradas una, dos, tres o más veces al día y pueden ser administradas como infusión durante un período de tiempo (por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 a 6 horas), o administradas como infusión continua, y pueden ser administradas más de una vez durante un curso de terapia, aunque no se excluye específicamente una única administración. Los expertos reconocerán que la formulación no contempla específicamente todo el curso de la terapia y tales decisiones se dejan para los expertos en la técnica del tratamiento en lugar de la formulación.

Las composiciones útiles de acuerdo con lo descrito anteriormente pueden estar en cualquiera de una variedad de formas adecuadas para una variedad de vías de administración, por ejemplo, para la administración oral, sublingual, bucal, nasal, rectal, tópica (que incluyen transdérmica e intradérmica), ocular, intracerebral, intracraneal, intratecal, intraarterial, intravenosa, intramuscular u otras vías parentales de administración. Los expertos apreciarán que las composiciones orales y nasales incluyen composiciones que se administran por inhalación, y que se elaboran mediante el uso de las metodologías disponibles. Dependiendo de la vía particular de administración deseada, se puede usar una variedad de portadores aceptables para uso farmacéutico muy conocidos en la técnica. Los portadores aceptables para uso farmacéutico incluyen, por ejemplo, cargas sólidas o líquidas, diluyentes, hidrótrofos, agentes tensioactivos y sustancias encapsulantes. Se pueden incluir materiales farmacéuticamente activos opcionales, que no interfieran sustancialmente con la actividad del compuesto o la composición. La cantidad de portador empleada junto con el compuesto o la composición es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración por dosis unitaria del compuesto. Las técnicas y composiciones para hacer formas de dosificación útiles en los procedimientos descritos en la presente memoria se describen en las siguientes referencias, todas ellas incorporadas por referencia a la presente memoria: *Modern Pharmaceuticals*, 4ta edición, Capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, editores, 2002) Lieberman *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (1989); y Ansel, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 8va Edición (2004). En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se administran por vía oral. En algunas otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas se administran por vía intraperitoneal.

Se pueden usar varias formas de dosificación oral, que incluyen formas sólidas tales como comprimidos, cápsulas (por ejemplo, cápsula de gel líquido y cápsula de gel sólido), gránulos y polvos a granel. Estas formas orales comprenden una cantidad segura y efectiva, por lo general de al menos aproximadamente 5%, con un máximo de aproximadamente 90%, del compuesto. Los comprimidos pueden ser comprimidos, triturados, con revestimiento entérico, con revestimiento de azúcar, con revestimiento de película o comprimidos múltiples, que contienen aglutinantes adecuados, lubricantes, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes inductores de flujo y agentes fundentes. Las formas de dosificación oral líquida incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, y preparados efervescentes reconstituidos a partir de gránulos efervescentes, que contienen disolventes adecuados, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes fundentes, agentes colorantes y agentes aromatizantes.

Los portadores aceptables para uso farmacéutico adecuados para la preparación de formas de dosificación unitarias para la administración peroral son muy conocidos en la técnica. Los comprimidos suelen incluir adyuvantes convencionales compatibles farmacéuticamente como diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; disgregantes tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Para mejorar las características de fluidez de la mezcla de polvos se pueden usar glidantes tales como el dióxido de silicio. Se pueden añadir agentes colorantes, tales como los colorantes FD&C, para mejorar el aspecto. Los edulcorantes y los agentes aromatizantes, tales como el aspartamo, la sacarina, el mentol, la menta, la sacarosa y los sabores frutales, son adyuvantes útiles para los comprimidos masticables. Las cápsulas comprenden típicamente

uno o más diluyentes sólidos desvelados anteriormente. La selección de los componentes del portador depende de consideraciones secundarias, como el sabor, el coste y la estabilidad en el estante, que no son críticas, y pueden ser fácilmente llevadas a cabo por los expertos en la técnica.

Las composiciones perorales también incluyen soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones y similares. Los portadores aceptables para uso farmacéutico adecuados para la preparación de dichas composiciones son muy conocidos en la técnica. Los componentes típicos de los soportes para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones son el etanol, el glicerol, el propilenglicol, el polietilenglicol, la sacarosa líquida, el sorbitol y el agua. Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica, el AVICEL RC-591, el tragacanto y el alginato de sodio; los agentes humectantes típicos incluyen la lecitina y el polisorbato 80; y los conservantes típicos incluyen el metilparabeno y el benzoato de sodio. Las composiciones líquidas perorales también pueden contener uno o más componentes, tales como los edulcorantes, los agentes aromatizantes y los colorantes desvelados anteriormente.

Dichas composiciones también pueden ser revestidas por procedimientos convencionales, típicamente con revestimientos dependientes del pH o del tiempo, de forma que la composición en cuestión sea liberada en el tracto gastrointestinal en la proximidad de la aplicación tópica deseada, o en varios momentos para extender la acción deseada. Tales formas de dosificación incluyen típicamente, pero no se limitan a, uno o más de ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, revestimientos de Eudragit, ceras y goma laca.

Las composiciones en la presente memoria descritas pueden incluir opcionalmente otros activos farmacológicos.

Otras composiciones útiles para lograr la administración sistémica de los compuestos en cuestión incluyen formas de dosificación sublinguales, bucales y nasales. Dichas composiciones suelen incluir una o más sustancias de relleno solubles, tales como la sacarosa, el sorbitol y el manitol, y aglutinantes tales como la acacia, la celulosa microcristalina, la carboximetilcelulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa. También se pueden incluir los glidificantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y aromatizantes desvelados anteriormente.

Una composición líquida, formulada para uso oftálmico tópico, está formulada de forma que pueda ser administrada tópicamente en el ojo. La comodidad se debería maximizar en la medida de lo posible, aunque a veces las consideraciones de formulación (por ejemplo, la estabilidad del fármaco) pueden requerir una comodidad menos óptima. En el caso de que no se pueda maximizar la comodidad, el líquido se puede formular de forma que sea tolerable para el paciente para su uso tópico oftálmico. Además, un líquido oftálmico aceptable puede ya sea estar envasado para un solo uso o contener un conservante para evitar la contaminación en múltiples usos.

Para la aplicación oftálmica, las soluciones o medicamentos se preparan a menudo mediante el uso de una solución salina fisiológica como portador principal. Las soluciones oftálmicas se pueden mantener preferentemente a un pH cómodo con un sistema tampón adecuado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizadores y tensioactivos convencionales, aceptables para uso farmacéutico.

Los conservantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas en la presente memoria desveladas incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, PHMB, clorobutanol, timerosal, fenilmercúrico, acetato y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, el Tween 80. Asimismo, en las preparaciones oftálmicas en la presente memoria desveladas se pueden usar diversos portadores útiles. Estos portadores incluyen, entre otros, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

Se pueden añadir ajustadores de tonicidad de acuerdo con lo necesario o conveniente. Incluyen, pero no se limitan a, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de tonicidad adecuado y oftálmicamente aceptable.

Se pueden usar diversos tampones y medios para ajustar el pH, a condición de que la preparación resultante sea oftalmológicamente aceptable. Para muchas composiciones, el pH estará entre 4 y 9. En consecuencia, los tampones incluyen tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Se pueden usar ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones de acuerdo con lo necesario.

En un sentido similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable incluye, pero no se limitan a, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

Otros componentes excipientes que se pueden incluir en los preparados oftálmicos son los agentes quelantes. Un agente quelante útil es el edetato de disodio (EDTA), aunque también se pueden usar otros agentes quelantes en lugar de éste o junto con él.

Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contienen la composición en la presente memoria desvelada. Las formulaciones tópicas pueden estar compuestas generalmente por un portador farmacéutico, un co-disolvente, un emulsionante, un potenciador de la penetración, un sistema de conservación y un emoliente.

- Para la administración intravenosa, las composiciones en la presente memoria descritas se pueden disolver o dispersar en un diluyente aceptable para uso farmacéutico, tal como una solución salina o dextrosa. Se pueden incluir excipientes adecuados para lograr el pH deseado, que incluyen pero no limitándose a NaOH, carbonato de sodio, acetato de sodio, HCl y ácido cítrico. En varias realizaciones, el pH de la composición final oscila entre 2 y 8, o preferentemente entre 4 y 7. Los excipientes antioxidantes pueden incluir bisulfito de sodio, bisulfito de sodio de acetona, formaldehído de sodio, sulfoxilato, tiourea y EDTA. Otros ejemplos no limitantes de excipientes adecuados que se encuentran en la composición intravenosa final pueden ser los fosfatos de sodio o de potasio, el ácido cítrico, el ácido tartárico, la gelatina y los hidratos de carbono tales como la dextrosa, el manitol y el dextrano. Otros excipientes aceptables se describen en Powell, *et al.*, *Compendium of Excipients for Parenteral Formulations*, *PDA J Pharm Sci and Tech* 1998, 52 238 a 311 y Nema *et al.*, *Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Usage and Future Directions*, *PDA J Pharm Sci and Tech* 2011, 65 287 a 332. También se pueden incluir agentes antimicrobianos para conseguir una solución bacteriostática o fungistática, entre los que se incluyen, pero sin limitarse a ellos, el nitrato fenilmercúrico, el timerosal, el cloruro de bencetonio, el cloruro de benzalconio, el fenol, el cresol y el clorobutanol.
- La composición resultante se puede infundir en el paciente durante un período de tiempo. En diversas realizaciones, el tiempo de infusión oscila entre 5 minutos y una infusión continua, entre 10 minutos y 8 horas, entre 30 minutos y 4 horas, y entre 1 hora y 3 horas. En una realización, el fármaco se infunde durante un período de 3 horas. La infusión se puede repetir en el intervalo de dosis deseado, que puede incluir, por ejemplo, 6 horas, 8 horas, 12 horas o 24 horas.
- Las composiciones para la administración intravenosa se pueden proporcionar a los cuidadores en forma de uno más sólidos que se reconstituyen con un diluyente adecuado tales como agua estéril, solución salina o dextrosa en agua poco antes de la administración. Las soluciones concentradas reconstituidas se pueden diluir en soluciones parenterales que tienen un volumen de aproximadamente 25 a aproximadamente 1000 ml, de aproximadamente 30 a aproximadamente 500 ml, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 250 ml. En otras realizaciones, las composiciones se suministran en solución lista para ser administrada por vía parenteral. En otras realizaciones, las composiciones se proporcionan en una solución que se diluye aún más antes de la administración. En las realizaciones que incluyen la administración de una combinación de un compuesto descrito en la presente memoria y otro agente, la combinación se puede proporcionar a los cuidadores como una mezcla, o los cuidadores pueden mezclar los dos agentes antes de la administración, o los dos agentes se pueden administrar por separado.
- La dosis real de los compuestos activos en la presente memoria descritos depende del compuesto específico y de la afección a tratar; la selección de la dosis adecuada está dentro de los conocimientos de los expertos.

Kits para Administración Intravenosa

- Algunas realizaciones incluyen un kit que comprende el Compuesto I y un agente antibacteriano carbapenem Meropenem. En algunas realizaciones, los kits se usan para administración intravenosa.
- En una realización, ambos componentes se suministran en un único recipiente estéril. En el caso de los sólidos para reconstitución, los agentes se pueden premezclar y añadir al recipiente simultáneamente o se pueden introducir en polvo seco en el recipiente en dos etapas separadas. En algunas realizaciones, los sólidos son productos cristalinos estériles. En otra realización, los sólidos son liofilos. En una realización, ambos componentes se liofilizan juntos. Otros ejemplos no limitantes de excipientes adecuados que se encuentran en la composición intravenosa final pueden ser los fosfatos de sodio o de potasio, el ácido cítrico, el ácido tartárico, la gelatina y los hidratos de carbono tales como la dextrosa, el manitol y el dextrano. Una realización incluye sólidos no estériles que se irradian antes o después de introducirlos en el recipiente.
- En el caso de un líquido, los agentes se pueden disolver o dispersar en un diluyente listo para su administración. En otra realización, la solución o dispersión se puede diluir aún más antes de su administración. Algunas realizaciones incluyen el suministro del líquido en una bolsa intravenosa. El líquido se puede congelar para mejorar su estabilidad.
- En una realización, el recipiente incluye otros ingredientes tales como un ajustador de pH, un agente solubilizante o un agente dispersante. Los ejemplos no limitantes de ajustadores del pH incluyen NaOH, carbonato de sodio, acetato de sodio, HCl y ácido cítrico.
- En una realización alternativa, los dos componentes se pueden suministrar en recipientes separados. Cada recipiente puede incluir un sólido, una solución o una dispersión. En tales realizaciones, los dos recipientes se pueden suministrar en un único envase o por separado. En una realización, el compuesto descrito en la presente memoria se proporciona como una solución mientras que el agente adicional (por ejemplo, agente antibacteriano) se proporciona como un sólido listo para la reconstitución. En una de estas realizaciones, la solución del compuesto descrito en la presente memoria se usa como diluyente para reconstituir el otro agente.
- En algunas realizaciones, el kit puede comprender uno o más medicamentos adicionales seleccionados entre un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antiviral, un agente antiinflamatorio o un agente antialérgico. Los medicamentos adicionales se pueden preparar del mismo modo que se ha descrito anteriormente.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos, incluidos los experimentos y resultados obtenidos, se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no se deben interpretar como limitativos de la presente solicitud.

Ejemplo 1

- 5 El Ejemplo 1 proporciona un resumen de un estudio clínico de la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del inhibidor de betalactamasa Compuesto I en sujetos adultos sanos.

10 Procedimientos: Se reclutaron 56 sujetos sanos en una de las 7 cohortes de 8 sujetos cada una en la fase de dosis única ascendente (250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg, 1250 mg, 1500 mg y 2000 mg). A continuación, se incluyó a otros 32 sujetos en una de las 4 cohortes de la fase de dosis múltiples (250 mg, 1000 mg, 1500 mg y 2000 mg, administrados q8h durante 7 días). Dentro de cada cohorte, los sujetos fueron asignados aleatoriamente al Compuesto I (n = 6) o a placebo salino normal (n = 2). Todas las infusiones se administraron durante 3 horas. Se obtuvieron muestras de plasma y orina tras dosis únicas o múltiples y se analizó su contenido en Compuesto I por medio de un procedimiento validado de HPLC/MS.

15 Resultados: La Tabla 1 resume la farmacocinética media del Compuesto I en diferentes dosis. El perfil de concentración del Compuesto I en función del tiempo tras una única fusión IV y el perfil AUC del Compuesto I en función de la dosis se ilustran en las **FIGs. 1 y 2** respectivamente.

TABLA 1.
Compuesto I Dosis, mg

Parámetros (Media ± DE)	250		500		750		1000		1000		1250		1500		2000		2000	
	DE	MD	DE	DE	DE	DE	DE	MD	DE	MD	DE	DE	MD	DE	MD	DE	MD	
C _{máx} µg/ml	5,03 ± 0,86	4,81 ± 1,04	9,97 ± 0,95	15,30 ± 2,76	21,80 ± 3,83	21,30 ± 6,63	27,80 ± 3,67	32,90 ± 5,77	33,40 ± 4,48	41,60 ± 4,75	40,90 ± 4,68							
T _{máx} hs	3,02	2,25	3	3	3,01	3	3	3,01	3	3,02	2,25							
T _{1/2} hs ± 0,15	1,17	1,17 ± 0,13	1,35 ± 0,22	1,24 ± 0,33	1,41 ± 0,28	1,43 ± 0,36	1,32 ± 0,47	1,40 ± 0,31	1,65 ± 0,26	1,51 ± 0,08	1,66 ± 0,10							
h/mL AUC ₍₀₋₃₎ µg	16,2 ± 3,17	16,30 ± 3,56	34,50 ± 4,87	50,60 ± 7,51	76,70 ± 13,20	74,60 ± 17,90	97,20 ± 14,80	110,00 ± 18,90	118,00 ± 15,30	140,00 ± 13,50	145,00 ± 15,80							
AUC _(0-inf) µg·h/mL	16,6 ± 3,24		35,60 ± 5,21	51,80 ± 8,03	79,30 ± 14,20		100,00 ± 17,40	114,00 ± 20,00	144,00 ± 13,90									
CL _r L/hs	15,6 ± 2,63	15,20 ± 2,56	14,30 ± 2,28	14,80 ± 2,24	± 13,10 ± 2,59	14,10 ± 3,42	12,80 ± 2,36	13,50 ± 2,17	12,90 ± 1,71	14,00 ± 1,40	14,00 ± 1,78							
V _{ss} L	24,5 ± 5,81		25,40 ± 2,96	23,20 ± 3,97	21,00 ± 3,03		20,20 ± 2,43	23,00 ± 4,76	21,80 ± 2,26									
V _d L	26,2 ± 5,30	25,70 ± 5,57	27,70 ± 4,64	23,20 ± 3,97	25,90 ± 3,80	28,00 ± 5,66	20,20 ± 2,43	26,90 ± 5,39	30,30 ± 3,48	30,60 ± 4,45	33,40 ± 4,52							
CL _r L/h/kg	0,20 ± 0,03	0,20 ± 0,02	0,19 ± 0,02	0,19 ± 0,04	0,17 ± 0,02	0,18 ± 0,02	0,18 ± 0,04	0,16 ± 0,02	0,15 ± 0,01	0,17 ± 0,03	0,17 ± 0,02							
V _{ss} L/kg	0,31 ± 0,06		0,33 ± 0,04	0,30 ± 0,09	0,28 ± 0,02		0,29 ± 0,05	0,28 ± 0,05	0,27 ± 0,04									
V _d L/kg	0,33 ± 0,06	0,34 ± 0,06	0,37 ± 0,07	0,34 ± 0,10	0,33 ± 0,06	0,36 ± 0,05	0,33 ± 0,10	0,33 ± 0,07	0,37 ± 0,07	0,38 ± 0,07	0,41 ± 0,05							
CL _R L/h	12,70 ± 2,71	12,70 ± 3,68	11,80 ± 1,63	13,00 ± 2,08	12,10 ± 2,43	11,70 ± 3,75	11,50 ± 2,58	11,80 ± 1,88	11,20 ± 1,72	15,10 ± 2,55	12,80 ± 2,05							
Recuperación Urinaria %	81,30 ± 16,60	79,90 ± 16,30	80,30 ± 9,94	86,40 ± 5,05	89,90 ± 6,97	82,80 ± 10,30	86,90 ± 9,71	86,60 ± 7,22	86,80 ± 2,48	105,00 ± 15,10	91,60 ± 5,36							
CL _{NoR} L/h	2,85 ± 3,11	2,49 ± 3,27	2,55 ± 1,92	1,72 ± 0,80	0,97 ± 0,92	2,31 ± 1,21	1,33 ± 1,31	1,42 ± 1,17	1,68 ± 0,13	1,07 ± 2,13	1,15 ± 0,68							

Las concentraciones máximas para el Compuesto I se alcanzaron al final de la infusión de 3 horas. La exposición al Compuesto I ($C_{\text{máx}}$ y AUC) aumentó de forma proporcional a la dosis tras la administración de dosis únicas y múltiples (véanse las **FIGs. 1 y 2**). No hubo indicios de acumulación con dosis múltiples, lo que concuerda con la semivida terminal observada (< 2 horas). Tanto el volumen de distribución como el aclaramiento plasmático fueron independientes de la dosis. Se midieron altas concentraciones de las **FIGs. 1 y 2** en la orina. La recuperación urinaria fue del 80% o superior durante 48 horas en todos los grupos de dosis.

Ningún sujeto interrumpió el estudio debido a eventos adversos (EA) y no se observaron eventos adversos graves (EAG). Los EA fueron similares entre los sujetos tratados con el Compuesto I y los tratados con placebo, sin evidencia de aumento de la incidencia o gravedad de los EA con el aumento de la dosis, y todos los EA fueron leves o moderados.

Conclusión: El Compuesto I fue seguro y bien tolerado en todas las dosis probadas. El AUC y la $C_{\text{máx}}$ aumentaron proporcionalmente independientemente de la dosis.

Ejemplo 2

El Ejemplo 2 proporciona un resumen de un estudio clínico de la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del inhibidor de betalactamasa Compuesto I solo, meropenem solo y la combinación de ambos en sujetos adultos sanos.

Procedimiento: Se inscribieron 80 sujetos sanos en 1 de 5 cohortes en la fase de dosis única ascendente (250 mg, 1000 mg, 1500 mg y 2000 mg de Compuesto I en combinación con 1 o 2 g de meropenem). Dentro de cada cohorte, se administró a los sujetos dosis únicas del Compuesto I o de meropenem el día 1, y del Compuesto I o de meropenem el día 3. La combinación de ambos fármacos se administró el día 7. Todos los fármacos se infundieron durante 3 horas. Se obtuvieron muestras de plasma y orina y se analizaron por medio de procedimientos HPLC/MS validados. La farmacocinética del Compuesto I solo y en combinación con meropenem tras infusiones de 3 horas en sujetos adultos sanos y la farmacocinética del meropenem solo y en combinación con el Compuesto I tras infusiones de 3 horas en sujetos adultos sanos se ilustran en las **FIGs. 1 y 2** respectivamente.

Resultados: Los parámetros farmacocinéticos, derivados por medio de procedimientos no compartimentales, para cada fármaco solo y en combinación del Compuesto I y meropenem se muestran a continuación en las Tablas 2 y 3. La Tabla 2 resume los parámetros farmacocinéticos del Compuesto I tras la administración de una dosis única del Compuesto I solo o en combinación con meropenem en infusiones de 3 horas a voluntarios sanos (los datos son la media \pm desviación estándar). La Tabla 3 resume los parámetros farmacocinéticos de meropenem tras la administración de una dosis única de meropenem solo o en combinación con el Compuesto I en infusiones de 3 horas a voluntarios sanos (los datos son la media \pm desviación estándar).

TABLA 2.

Parámetro	Compuesto I 250 mg		Compuesto I 1000 mg		Compuesto I 1500 mg		Compuesto I 2000 mg	
	Solo (N = 24)	Meropenem 1 g (N = 8)	Solo (N = 5)	Meropenem 1 g (N = 5)	Solo (N = 8)	Meropenem 1 g (N = 7)	Solo (N = 8)	Meropenem 1 g (N = 8)
C _{max} (mg/L)	5,20 ± 0,92	5,34 ± 0,78	21,98 ± 3,54	23,68 ± 4,38	37,23 ± 5,33	37,14 ± 4,70	39,20 ± 4,29	41,44 ± 4,38
AUC _(0-∞) (mg·h/L)	17,48 ± 3,02	17,40 ± 2,22	77,56 ± 15,87	81,18 ± 15,38	123,66 ± 18,03	127,07 ± 20,99	133,26 ± 20,89	141,02 ± 21,35
Semivida (hs)	1,18 ± 0,35	1,08 ± 0,21	1,56 ± 0,67	1,53 ± 0,32	1,21 ± 0,24	1,35 ± 0,22	1,31 ± 0,32	1,43 ± 0,22
V _{ss} (L)	23,15 ± 6,00	22,25 ± 3,02	21,44 ± 5,22	20,25 ± 3,20	19,37 ± 5,14	19,83 ± 2,84	22,02 ± 2,24	22,43 ± 2,00
Adaramiento Plasmático (L/h) ± 2,38	14,69	14,56 ± 1,76	13,35 ± 2,83	12,70 ± 2,50	12,35 ± 1,75	12,04 ± 1,70	15,32 ± 2,33	14,44 ± 1,97
							13,43 ± 3,23	12,08 ± 2,09

C_{max} = concentración máxima observada del fármaco; AUC(0-∞) = área bajo la curva de concentración-tiempo del fármaco desde el tiempo cero hasta el tiempo t último; V_{ss} = volumen aparente de distribución en estado estacionario

TABLA 3.

Parámetro	Meropenem 1 g				Meropenem 2 g			
	Solo	Compuesto I 250 mg	Solo	Compuesto I 1000 mg	Solo	Compuesto I 1500 mg	Solo	Compuesto I 2000 mg
	(N = 24)	(N = 8)	(N = 9)	(N = 5)	(N = 13)	(N = 7)	(N = 14)	(N = 8)
C _{max} (mg/L)	16,35 ± 3,04	17,17 ± 4,81	18,93 ± 3,65	20,16 ± 3,97	20,75 ± 2,23	20,76 ± 4,53	17,31 ± 2,45	42,54 ± 15,24
AUC _(0-∞) (mg·h/L)	51,32 ± 8,88	52,31 ± 12,88	59,77 ± 12,09	65,88 ± 15,33	64,97 ± 8,86	65,94 ± 15,55	53,78 ± 8,81	130,34 ± 34,95
Semivida (hs)	0,98 ± 0,18	0,91 ± 0,14	0,96 ± 0,11	1,15 ± 0,21	0,89 ± 0,08	1,03 ± 0,19	0,96 ± 0,09	1,14 ± 0,36
Vss (L)	25,86 ± 6,55	22,18 ± 2,63	21,59 ± 3,21	21,06 ± 4,50	18,89 ± 2,62	21,4 ± 4,28	23,46 ± 2,53	22,59 ± 5,24
Aclaramiento Plasmático (L/h)	20,04 ± 3,40	16,94 ± 2,47	17,39 ± 3,71	15,84 ± 3,57	15,64 ± 1,98	15,75 ± 2,90	19,11 ± 3,44	16,13 ± 3,33
								14,49 ± 2,67

C_{max} = concentración máxima observada del fármaco; AUC(0-T_{últ.}) = área bajo la curva de concentración-tiempo del fármaco desde el tiempo cero hasta el tiempo t último; Vss = volumen aparente de distribución en estado estacionario

- Las concentraciones máximas del Compuesto I y del meropenem se alcanzaron al final de las infusiones de 3 horas. Las exposiciones al Compuesto I y al meropenem ($C_{\text{máx}}$ y AUC) aumentaron proporcionalmente con la dosis. Los parámetros PK del Compuesto I y meropenem tras una dosis única sola o en combinación no muestran cambios importantes en las propiedades PK de ninguno de los dos fármacos (Tablas 2 y 3). La PK de meropenem solo y en combinación con el Compuesto I observada en este estudio concuerda con la bibliografía publicada. Véase, por ejemplo, Lodise T.P. *et al.*, "Penetration of meropenem into epithelial lining fluid of patients with ventilator-associated pneumonia", *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55 (4):1606 a 1610 y Kuti J. L. *et al.*, "Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamics dosing strategy for meropenem," *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 43 (10): 1116 a 23.
- 10 La Tabla 4 resume los eventos adversos (EA) emergentes del tratamiento observados en ≥ 3 sujetos que recibieron la combinación del Compuesto I y meropenem. Ningún sujeto interrumpió el tratamiento debido a EA y no se observaron EAG. No hubo pruebas de que aumentara el número o la gravedad de los EA con el aumento de la dosis de cualquiera de los fármacos solos o en combinación, y todos los EA fueron de gravedad leve o moderada.

TABLA 4.

Efectos Adversos Emergentes del Tratamiento Observados en ≥ 3 Sujetos que Recibieron el Compuesto I / Meropenem									
N (%)	Placebo Agrupado	Meropenem solo	Compuesto I 250 mg / Meropenem 1 g	Compuesto I 1000 mg / Meropenem 1 g	Compuesto I 1500 mg / Meropenem 1 g	Compuesto I 2000 mg / Meropenem 1 g	Compuesto I 2000 mg / Meropenem 2 g	Compuesto I / Meropenem Agrupados	
	(N = 16)	(N = 19)	(N = 8)	(N = 5)	(N = 8)	(N = 8)	(N = 8)	(N = 8)	(N = 37)
Sujetos con TEAE	12 (75%)	18 (95%)	6 (75%)	5 (100%)	5 (63%)	4 (50%)	5 (63%)	5 (63%)	25 (67%)
Dolor de cabeza	2 (12%)	7 (37%)	3 (37%)	1 (20%)	0	1 (12%)	0	0	5 (13%)
Hematoma en la zona del catéter PK	2 (12%)	4 (21%)	0	1 (20%)	3 (37%)	0	1 (12%)	1 (12%)	5 (13%)
Dolor en el lugar de la infusión	2 (12%)	2 (10%)	2 (25%)	0	0	2 (25%)	0	0	4 (11%)
Dolor en el lugar de la infusión PK	3 (19%)	2 (10%)	0	0	1 (12%)	1 (12%)	2 (25%)	2 (25%)	4 (11%)

Conclusión: El Compuesto I solo y en combinación con 1 o 2 g de meropenem fue seguro y bien tolerado a todas las dosis probadas. El AUC y la C_{máx} aumentaron proporcionalmente con la dosis y los parámetros farmacocinéticos del Compuesto I y del meropenem son similares. No hubo efectos del meropenem o del Compuesto I sobre la PK del otro agente.

5 **Ejemplo 3**

El Ejemplo 3 proporciona un resumen de un estudio clínico de la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del inhibidor de betalactamasa Compuesto I solo, meropenem solo y la combinación de ambos tras 7 días de TID (tres veces al día) en sujetos adultos sanos.

10 Procedimiento: Se inscribieron 80 sujetos sanos en 1 de 5 cohortes en la fase de dosis única ascendente (250 mg, 1000 mg, 1500 mg y 2000 mg de Compuesto I en combinación con 1 o 2 g de meropenem). Dentro de cada cohorte, a los sujetos se les administró el Compuesto I o meropenem el día 1, posteriormente se les cruzó al Compuesto I o meropenem el día 3, posteriormente se les administró tanto el Compuesto I como meropenem en combinación el día 7 seguido por 7 días de dosificación TID. Todas las infusiones se administraron durante 3 horas. Se obtuvieron muestras intensivas de plasma y orina PK después de la dosificación y se analizaron por medio de procedimientos

15 HPLC/MS validados. La farmacocinética plasmática del Compuesto I solo y en combinación con meropenem tras una y 7 días de dosificación TID por medio de infusiones de 3 horas en sujetos sanos y la farmacocinética plasmática del meropenem solo y en combinación con el Compuesto I tras una y 7 días de dosificación TID por medio de infusiones de 3 horas en sujetos sanos se ilustran en las **FIGs. 5 y 6** respectivamente.

20 Resultados: Los parámetros farmacocinéticos, derivados mediante el uso de procedimientos no compartimentales, para cada fármaco solo y en combinación en las cohortes de Compuesto I/meropenem 1 g/1 g y 2 g/ 2 g se muestran en las Tablas 5 y 6 a continuación. La Tabla 5 resume los parámetros farmacocinéticos del Compuesto I (media \pm desviación estándar) tras una dosis única sola (única) y una dosis única (primera) seguida por 7 días de dosificación TID (última) del Compuesto I administrado en combinación con meropenem como infusiones de 3 horas a sujetos sanos. La Tabla 6 resume los parámetros farmacocinéticos de meropenem (media \pm desviación estándar)

25 tras una dosis única sola (única) y una dosis única (primera) seguida por 7 días de dosificación TID (última) de meropenem administrado en combinación con el Compuesto I como infusiones de 3 horas a sujetos sanos.

TABLA 5.

Parámetro	Compuesto I 250 mg			Compuesto I 1000 mg			Compuesto I 1500 mg			Compuesto I 2000 mg		
	Solo	Meropenem 1 g	Único	Solo	Meropenem 1 g	Único	Solo	Meropenem 1 g	Único	Solo	Meropenem 1 g	Único
	Primer	Último	(N = 8)	Primer	Último	(N = 5)	Primer	Último	(N = 8)	Primer	Último	(N = 8)
C_{max} (mg/L)	5,20 ± 0,92	5,34 ± 0,78	4,61 ± 0,70	21,98 ± 3,54	23,68 ± 4,38	19,96 ± 1,67	37,14 ± 4,70	32,74 ± 3,28	41,44 ± 4,38	51,44 ± 16,16	55,61 ± 10,96	51,66 ± 7,26
$AUC_{(0-\infty)}$ (mg·h/L)	17,48 ± 3,02	17,40 ± 2,22	14,73 ± 2,19	77,56 ± 15,87	81,18 ± 15,38	68,57 ± 8,53	127,07 ± 20,99	114,32 ± 15,39	141,02 ± 21,35	159,21 ± 44,58	190,43 ± 32,90	170,44 ± 31,99
Semivida (hs)	1,18 ± 0,35	1,08 ± 0,21	1,17 ± 0,17	1,56 ± 0,67	1,53 ± 0,32	1,09 ± 0,16	1,35 ± 0,22	1,08 ± 0,09	1,43 ± 0,22	1,39 ± 0,20	1,37 ± 0,24	1,98 ± 0,81
Vss (L)	23,15 ± 6,00	22,25 ± 3,02	24,92 ± 5,10	21,44 ± 5,22	20,25 ± 3,20	19,93 ± 1,61	19,83 ± 2,84	18,05 ± 2,22	22,43 ± 2,00	21,37 ± 3,33	21,84 ± 3,50	17,50 ± 1,99
Aclaramiento Plasmático (L/h)	14,69 ± 2,38	14,56 ± 1,76	16,71 ± 2,52	13,35 ± 2,83	12,70 ± 2,50	14,55 ± 2,05	12,04 ± 1,70	13,12 ± 1,69	14,44 ± 1,97	13,43 ± 3,23	12,08 ± 2,09	10,42 ± 1,85

C_{max} = concentración máxima observada del fármaco; $AUC_{(0-\infty)}$ = área bajo la curva de concentración-tiempo del fármaco desde el tiempo cero hasta el tiempo t Última; Vss = volumen aparente de distribución en estado estacionario; Primera - Primera dosis de dosificación TID durante 7 días; Última - Última dosis tras 7 días de dosificación TID

TABLA 6.

[illegible]

5 Las concentraciones máximas del Compuesto I y del meropenem se alcanzaron al final de las infusiones de 3 horas. La exposición al Compuesto I y al meropenem ($C_{\text{máx}}$ y AUC) aumentó proporcionalmente a la dosis. Los parámetros PK del Compuesto I y meropenem solos o en combinación no muestran cambios importantes en las propiedades PK de ninguno de los dos fármacos (véanse las Tablas 5 y 6). No se observó acumulación ni del Compuesto I ni del meropenem tras 7 días de dosificación TID. La PK de meropenem solo y en combinación con el Compuesto I observada en este estudio concuerda con la bibliografía publicada.

10 La Tabla 7 resume el número (%) de sujetos con al menos un EA emergente del tratamiento y el número de eventos adversos durante la fase de dosis múltiples. Un sujeto que recibió meropenem 1 g/Compuesto I 2 g lo interrumpió prematuramente debido a un EA de tromboflebitis. Todos los EA, excepto 2, fueron de gravedad leve o moderada. Sólo se observaron náuseas leves en los sujetos que recibieron meropenem 2 g, solo o en combinación. No hay pruebas de que la adición del Compuesto I cambiara el perfil EA del meropenem.

TABLA 7.

Número (%) de Sujetos con al menos un EA Emergente del Tratamiento y Número de Eventos [] durante la Fase de Dosis Múltiples											
N (%) [Número de EA]	Placebo Agrupado (N = 18)	Cohorte 1 250 mg de Compuesto I y 1 g de Meropenem (N = 8)	Cohorte 2 1 g de Compuesto I y 1 g de Meropenem (N = 5)	Cohorte 3 1,5 g de Compuesto I y 1 g de Meropenem (N = 8)	Cohorte 4 2 g de Compuesto I y 1 g de Meropenem (N = 8)	Cohorte 5 2 g de Compuesto I y 2 g de Meropenem (N = 8)	Meropenem 2 g Agrupado (N = 5)	Meropenem 2 g Agrupado (1 y 2 g) (N = 21)	Todas las Combinaciones Compuesto I / Meropenem (N = 45)		
EA	15 (83%) [34]	7 (88%) [17]	5 (100%) [20]	7 (88%) [16]	7 (88%) [20]	8 (100%) [34]	4 (80%) [24]	20 (95%) [67]	41 (91%) [155]		
EAModerados o Graves	2 (11%) [2]	2 (25%) [2]	0	20 (95%) [1]	4 (50%) [5]	3 (38%) [3]	0	5 (24%) [5]	13 (29%) [14]		
EAG	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

Conclusión: El Compuesto I solo y en combinación con 1 g o 2 g de meropenem fue seguro y bien tolerado a todas las dosis probadas, sin evidencia de que el perfil de seguridad del meropenem se modificara por la adición del Compuesto I. No se observó acumulación ni del Compuesto I ni del meropenem tras 7 días de dosificación TID. No se observaron efectos del meropenem sobre la farmacocinética del Compuesto I ni viceversa.

5 Ejemplo 4

El Ejemplo 4 proporciona un resumen de un estudio preliminar de la farmacocinética de la combinación del Compuesto I (2 g) y meropenem (2 g) en sujetos adultos sanos por medio de una infusión de 1 o 3 horas.

Resultados: La farmacocinética del Compuesto I tras infusiones de 3 horas o 1 hora (2 g de Compuesto I solo y en combinación con 2 g de meropenem) en sujetos sanos se ilustra en las **FIGs. 7 y 8** respectivamente. La farmacocinética media del Compuesto I tras infusiones de 1 o 3 horas de 2 g de Compuesto I en combinación con 2 g de meropenem en sujetos sanos se resume en la **FIG. 9**. Con respecto al Compuesto I, no se observaron efectos del meropenem sobre la farmacocinética del Compuesto I con ninguna de las dos velocidades de infusión. Además, no hay un efecto significativo de la velocidad de infusión sobre la exposición al Compuesto I ($p = 0,18$).

La farmacocinética del meropenem tras infusiones de 3 horas o 1 hora (2 g de meropenem solo y en combinación con 2 g del Compuesto I) en sujetos sanos se ilustra en las **FIGs. 10 y 11** respectivamente. La farmacocinética media de meropenem tras infusiones de 1 o 3 horas de 2 g de meropenem en combinación con 2 g del Compuesto I en sujetos sanos se resume en la **FIG. 12**. La farmacocinética del meropenem lactama abierta tras infusiones de 1 hora de 2 g solo y en combinación con 2 g de Compuesto I y la farmacocinética media del meropenem lactama abierta tras infusiones de 1 o 3 horas de 2 g de meropenem en combinación con 2 g de Compuesto I se ilustran en las **FIGs. 13 y 14**.

Para el meropenem, no se observaron efectos del Compuesto I sobre la farmacocinética del meropenem con ninguna de las tasas de infusión. La exposición al meropenem (AUC) tras una infusión de 3 horas de 2 g de meropenem es coherente con la bibliografía publicada. Se produjo un aumento de la exposición al meropenem (AUC) con la infusión de 1 hora en comparación con la infusión de 3 horas. La exposición a meropenem (AUC) tras una infusión de 1 hora de 2 g de meropenem es aproximadamente un 48% mayor que la observada tras una infusión de 3 horas de 2 g de meropenem (211 frente a 142 mg·h/L). El aclaramiento ajustado al peso (Cl) de meropenem tras una infusión de 1 hora de 2 g de meropenem es aproximadamente un 25% más lento que el observado tras una infusión de 3 horas (0,14 frente a 0,19 l/h/kg; $p = 0,015$). Las posibles razones de la diferencia observada en el aclaramiento ajustado al peso de meropenem se pueden deber a un aclaramiento renal saturable a dosis de 2 g debido a una $C_{\text{máx}}$ elevada o a que una infusión más prolongada reduce la “dosis” debido a la degradación (la apertura del anillo β -lactámico da lugar a la formación de meropenem lactama abierta).

Ejemplo 5

El Ejemplo 5 proporciona un resumen de un estudio abierto de la seguridad y farmacocinética de la combinación del Compuesto I y meropenem en sujetos con función renal reducida, que incluyen pacientes con hemodiálisis estándar.

Se evaluó la seguridad y farmacocinética de una dosis IV única de 1 g de meropenem más 1 g del Compuesto I, infundida durante 3 horas. Se inscribieron 41 sujetos en 5 grupos en función de su grado de insuficiencia renal. Las cinco cohortes incluían: pacientes con función renal normal ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$), insuficiencia renal leve ($\text{CrCl} 60 \text{ a } 89 \text{ ml/min}$), insuficiencia renal moderada ($\text{CrCl} 30 \text{ a } < 60 \text{ ml/min}$), insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, y pacientes con enfermedad renal terminal que requieren hemodiálisis. No se estudiaron los pacientes en tratamiento renal sustitutivo diferente de la hemodiálisis estándar (incluida la hemofiltración venovenosa continua, la hemodiálisis venovenosa continua y el tratamiento renal sustitutivo continuo).

La **FIG. 15** muestra la relación entre la TFG estimada y el aclaramiento plasmático de meropenem o el Compuesto I. El aclaramiento plasmático de ambos fármacos se mantuvo similar en todo el intervalo de la función renal, como evidencian la agrupación de valores y el descenso lineal del aclaramiento con la disminución de la función renal.

La eliminación de meropenem y del Compuesto I durante la hemodiálisis se estudió en 9 pacientes con insuficiencia renal grave en hemodiálisis crónica. Los pacientes recibieron una dosis única de meropenem 1 g/Compuesto I 1 g, seguida por una sesión de hemodiálisis. Tanto el meropenem como el Compuesto I se eliminaron del plasma por medio de hemodiálisis. Estos datos indican que se deben administrar dosis de mantenimiento de cada fármaco (ajustadas al grado de función renal endógena subyacente) después de una sesión de diálisis.

50 **Determinación de la combinación de dosis de Compuesto I/meropenem en pacientes con insuficiencia renal**

El ajuste de la dosis de acuerdo con el grado de insuficiencia renal se determinó por medio del análisis de las estimaciones de la farmacocinética de cada sujeto y la determinación de las exposiciones de acuerdo con los posibles regímenes de dosificación de meropenem o del Compuesto I. El objetivo era mantener las exposiciones (como AUC) en todo el espectro de la función renal lo más consistentes posible. A la vista de los análisis PK-PD en modelos no clínicos que muestran que el AUC está vinculado a la eficacia del Compuesto I, el AUC fue el controlador apropiado de la eficacia de este agente. Dado que $T > \text{MIC}$ es el índice PK-PD importante de

meropenem, se evaluaron diferentes intervalos de dosificación para asegurar que el $T > MIC_{\text{punto de ruptura}}$ estuviera por encima de los valores umbral ($T > MIC > 40\%$) para la eficacia. A efectos de este análisis, el punto de ruptura de susceptibilidad previsto para el meropenem en base a la dosis de 2 gramos y la infusión de 3 horas fue de 8 µg/ml. Se consideró fármaco libre tanto para el meropenem como para el Compuesto I (unión a proteínas plasmáticas del 6% y 33%, respectivamente).

Meropenem

La Tabla A muestra el AUC de meropenem medido en cada paciente y los índices PK-PD para tres posibles regímenes de dosificación en cada paciente de acuerdo con la PK de meropenem medida en cada sujeto. Se identificaron los regímenes de dosificación de meropenem para cada uno de los estratos de función renal que cumplirían o alcanzarían las exposiciones objetivo ($T > MIC$ de al menos el 40%) en todos los sujetos (véanse las celdas sombreadas).

La Tabla A resume el Análisis de diferentes regímenes de dosificación de meropenem por sujetos individuales. El objetivo PK-PD para meropenem es un $T > MIC$ de al menos el 40% del intervalo de dosis cuando la MIC es de 8 µg/ml. El sombreado en los diferentes grupos de aclaramiento de creatinina denota el régimen de dosificación de meropenem recomendado.

Tabla A.

Tiempo esperado de Meropenem, en horas por día, (% del intervalo de dosificación) Por encima de MIC de 8 µg/ml. De Acuerdo con Régimen de Dosificación						
Sujeto	Aclaramiento de Creatinina Estimado (ml/min)	2 g (q8h)	1 g (q8h)	1 g (q24h)	500 mg (q12h)	500 mg (q24h)
	Normal	Media 13,8 (58) Intervalo 10,5 a 16,5 (44 a 69)				
Grupo de > 50 ml/min						
4602	83	16,5 (69)	13,5 (56)	4,5 (19)	7 (29)	3,5 (15)
5609	79	15,0 (63)	12 (50)	4 (17)	6 (25)	3 (13)
5607	77	16,5 (69)	13,5 (56)	4,5 (19)	7 (29)	3,5 (15)
5618	77	16,5 (69)	13,5 (56)	4,5 (19)	7,6 (32)	3,8 (16)
4601	71	20 (83)	16,5 (69)	5,5 (23)	8 (33)	4 (17)
5605	67	16,5 (69)	13,5 (56)	4,5 (19)	7 (29)	3,5 (15)
5606	56	20 (83)	16,5 (69)	5,5 (23)	9 (38)	4,5 (19)
4613	55	20 (83)	16,5 (69)	5,5 (23)	7,6 (32)	3,8 (16)
Grupo de 30 a 49 ml/min						
5603	46	24 (100)	18 (75)	6 (25)	10 (42)	5 (21)
5608	44	24 (100)	18 (75)	6 (25)	9 (38)	4,5 (19)
5620	42	24 (100)	16,5 (69)	5,5 (23)	8 (33)	4 (17)
5611	40	24 (100)	24 (100)	8 (33)	12 (50)	6 (25)
5610	38	24 (100)	24 (100)	10 (42)	12 (50)	6 (25)
5614	32	24 (100)	24 (100)	10 (42)	14 (58)	7 (29)
Grupo de 10 a 19 ml/min						
5616	15	24 (100)	24 (100)	12 (50)	20 (83)	10 (42)
5617	14	24 (100)	24 (100)	12 (50)	16 (67)	8 (33)
4636	14	24 (100)	24 (100)	10 (42)	16 (67)	8 (33)
5621	12	24 (100)	24 (100)	12 (50)	20 (83)	10 (42)
5615	11	24 (100)	24 (100)	12 (50)	16 (67)	8 (33)
5612	10	24 (100)	24 (100)	14 (58)	24 (100)	12 (50)
Grupo de 5 a 9 ml/min						
4640	8	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	12 (50)
5633	7	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	12 (50)

Tiempo esperado de Meropenem, en horas por día, (% del intervalo de dosificación) Por encima de MIC de 8 µg/ml. De Acuerdo con Régimen de Dosificación						
Sujeto	Aclaramiento de Creatinina Estimado (ml/min)	2 g (q8h)	1 g (q8h)	1 g (q24h)	500 mg (q12h)	500 mg (q24h)
	Normal	Media 13,8 (58) Intervalo 10,5 a 16,5 (44 a 69)				
Grupo de > 50 ml/min						
5637	7	24 (100)	24 (100)	14 (58)	20 (83)	10 (42)
5642	6	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	12 (50)
5634	6	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	12 (50)
5641	5	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)
5638	5	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	12 (50)

Compuesto I

5 La Tabla B muestra el AUC del Compuesto I medido en cada paciente y el AUC de 24 hs para tres regímenes de dosificación potenciales de acuerdo con el aclaramiento medido del Compuesto I en cada sujeto. Dado que el AUC es la métrica PK objetivo y que el aclaramiento del Compuesto I se mantuvo cercano al aclaramiento del meropenem, las dosis unitarias y de 24 hs se mantuvieron en una relación 1:1 en todo el intervalo de función renal.

Consideraciones para sujetos con aclaramiento de creatinina < 10 ml/min

10 Como se muestra en la FIG. 15, a medida que el aclaramiento de creatinina desciende por debajo de 10 ml/min, el aclaramiento no renal de meropenem asume una mayor proporción del aclaramiento total. Por el contrario, el Compuesto I no tiene un aclaramiento no renal medible. Por lo tanto, para mantener una relación de dosis 1:1 que proporcione exposiciones terapéuticas de cada componente y evitar la acumulación del Compuesto I, los pacientes con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min deben recibir hemodiálisis cada 3 días aproximadamente (es decir, dos veces por semana).

15 La Tabla B proporciona un resumen del análisis de diferentes regímenes de dosificación del Compuesto I por sujetos individuales inscritos en el estudio. El sombreado en los diferentes grupos de aclaramiento de creatinina denota el régimen de dosificación de meropenem recomendado.

TABLA B. COMPUESTO I ESPERADO FÁRMACO LIBRE 24 Hs AUC (MG*HR/L)

Tiempo Esperado de Meropenem, en horas por día, (% del intervalo de dosificación) Por encima de MIC de 8 µg/ml. De Acuerdo con Régimen de Dosificación							
Sujeto	Aclaramiento de Creatinina Estimado (ml/min)	AUC _{0-inf} observada tras dosis de 1 g	2 g (q8h)	1g (q8h)	1g (q24h)	500 mg (q12h)	500 mg (q24h)
	Normal		Media 358 Interv. 284 a 470				
Grupo de > 50 ml/min							
4602	83	70,0	420,0	210,0	70,0	70,0	35,0
5609	79	62,7	376,3	188,2	62,7	62,7	31,4
5607	77	69,2	415,0	207,5	69,2	69,2	34,6
5618	77	88,4	530,5	265,2	88,4	88,4	44,2
4601	71	70,7	424,2	212,1	70,7	70,7	35,4
5605	67	68,1	408,7	204,3	68,1	68,1	34,1
5606	56	108,4	650,6	325,3	108,4	108,4	54,2
4613	55	108,0	648,1	324,0	108,0	108,0	54,0
Grupo de 30 a 49 ml/min							
5603	46	119,3	715,7	357,8	119,3	119,3	59,6
5608	44	129,1	774,5	387,2	129,1	129,1	64,5
5620	42	115,2	690,9	345,5	115,2	115,2	57,6

Tiempo Esperado de Meropenem, en horas por día, (% del intervalo de dosificación) Por encima de MIC de 8 µg/ml. De Acuerdo con Régimen de Dosificación							
Sujeto	Aclaramiento de Creatinina Estimado (ml/min)	AUC _{0-inf} observada tras dosis de 1 g	2 g (q8h)	1g (q8h)	1g (q24h)	500 mg (q12h)	500 mg (q24h)
	Normal		Media 358 Interv. 284 a 470				
Grupo de > 50 ml/min							
5611	40	228,1	1368,4	684,2	228,1	228,1	114,0
5610	38	251,1	1506,5	753,3	251,1	251,1	125,5
5614	32	310,6	1863,5	931,8	310,6	310,6	155,3
Grupo de 10 a 19 ml/min							
5616	15	505,1	3030,3	1515,2	505,1	505,1	252,5
5617	14	427,3	2563,8	1281,9	427,3	427,3	213,7
4636	14	493,6	2961,8	1480,9	493,6	493,6	246,8
5621	12	790,7	4744,3	2372,2	790,7	790,7	395,4
5615	11	830,3	4981,6	2490,8	830,3	830,3	415,1
5612	10	719,6	4317,6	2158,8	719,6	719,6	359,8
Grupo de 5 a 9 ml/min							
4640	8	8617,7	51706,2	25853,1	8617,7	8617,7	4308,9
5633	7	4189,5	25137,0	12568,5	4189,5	4189,5	2094,8
5637	7	794,5	4767,0	2383,5	794,5	794,5	397,3
5642	6	923,2	5539,8	2769,9	923,2	923,2	461,7
5634	6	840,0	5040,0	2520,0	840,0	840,0	420,0
5641	5	7581,7	45490,2	22745,1	7581,7	7581,7	3790,0
5638	5	2289,0	13734,0	3270,0	2289,0	2289,0	1144,5

Con base en el análisis anterior, los regímenes de dosificación de la Combinación de Compuesto I/meropenem de la Tabla C se pueden usar en sujetos con función renal alterada.

TABLA C: DOSIFICACIÓN DE LA COMBINACIÓN DE COMPUESTO I/MEROPENEM de acuerdo con LA FUNCIÓN RENAL

Aclaramiento de Creatinina Estimado (ml/min)	El Régimen de Dosificación Combinada (Todas las dosis infundidas en 3 horas)
≥ 50	Meropenem 2 g / Compuesto I 2 g q8h
≥ 30 a 49	Meropenem 1 g / Compuesto I 1 g q8h
≥ 20 a 29	Meropenem 1 g / Compuesto I 2 g q12h
≥ 10 a 19	Meropenem 500 mg / Compuesto I 500 mg q12h
<10	Meropenem 500 mg / Compuesto I 500 mg cada q24h ¹

1 El régimen de dosificación asume que los pacientes reciben hemodiálisis al menos dos veces por semana. Las dosis de mantenimiento de la Combinación en estos pacientes se deben administrar lo antes posible después de la sesión de diálisis. Por ejemplo, si un sujeto tiene programado recibir la Combinación a las 18:00 pero recibe hemodiálisis a las 13:00, la dosis de Combinación prevista para las 18:00 se deberá administrar una vez finalizada la sesión de diálisis (en lugar de esperar hasta las 18:00).

Se concluye que el ajuste de la dosis para la función renal se puede basar en el meropenem o en el Compuesto I, dado que ambos fármacos se ven afectados de forma similar a medida que disminuye la función renal. En sujetos con un aclaramiento de creatinina igual o superior a 50 ml/min, no es necesario ajustar la dosis. Se puede usar la dosis estándar de 2 g de compuesto I/2 g de meropenem TID (cada 8 horas). En sujetos con un aclaramiento de creatinina igual o superior a 30 ml/min e inferior a 50 ml/min, se puede usar una dosis reducida de 1 g de Compuesto I/1 g de meropenem TID (cada 8 horas) y seguir consiguiendo los efectos deseados. Para sujetos con un

aclaramiento de creatinina igual o superior a 20 ml/min e inferior a 30 ml/min, se puede usar una dosis reducida de 1 g de Compuesto I/1 g de meropenem administrado cada 12 horas. En sujetos con un aclaramiento de creatinina igual o superior a 10 ml/min e inferior a 20 ml/min, se puede usar una dosis reducida de 500 mg de Compuesto I/500 mg de meropenem administrados cada 12 horas. En sujetos con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min, se puede usar una dosis reducida de 500 mg de Compuesto I/500 mg de meropenem cada 24 horas.

Ejemplo 6

El Ejemplo 6 proporciona un resumen de un estudio clínico aleatorizado y abierto que evalúa las concentraciones plasmáticas, de líquido de revestimiento epitelial (ELF) y de macrófagos alveolares (AM) de la combinación de 2 g de Compuesto I/ 2 g de meropenem ("la Combinación") en sujetos adultos sanos.

Para las infecciones del tracto respiratorio inferior, se ha defendido que el líquido de revestimiento epitelial (ELF) y los macrófagos alveolares (AM) son sitios de infección importantes para los patógenos extracelulares e intracelulares comunes, respectivamente. Se necesitan estudios con broncoscopia y lavado broncoalveolar (BAL), que puedan evaluar de forma fiable la penetración intrapulmonar de los antibióticos en la ELF y la AM. Los objetivos primarios de este estudio farmacocinético son determinar y comparar las concentraciones plasmáticas, ELF y AM del Compuesto I y meropenem administrados tras múltiples dosis intravenosas (2 g de meropenem/ 2 g de Compuesto I administrados q8h durante 3 dosis) en sujetos adultos sanos de ambos sexos. Un objetivo secundario de este estudio fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de la administración intravenosa de la Combinación en sujetos adultos sanos.

Procedimientos de Análisis Farmacocinético

Diseño del estudio y sujetos. Se incluyó en este análisis farmacocinético a un total de veinticinco (n = 25) sujetos de ambos sexos que cumplieran los criterios de inclusión en el estudio y completaron todas las fases del estudio farmacocinético. Cada sujeto recibió la Combinación (2 g de meropenem / 2 g de Compuesto I) administrada cada 8 horas durante un total de tres dosis bajo observación directa en el lugar del estudio. Se recolectaron muestras de sangre para medir las concentraciones del fármaco en plasma antes (tiempo 0), y a las 1,5, 2,95, 3,083, 3,25, 3,5, 4, 6 y 8 horas después del inicio de una infusión intravenosa de 3 horas de la tercera dosis combinada. A cada sujeto se le llevó a cabo una única broncoscopia estandarizada con BAL programada en un intervalo de tiempo tras la última dosis de la Combinación, como se indica en la siguiente tabla:

	Tiempos de muestreo BAL tras el Inicio de la Tercera Infusión de la Combinación				
Tiempo de Muestreo	1,5 hs	3,25 hs	4 hs	6 hs	8 hs
Sujetos (n)	5	5	5	5	5

La urea se ha usado comúnmente como marcador endógeno para estimar el volumen aparente de la ELF. Se obtuvieron muestras de sangre para determinar las concentraciones plasmáticas de urea justo antes de la broncoscopia programada. Se obtuvieron alícuotas de BAL para determinar las concentraciones de urea en BAL y el recuento celular con diferencial. El procedimiento estandarizado de broncoscopia con BAL para la recolección de muestras intrapulmonares se ha descrito previamente en las referencias que figuran a continuación.

Ensayos de Fármaco y Urea. Los procedimientos de preparación de muestras y los ensayos para las concentraciones de meropenem, Compuesto I y meropenem lactama abierta en plasma, ELF y AM se llevaron a cabo con una cromatografía líquida de alto rendimiento con detección por espectrometría de masas en MicroConstants, Inc., San Diego, CA (Informes MC14B-0013, MC14B-0015, MC14I-011 y MC14I-0012). Las concentraciones de urea en plasma y BAL se llevaron a cabo con un procedimiento en base a microplacas con una solución cromogénica de O-ftalaldehído en MicroConstants, Inc., San Diego, CA.

Cálculos Farmacocinéticos de las Concentraciones Plasmáticas. Se usaron procedimientos no compartimentales para generar parámetros farmacocinéticos para el meropenem, el Compuesto I y el meropenem lactama abierta en plasma. La concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) y el tiempo hasta la $C_{\text{máx}}$ ($T_{\text{máx}}$) se leyeron a partir del perfil de concentración plasmática-tiempo observado tras el inicio de la perfusión intravenosa de la tercera dosis de la Combinación. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo durante 8 horas (AUC_{0-8}) después de la tercera dosis se calculó con la regla lineal-log trapezoidal (WinNonlin®, versión 6.3, Pharsight Corporation, Cary, Carolina del Norte). La constante de velocidad de eliminación (β) se determinó por medio de regresión no lineal por mínimos cuadrados. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) se calculó por medio de la división de β entre el logaritmo natural de dos. Para el meropenem y el Compuesto I, se calcularon el aclaramiento aparente (CL) y los términos de volumen de distribución (V_{ss}) con las ecuaciones no compartimentales estándar incluidas en el programa WinNonlin®.

Cálculos de Volumen de ELF y Concentraciones de Antibiótico en ELF y AM Los cálculos de volumen de ELF y concentraciones de fármaco en ELF y AM fueron llevados a cabo con sobrenadante de BAL y células pulmonares

(alveolares) ("gránulo celular") de aspirados recuperados de la 2^{da}, 3^{ra} y 4^{ta} instilaciones (BAL2). La concentración de fármaco (ABX_{ELF}) en el líquido de revestimiento epitelial ELF) se determinó del siguiente modo:

$$ABX_{ELF} = ABX_{BAL} \times (V_{BAL} / V_{ELF})$$

5 donde ABX_{BAL} es la concentración medida de meropenem, Compuesto I o meropenem lactama abierta en el líquido BAL, V_{BAL} es el volumen de líquido BAL aspirado, y V_{ELF} es el volumen de ELF muestreado por el BAL. V_{ELF} se deriva de lo siguiente:

$$V_{ELF} = V_{BAL} \times Urea_{BAL} / Urea_P$$

donde $Urea_{BAL}$ es la concentración de urea en el líquido BAL y $Urea_P$ es la concentración de urea en plasma.

La concentración del fármaco (ABX_{AM}) en las células alveolares (CA) se determinó de la siguiente manera:

$$10 \quad ABX_{AM} = ABX_M / V_{AC}$$

donde ABX_M es la concentración medida de meropenem, Compuesto I o meropenem lactama abierta en la suspensión celular de 1 ml, y V_{AC} es el volumen de células alveolares en la suspensión celular de 1 ml. Se llevó a cabo un recuento celular diferencial para determinar el número de macrófagos presentes. En los cálculos del volumen de células alveolares en la suspensión de gránulos se usó un volumen medio de células macrofágicas de 15 2,42 $\mu\text{l}/10^6$ células.

Las proporciones de concentración de ELF y AM con respecto a las concentraciones plasmáticas simultáneas se calcularon para cada sujeto y se resumieron para cada grupo en cada tiempo de muestreo. Las concentraciones medias y medianas de meropenem y Compuesto I de los tiempos de muestreo broncopulmonar (por ejemplo, 1,5, 3,25, 4, 6 y 8 horas) se usaron para estimar el AUC_{0-8} del plasma, ELF y AM. El tiempo de muestreo de 8 horas también se usó como valor a tiempo cero para determinar el término de área del plasma, ELF y AM. El AUC_{0-8} para cada matriz se determinó con el procedimiento lineal trapezoidal. Se calculó la proporción de AUC_{0-8} de ELF a plasma y de AM a plasma.

Resultados

25 Veintiséis (26) sujetos adultos sanos se inscribieron en este estudio. Un sujeto abandonó el estudio debido a eventos adversos y no se llevaron a cabo las fases farmacocinéticas (por ejemplo, la recolección de muestras de sangre para medir las concentraciones del fármaco en plasma y una broncoscopia con BAL a la hora de muestreo prevista [4 horas]). Las características de los 25 sujetos del estudio que recibieron la Combinación durante tres dosis y completaron todas las fases del estudio farmacocinético se recolectan en la Tabla 8.

30 Las concentraciones plasmáticas medias (\pm DE) de meropenem antes y después del inicio de la infusión intravenosa de la tercera dosis de la Combinación se muestran en la **FIG. 16**. La media (\pm DE) de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC_{0-8} para las concentraciones plasmáticas de meropenem fueron $58,2 \pm 10,8 \mu\text{g/ml}$ y $185,5 \pm 33,6 \mu\text{g-h/ml}$, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos medios (\pm DE) de meropenem en plasma se resumen en la Tabla 9. Las concentraciones plasmáticas medias (\pm DE) del Compuesto I antes y después del inicio de la infusión intravenosa de la tercera dosis de la Combinación se muestran en la **FIG. 17**. La media (\pm DE) de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC_{0-8} para las 35 concentraciones plasmáticas del Compuesto I fueron $59,0 \pm 8,4 \mu\text{g/ml}$ y $204,2 \pm 34,6 (\mu\text{g-h/ml})$, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos medios (\pm DE) del Compuesto I en plasma se resumen en la Tabla 10.

Las concentraciones medias (\pm DE) de meropenem en plasma y ELF en los tiempos de muestreo broncopulmonar se ilustran en la **FIG. 18**. Las concentraciones medias de meropenem en plasma y ELF oscilaron entre 1,36 y 41,2 $\mu\text{g/ml}$ y 2,51 y 28,3 ($\mu\text{g/ml}$), respectivamente. Las concentraciones medias (\pm DE) de meropenem después de la última dosis en plasma, ELF y AM en los cinco tiempos de muestreo broncopulmonar se reportan en la Tabla 11. Las concentraciones de meropenem en las células alveolares estaban por debajo del límite cuantificable en todas las muestras.

Las concentraciones medias (\pm DE) del Compuesto I en plasma, ELF, y AM en los tiempos de muestreo broncopulmonar se ilustran en la **FIG. 19**. Las concentraciones medias del Compuesto I en plasma y ELF oscilaron 45 entre 2,74 y 51,1 $\mu\text{g/ml}$ y 2,61 y 26,1 ($\mu\text{g/ml}$), respectivamente. Las **FIGs. 20 y 21** ilustran la magnitud y el curso temporal similares de las concentraciones de meropenem y del Compuesto I en plasma y ELF. Las concentraciones medias (\pm DE) del Compuesto I tras la última dosis en plasma, ELF y AM en los cinco momentos de muestreo broncopulmonar se recolectan en la Tabla 12. Las concentraciones del Compuesto I en los macrófagos alveolares fueron medibles en todas las muestras y oscilaron entre 1,26 y 93,9 $\mu\text{g/ml}$.

50 Las proporciones medias (\pm DE) de ELF a las concentraciones plasmáticas simultáneas para meropenem se reportan en la Tabla 13. Las proporciones medias de ELF a concentraciones plasmáticas simultáneas para meropenem durante el período de 8 horas tras la administración del fármaco oscilaron entre 0,525 y 2,13. Los valores de AUC_{0-8} en base a las concentraciones medias y medianas de ELF fueron de 111,7 y 102,4 $\mu\text{g-h/ml}$, respectivamente. La proporción entre las concentraciones de ELF y las concentraciones plasmáticas totales de meropenem en base a los

valores medios y medianos de AUC_{0-8} fue de 0,63 y 0,58, respectivamente. Las proporciones entre las concentraciones plasmáticas de ELF y de meropenem no unido (unión a proteínas = 2%) en base a los valores medios y medianos de AUC_{0-8} fueron de 0,65 y 0,59, respectivamente.

Las proporciones medias (\pm DE) de ELF y AM a las concentraciones plasmáticas simultáneas para el Compuesto I se informan en la Tabla 14. Las proporciones medias de ELF y AM respecto a la concentración plasmática simultánea para el Compuesto I durante el período de 8 horas tras la administración del fármaco oscilaron entre 0,45 y 1,01 y entre 0,062 y 2,58, respectivamente. Los valores de AUC_{0-8} en base a las concentraciones medias y medianas de ELF fueron de 105,1 y 96,7 μ g-hs/ml, respectivamente. La proporción entre las concentraciones de ELF y las concentraciones plasmáticas totales del Compuesto I, en base a los valores medio y mediano del AUC_{0-8} , fue de 0,53 y 0,48, respectivamente. Las proporciones entre las concentraciones plasmáticas de ELF y de Compuesto I no unido (unión a proteínas = 33%) en base a los valores medios y medianos de AUC_{0-8} fueron de 0,79 y 0,72, respectivamente.

Sumario

La Combinación (2 g de meropenem / 2 g de Compuesto I) administrada cada 8 horas, como infusiones IV de 3 horas, logró un curso temporal y una magnitud similares de las concentraciones de meropenem y Compuesto I en plasma y ELF. La penetración intrapulmonar de meropenem y del Compuesto I, en base a los valores AUC_{0-8} de las concentraciones plasmáticas de ELF y total, fue de aproximadamente 63% y 53%, respectivamente. Cuando se consideraron las concentraciones plasmáticas no unidas, la penetración fue del 65% y del 79% para el meropenem y el Compuesto I, respectivamente. Los resultados de este estudio apoyan la exploración de la combinación meropenem 2 g/Compuesto I 2 g como posible agente antimicrobiano para el tratamiento de infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior causadas por patógenos susceptibles.

Las concentraciones de meropenem en las células alveolares estaban por debajo del límite cuantificable para todas las muestras. Por el contrario, las concentraciones del Compuesto I fueron medibles en todas las muestras de células alveolares y las concentraciones de AM oscilaron entre 1,26 y 93,9 μ g/ml. Vale la pena señalar que dos sujetos del tiempo de muestreo de 6 horas tuvieron las concentraciones más altas reportadas del Compuesto I en AM (35,4 y 93,9 (μ g/ml) lo que consecuentemente infló la proporción media de AM a la concentración plasmática ($2,58 \pm 3,57$, Tabla 14). Ambos sujetos tenían concentraciones extremadamente altas de glóbulos rojos en su líquido BAL (176.000 y 226.250 células/mm³) lo que puede haber contribuido a tan altas mediciones de concentraciones de AM.

La proporción de la exposición sistemática de meropenem lactama abierta a meropenem fue de aproximadamente 11% y 15% de acuerdo con la comparación de la concentración plasmática máxima y los valores de AUC_{0-8} , respectivamente. Las concentraciones medias en la ELF de meropenem lactama abierta oscilaron entre sólo 1,81 y 2,69 μ g/ml durante las primeras 6 horas tras la administración de meropenem, y todas las concentraciones en la ELF de meropenem lactama abierta estaban por debajo del límite cuantificable en el tiempo de muestreo de 8 horas. Sólo tres concentraciones AM de meropenem lactama abierta fueron medibles y oscilaron entre 1,91 y 8,46 μ g/ml.

Conte *et al.* administraron meropenem a una dosis de 500 mg, 1 gramo o 2 gramos cada 8 horas, como infusiones IV de 30 minutos, para un total de cuatro dosis. Las concentraciones medias de ELF de meropenem a la 1, 2, 3, 5 y 8 horas fueron de 5,3, 2,7, 1,9, 0,7 y 0,2 μ g/ml para la dosis de 500 mg y de 7,7, 4,0, 1,7, 0,8 y 0,03 μ g/ml para la dosis de 1 gramo. Las relaciones entre las concentraciones de ELF y las concentraciones plasmáticas totales en los momentos de muestreo oscilaron entre 0,49 y 2,3 para la dosis de 500 mg y entre 0,32 y 0,53 para la dosis de 1 gramo. La penetración intrapulmonar de meropenem en base a los valores de AUC_{0-8} de las concentraciones plasmáticas de ELF y total fue de aproximadamente 43% y 28% para las dosis de 500 mg y 1 gramo, respectivamente. Para la dosis de 2 gramos, las concentraciones medias de ELF de meropenem y los índices de penetración en los tiempos de muestreo de 1 y 3 horas fueron de 2,9 y 2,8 μ g/ml, y de 0,05 y 0,22, respectivamente. Para la dosis de 2 gramos, el número de observaciones fue limitado ($n = 8$) y no fue posible calcular el valor AUC_{0-8} para ELF.

Los hallazgos de meropenem en este estudio no son directamente comparables con los de Conte *et al.* debido a las diferencias en el diseño del estudio. En este estudio se evaluó una dosis de 2 gramos de meropenem administrada como infusión prolongada de 3 horas y en combinación con el Compuesto I. Además, este estudio incluyó una recolección más amplia de concentraciones de ELF ($n = 30$) durante el intervalo de dosificación de 8 horas, lo que permitió una estimación exacta del valor AUC_{0-8} . Concentraciones medias más elevadas de meropenem en plasma y ELF tras la administración de 2 gramos con infusiones prolongadas (intervalo: 1,36 a 41,2 μ g/ml y 2,51 a 28,3 μ g/ml, respectivamente). También es posible que las infusiones más prolongadas de carbapenems puedan proporcionar una mayor penetración en la ELF, como se ha informado anteriormente para el biapenem (Kikuchi *et al.*). Las proporciones medias de ELF a concentraciones plasmáticas simultáneas para meropenem durante el período de 8 horas oscilaron entre 0,525 y 2,13. Los valores AUC_{0-8} en base a las concentraciones medias y medianas de ELF fueron 111,7 y 102,4 (μ g-h/ml, respectivamente). La proporción entre las concentraciones de ELF y las concentraciones plasmáticas totales de meropenem en base a los valores medios y medianos de AUC_{0-8} fue de 0,63 y 0,58, respectivamente. Estos datos respaldan la realización de nuevos estudios sobre la combinación del Compuesto I/meropenem para el tratamiento de infecciones pulmonares.

TABLA 8. CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO QUE RECIBIERON LA COMBINACIÓN CADA 8 HORAS DURANTE 3 DOSIS

Tiempo de Muestreo de BAL	Sexo	Edad (años)	Altura (cm)	Peso (kilogramos)	IMC (kg/m ²)	Recuento Total de Células en el Líquido BAL (mm ³)	Macrófagos (%)
1,5 horas	5 M	32 ± 9	181 ± 7	83,2 ± 5,5	25,5 ± 3,3	114 ± 46	89 ± 7
3,25 horas	3 M, 2 F	40 ± 12	174 ± 10	80,5 ± 11,9	26,6 ± 1,6	92 ± 52	83 ± 13
4 horas	5 M	40 ± 9	179 ± 10	80,5 ± 13,0	25,2 ± 2,3	173 ± 80	91 ± 4
6 horas	3 M, 2 F	43 ± 8	169 ± 9	80,9 ± 8,3	28,5 ± 0,7	197 ± 186	80 ± 10
8 horas	3 M, 2 F	40 ± 12	168 ± 5	76,2 ± 9,2	26,9 ± 2,1	130 ± 76	85 ± 8

Los datos se expresan como media ± DE excepto para el sexo

M = varones; F = mujeres

IMC = índice de masa corporal = peso [kg] ÷ (altura [m])²

TABLA 9. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS NO COMPARTIMENTALES EN PLASMA DE MEROPENEM 2 G CADA 8 HORAS DURANTE 3 DOSIS

	C _{máx.} (µg/ml)	T _{máx.} (horas)	AUC ₀₋₈ (µg/ml)	t _{1/2} (horas)	V _{ss} (litros)	CL (L/h)
Todos los Sujetos ^a	58,2 ± 10,8	2,98 ± 0,06	185,5 ± 33,6	1,03 ± 0,15	16,3 ± 2,6	11,1 ± 2,1
Grupo de Muestreo BAL de 1,5 hs ^b	56,9 ± 19,3	2,95 ± 0,01	167,8 ± 41,7	0,98 ± 0,05	17,5 ± 2,5	12,5 ± 2,8
Grupo de Muestreo BAL de 3,25 hs ^b	57,9 ± 7,5	3,00 ± 0,07	183,8 ± 29,7	1,04 ± 0,13	16,7 ± 2,6	11,1 ± 1,8
Grupo de Muestreo BAL de 4 hs ^b	59,6 ± 7,4	2,98 ± 0,06	196,2 ± 33,5	1,07 ± 0,15	15,3 ± 2,1	10,5 ± 1,9
Grupo de Muestreo BAL de 6 hs ^b	59,4 ± 11,5	2,98 ± 0,06	197,4 ± 38,7	1,12 ± 0,24	16,1 ± 3,4	10,4 ± 2,0
Grupo de Muestreo BAL de 8 hs ^b	57,3 ± 9,0	2,98 ± 0,06	182,4 ± 28,7	0,96 ± 0,13	15,6 ± 2,8	11,2 ± 1,9

Los datos se expresan como media ± DE.

a. 25 sujetos por estimación de parámetro

b. 5 sujetos por estimación de parámetro

TABLA 10. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS NO COMPARTIMENTALES EN PLASMA DEL COMPUESTO I 2 G CADA 8 HORAS DURANTE 3 DOSIS

	C _{máx.} (µg/ml)	T _{máx.} (horas)	AUC ₀₋₈ (µg/ml)	t _{1/2} (horas)	V _{ss} (litros)	CL (L/h)
Todos los Sujetos ^a	59,0 ± 8,4	2,98 ± 0,06	204,2 ± 34,6	1,27 ± 0,21	17,6 ± 2,6	10,1 ± 1,9
Grupo de Muestreo BAL de 1,5 hs ^b	56,1 ± 13,0	2,95 ± 0,01	183,6 ± 38,6	1,18 ± 0,08	18,6 ± 2,3	11,3 ± 2,6
Grupo de Muestreo BAL de 3,25 hs ^b	59,7 ± 5,8	3,00 ± 0,07	210,5 ± 32,2	1,26 ± 0,23	17,3 ± 2,3	9,7 ± 1,6
Grupo de Muestreo BAL de 4 hs ^b	60,1 ± 5,7	2,98 ± 0,06	213,7 ± 35,4	1,34 ± 0,26	16,9 ± 0,9	9,5 ± 1,3
Grupo de Muestreo BAL de 6 hs ^b	60,9 ± 9,7	3,00 ± 0,07	215,8 ± 33,7	1,37 ± 0,27	18,1 ± 3,9	9,5 ± 1,6
Grupo de Muestreo BAL de 8 hs ^b	57,9 ± 8,8	2,98 ± 0,06	197,5 ± 36,6	1,18 ± 0,16	17,0 ± 3,3	10,4 ± 2,0

Los datos se expresan como media ± DE.

a. 25 sujetos por estimación de parámetro

b. 5 sujetos por estimación de parámetro

TABLA 11. CONCENTRACIONES DE MEROPENEM EN PLASMA, ELF Y AM EN EL MOMENTO DE LA BRONCOSCOPIA Y BAL

Tiempo de Muestreo de BAL	Plasma (µg/ml)	ELF (µg/ml)	AM (µg/ml)
1,5 horas	41,2 ± 5,0	21,4 ± 4,0	BQL
3,25 horas	47,7 ± 7,3	28,3 ± 6,7	BQL
4 horas	23,8 ± 4,3	16,1 ± 4,8	BQL
6 horas	7,24 ± 2,79	7,52 ± 5,29	BQL
8 horas	1,36 ± 0,51	2,51 ± 1,13	BQL

Los datos se expresan como media ± DE

5 sujetos por período de muestreo

Tiempo de Muestreo de BAL	Plasma (µg/ml)	ELF (µg/ml)	AM (µg/ml)
BQL = por debajo del límite cuantificable			

TABLA 12. CONCENTRACIONES DEL COMPUESTO I EN PLASMA, ELF Y AM EN EL MOMENTO DE LA BRONCOSCOPIA Y BAL

Tiempo de Muestreo de BAL	Plasma (µg/ml)	ELF (µg/ml)	AM (µg/ml)
1,5 horas	42,1 ± 5,0	18,6 ± 3,8	2,71 ± 1,44
3,25 horas	51,1 ± 6,8	26,1 ± 1,1	8,79 ± 9,43
4 horas	28,2 ± 5,3	15,7 ± 3,4	5,51 ± 3,15
6 horas	10,8 ± 2,8	8,03 ± 5,80	27,6 ± 39,6
8 horas	2,74 ± 1,12	2,61 ± 1,35	4,40 ± 4,10

Los datos se expresan como media ± DE
5 sujetos por período de muestreo

5 **TABLA 13.** RELACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE ELF Y LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS TOTALES DE MEROPENEM

Tiempo de Muestreo de BAL	ELF a Plasma
1,5 horas	0,525 ± 0,107
3,25 horas	0,590 ± 0,079
4 horas	0,705 ± 0,302
6 horas	1,037 ± 0,475
8 horas	2,133 ± 1,366

Los datos se expresan como media ± DE
5 sujetos por período de muestreo

TABLA 14. RELACIÓN ENTRE ELF Y AM Y LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS TOTALES DEL COMPUESTO I

Tiempo de Muestreo de BAL	ELF a Plasma	AM a Plasma
1,5 horas	0,450 ± 0,123	0,062 ± 0,029
3,25 horas	0,508 ± 0,096	0,165 ± 0,163
4 horas	0,570 ± 0,159	0,191 ± 0,101
6 horas	0,705 ± 0,329	2,58 ± 3,57
8 horas	1,009 ± 0,391	1,603 ± 1,103

Los datos se expresan como media ± DE
5 sujetos por período de muestreo

Ejemplo 7

El Ejemplo 7 proporciona un resumen de un estudio de Modelo de Fibra Hueca de los perfiles farmacocinéticos de la combinación del Compuesto I y meropenem en dos regímenes de dosificación diferentes (2 g de meropenem/2 g de Compuesto I y 1 g de meropenem/1 g de Compuesto I) administrados cada 8 horas por infusión de 3 horas. La combinación es muy activa frente a patógenos gramnegativos, que incluyen Enterobacteriaceae *K. pneumonia* y *P. aeruginosa* productoras de KPC y resistentes a los carbapenems. El objetivo de este estudio fue demostrar la eficacia de meropenem en combinación con el Compuesto I contra aislados clínicos de *P. aeruginosa* mediante el uso de exposiciones humanas simuladas en un modelo *in vitro* de fibra hueca. La simulación farmacocinética se basó en los datos del estudio clínico desvelado en el Ejemplo 2.

Procedimientos: Se analizaron tres cepas de *P. aeruginosa*. Las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) se determinaron por medio de ensayo de microdilución en caldo mediante el uso de los procedimientos de referencia CLSI y se muestran en la Tabla D.

Tabla D. Cepas Bacterianas Usadas en Estos Estudios

Cepas	MIC de meropenem (mg/l)	MIC de meropenem (con 8 mg/l de Compuesto I) (mg/l)
<i>P. aeruginosa</i> PAM3210	2	2
<i>P. aeruginosa</i> PAM3377	4 a 8	4 a 8
<i>P. aeruginosa</i> PAM3353	8	8

Modelo PK-PD *in vitro*: Se usaron seis cartuchos de fibra hueca de tamaño medio (FiberCell Systems) por experimento. Para cada experimento se usaron tres cepas estudiadas por duplicado. Se inocularon células en fase logarítmica y se incubaron durante 2 horas antes del inicio del tratamiento para alcanzar aproximadamente 10^8 UFC/ml. Los parámetros PK objetivo se enumeran en las Tablas E y F. Las exposiciones se basaron en las bibliografías publicadas desveladas en el Ejemplo 2. Se recolectaron muestras del compartimento central para determinar las concentraciones de fármaco durante un período de 32 horas y se analizaron por medio de un procedimiento LC-MS/MS.

Tabla E. Parámetros Farmacocinéticos del Meropenem

Parámetros PK	Objetivo Meropenem	Meropenem Actual Promedio
Semivida (hs)	1,33	1,3
$C_{m\acute{a}x.}$ (mg/l)	39	33,9
AUC (mg*h/l)	140	129,0

Tabla F. Parámetros Farmacocinéticos de la Combinación del Compuesto I/Meropenem

Parámetros PK	Objetivo Meropenem	Meropenem Actual Promedio	Compuesto I Objetivo	Compuesto I Real Promedio
Semivida (hs)	1,33	1,4	1,52	1,5
$C_{m\acute{a}x.}$ (mg/l)	39	33,5	30	26,4
AUC (mg*h/l)	140	131,5	106	105,3

Se usaron cepas de *Enterobacteriaceae* productoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC) con MIC de meropenem solo de 8 a 512 μ g/ml y con meropenem/Compuesto I (en el que el Compuesto I se administró a una concentración fija de 8 μ g/ml con meropenem, la MIC de meropenem oscila entre $\leq 0,06$ y 8 μ g/ml), así como cepas de *P. aeruginosa* con MIC de meropenem y meropenem/Compuesto I de 2 a 8 μ g/ml.

Resultados:

La exposición de la combinación del régimen de dosificación de 1 g de meropenem y 1 g de Compuesto I se asoció con la eliminación efectiva y sin rebrote a las 32 horas de cepas de *K. pneumoniae* productoras de KPC con meropenem solo (la MIC oscila entre 8 y 64 μ g/ml) y con la combinación de meropenem y Compuesto I (donde el Compuesto I se administró a la concentración fija de 4 μ g/ml con meropenem, la MIC de meropenem oscila entre $\leq 0,06$ y 2 μ g/ml) (véase la FIG. 22 y la FIG. 23). Diversos clones de las cepas KP1061, KP1087, KP1004 y KP1074 que sobrevivieron a las 32 horas fueron sometidos a pruebas de susceptibilidad al meropenem y a la combinación meropenem/Compuesto I, y resultaron ser indistinguibles de las cepas preexpuestas.

Por otro lado, se observó una menor mortalidad para la cepa KP1099 con meropenem solo (la MIC es de 128 μ g/ml) y la combinación de meropenem y el Compuesto I (cuando se administró el Compuesto I a la concentración fija de 4 μ g/ml, la MIC de meropenem se redujo a 4 μ g/ml). Véase la FIG. 23. El rebrote se observó a las 16 horas del inicio del tratamiento. Cuando se investigaron las colonias de KP1099 que sobrevivieron a la exposición a tres dosis de 1 g de meropenem/1 g de Compuesto I, su susceptibilidad a meropenem/Compuesto I se redujo entre 16 y 32 veces, lo que indica selección de resistencia en condiciones de exposición inadecuada.

Es importante destacar que la exposición a un régimen de dosificación de 2 g de meropenem/2 g de Compuesto I se asoció con una destrucción eficiente y ningún desarrollo de rebrote/resistencia mediante el uso de cepas con meropenem solo y meropenem/Compuesto I. Para la cepa KP1094, la MIC para meropenem solo fue tan alta como 512 μ g/ml. Sin embargo, cuando el Compuesto I se administró a la concentración fija de 8 μ g/ml con meropenem, la MIC observada de meropenem se redujo a 8 μ g/ml (véase la FIG. 24).

La exposición del régimen de dosificación de 1 g de meropenem/1 g de Compuesto I resultó en una muerte efectiva y ningún rebrote a las 32 horas debido al desarrollo de resistencia para la cepa de *P. aeruginosa* PAM3210 con meropenem y meropenem/Compuesto I (cuando el Compuesto I se administró a la concentración fija de 4 μ g/ml u 8

µg/ml, la MIC de meropenem sigue siendo 2 µg/ml. Sin embargo, se produjo un rebrote y desarrollo de resistencia en las cepas PAM3353 y PAM3377 con una MIC de 8 µg/ml para meropenem (véase la **FIG. 25**).

Para la eficacia de las exposiciones humanas simuladas de meropenem en comparación con la combinación del Compuesto I 2 g/meropenem 2 g contra *Pseudomonas aeruginosa* en el modelo de fibra hueca *in vitro*, se observó que el modelo simulaba efectivamente las exposiciones humanas tanto de meropenem como del Compuesto I. (véase la **FIG. 26**). La actividad antibacteriana del meropenem en el modelo se muestra en la **FIG. 27**. Meropenem 2 g q8h por infusión de 3 horas produjo más de 4 logs de eliminación bacteriana contra la cepa con una MIC de 2 mg/l, casi 4 logs de eliminación contra la cepa con una MIC de 4 a 8 mg/l. Se desarrolló resistencia en la cepa con una MIC de 8 mg/l. La actividad antibacteriana de la combinación de 2 g de meropenem/2 g del Compuesto I en el modelo se muestra en la **FIG. 28**. La combinación produjo más de 4 logs de eliminación bacteriana contra todas las cepas probadas, sin rebotes ni desarrollo de resistencias durante el período de prueba de 32 horas. El régimen de dosificación de 2 g de meropenem/2 g de Compuesto I fue eficaz contra las tres cepas. No se identificaron mutantes resistentes entre las bacterias supervivientes (véase la **FIG. 28**). Los resultados se resumen en la Tabla G a continuación.

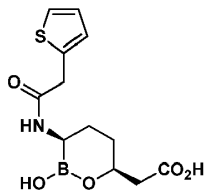
Tabla G.			
	MIC µg/ml	Régimen de Dosificación Equivalente en Seres Humanos	Cambio en el Registro de UFC a lo largo de 32 horas
<i>P. aeruginosa</i> PAM3210			
Meropenem	2	2 g q8h por infusión de 3 horas	>4
Meropenem/Compuesto I	2	2 g/2 g q8h por infusión de 3 horas	>4
<i>P. aeruginosa</i> PAM3377			
Meropenem	4 a 8	2 g q8h por infusión de 3 horas	3,7
Meropenem/ Compuesto I	4 a 8	2 g/2 g q8h por infusión de 3 horas	>4
<i>P. aeruginosa</i> PAM3353			
Meropenem	8	2 g q8h por infusión de 3 horas	1,3*
Meropenem/Compuesto I	8	2 g/2 g q8h por infusión de 3 horas	>4
* Resistencia Desarrollada			

En conclusión, los estudios PK/PD en modelos *in vitro* de infecciones demuestran que las exposiciones humanas de la combinación 2 g/2 g de meropenem/Compuesto I se asocian con una amplia eliminación de patógenos diana y prevención de la resistencia para las cepas con Compuesto I a 8 µg/ml fijo y MIC de meropenem menor o igual a 8 µg/ml. Además, la combinación de dosis 2 g/2 g redujo las exposiciones asociadas al desarrollo de resistencias.

Además, la combinación del Compuesto I 2 g/meropenem 2 g administrado cada 8 horas por infusión de tres horas fue altamente eficaz en este modelo *in vitro* contra cepas de *P. aeruginosa* con MIC tan altas como 8 mg/l, sin recrecimiento ni desarrollo de resistencia en el transcurso del estudio de 32 horas. Meropenem 2 g q8h por infusión de 3 horas fue efectivo contra 2 de las 3 cepas, pero se desarrolló resistencia en la tercera cepa con una MIC de 8 mg/l.

REIVINDICACIONES

1. Un Compuesto I o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y meropenem para su uso en un procedimiento de tratamiento o mejora de una infección bacteriana en un sujeto que padece una función renal reducida:



(Compuesto I)

en el que:

el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y el meropenem se administran después de una sesión de diálisis y en el que:

- (i) el sujeto tiene un nivel de aclaramiento de creatinina igual o superior a 30 ml/min e inferior a 50 ml/min, y en el que la cantidad de Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo es de aproximadamente 1,0 g y la cantidad de meropenem es de aproximadamente 1,0 g, y en el que el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y el meropenem se administran cada 8 horas (q8h); o,
 - (ii) el sujeto tiene un nivel de aclaramiento de creatinina igual o superior a 20 ml/min e inferior a 30 ml/min, y en el que la cantidad de Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo es de aproximadamente 1,0 g y la cantidad de meropenem es de aproximadamente 1,0 g, y en el que el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y el meropenem se administran cada 12 horas (q12h); o bien
 - (iii) el sujeto tiene un aclaramiento de creatinina igual o superior a 10 ml/min e inferior a 20 ml/min, y en el que la cantidad de Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo es de aproximadamente 0,5 g y la cantidad de meropenem es de aproximadamente 0,5 g, y en el que el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y el meropenem se administran cada 12 horas (q12h); o bien
 - (iv) el sujeto tiene un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min, y en el que la cantidad de Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo es de aproximadamente 0,5 g y la cantidad de meropenem es de aproximadamente 0,5 g, y en el que el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y el meropenem se administran cada 24 horas (q24h).
2. El Compuesto I o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y meropenem para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición se administra por medio de infusión intravenosa; y opcionalmente, en el que la infusión intravenosa se completa en aproximadamente 3 horas.
 3. El Compuesto I o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y meropenem para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo se administra antes o después del meropenem.
 4. El Compuesto I o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y meropenem para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el Compuesto I o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y meropenem son:
 - (i) formulado en una composición farmacéutica; o
 - (ii) en una forma farmacéutica única, opcionalmente, en la que la forma farmacéutica única además comprende un excipiente, diluyente o portador aceptable para uso farmacéutico.
 5. El Compuesto I o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y meropenem para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho procedimiento además comprende administrar un medicamento adicional seleccionado entre un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antiviral, un agente antiinflamatorio o un agente antialérgico.
 6. El Compuesto I o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y meropenem para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el sujeto padece una infección del tracto respiratorio inferior.
 7. El Compuesto I o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y meropenem para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la infección está causada por *enterobacteriaceae* resistente a carbapenems.
 8. El Compuesto I o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo y meropenem para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la infección bacteriana está causada por *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* o *Enterobacter cloacae*, o combinaciones de las mismas.

Concentraciones de Plasma del Compuesto I Tras una Infusión IV Simple en Sujetos Normales

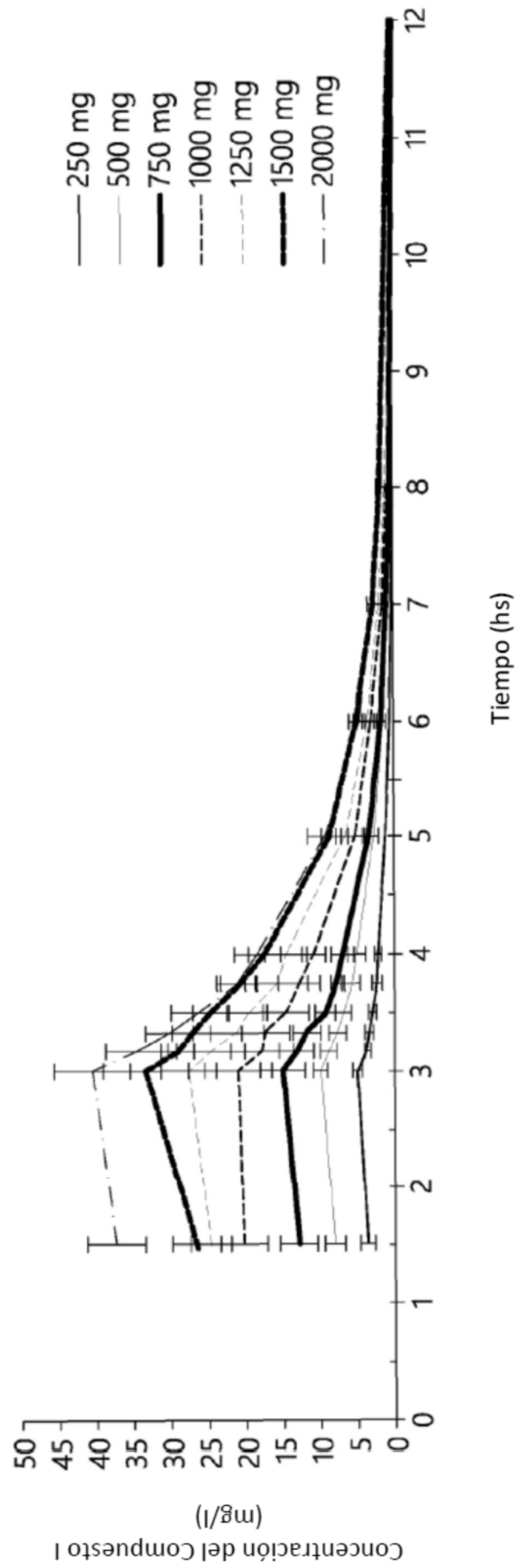


FIG. I

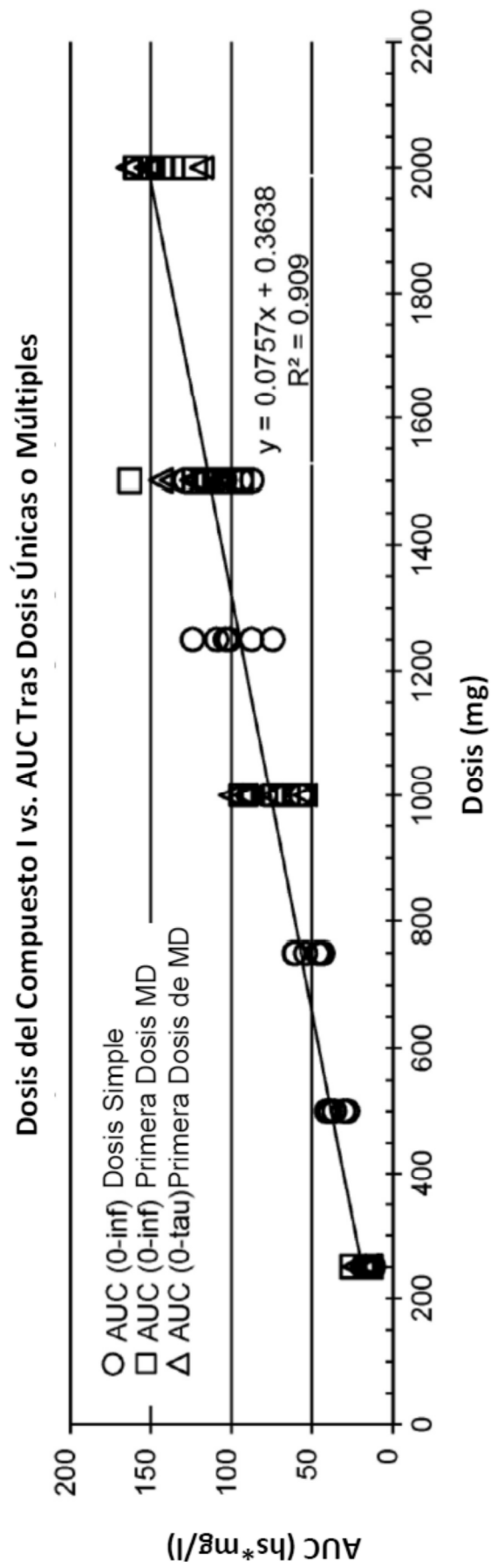


FIG. 2

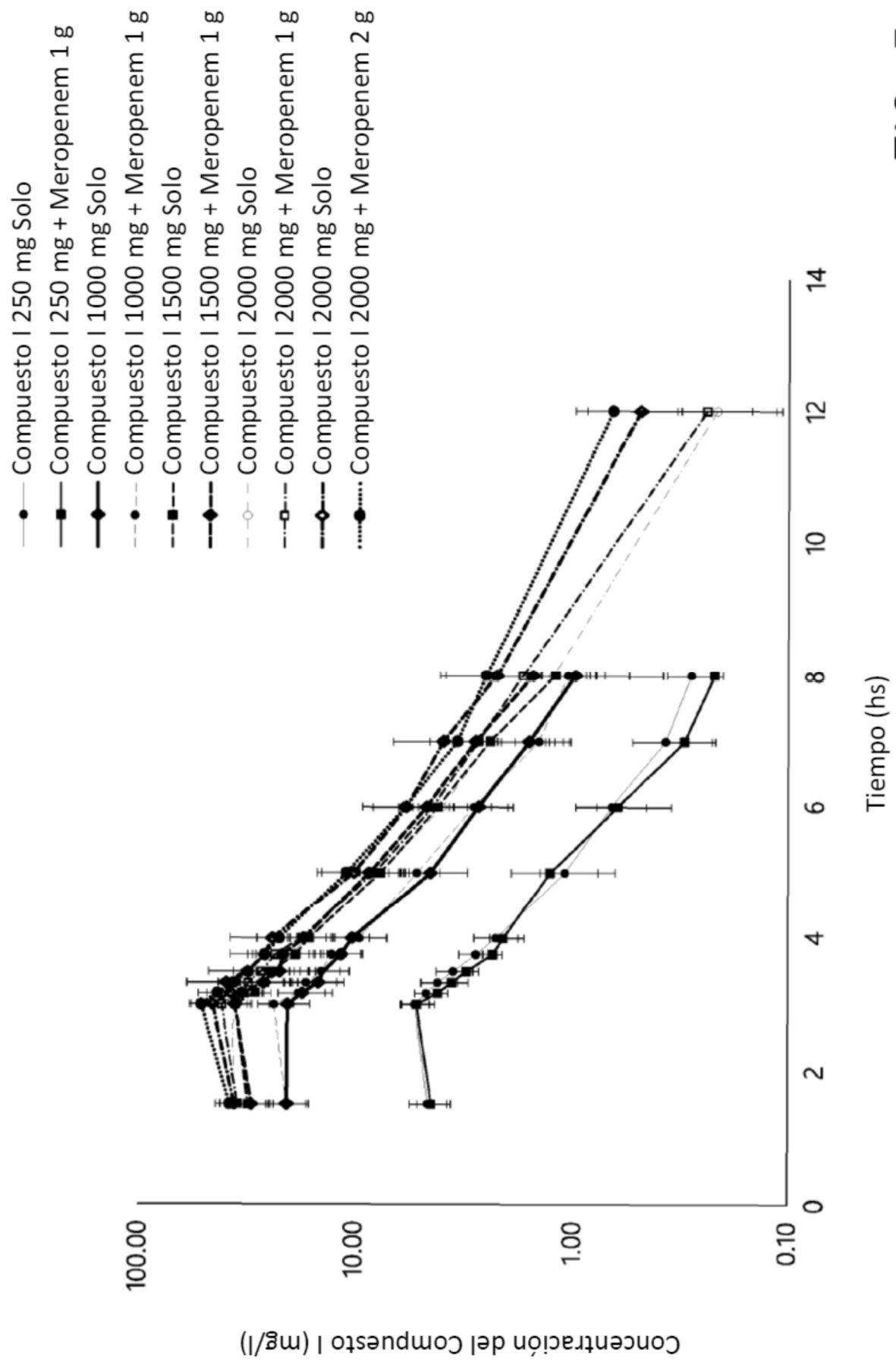


FIG. 3

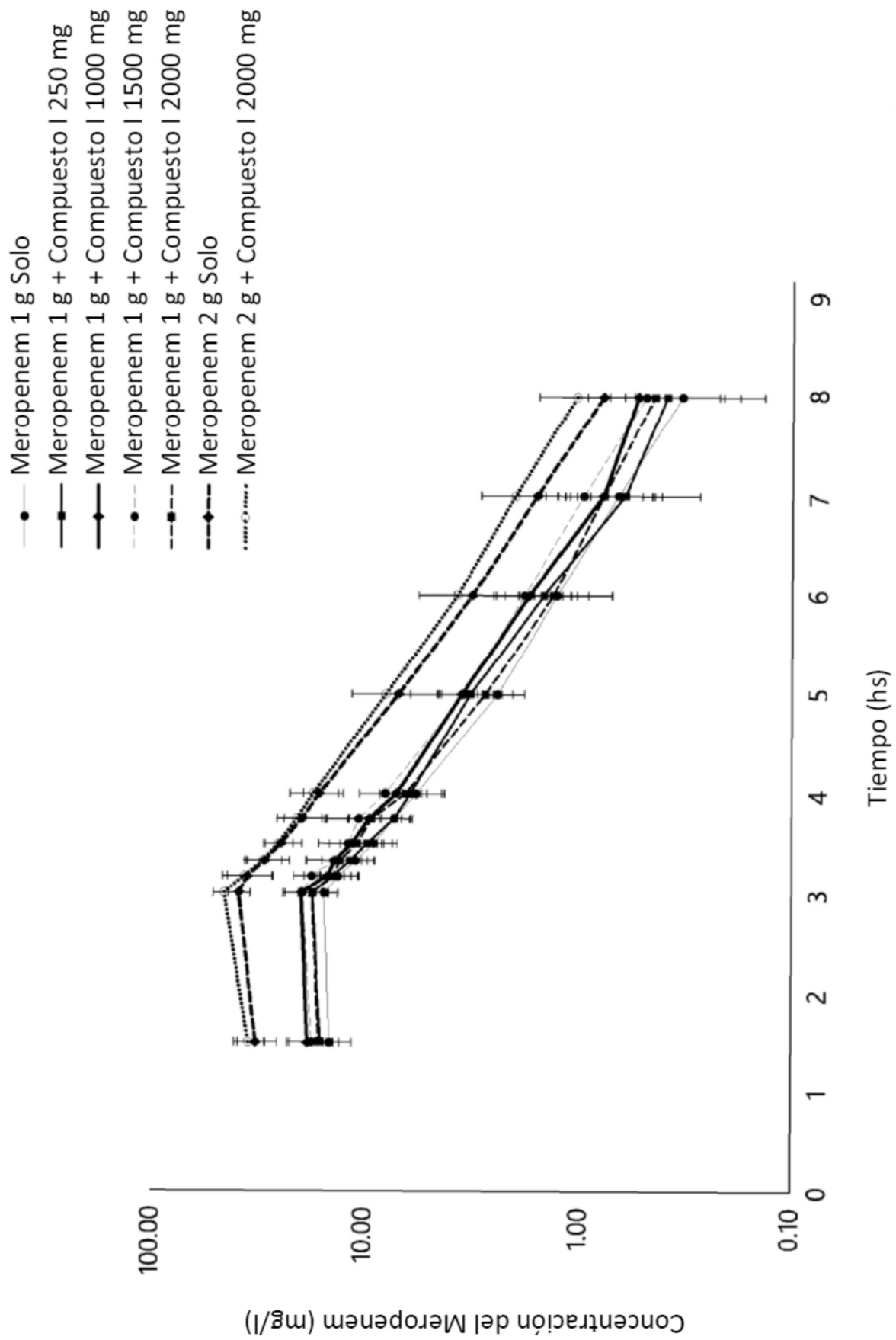


FIG. 4

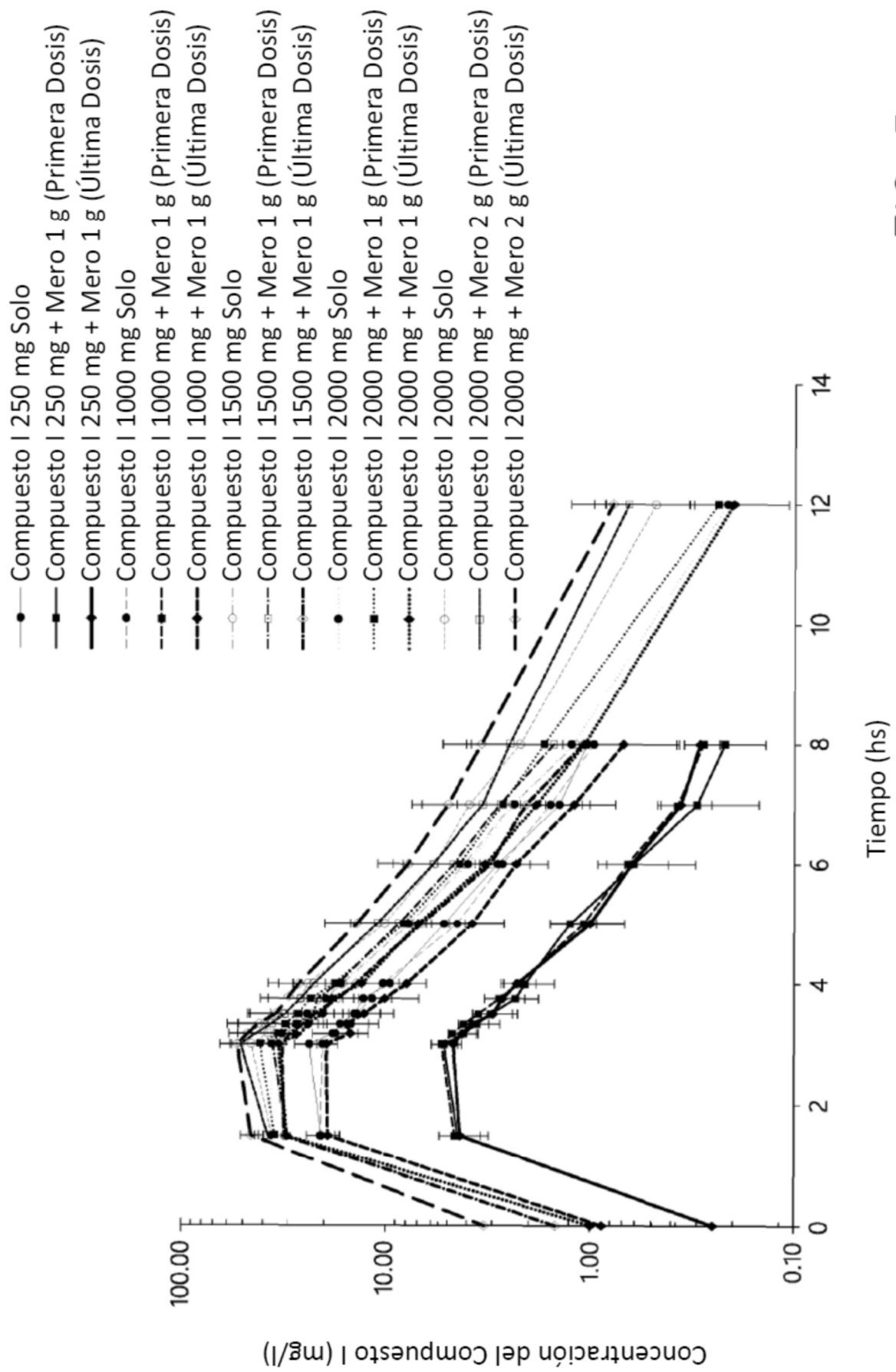


FIG. 5

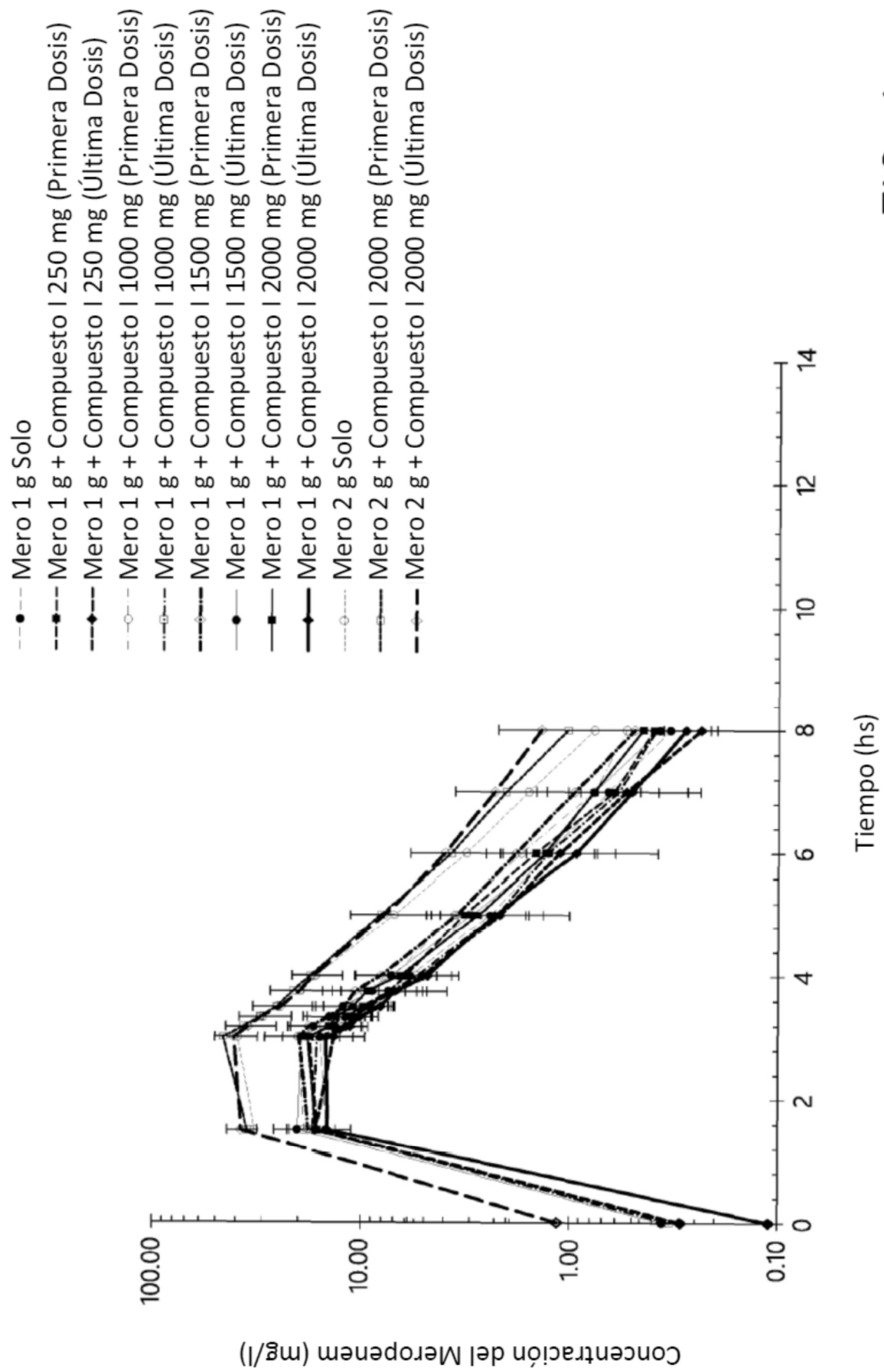


FIG. 6

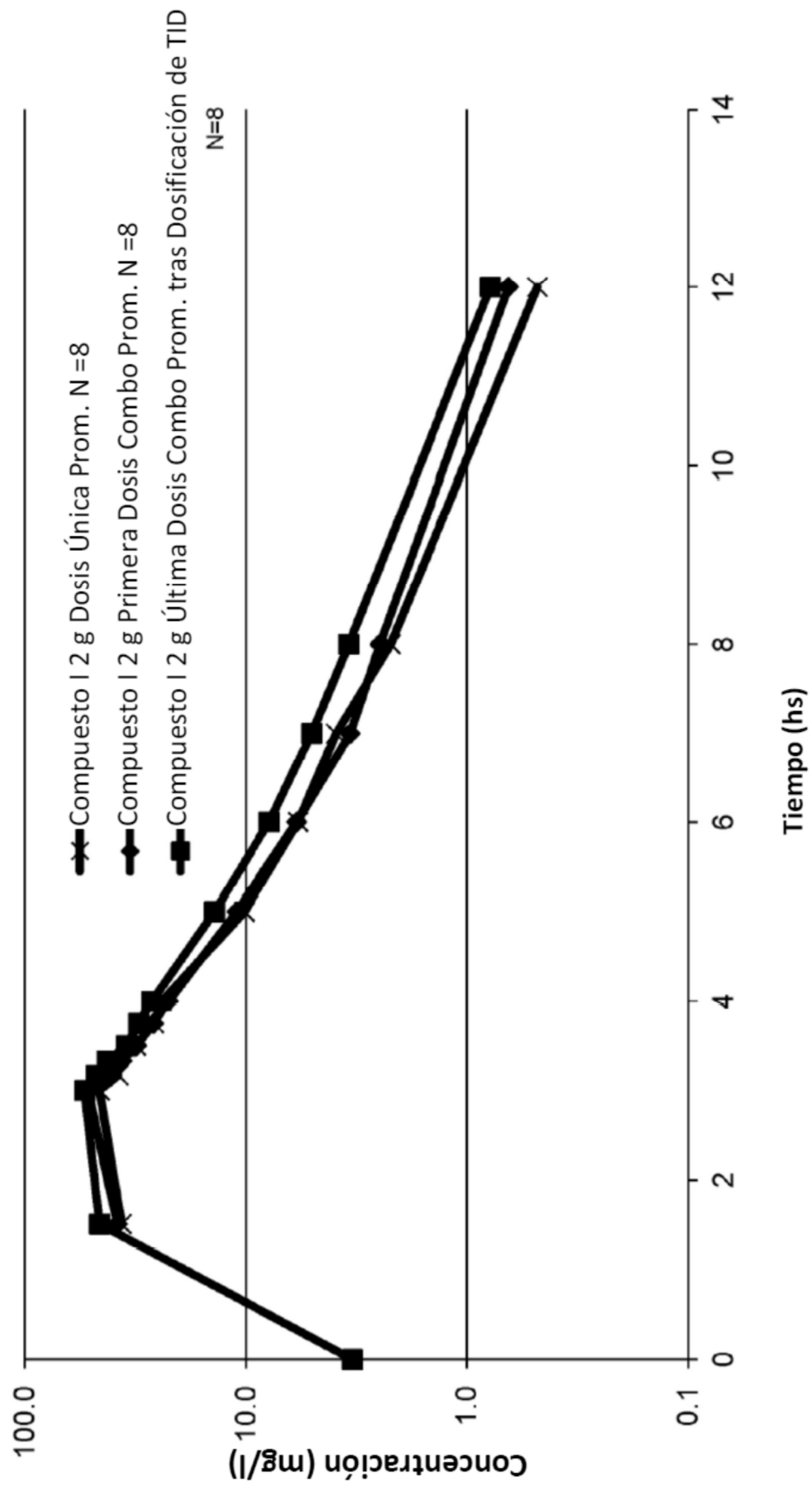


FIG. 7

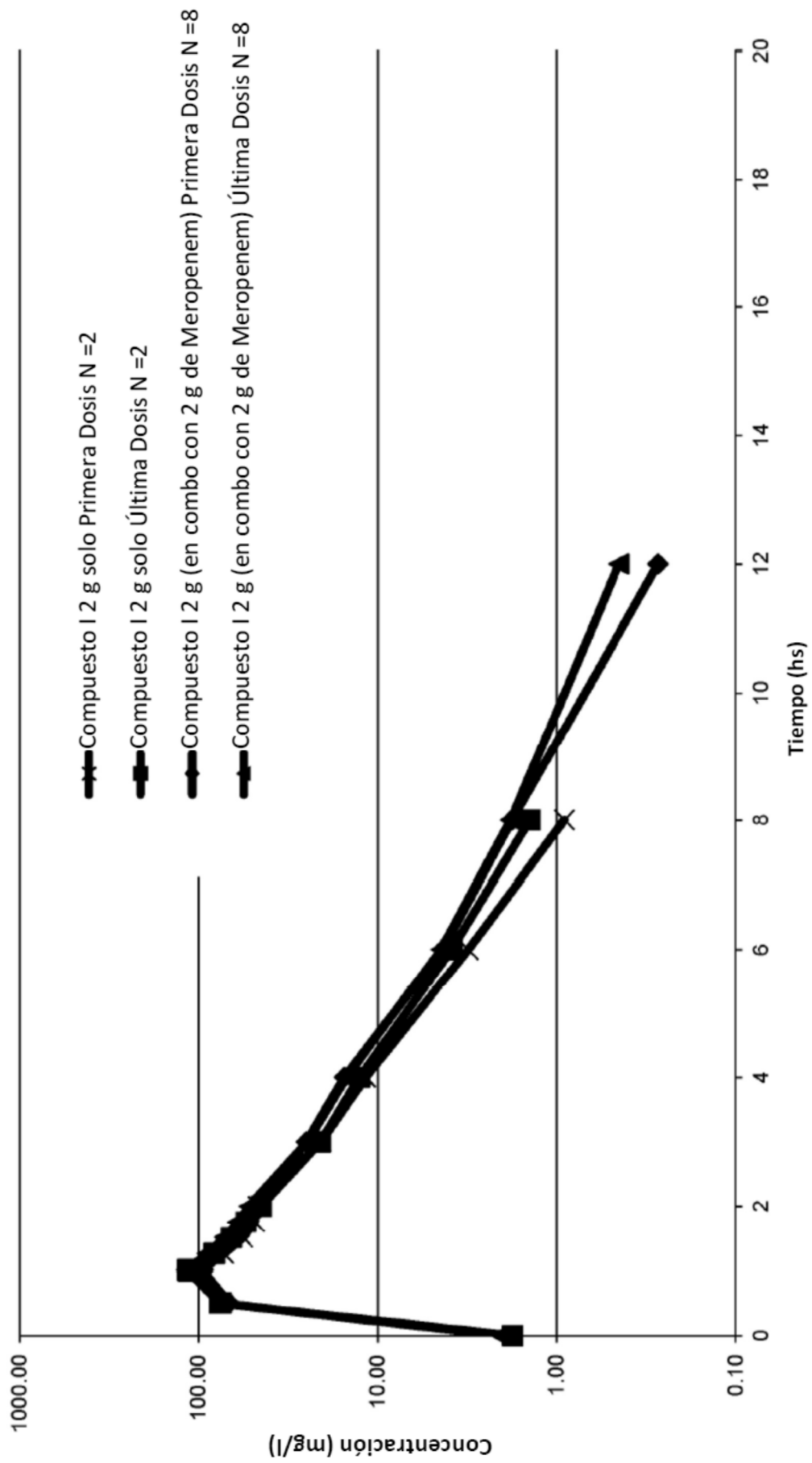


FIG. 8

Media (± SD) de la Farmacocinética del Compuesto I			
Parámetro	Unidades	Infusión de 3 horas	Infusión de 1 hora
N		8	8
Sexo	M/F	6M/2F	6M/2F
Edad	años	27.9	23.5
Peso	kg	68.7	76.0
Vida Media	hs	1.98±0.81	1.37±0.19
Cmáx.	mg/l	51.66±7.26	95.25±17.08
AUC (0-inf)	hs*mg/l	170.44±31.99	213.80±38.61
AUC (0-Túlt.)	hs*mg/l	167.99±30.02	213.13±38.60
Aclaramiento	l/hs	12.08±2.09	9.60±1.55
Aclaram. (adj. P.)	l/hs/kg	0.16±0.03	0.14±0.03
Vss	l	21.84±3.50	15.91±2.73
Vss (adj. P.)	l/kg	0.29±0.04	0.23±0.04

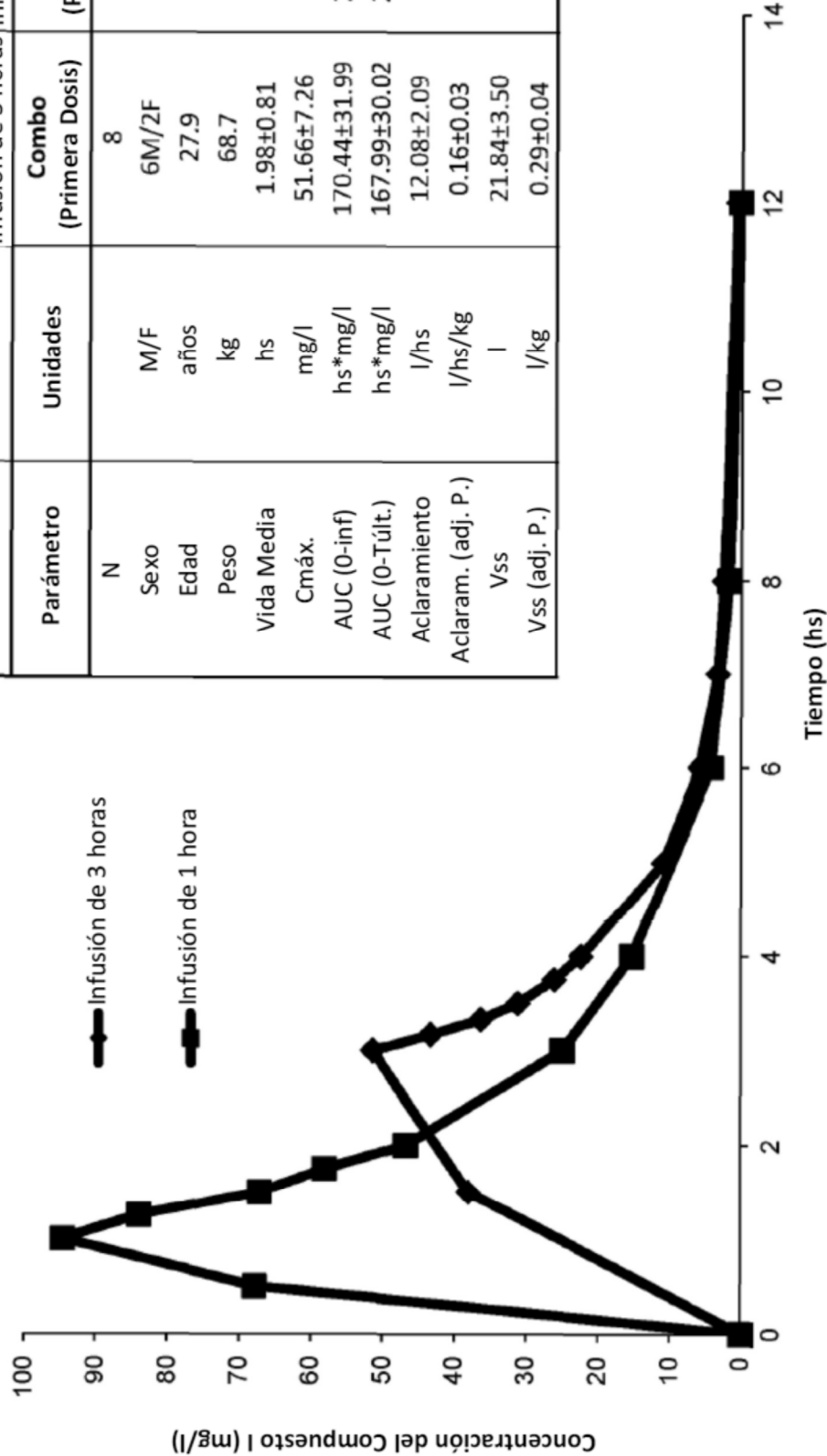


FIG. 9

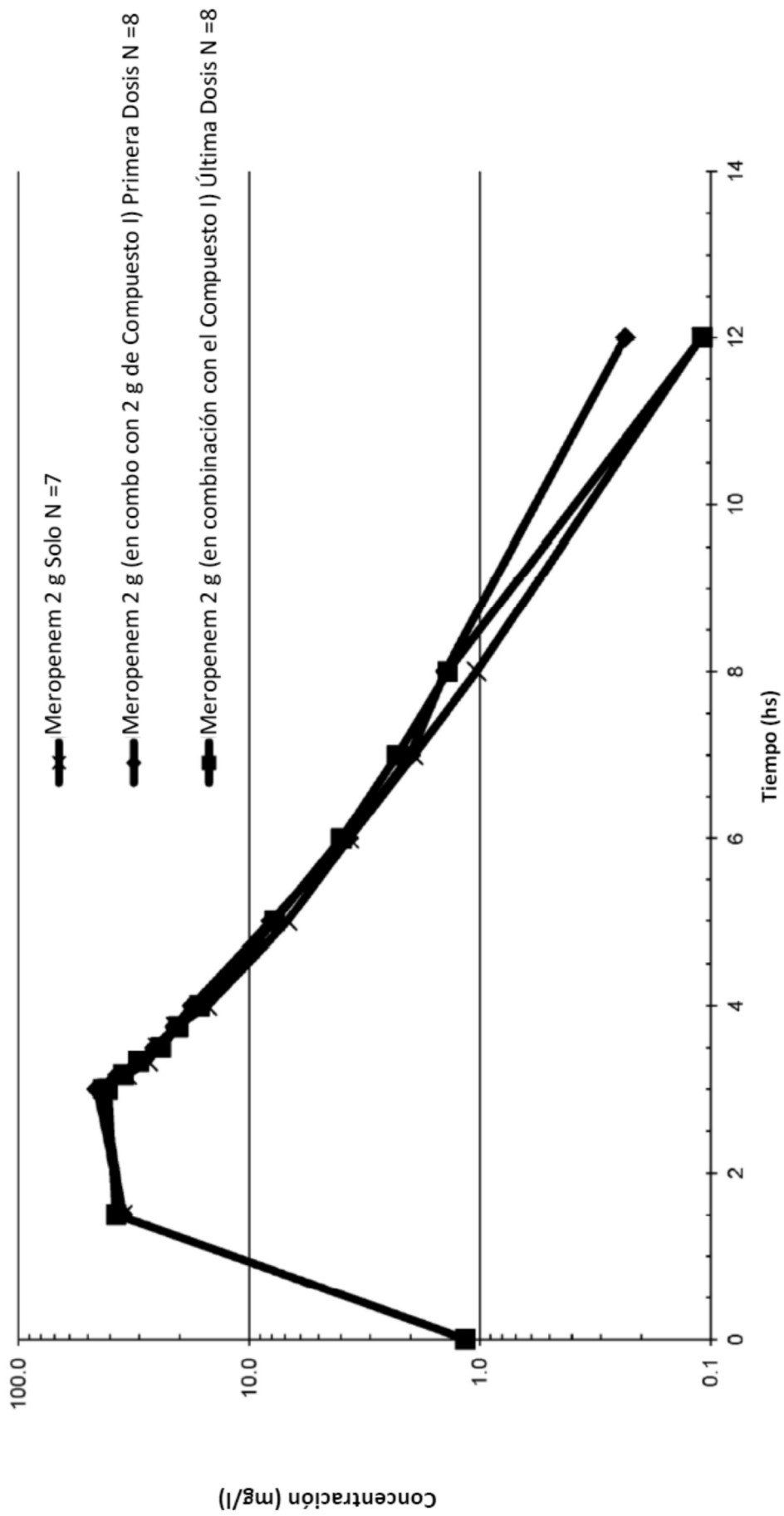


FIG. 10

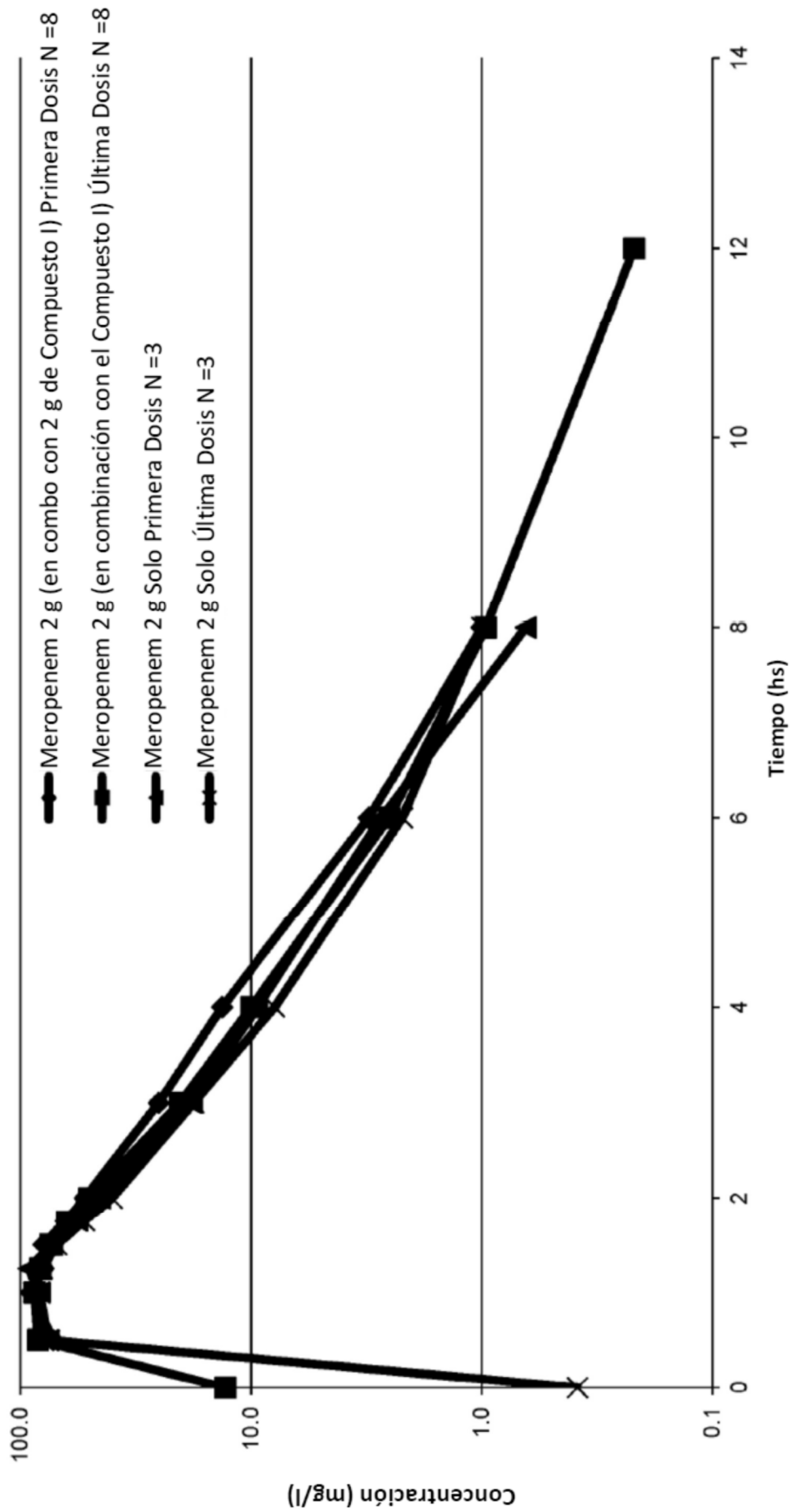


FIG. II

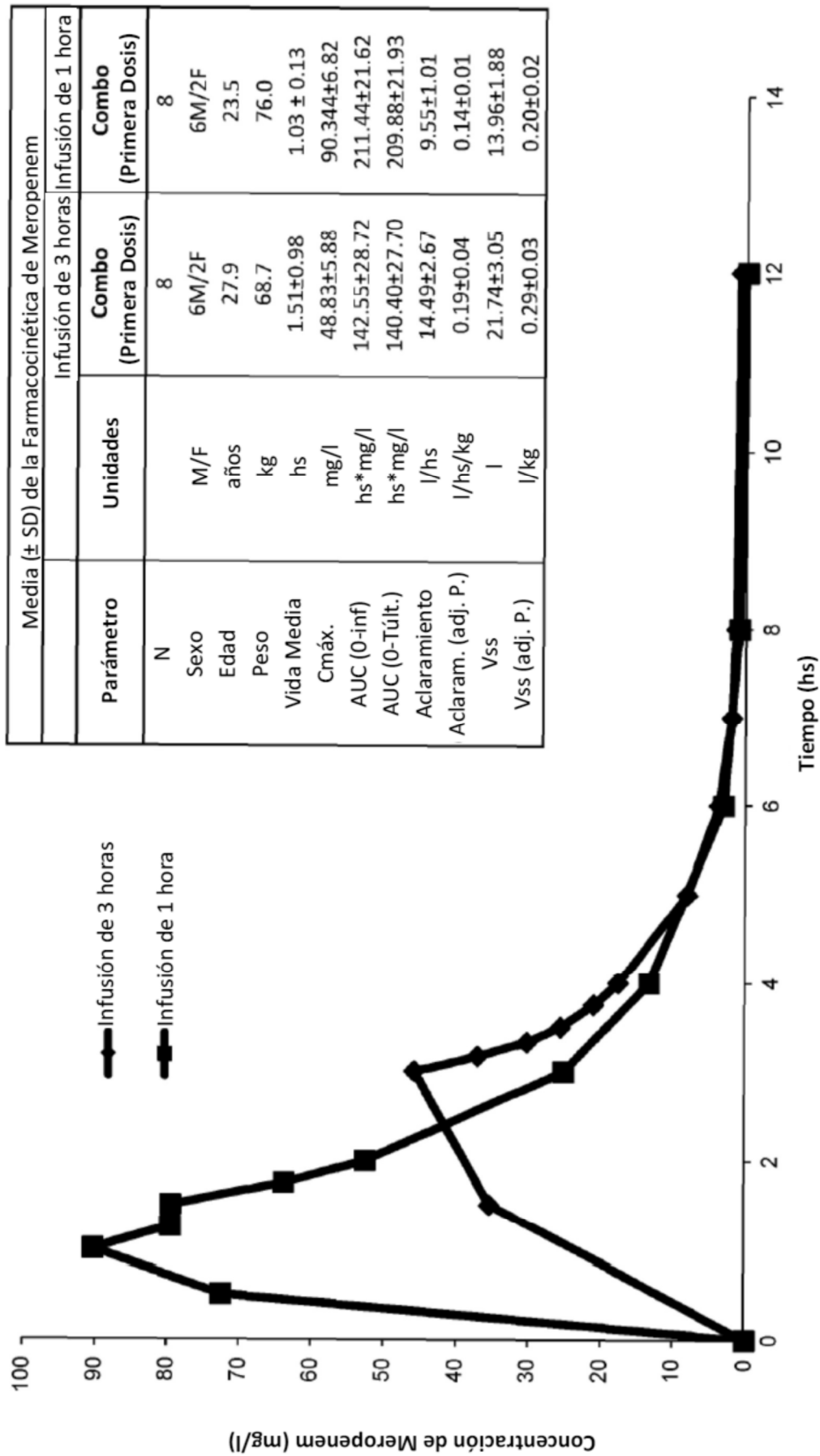


FIG. 12

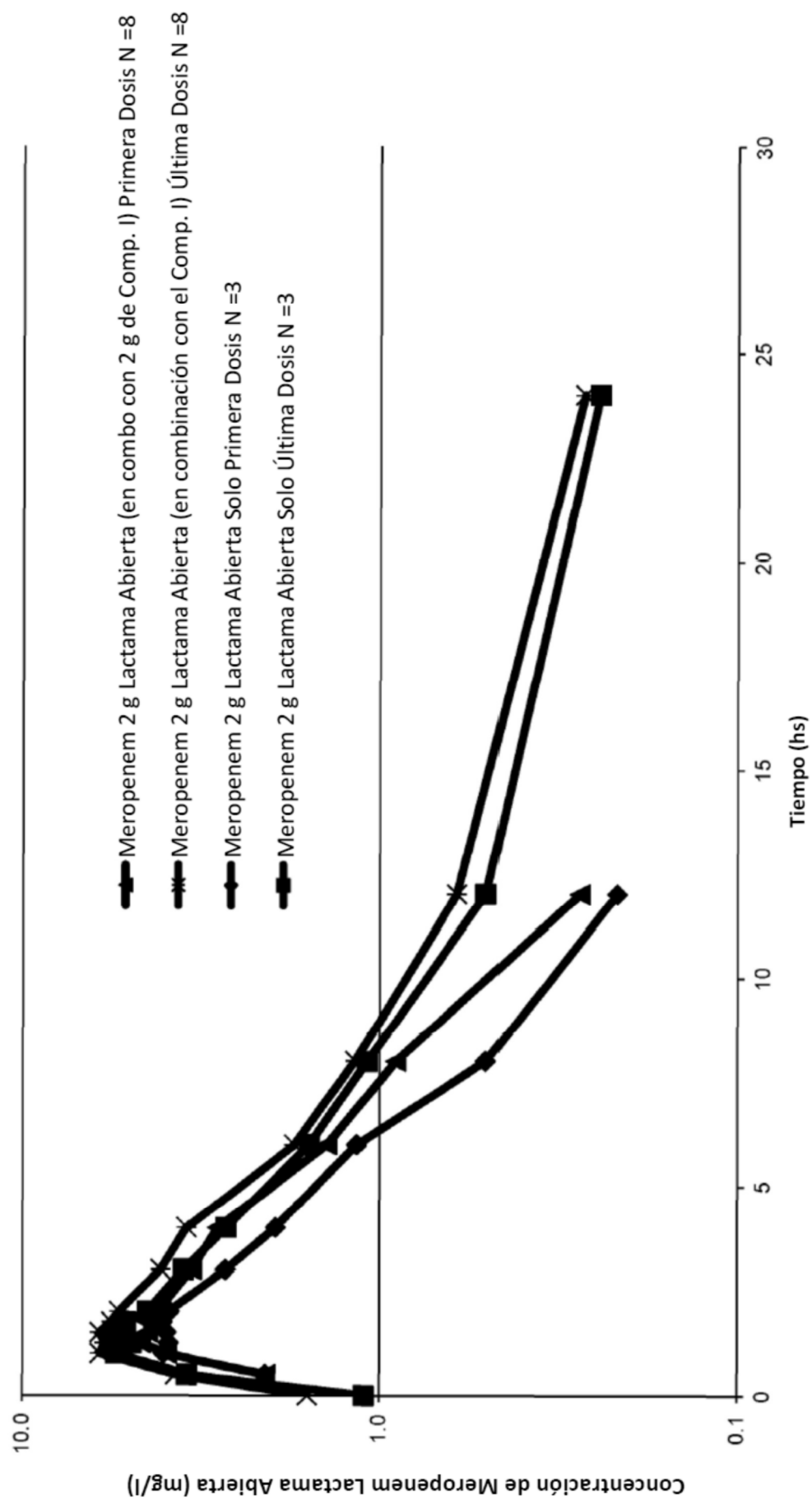


FIG. 13

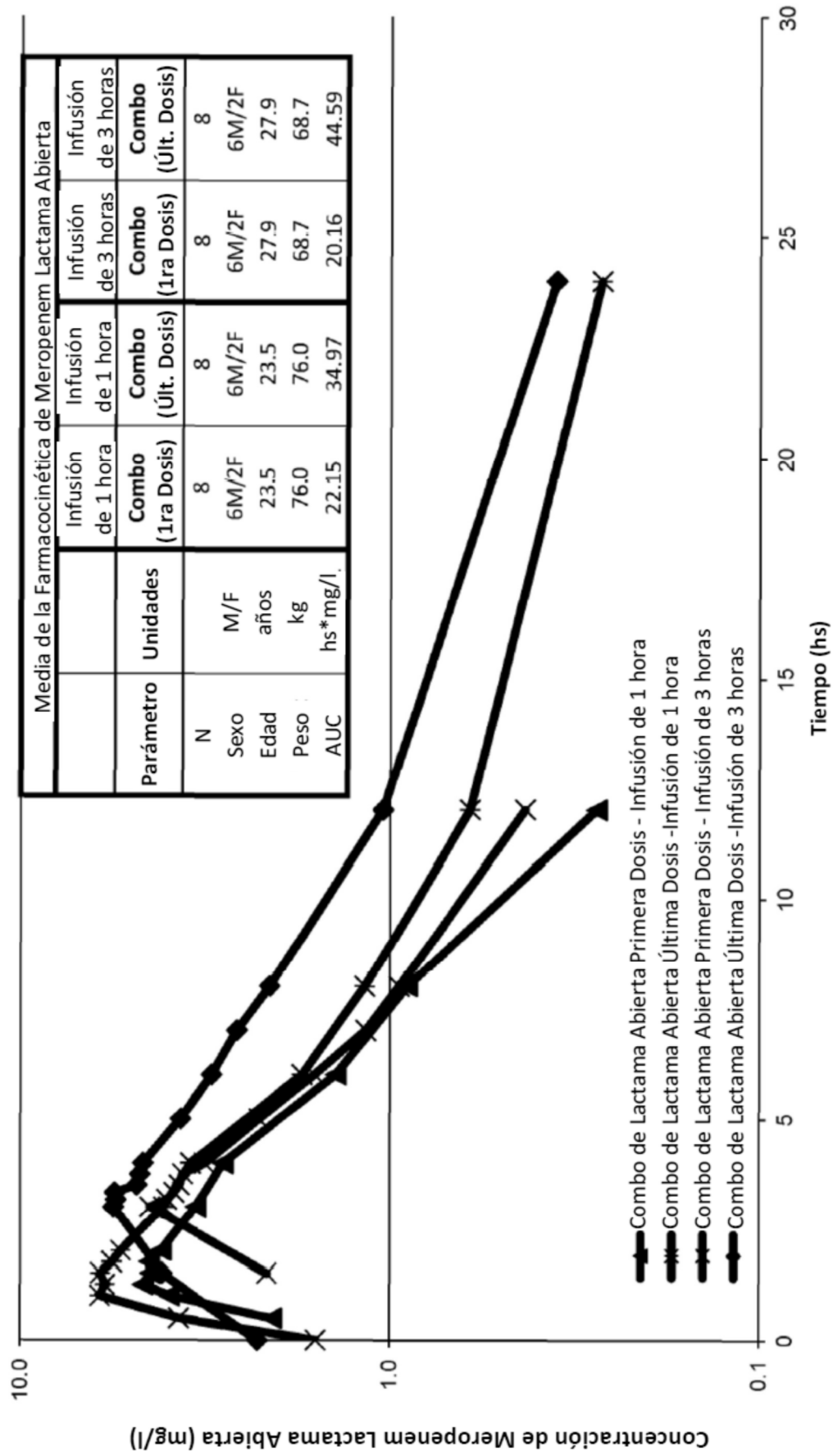


FIG. 14

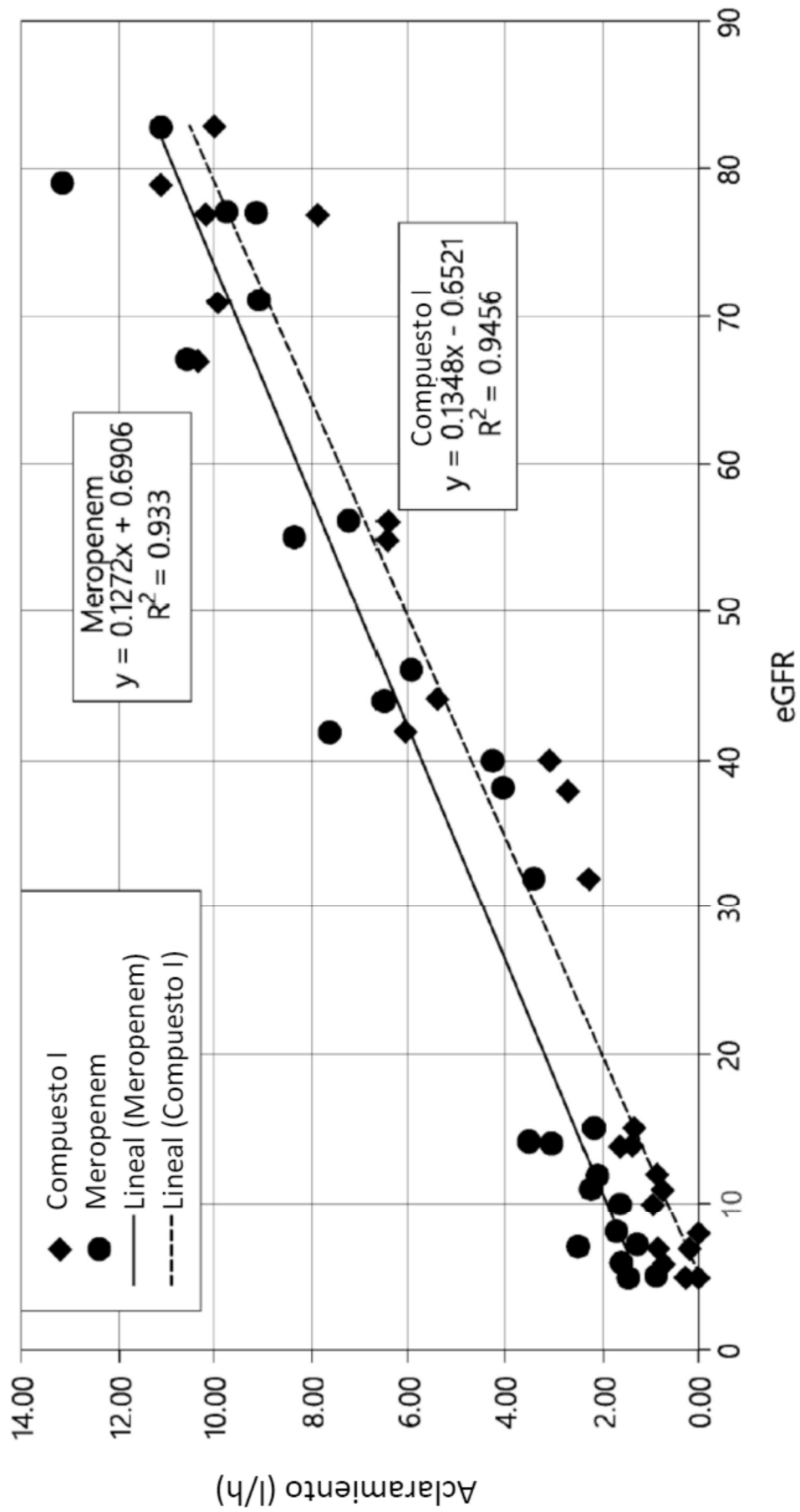


FIG. 15

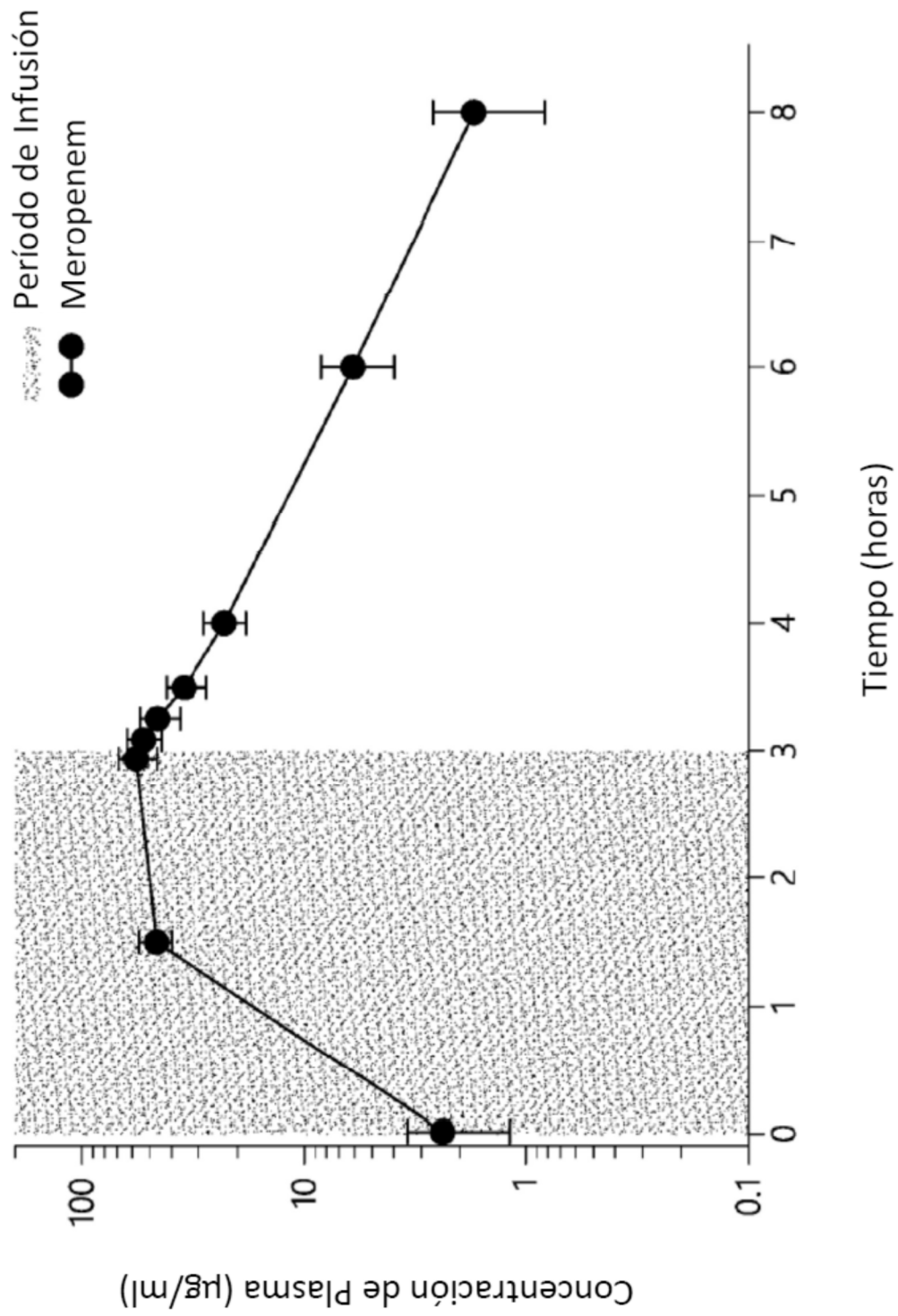


FIG. 16

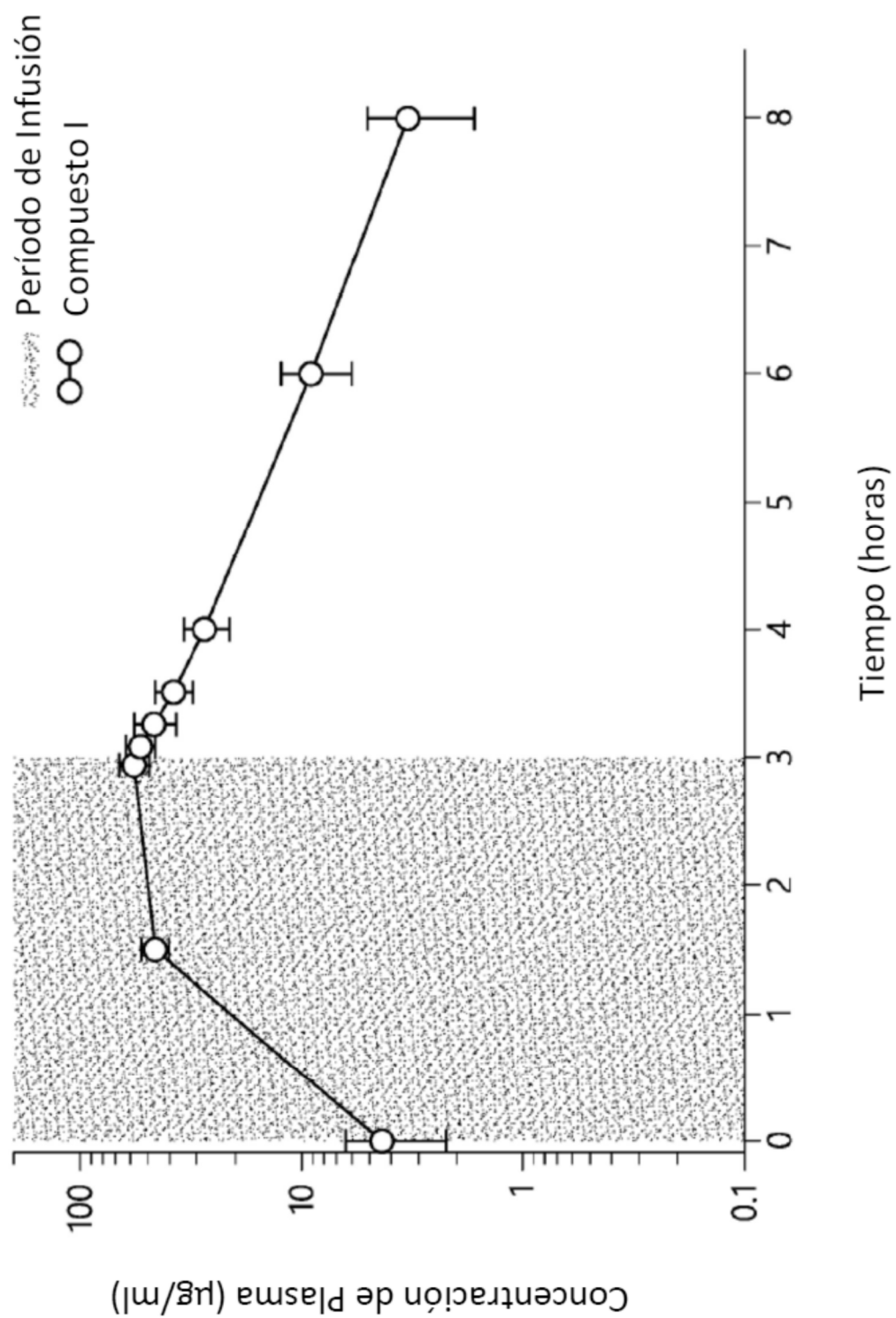


FIG. 17

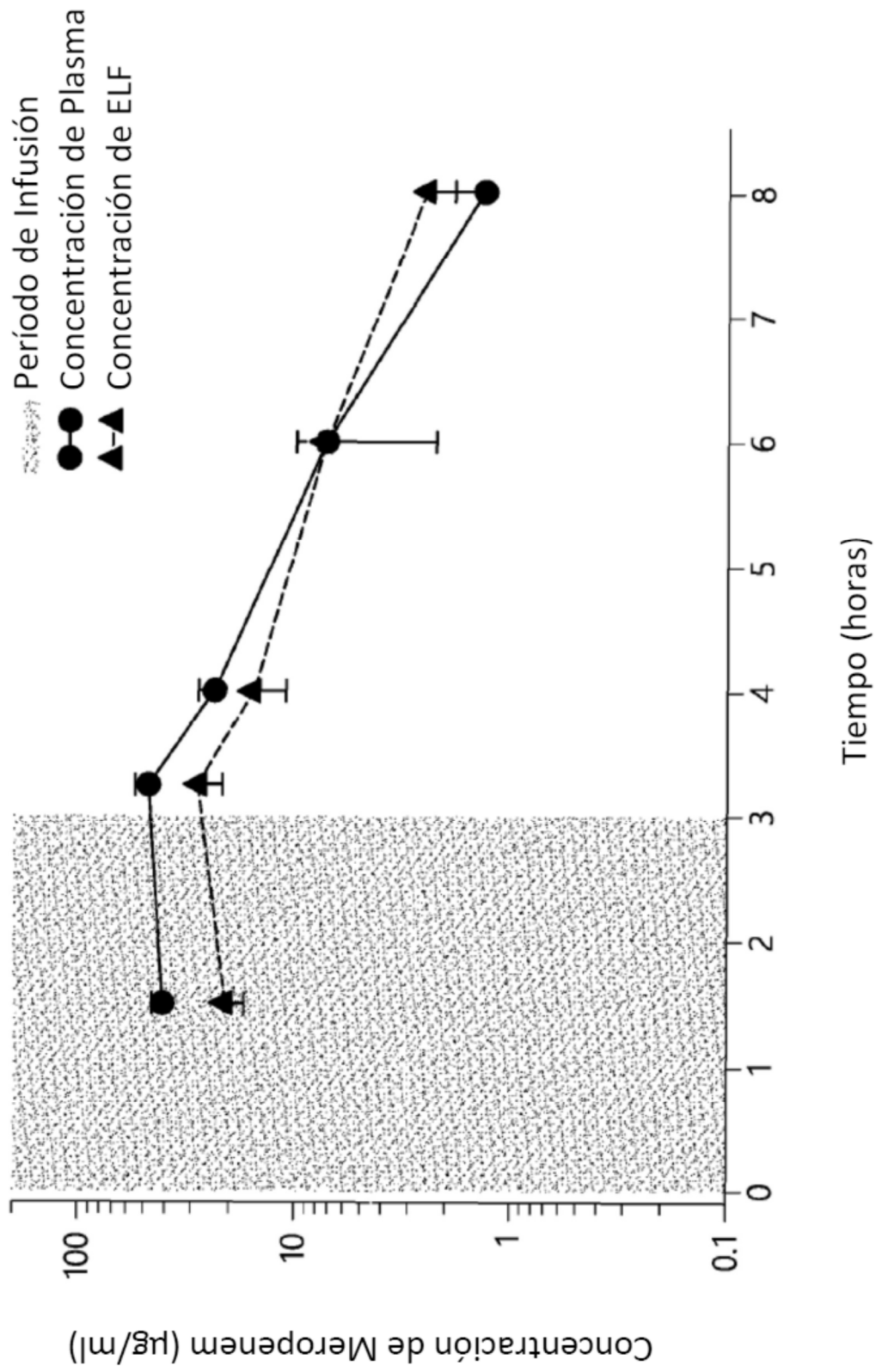


FIG. 18

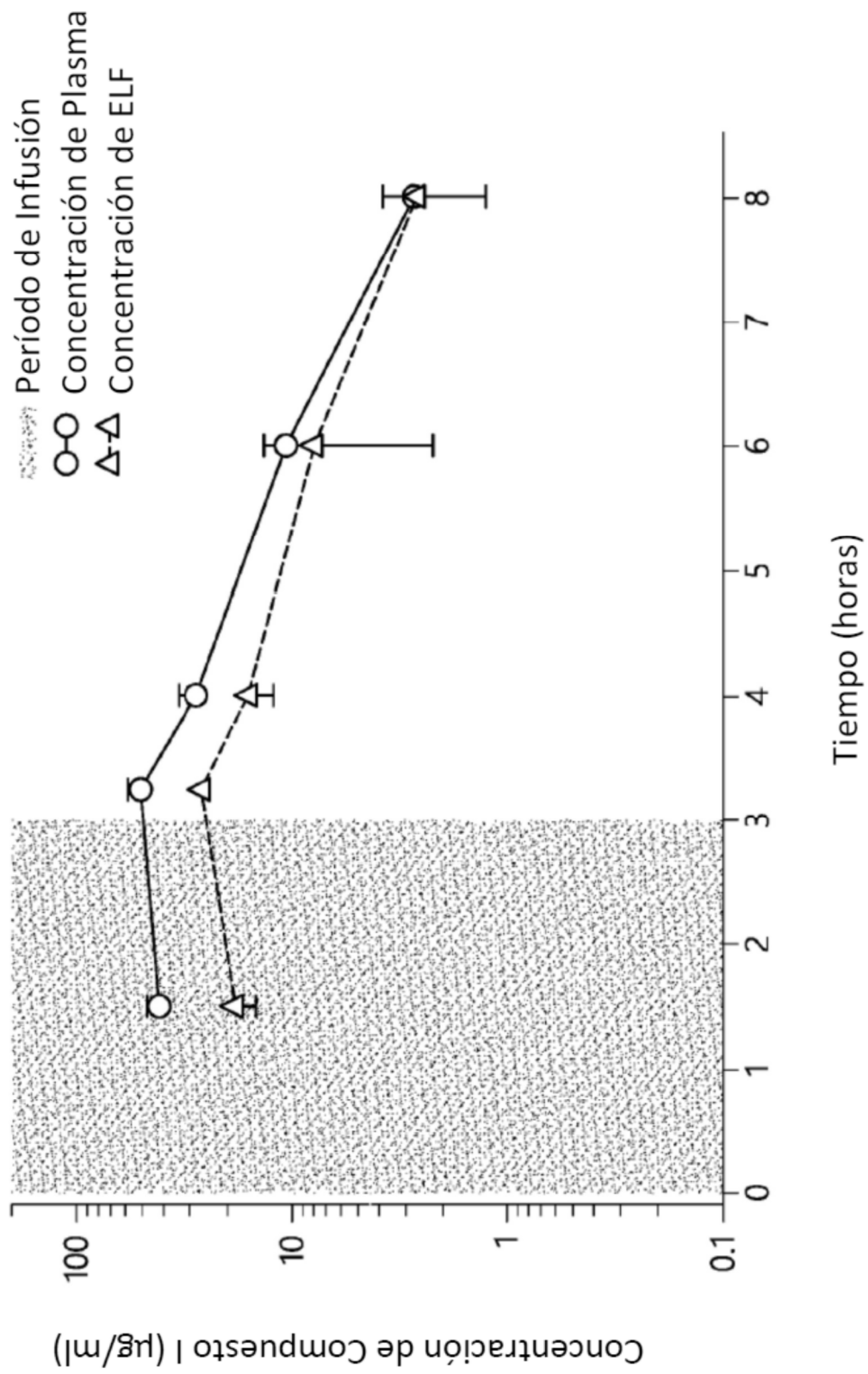


FIG. 19

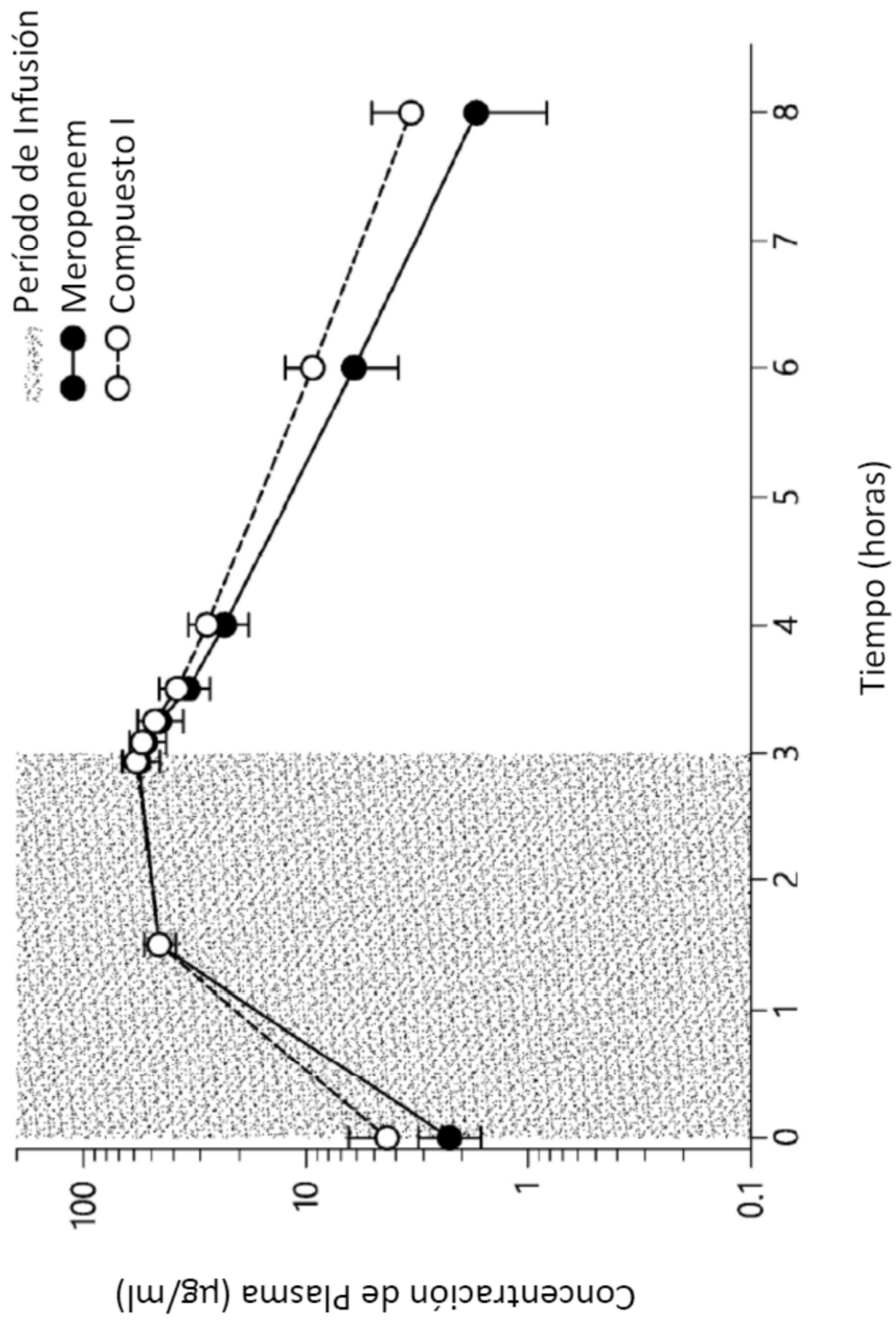


FIG. 20

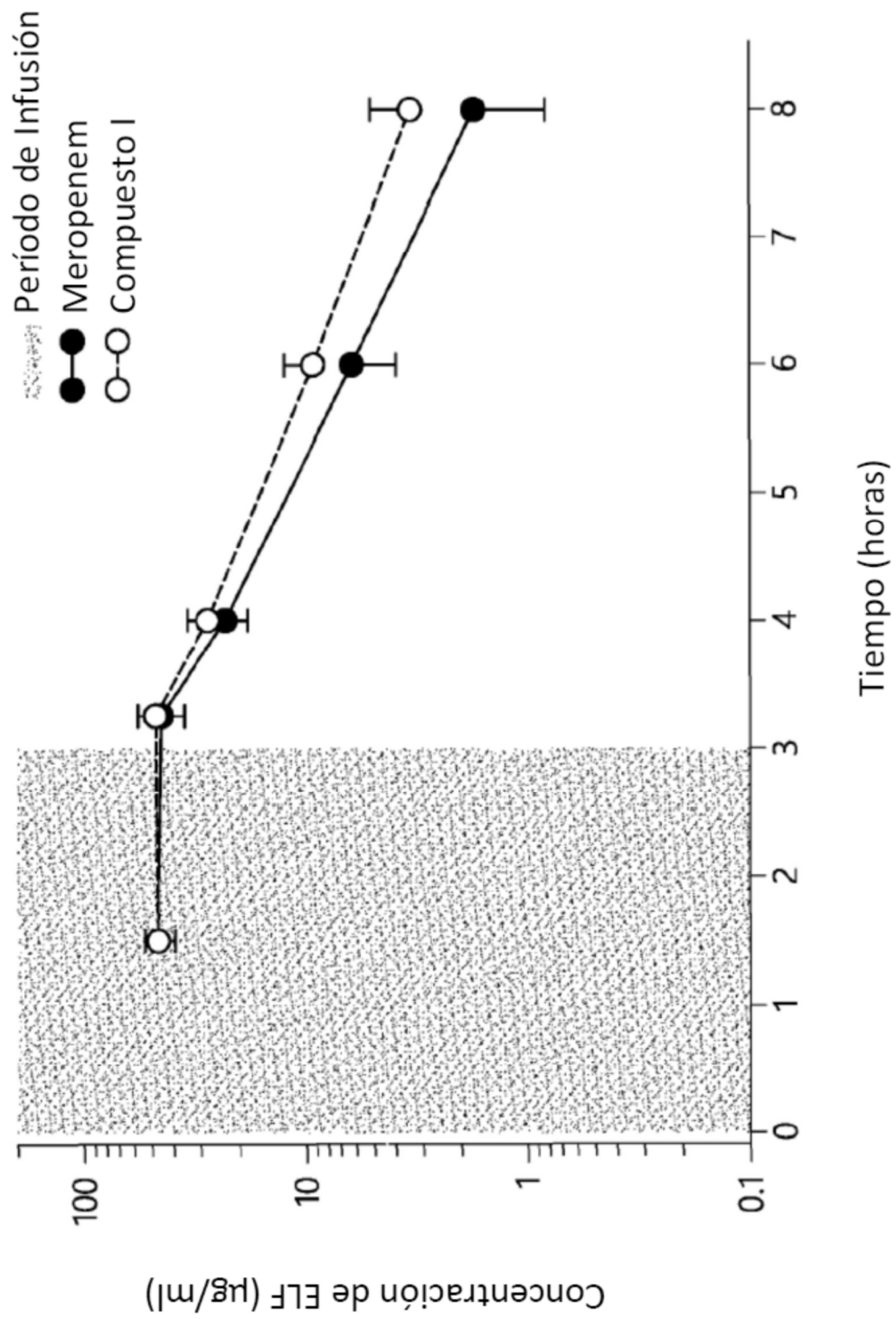


FIG. 2I

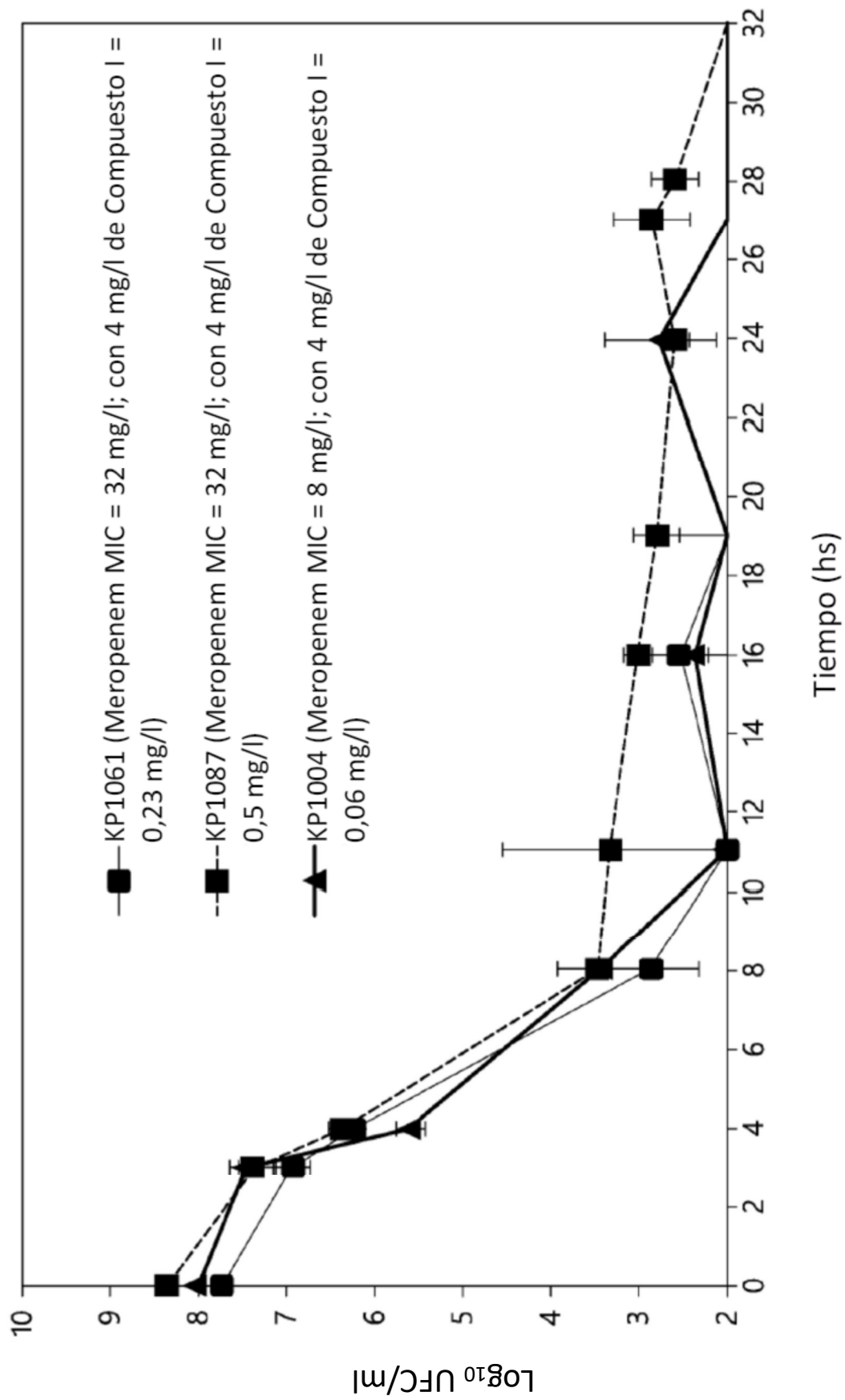


FIG. 22

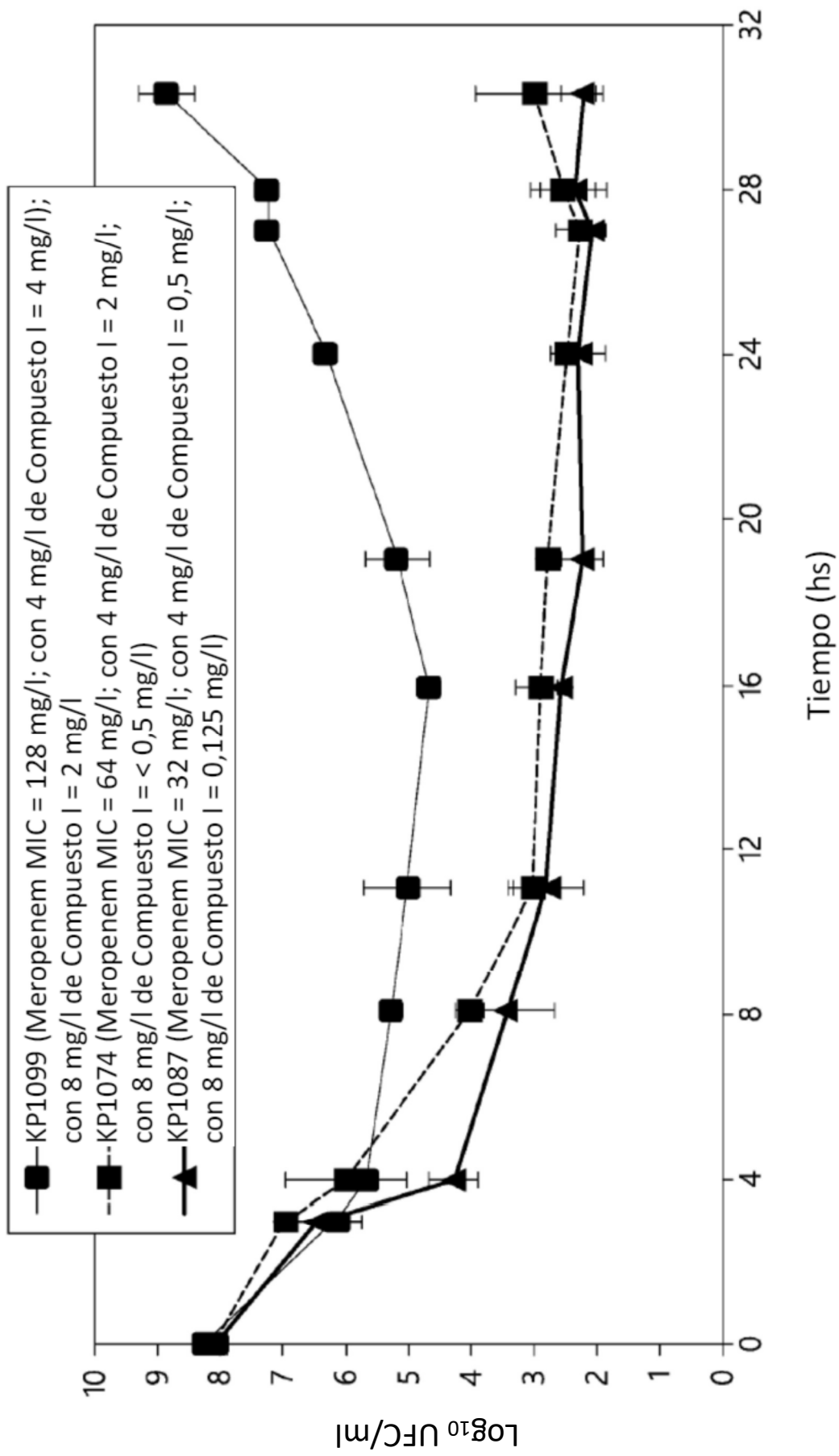


FIG. 23

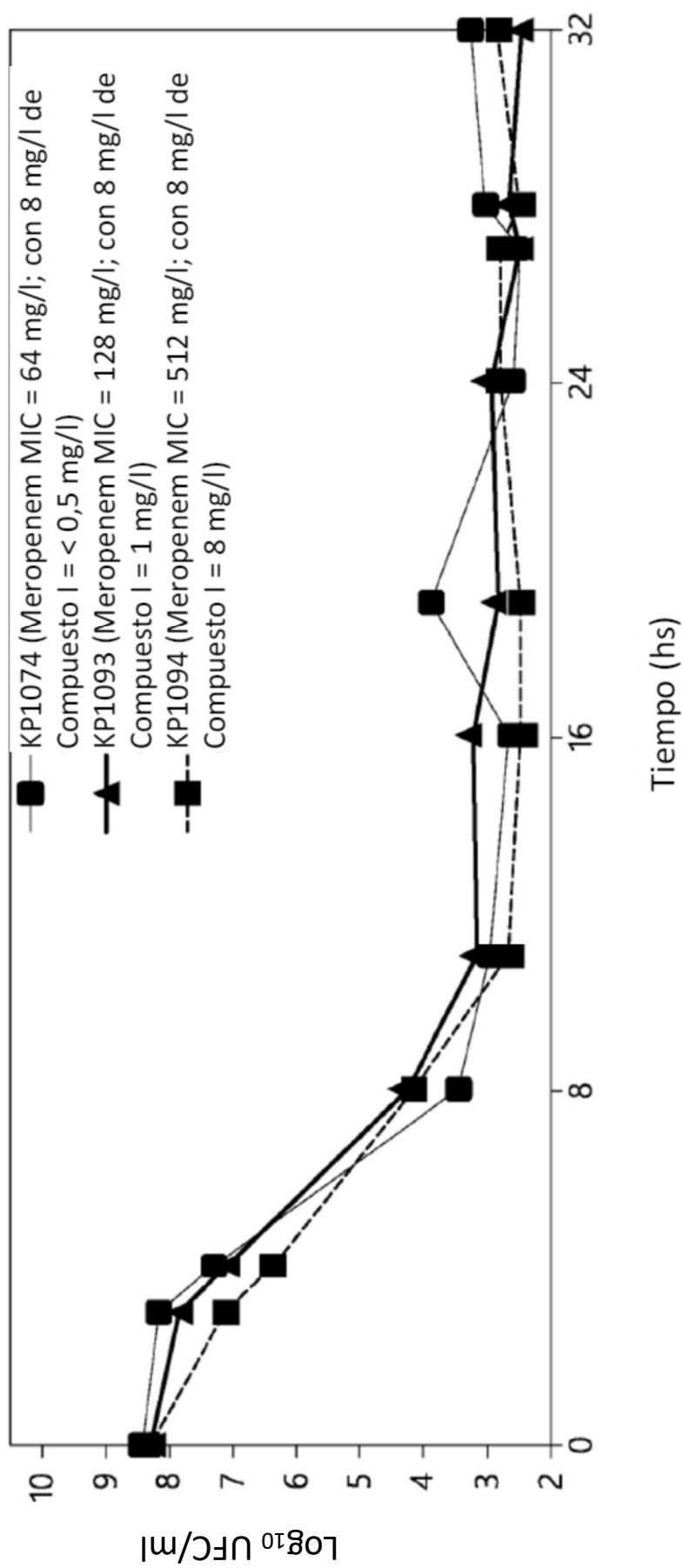


FIG. 24

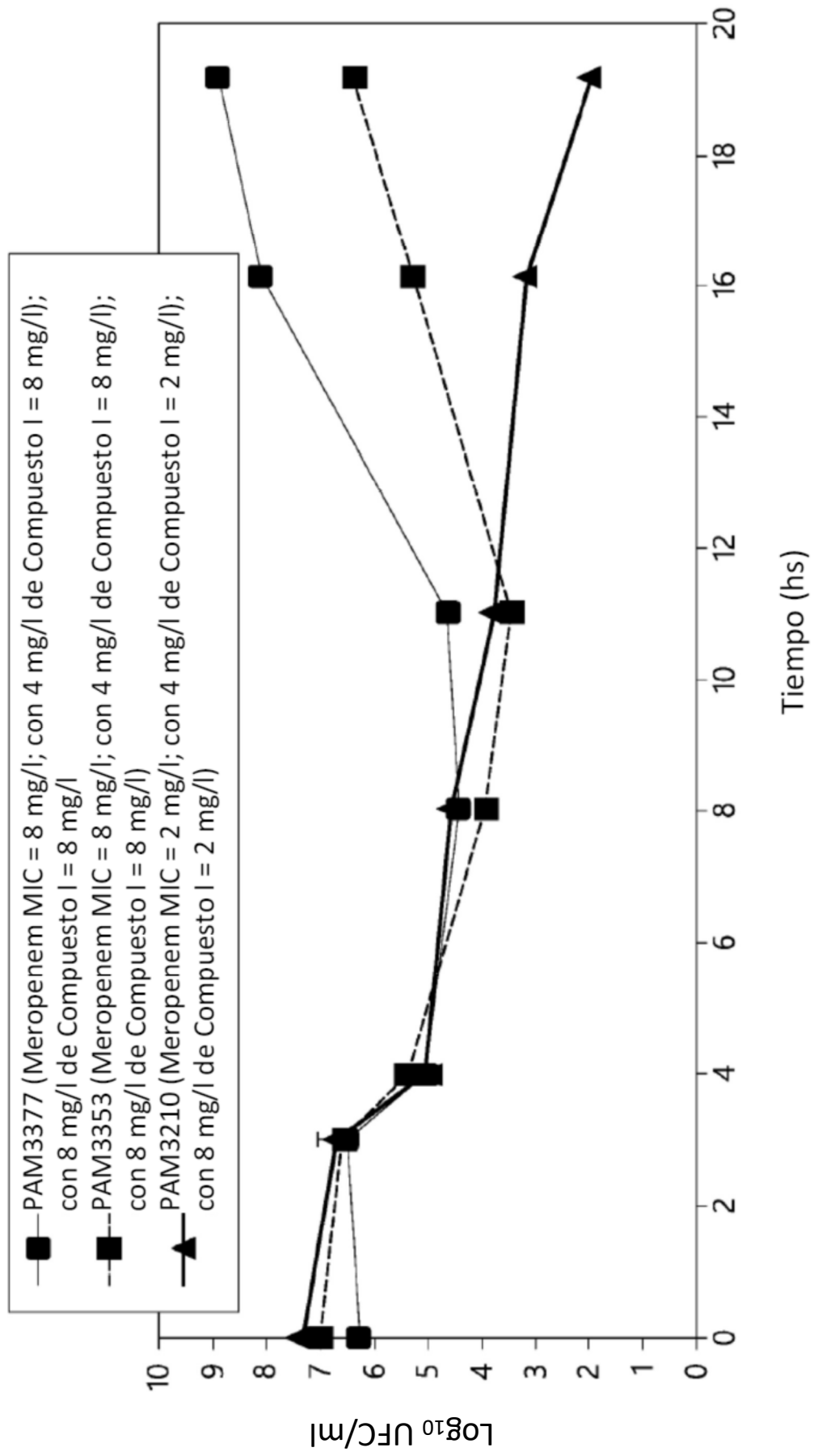


FIG. 25

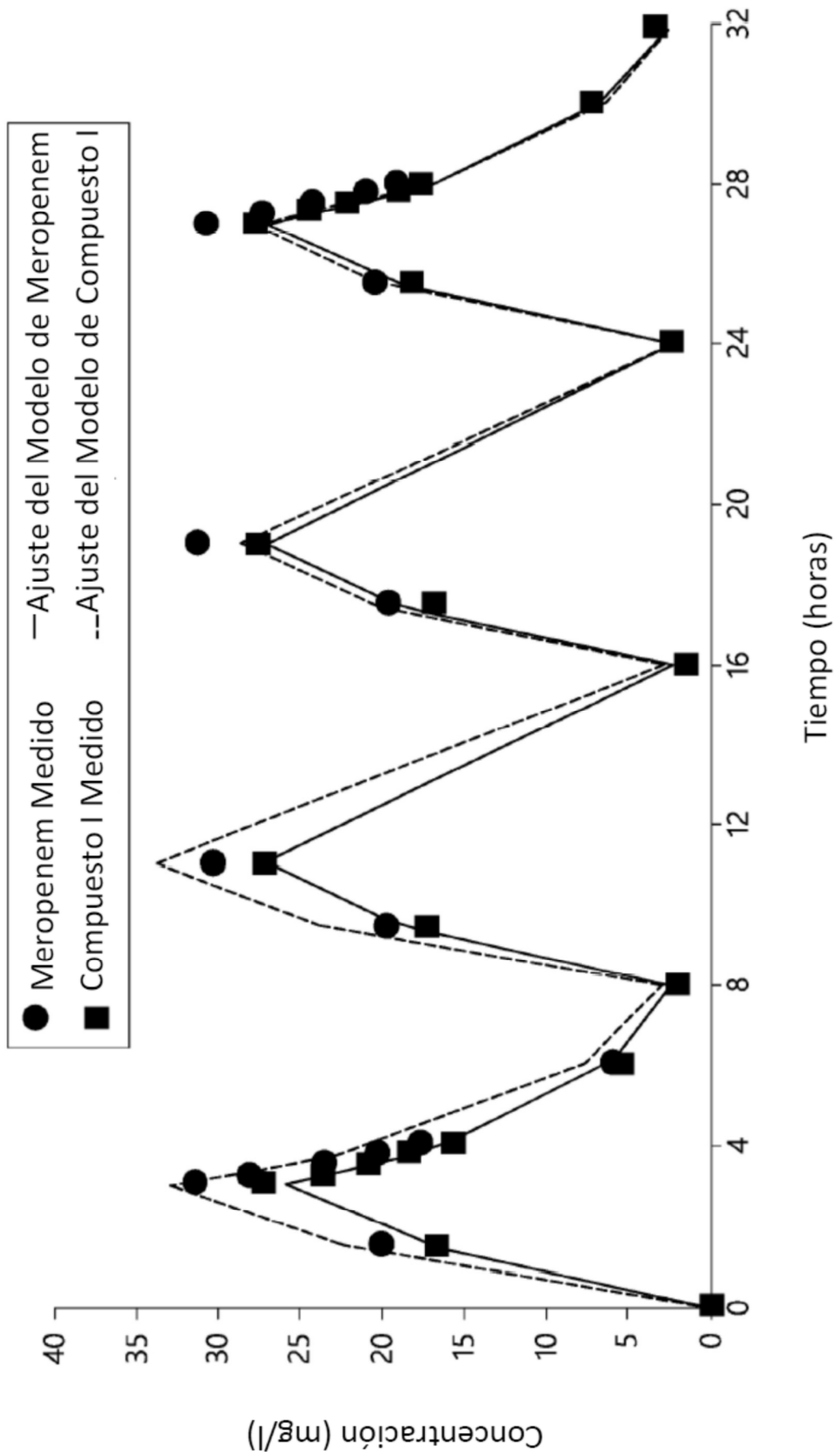


FIG. 26

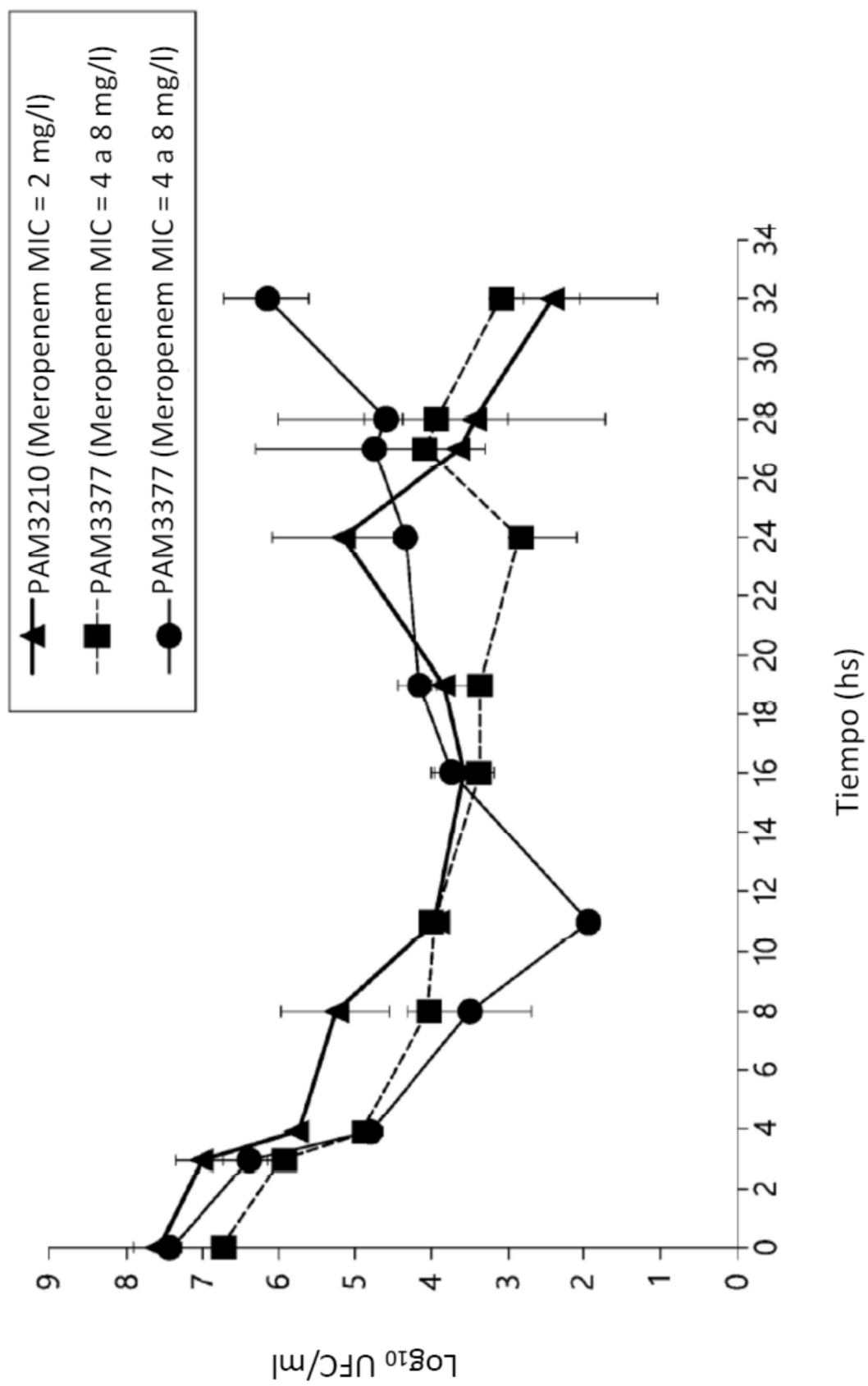


FIG. 27

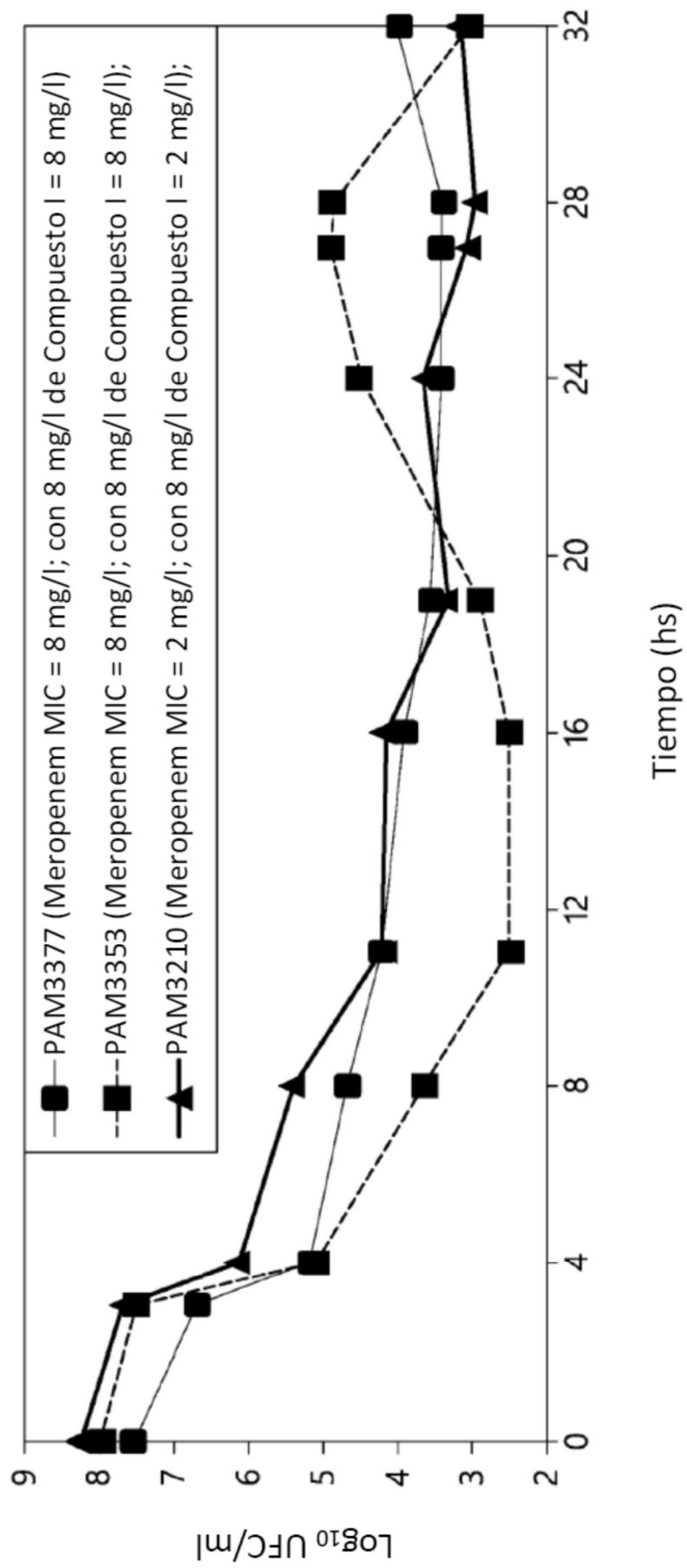


FIG. 28