



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 992 403**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/397 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/431 (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2012 E 19203616 (8)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2024 EP 3616695**

⑭ Título: **Ceftolozano/tazobactam para el tratamiento de infecciones intrapulmonares**

⑯ Prioridad:

09.09.2011 US 201161532914 P
08.06.2012 US 201261657386 P

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.12.2024

⑯ Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME LLC (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065, US

⑯ Inventor/es:

CHANDORKAR, GURUDATT, A.;
HUNTINGTON, JENNIFER, A.;
PARSONS, TARA y
UMEH, OBIAMIWE, C.

⑯ Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 992 403 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

Ceftolozano/tazobactam para el tratamiento de infecciones intrapulmonares

5 **Campo técnico**

Esta divulgación se refiere al tratamiento de infecciones bacterianas intrapulmonares, incluido el tratamiento de infecciones de neumonía hospitalaria, con una cefalosporina.

10 **Antecedentes**

H. S. Sader *et al.*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, (2011), vol. 55, n.º 5, páginas 2390-2394, "Antimicrobial Activity of CXA-101, a Novel Cephalosporin Tested in Combination with Tazobactam against Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacteroides fragilis* Strains Having Various Resistance Phenotypes".

15 Presentación corporativa de Cubist Pharmaceuticals, septiembre de 2011 se refiere a posibles planes para el desarrollo de la cubicina.

20 L. Zamorano *et al.*, Clinical Microbiology and Infection, (2009), vol. 16, n.º 9, "Activity of the new cephalosporin CXA-101 (FR264205) against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from chronically-infected cystic fibrosis patients".

25 C. Jacqueline *et al.*, Abstracts Book, Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy, EE. UU., (2010), vol. 50, páginas B 1401, "Assessment of the *In Vivo* Activity of CXA-101 in a Murine Model of *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia: Comparison with Ceftazidime and Piperacillin-Tazobactam".

30 Y. Ge *et al.*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, (2010), vol. 54, n.º 8, páginas 3427-3431, "Pharmacokinetics and Safety of CXA-101, a New Antipseudomonal Cephalosporin, in Healthy Adult Male and Female Subjects Receiving Single- and Multiple-Dose Intravenous Infusions".

35 J. F. Marier *et al.*, Abstracts Book, Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy, EE. UU., (2010), vol. 50, páginas A 1391, "Pharmacokinetics of a Novel Anti-Pseudomonal Cephalosporin, CXA-101, and Tazobactam (CXA/TAZ) in Healthy Adult Subjects".

40 B. Miller *et al.*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, (2012) vol. 56, n.º 6, páginas 3086-3091, "Pharmacokinetics and Safety of Intravenous ceftolozane-Tazobactam in Healthy Adult Subjects following Single and Multiple Ascending Doses".

45 La cefalosporina, el ácido (6R,7R)-3-[5-amino-4-[3-(2-aminoetil)ureido]-1-metil-1H-pirazol-2-ilo-2-ilmetil]-7-[2-(5-amino-1,2,4-triazol-3-il)-2-[(Z)-1-carboxi-1-metiletoxiimino]acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (también denominado "CXA-101" y anteriormente designado FR264205) es un agente antibacteriano. El CXA-101 se puede proporcionar como el compuesto que se muestra en la figura 1. Se cree que la actividad antibacteriana de CXA-101 es el resultado de su interacción con las proteínas de unión a la penicilina (PUP) para inhibir la biosíntesis de la pared celular bacteriana que actúa para detener la replicación bacteriana. CXA-101 se puede combinar (por ejemplo, mezclar) con un inhibidor de la β -lactamasa ("IBL"), tal como el tazobactam. El tazobactam es un IBL contra las β -lactamasas de la clase A y algunas de la clase C, con una eficacia *in vitro* e *in vivo* bien establecida junto con antibióticos β -lactámicos activos. La combinación de CXA-101 y tazobactam en una proporción en peso de 2:1 es una composición farmacéutica antibiótica ("CXA-201") para administración parenteral. CXA-201 muestra una potente actividad antibacteriana *in vitro* contra organismos gramnegativos comunes y grampositivos seleccionados. CXA-201 es un antibacteriano de amplio espectro con actividad *in vitro* contra enterobacterias, incluidas cepas que expresan resistencia a β -lactamasas de espectro extendido ($CIM_{90} = 1 \mu\text{g/ml}$), así como *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), incluidas cepas resistentes a múltiples fármacos ($CIM_{90} = 2 \mu\text{g/ml}$). CXA-201 es un antibacteriano combinado con actividad contra muchos patógenos gramnegativos que se sabe que provocan infecciones intrapulmonares, incluida la neumonía hospitalaria provocada por *P. aeruginosa*.

55 Las infecciones intrapulmonares, tal como la neumonía hospitalaria, siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, en especial las infecciones provocadas por patógenos resistentes a medicamentos, tales como *P. aeruginosa*. Un problema en el tratamiento de infecciones intrapulmonares con la administración sistémica de un antibiótico es determinar la dosis de antibiótico que proporcionará una concentración terapéuticamente segura y eficaz del antibiótico en el sitio de una infección en el lado mucoso de los bronquios en el pulmón (es decir, en las secreciones bronquiales). Muchos antibióticos se difunden mal desde el torrente sanguíneo a través de los bronquios [por ejemplo, Pennington, J. E., "Penetration of antibiotics into respiratory secretions", Rev Infect Dis 3(1):67-73 (1981)], lo que puede dar lugar a la administración de dosis más elevadas de antibiótico que las que se prescribirían para una infección verdaderamente sistémica. Por otro lado, el espuma purulento que caracteriza a los pacientes infectados tiende a comprometer la potencia de muchos antibióticos (Véase por ejemplo, Levy, J., *et al.*, "Bioactivity of gentamicin in purulent sputum from patients with cystic fibrosis or bronchiectasis: comparison with activity in serum", J Infect Dis 148(6): 1069-76 (1983)). En algunos casos, el resultado es la prescripción de grandes cantidades de un antibiótico

administrado sistémicamente para tratar una infección intrapulmonar.

La eficacia de un antibiótico depende en parte de la concentración del fármaco en el sitio de acción. La eficacia del tratamiento antimicrobiano requiere concentraciones adecuadas de antibióticos en el sitio de la infección bacteriana, y algunas autoridades creen que las concentraciones del líquido de revestimiento epitelial (LRE) son un sustituto razonable para predecir concentraciones eficaces para el tratamiento de infecciones intrapulmonares, tal como la neumonía. Para muchos antibióticos, no se dispone de datos clínicos que correlacionen las concentraciones del LRE con el resultado clínico y se desconoce o no está bien caracterizado el significado clínico de las diferencias en la penetración pulmonar de los antibióticos. Pocos estudios han cuantificado la penetración de agentes β -lactámicos en el pulmón, medida por la relación entre el área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) en el LRE y el ABC en plasma (relación ABC(LRE)/ABC(plasma)). Para algunos estudios publicados, la concentración de antibióticos medida en el LRE del pulmón ha variado ampliamente. Por ejemplo, la relación de penetración informada de telavancina en voluntarios humanos sanos varía ampliamente entre 0,43 y 1,24 (Lodise, Gottfreid, Drusano, 2008 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*). Por tanto, predecir la penetración de un fármaco en el LRE *a priori*, en función de la estructura, el peso molecular, el tamaño y la solubilidad es difícil debido a los datos limitados disponibles sobre el efecto de las propiedades fisicoquímicas en la penetración de los fármacos en los pulmones.

En consecuencia, la eficacia de un medicamento particular en el tratamiento de infecciones intrapulmonares, en particular de la neumonía hospitalaria, no se puede predecir únicamente en función de los datos, tales como los datos *in vitro* relativos a la actividad de ese medicamento contra una bacteria en particular, lo cual no da ninguna indicación sobre si el fármaco se acumulará en una concentración terapéuticamente segura y eficaz en el sitio de una infección en el lado mucoso de los bronquios en el pulmón (es decir, en las secreciones bronquiales). Por ejemplo, la tigiciclina, un antimicrobiano de glicilciclina, tiene actividad *in vitro* contra muchas especies de bacterias grampositivas y gramnegativas, incluida *P. aeruginosa*, y la FDA la ha aprobado para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel, infecciones intraabdominales complicadas y neumonía extrahospitalaria. Sin embargo, la tigiciclina no está aprobada para el tratamiento de la neumonía hospitalaria, en vista de un mayor riesgo de mortalidad asociado con el uso de tigiciclina en comparación con otros fármacos en pacientes tratados por neumonía hospitalaria.

30 **Sumario**

La presente invención proporciona ceftolozano (CXA-101) y tazobactam en una proporción en peso de 2:1 (ceftolozano:tazobactam) a una dosis de 3,0 g para su uso en un método de tratamiento de neumonía hospitalaria provocada por patógenos gramnegativos en un ser humano, en donde el ceftolozano y el tazobactam se administran por vía intravenosa una vez cada 8 horas, y en donde el ceftolozano está en su forma de base libre o en su forma de sal. La invención se basa en parte en los resultados de un estudio clínico en seres humanos diseñado para evaluar la penetración en el LRE de CXA-201 en comparación con piperacilina/tazobactam, indicado para el tratamiento de la neumonía hospitalaria. El estudio descrito en el presente documento cuantificó la penetración de CXA-201 en el pulmón, medido por la relación entre el área bajo la curva (ABC) de concentración-tiempo en el líquido de revestimiento epitelial (LRE) y el ABC en plasma (relación ABC(LRE)/ABC(plasma)). Los resultados del estudio indican que CXA-201 penetró en el LRE de pacientes humanos, con una relación del ABC de ceftolozano en LRE/plasma de 0,48. Las concentraciones en el LRE medidas de ceftolozano superaron los 8 μ g/ml durante el 60 % del intervalo de dosificación de 8 horas, una concentración que se prevé que inhibía el 99 % de *Pseudomonas aeruginosa* en función de los datos de vigilancia actuales.

45 El estudio demostró que el CXA-201 penetró bien en el LRE de voluntarios sanos en comparación con la piperacilina/tazobactam, un agente ampliamente utilizado para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias bajas. La farmacocinética intrapulmonar medida en el estudio respalda el uso de CXA-201 como antibiótico parenteral (por ejemplo, intravenoso) para el tratamiento de infecciones intrapulmonares, tal como neumonía hospitalaria u otras infecciones de las vías respiratorias bajas.

Breve descripción de los dibujos

55 La figura 1 es la estructura química de una sal de sulfato de hidrógeno de ceftolozano.
 La figura 2A es un gráfico que muestra el perfil de la concentración en el LRE frente al tiempo de la sal de sulfato de hidrógeno de ceftolozano (mediana e intervalo) para CXA-201.
 La figura 2B es un gráfico que muestra el perfil de la concentración en el LRE frente al tiempo de tazobactam (mediana e intervalo) para CXA-201.
 La figura 3A es un gráfico que muestra el perfil (comparativo) de la concentración en el LRE frente al tiempo para piperacilina (mediana e intervalo) para un comparador de piperacilina/tazobactam (ZOSYN®).
 La figura 3B es un gráfico que muestra el perfil (comparativo) de la concentración en el LRE frente al tiempo de tazobactam (mediana e intervalo) para un comparador de piperacilina/tazobactam (ZOSYN®).
 Las figuras 4A y 4B son esquemas sintéticos para preparar la sal de sulfato de hidrógeno de ceftolozano.

65 **Descripción detallada**

La presente invención se refiere a ceftolozano (CXA-101) y tazobactam en una proporción en peso de 2:1 (ceftolozano:tazobactam) a una dosis de 3,0 g para su uso en el tratamiento de neumonía hospitalaria provocada por patógenos gramnegativos en un ser humano, en donde el ceftolozano y el tazobactam se administran por vía intravenosa una vez cada 8 horas, y en donde el ceftolozano está en su forma de base libre o en su forma de sal.

- 5 Como se utiliza en el presente documento, el término "ceftolozano" significa CXA-101 en forma de base libre o de sal, preferentemente una forma de sulfato de hidrógeno (ilustrado en la figura 1). En una realización, el ceftolozano es CXA-101 en su forma de base libre. En otra realización, el ceftolozano es CXA-101 en su forma de sal, preferentemente una forma de sulfato de hidrógeno.
- 10 El ceftolozano (en forma de base libre o sal, preferentemente en forma de sulfato de hidrógeno) y el tazobactam están en una proporción en peso de 2:1 (ceftolozano:tazobactam). En el presente documento se proporcionan ceftolozano y tazobactam para su uso en métodos de tratamiento de neumonía hospitalaria según se define en las reivindicaciones. El sulfato de hidrógeno de ceftolozano y el tazobactam están en una proporción de peso de 2:1. La combinación de sulfato de hidrógeno de ceftolozano y tazobactam en una proporción en peso de 2:1 se denomina en el presente documento y en los ejemplos "CXA-201".

La invención proporciona ceftolozano y tazobactam para su uso en un método para tratar una infección intrapulmonar como se define en las reivindicaciones. El método comprende administrar ceftolozano junto con tazobactam.

- 20 La invención comprende administrar CXA-201 y la infección comprende bacterias gramnegativas.

En una realización, la cantidad del ceftolozano en el LRE del sujeto eficaz para tratar una infección intrapulmonar es al menos aproximadamente 8 µg/ml. La concentración en el LRE de ceftolozano puede alcanzar al menos aproximadamente 8 µg/ml después de la administración de ceftolozano (CXA-101) y tazobactam como se define en las reivindicaciones. El sujeto es un ser humano que padece neumonía hospitalaria. El sujeto (o paciente) puede, en algunas realizaciones, tener neumonía asociada al respirador o neumonía intrahospitalaria.

25 En la invención, la infección intrapulmonar es neumonía hospitalaria. La infección intrapulmonar puede comprender *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* o una combinación de ambas. Normalmente, la infección intrapulmonar comprende *Pseudomonas aeruginosa*. La infección intrapulmonar puede comprender un patógeno con una concentración inhibidora mínima para CXA-201 de ≤8 µg/ml. La infección intrapulmonar puede comprender un patógeno con una concentración inhibidora mínima de ceftolozano de ≤8 µg/ml.

30 En otro aspecto, la invención proporciona ceftolozano para su uso en un método para tratar una infección intrapulmonar como se define mediante las reivindicaciones. El ceftolozano se administra por vía intravenosa. El ceftolozano se administra una vez cada 8 horas en forma de infusión. En algunas realizaciones, el ceftolozano se administra por vía intravenosa en una infusión de 60 minutos.

35 En una realización, el ceftolozano se utiliza en un método para tratar una infección intrapulmonar como se define en las reivindicaciones. El ceftolozano se utiliza en un método para tratar la neumonía hospitalaria. La infección intrapulmonar puede comprender *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* o una combinación de ambas. Normalmente, la infección intrapulmonar comprende *Pseudomonas aeruginosa*. La infección intrapulmonar puede comprender un patógeno con una concentración inhibidora mínima para ceftolozano y tazobactam de ≤8 µg/ml. La infección intrapulmonar puede comprender un patógeno con una concentración inhibidora mínima de ceftolozano de ≤8 µg/ml.

40 La invención también proporciona ceftolozano para su uso en un método para tratar una infección intrapulmonar, que comprende la administración de ceftolozano junto con tazobactam como se define en las reivindicaciones. El ceftolozano y el tazobactam se administran por vía intravenosa. El ceftolozano y el tazobactam se administran una vez cada 8 horas en forma de infusión. En algunas realizaciones, el ceftolozano y/o tazobactam se administra por vía intravenosa en una infusión de 60 minutos. Tanto el ceftolozano como el tazobactam se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones, tanto el ceftolozano como el tazobactam se administran una vez cada 8 horas en forma de infusión. En algunas realizaciones, tanto el ceftolozano como el tazobactam se administran por vía intravenosa en una infusión de 60 minutos. El ceftolozano se utiliza en un método para tratar una infección intrapulmonar como se define en las reivindicaciones. El ceftolozano se utiliza en un método para tratar la neumonía hospitalaria. La infección intrapulmonar puede comprender *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* o una combinación de ambas. Normalmente, la infección intrapulmonar comprende *Pseudomonas aeruginosa*. La infección intrapulmonar puede comprender un patógeno con una concentración inhibidora mínima para ceftolozano y tazobactam de ≤8 µg/ml. La infección intrapulmonar puede comprender un patógeno con una concentración inhibidora mínima de ceftolozano de ≤8 µg/ml.

45 En otro aspecto, la invención proporciona tazobactam para su uso en un método para tratar una infección intrapulmonar, que comprende la administración de tazobactam junto con ceftolozano como se define en las reivindicaciones. El tazobactam y el ceftolozano se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones, el tazobactam y el ceftolozano se administran una vez cada 8 horas en forma de infusión. En algunas realizaciones, el tazobactam y/o ceftolozano se administra por vía intravenosa en una infusión de 60 minutos. Tanto el tazobactam

como el ceftolozano se administran por vía intravenosa. Tanto el tazobactam como el ceftolozano se administran aproximadamente una vez cada 8 horas en forma de infusión. En otras realizaciones, tanto el tazobactam como el ceftolozano se administran por vía intravenosa en una infusión de 60 minutos.

- 5 El tazobactam se utiliza en un método para tratar una infección intrapulmonar como se define en las reivindicaciones. El tazobactam se utiliza en un método para tratar neumonía hospitalaria como se define en las reivindicaciones. La infección intrapulmonar puede comprender *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* o una combinación de ambas. Normalmente, la infección intrapulmonar comprende *Pseudomonas aeruginosa*. La infección intrapulmonar puede comprender un patógeno con una concentración inhibidora mínima para ceftolozano y tazobactam de $\leq 8 \mu\text{g/ml}$.
- 10 La infección intrapulmonar puede comprender un patógeno con una concentración inhibidora mínima de ceftolozano de $\leq 8 \mu\text{g/ml}$.

En otro aspecto, la invención proporciona ceftolozano y tazobactam como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en un método para tratar una infección intrapulmonar como se define en las reivindicaciones. El ceftolozano y el tazobactam se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones, el ceftolozano y el tazobactam se administran una vez cada 8 horas en forma de infusión. En algunas realizaciones, el ceftolozano y el tazobactam se administran por vía intravenosa en una infusión de 60 minutos.

- 20 En una realización, el ceftolozano y el tazobactam se utilizan en un método para tratar una infección intrapulmonar como se define en las reivindicaciones. La infección intrapulmonar es neumonía hospitalaria. La infección intrapulmonar puede comprender *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* o una combinación de ambas. Normalmente, la infección intrapulmonar comprende *Pseudomonas aeruginosa*. La infección intrapulmonar puede comprender un patógeno con una concentración inhibidora mínima para ceftolozano y tazobactam de $\leq 8 \mu\text{g/ml}$. La infección intrapulmonar puede comprender un patógeno con una concentración inhibidora mínima de ceftolozano de $\leq 8 \mu\text{g/ml}$.

25 El ceftolozano se administra junto con tazobactam, por ejemplo, se administra CXA-201. Se administran 3,0 g de ceftolozano y tazobactam cada 8 horas. En una realización, la cantidad del ceftolozano en el LRE del sujeto eficaz para tratar una infección intrapulmonar es al menos aproximadamente 8 $\mu\text{g/ml}$. La concentración en el LRE de ceftolozano en el LRE puede alcanzar al menos aproximadamente 8 $\mu\text{g/ml}$ después de la administración del ceftolozano. El sujeto es un ser humano que padece neumonía hospitalaria. El sujeto (o paciente) puede, en algunas realizaciones, tener neumonía asociada al respirador o neumonía intrahospitalaria.

- 30 El tratamiento seguro y eficaz de la infección intrapulmonar con CXA-201 incluye la administración de una cantidad del CXA-201 seleccionada para proporcionar una dosis terapéuticamente eficaz del antibiótico CXA-201 en el líquido de revestimiento epitelial (LRE). Se evaluó la penetración de CXA-201 en el LRE en comparación con un comparador de piperacilina/tazobactam en un estudio clínico de fase 1 en voluntarios adultos sanos. El comparador de piperacilina/tazobactam contenía piperacilina/tazobactam en una proporción de peso de 8:1 con un total de 2,79 mEq de sodio por gramo de piperacilina, aprobado por la FDA con el nombre comercial ZOSYN® ("Zosyn"). Los resultados del estudio evalúan la penetración del CXA-201 administrado por vía intravenosa en pulmones humanos sanos, medido por la relación entre el área bajo la curva (ABC) de concentración-tiempo en el líquido de revestimiento epitelial (LRE) y el ABC en plasma (relación ABC(LRE)/ABC(plasma)).

- 35 En el estudio, una cantidad de 4,5 g de piperacilina/tazobactam incorpora la misma dosis de tazobactam (0,5 g) que 1,5 g de CXA-201. En este estudio se utilizó una pauta terapéutica múltiple para garantizar que las concentraciones de los analitos alcanzaran un estado estable tanto en el plasma como en el LRE antes de la evaluación. Se eligieron voluntarios sanos para ajustar la población de sujetos y minimizar la variabilidad asociada con el uso de pacientes activamente enfermos. Los objetivos del estudio incluían: (1) determinación y comparación de las proporciones de concentración en el LRE y plasma de dosis múltiples de CXA-201 intravenoso en comparación con piperacilina/tazobactam en voluntarios adultos sanos, y (2) evaluación de la seguridad y tolerabilidad de dosis múltiples de CXA-201 intravenoso en voluntarios adultos sanos.

40 El estudio fue un estudio de fase 1, prospectivo, aleatorizado (1:1), controlado con comparador, sin ocultación de 50 voluntarios adultos sanos. Cada voluntario sano recibió 3 dosis de CXA-201 (1,5 gramos cada 8 horas como una infusión de 60 minutos) o piperacilina/tazobactam (4,5 gramos cada 6 horas como una infusión de 30 minutos). Los sujetos recibieron 3 dosis de un fármaco en estudio, se sometieron a extracciones de sangre en serie en los puntos temporales planificados para la toma de muestras de plasma y se sometieron a un único procedimiento de lavado broncoalveolar (LBA) en uno de los puntos temporales programados (Tabla 1).

Tabla 1: Puntos temporales de muestreo de plasma y LBA

Puntos temporales de muestreo de plasma	Puntos temporales de LBA
Toma intensiva de muestras de plasma de los 25 sujetos para un intervalo de dosificación	5 sujetos por punto temporal por grupo de tratamiento; en horas desde el inicio de la tercera infusión
CXA-201	
0 (dosis mínima previa a la PK), 1, 2, 4, 6, 8 horas después del inicio de la infusión de la tercera dosis de CXA 201	1, 2, 4, 6, 8 horas después del inicio de la infusión de la tercera dosis de CXA 201
Piperacilina/tazobactam	
0 (dosis mínima previa a la PK) 0,5, 1, 2, 4, 6 horas después del inicio de la infusión de la tercera dosis de piperacilina/tazobactam	0,5, 1, 2, 4, 6 horas después del inicio de la infusión de la tercera dosis de piperacilina/tazobactam

Se inscribieron un total de 51 sujetos; 25 en el grupo CXA-201 y 26 en el grupo piperacilina/tazobactam. Los criterios de inclusión clave para el estudio fueron: (1) varones o mujeres no embarazadas adultos sanos entre 18 y 50 años, ambos inclusive; (2) índice de masa corporal entre 18,5 y 30; y (3) volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM₁) ≥80 %. Los criterios de exclusión clave para el estudio fueron: (1) embarazo o lactancia; (2) enfermedad sistémica clínicamente significativa o la existencia de cualquier condición quirúrgica o médica que pueda haber interferido con la distribución, metabolismo o excreción de CXA-201; (3) antecedentes de asma o cualquier enfermedad pulmonar restrictiva u obstructiva; (4) antecedentes de tabaquismo o abuso de narcóticos o alcohol; (5) prueba positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana, antígeno de superficie de la hepatitis B o anticuerpos de la hepatitis C; (6) cualquier condición o situación en la que no fuera aconsejable la broncoscopia; y (7) deterioro de la función renal (CrCl <90 ml/min).

Determinación de las proporciones de concentración en el LRE a plasma de dosis múltiples de CXA-201 intravenoso en comparación con piperacilina/tazobactam en voluntarios adultos sanos.

Se utilizaron puntos de datos de plasma y LBA para construir un perfil de concentración y tiempo en el LRE utilizando las concentraciones medias en cada punto temporal. Después de la dosificación, se obtuvo una única muestra de LRE mediante lavado broncoalveolar (LBA) de cada voluntario sano en uno de los 5 puntos temporales programados (5 sujetos/punto temporal/grupo de tratamiento). Se determinaron las concentraciones de LRE a plasma de las dosis múltiples. Se recogieron muestras de plasma seriadas antes y después del tratamiento durante un período de 6 horas (piperacilina/tazobactam) u 8 horas (CXA-201). Los niveles de urea en el plasma y el LBA se utilizaron para calcular las concentraciones del fármaco en el LRE (véase la tabla 1). Los parámetros farmacocinéticos para el LRE se calcularon mediante análisis no compartimental utilizando las concentraciones medias en cada punto temporal. La penetración intrapulmonar de CXA-201 en el LRE se determinó dividiendo el ABC en el LRE_{0-t} entre el ABC en plasma media_{0-t}.

La concentración de CXA-201 y piperacilina/tazobactam en el LRE se estimó a partir de la concentración del fármaco en el líquido del LBA, el volumen de líquido del LBA recogido y la relación entre la concentración de urea en el líquido del LBA y la del plasma. El cálculo del volumen del LRE se determinó mediante el método de dilución de urea, utilizando urea como marcador endógeno del LRE recuperado por el LBA. La concentración de CXA-201 y piperacilina/tazobactam en el LRE se estimó a partir de la concentración del fármaco en el líquido del LBA, el volumen de líquido del LBA recogido y la relación entre la concentración de urea en el líquido del LBA y la del plasma. Las siguientes fórmulas representan estos cálculos:

$$\text{CXA-201 (CXA/T)} = [\text{CXA/T}]_{\text{LBA}} \times V_{\text{LBA}}/V_{\text{LRE}}$$

[\text{CXA/T}]_{\text{LBA}} \text{ es la concentración de CXA-201 en el líquido del LBA; } V_{\text{LBA}} \text{ es el volumen de líquido del LBA aspirado (total); } V_{\text{LRE}} \text{ es } V_{\text{LBA}} \times [\text{urea}]_{\text{LBA}}/[\text{urea}]_{\text{plasma}}, \text{ donde } [\text{urea}]_{\text{LBA}} \text{ es la concentración de urea en el líquido del LBA (sobrenadante) y } [\text{urea}]_{\text{plasma}} \text{ es la concentración de urea en las muestras de plasma.}

$$\text{Piperacilina/tazobactam} = [\text{PIP/T}]_{\text{LBA}} \times V_{\text{LBA}}/V_{\text{LRE}}$$

[\text{PIP/T}]_{\text{LBA}} \text{ es la concentración de piperacilina/tazobactam en el líquido del LBA; } V_{\text{LBA}} \text{ es el volumen de líquido del LBA aspirado (total); } V_{\text{LRE}} \text{ es } V_{\text{LBA}} \times [\text{urea}]_{\text{LBA}}/[\text{urea}]_{\text{plasma}}, \text{ donde } [\text{urea}]_{\text{LBA}} \text{ es la concentración de urea en el líquido del LBA (sobrenadante) y } [\text{urea}]_{\text{plasma}} \text{ es la concentración de urea en las muestras de plasma.}

No se permitió tratamiento antibiótico oral. La seguridad se controló mediante la revisión de las constantes vitales, exámenes físicos y de laboratorio y la aparición de acontecimientos adversos (AA). Los sujetos que recibieron tres dosis de la medicación del estudio y de los que se recolectaron muestras de LBA y plasma se incluyeron en la población de análisis farmacocinético (PK, del inglés *pharmacokinetic*). Todos los sujetos asignados aleatoriamente que recibieron cualquier dosis (incluidas dosis parciales) de la medicación del estudio se incluyeron en la población de análisis de seguridad.

Los resultados del estudio (Tabla 2) indican que CXA-201 penetró bien en LRE. La relación ABC del componente ceftolozano de CXA-201 en LRE/plasma fue de 0,48, en comparación con 0,26 para el componente de piperacilina de piperacilina/tazobactam. Las concentraciones en el LRE de ceftolozano superaron los 8 µg/ml durante el 60 % del intervalo de dosificación de 8 horas. Las concentraciones en plasma de ceftolozano fueron coherentes con las observadas previamente en esta dosis.

Los perfiles de concentración frente al tiempo en el LRE para los componentes ceftolozano y tazobactam de CXA-201 se muestran en las figuras 2A y 2B, respectivamente. En las figuras 3A y 3B se muestran datos comparativos que muestran los perfiles de concentración frente al tiempo en el LRE para los componentes de piperacilina y tazobactam del fármaco comparador, respectivamente. Las proporciones de penetración de LRE a plasma se muestran en la tabla 2.

Los parámetros PK se determinaron mediante análisis PK no compartimental. Se utilizó PHOENIX® WinNonlin v 6.1 (PHARSIGHT®, Mountain View, California) para la derivación de todas las medidas PK individuales para cada sujeto. Los parámetros farmacocinéticos para LRE se calcularon tomando las concentraciones medias de los 5 sujetos en cada punto temporal y construyendo un perfil único a lo largo de la duración del muestreo. En el caso de que las concentraciones de urea determinadas en plasma o LRE estuvieran por debajo de límites cuantificables, proporcionando así solo una estimación de la concentración, esos valores no se utilizaron en el cálculo de la concentración media en ese punto temporal. Los parámetros farmacocinéticos de ceftolozano, piperacilina y tazobactam que se calcularon en plasma y LRE fueron:

- $C_{\text{máx}}$ (µg/ml): Concentración máxima en plasma y LRE durante toda la fase de muestreo obtenida directamente a partir de los datos experimentales de tiempo de concentración plasmática, sin interpolación.
- $T_{\text{máx}}$ (h): Tiempo de muestreo en el que se produjo $C_{\text{máx}}$, obtenido directamente de los datos de tiempo de concentración en plasma y LRE experimentales, sin interpolación.
- $C_{\text{últ}}$ (µg/ml): Concentración en plasma o LRE cuando se observó la última concentración cuantificable, relativo al final de la infusión.
- $T_{\text{últ}}$ (h): Hora en que se observó la última concentración cuantificable.
- ABC_{0-t} (µg × h/ml): Área bajo la curva de concentración-tiempo desde el momento de la dosis hasta el final del intervalo de dosificación.
- Porcentaje de penetración en el LRE: Calculado como la relación de $ABC_{0-t\text{LRE}}$ y $ABC_{\text{media}_{0-t\text{Plasma}}}$.

Tabla 2: Sumario de las relaciones de penetración en el LRE a plasma

Analito	ABC _{0-t} media en plasma (µg × h/ml)	ABC _{0-t} en LRE (µg × h/ml)	Relación de penetración en el LRE
ceftolozano (en CXA-201)	158,5	75,1	0,48
Tazobactam (en CXA-201)	19,3	8,5	0,44
Piperacilina (en piperacilina/tazobactam)	357,3	94,5	0,26
Tazobactam (en piperacilina/tazobactam)	46,1	24,7	0,54

La relación ABC LRE/plasma para el componente ceftolozano de CXA-201 fue de 0,48, en comparación con 0,26 para el componente piperacilina del fármaco comparador (piperacilina/tazobactam). La relación ABC LRE/plasma para tazobactam fue de 0,44 y 0,54 cuando se administró como parte de CXA-201 y piperacilina/tazobactam, respectivamente. Las concentraciones en el LRE de ceftolozano superaron los 8 µg/ml durante el 60 % del intervalo de dosificación de 8 horas. Las concentraciones en plasma y LRE de tazobactam cuando se administró como piperacilina/tazobactam fueron aproximadamente 2 veces mayores que cuando se administró una dosis equivalente como CXA-201.

Los resultados muestran que el ceftolozano y el tazobactam (es decir, administrados como CXA-201) penetraron bien en el LRE de voluntarios sanos en comparación con la piperacilina/tazobactam, un agente ampliamente utilizado para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias bajas. La farmacocinética intrapulmonar de CXA-201 respalda el uso de CXA-201 como antibiótico parenteral (por ejemplo, intravenoso) para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias bajas, incluidas las infecciones provocadas por patógenos con concentraciones inhibidoras mínimas de ≤8 µg/ml. Las concentraciones de ceftolozano en el LRE superaron los 8 µg/ml, una concentración que inhibe el 99 % de *P. aeruginosa*, durante aproximadamente el 60 % del intervalo de dosificación de 8 horas para la pauta de CXA-201 de 1,5 gramos cada ocho horas como una infusión de 60 minutos.

Evaluación de la seguridad y tolerabilidad de dosis múltiples de CXA-201 intravenoso en voluntarios adultos sanos.

Entre los sujetos, 50 de los 51 (98 %) sujetos recibieron las 3 dosis de la medicación del estudio y completaron el procedimiento del LBA. Un sujeto interrumpió prematuramente la piperacilina/tazobactam y finalizó su participación en

el estudio debido a un AA de hipersensibilidad que se produjo durante la administración de la primera dosis. Las características demográficas e iniciales se resumen en la tabla 3, los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados.

5

Tabla 3: Características demográficas e iniciales (población de seguridad)

	CXA-201 1,5 gramos (N = 25)	Piperacilina/tazobactam 4,5 gramos (N = 26)
Sexo, n (%)		
Mujer	11 (44,0)	11 (42,3)
Hombre	14 (56,0)	15 (57,7)
Edad, años		
Media (DE)	32,6 (7,8)	34,2 (8,5)
Mínima, Máxima	21, 47	22, 49
Origen racial, n (%)		
Blanco	20 (80,0)	21 (80,8)
Negro o afroamericano	2 (8,0)	2 (7,7)
Asiático	1 (4,0)	0 (0,0)
	CXA-201 1,5 gramos (N = 25)	Piperacilina/tazobactam 4,5 gramos (N = 26)
Indio americano o nativo de Alaska	0 (0,0)	1 (3,8)
Native de Hawaï o de las islas del Pacífico	1 (4,0)	0 (0,0)
Otros	1 (4,0)	2 (7,7)
IMC, kg/m ²		
Media (DE)	26,21 (2,6)	23,23 (2,4)
Mínima, Máxima	22,3, 30,0	20,6, 29,9

Durante el estudio, se produjeron AA surgidos durante el tratamiento (AAST) en el 20,0 % (5/25) de los sujetos que recibieron CXA-201 y en el 23,1 % (6/26) de los sujetos que recibieron piperacilina/tazobactam. No se notificaron AA graves en ninguno de los grupos de tratamiento. Todos los AA notificados fueron de gravedad leve. La incidencia y el patrón de los AA fueron en general similares en los 2 grupos de tratamiento, tabla 4.

10

Tabla 4: AAST por término preferido (población de seguridad)

Sujetos con al menos 1 AAST	5 (20,0)	6 (23,1)
Diarrea	1 (4,0)	3 (11,5)
Infección respiratoria superior vírica	1 (4,0)	0 (0)
Dolor musculoesquelético en el pecho	1 (4,0)	0 (0)
Somnolencia	1 (4,0)	0 (0)
Hematuria	1 (4,0)	0 (0)
Tos	1 (4,0)	0 (0)
Hipersensibilidad de tipo I	0 (0)	1 (3,8)
Aumento de alanina aminotransferasa	0 (0)	1 (3,8)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	0 (0)	1 (3,8)
Aumento de la creatina fosfocinasa en sangre	0 (0)	1 (3,8)
Hiperpotasiemia	0 (0)	1 (3,8)

En ocho sujetos se evaluaron los AAST como relacionados con el fármaco del estudio; dos en el grupo CXA-201

(diarrea y somnolencia en 1 sujeto cada uno) y seis en el grupo piperacilina/tazobactam (diarrea en 3 sujetos, hipersensibilidad de tipo I en 1 sujeto, aumento de la creatina fosfocinasa en sangre en 1 sujeto, y aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa e hipertotasemia en el mismo sujeto). Un sujeto tratado con piperacilina/tazobactam interrumpió el fármaco del estudio debido a un acontecimiento adverso, la hipersensibilidad de tipo I. No hubo cambios clínicamente significativos en las evaluaciones del laboratorio de seguridad ni en las constantes vitales.

CXA-201 pareció seguro y bien tolerado en este grupo de sujetos adultos sanos.

10 Determinación de la dosis adecuada

Se realizó una simulación Monte Carlo basada en datos de ensayos clínicos para predecir una dosis eficaz de CXA-201 para tratar la neumonía hospitalaria utilizando el programa informático PHOENIX® NLME (PHARSIGHT®, Mountain View, CA), una herramienta de procesamiento y modelización de datos para el análisis PK/PD poblacional. 15 Se desarrolló un modelo farmacocinético (PK) poblacional utilizando la concentración en plasma de CXA-201 frente a los datos temporales de un estudio de fase 2 realizado previamente en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas. A partir de estos análisis se obtuvieron estimaciones del aclaramiento y del volumen de distribución, junto con la variabilidad interindividual asociada. Los resultados del modelo PK poblacional sirvieron como información para una simulación de ensayo clínico realizada con el programa informático PHARSIGHT® Trial Simulator (PHARSIGHT®), una herramienta para definir y probar modelos interactivos de fármacos, explorar y comunicar los atributos del diseño del estudio, y realizar análisis estadísticos y de sensibilidad mediante sumarios gráficos y estadísticos. En función de los datos medios de penetración en el LRE, se utilizó una relación del ABC en LRE/plasma de 0,48 para el ceftolozano (modelado como un intervalo numérico de 0,25 a 0,65) calculado a partir del estudio en el LRE de ceftolozano mencionado anteriormente para generar una relación del ABC en plasma aleatoria a partir del intervalo de 0,25 a 0,65 para cada paciente simulado. Este intervalo refleja una estimación conservadora de la posible distribución en una población de pacientes. Utilizando los resultados del modelo PK poblacional y la relación del ABC en LRE/plasma, el modelo simuló la concentración en plasma y en el LRE de CXA-201 frente a los perfiles temporales de 1.000 pacientes hipotéticos de ensayos clínicos con neumonía hospitalaria. El modelo evaluó la probabilidad de éxito clínico de la dosis de 3,0 g cada 8 horas (c8h) de CXA-201 frente a tres patógenos clave en la neumonía hospitalaria. La distribución de la CIM para estos patógenos se imputó a partir de los datos de vigilancia de Estados Unidos de 2008. El éxito clínico se definió como la obtención de una concentración en el LRE o en plasma de ceftolozano superior a la(s) CIM del patógeno o patógenos de las vías respiratorias bajas para un paciente determinado. Los modelos *in vivo* han demostrado que, como para las cefalosporinas típicas, el factor PK/PD relevante para CXA-201 es el porcentaje de tiempo por encima de la CIM durante el intervalo de dosificación. El objetivo es alcanzar concentraciones que superen la CIM del patógeno durante el 45 al 50 % del tiempo entre cada dosis c8h. 30 Por tanto, se utilizó un umbral del 50 % de tiempo por encima de la concentración inhibidora mínima [T>CIM] el día 7 de tratamiento. Las concentraciones en plasma y en el LRE se estimaron en 15 puntos temporales tras la administración el día 7 cuando se dosificó cada 8 horas. Los resultados de estas simulaciones se muestran en la tabla 5.

40 **Tabla 5:** Probabilidad de alcanzar el objetivo frente a patógenos clave en la neumonía hospitalaria utilizando la dosis simulada de 3,0 g frente a la dosis de 1,5 g de ceftolozano/tazobactam

Microorganismo patógeno	Pauta posológica	50 % de T>CIM en plasma	50 % de T>CIM en LRE
<i>P. aeruginosa</i>	1,5 g c8h	98,2	94,6
	3,0 g c8h	99,4	98,5
<i>E. coli</i>	1,5 g c8h	96,3	94,2
	3,0 g c8h	98,8	95,5
<i>K. pneumoniae</i>	1,5 g c8h	90,2	87,3
	3,0 g c8h	92,6	89,3

Abreviatura: T>CIM = Tiempo por encima de la concentración inhibidora mínima.

45 Estas simulaciones demuestran que se espera que la dosis de 3,0 g de CXA-201 administrada cada 8 horas proporcione concentraciones adecuadas para el tratamiento de la gran mayoría de las infecciones de las vías respiratorias bajas provocadas por estos patógenos.

50 Tras estas simulaciones, se evaluó la seguridad y tolerabilidad de un ciclo de 10 días de CXA-201 3,0 g i.v. c8h en voluntarios humanos sanos. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir 3,0 g (2,0/1,0 g) de CXA-201 (n = 8), 1,5 g (1,0/0,5 g) de CXA-201 (n = 4) o placebo (n = 4). Los datos mostraron que CXA-201 fue en general seguro y bien tolerado en este estudio. En este estudio no se notificaron acontecimientos adversos graves ni muertes.

En conclusión, dadas las simulaciones farmacocinéticas realizadas, los datos favorables del estudio PK intrapulmonar y la seguridad y tolerabilidad demostradas de la dosis más elevada de CXA-201 en el estudio de fase 1 mencionado anteriormente, los datos justifican el uso de 3,0 g de CXA-201 i.v. c8h para el tratamiento de pacientes con neumonía hospitalaria provocada por patógenos gramnegativos.

5

Preparación de CXA-201

El CXA-201 se puede preparar mediante la combinación de ceftolozano y tazobactam en una proporción en peso de 2:1. El CXA-201 se puede obtener mediante los métodos descritos en la patente de EE. UU. 7.129.232 y Toda *et al.*, "Synthesis and SAR of novel parenteral anti-pseudomonal cephalosporins: Discovery of FR264205", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18, 4849-4852 (2008).

De acuerdo con el método divulgado en Toda *et al.*, "Synthesis and SAR of novel parenteral anti-pseudomonal cephalosporins: Discovery of FR264205", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18, 4849-4852 (2008), el ceftolozano se puede obtener mediante los esquemas sintéticos de las figuras 4A y 4B. En referencia a las figuras 4A y 4B, la síntesis del ceftolozano se puede realizar mediante la activación del derivado del ácido tiadiazolil-oximinoacético (I) con cloruro de metanosulfonilo y K_2CO_3 en DMA a 10 °C, seguido de acoplamiento con el 7-aminocefema (II) mediante Et_3N en $EtOAc/H_2O$ frío, lo que produce la amida (III) (1). La sustitución del cloruro alílico del compuesto (III) con 4-[(N-Boc-aminoetil)carbamoilamino]-1-metil-5-tritilaminopirazol (IV) en presencia de 1,3-bis(trimetilsilil)urea (BSU) y KI en DMF da lugar al aducto de pirazolio protegido (V), que, tras la desprotección completa con ácido trifluoroacético en anisol/ CH_2Cl_2 , puede aislar como la sal de sulfato de hidrógeno mediante tratamiento con H_2SO_4 en $i\text{-PrOH}/H_2O$ (1, 2). Esquema 1. El intermediario pirazolil urea (IV) se puede preparar como sigue. El tratamiento del 5-amino-1-metilpirazol (VI) con $NaNO_2/HCl$ en agua a 5 °C da el derivado 4-nitrosopirazol (VII), que se puede reducir al diaminopirazol (VIII) mediante hidrogenación catalítica sobre Pd/C en presencia de H_2SO_4 . La acilación selectiva del grupo 4-amino del compuesto (VIII) con cloroformato de fenilo en presencia de NaOH en $H_2O/dioxano$ a 10 °C produce entonces el carbamato de fenilo (IX). Tras la protección del grupo amino libre del carbamato (IX) con clorotrifenilmetano en presencia de Et_3N en THF, el derivado N-trítilo resultante (X) se puede acoplar con N-Boc-etilendiamina (XI) en presencia de Et_3N en DMF para obtener pirazolil urea (IV).

30 Ensayos de actividad biológica

La actividad antibacteriana del CXA-201 u otros compuestos se puede medir mediante las concentraciones inhibidoras mínimas (CIM) de los compuestos frente a diversas bacterias medidas con el método de microdilución en caldo realizado de acuerdo con las directrices del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) con las modificaciones que se describen a continuación (las directrices del CLSI pueden proceder del documento M7-A8 del CLSI publicado en enero de 2009: "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-octava edición").

40 Para preparar las pruebas de la CIM, se pueden aislar colonias individuales mediante la siembra en estrías de material de glicerol congelado que contenga *Staphylococcus* o *Pseudomonas* spp, en agar de soja tríptica rico y no selectivo que contenga el 5 % de sangre de oveja (TSAB), e incubarse a 37 °C durante 18 a 24 horas.

45 El día del ensayo, los cultivos primarios se pueden iniciar mediante el raspado de 5 a 10 colonias de las placas TSAB. El material se puede suspender en ~5 ml de caldo Mueller Hinton ajustado a cationes (CAMHB) en tubos de cultivo de 14 ml e incubarse a 37 °C con aireación (200 rpm) durante ~2 h hasta que la DO_{600} sea $\geq 0,1$.

50 Los cultivos de inóculo se pueden preparar mediante la normalización de los cultivos primarios a una $DO_{600} = 0,1$ y la adición después 20 μl del cultivo primario ajustado por 1 ml de CAMHB para *Pseudomonas* y CAMHB más NaCl al 4 % para MRSA, de modo que la densidad final del inóculo fuera de $\sim 10^5$ unidades formadoras de colonias por mililitro. Los cultivos de inóculo diluidos se pueden utilizar para inocular 50 μl por pocillo en placas de ensayo de microdilución en caldo de 96 pocillos. También se pueden añadir 50 μl de CAMHB con concentraciones de compuestos que varían de 64 a 0,06 $\mu g/ml$ en diluciones dobles a las placas de ensayo de microdilución en caldo para obtener un volumen final de 100 μl por pocillo, por lo tanto, la DO_{600} final del cultivo fue de aproximadamente 0,001 y la concentración final de NaCl para la cepa MRSA fue del 2 %.

55 Las placas se pueden incubar durante 18 a 20 horas a 37 °C con aireación (200 rpm). Despues de la incubación, el crecimiento se puede confirmar visualmente colocando las placas en un aparato de observación (soporte con un espejo debajo) y, a continuación, se puede medir la DO_{600} con un lector de placas SpectraMax 340PC384 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). El crecimiento se definió como la turbidez detectable a simple vista o el logro de una DO_{600} mínima de 0,1. Los valores de la CIM se definieron como la concentración más baja que no produce turbidez visible.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Ceftolozano (CXA-101) y tazobactam en una proporción en peso de 2:1 (ceftolozano:tazobactam) a una dosis de 3,0 g para su uso en un método de tratamiento de neumonía hospitalaria provocada por patógenos gramnegativos en un ser humano, en donde el ceftolozano y el tazobactam se administran por vía intravenosa una vez cada 8 horas, y en donde el ceftolozano está en su forma de base libre o en su forma de sal.
- 10 2. El ceftolozano y el tazobactam para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ceftolozano y el tazobactam se administran por vía intravenosa una vez cada 8 horas como una infusión.
- 15 3. El ceftolozano y el tazobactam para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el ceftolozano y el tazobactam se administran en infusión durante 60 minutos.
- 20 4. El ceftolozano y el tazobactam para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la infección intrapulmonar comprende *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* o una combinación de ambas.
- 25 5. El ceftolozano y el tazobactam para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la infección intrapulmonar comprende *Pseudomonas aeruginosa*.
- 30 6. El ceftolozano y el tazobactam para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el ceftolozano está en su forma de base libre.
7. El ceftolozano y el tazobactam para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el ceftolozano está en su forma de sal.
8. El ceftolozano y el tazobactam para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el ceftolozano está en su forma de sulfato de hidrógeno.
9. El ceftolozano y el tazobactam para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el ceftolozano y el tazobactam se encuentran en una composición farmacéutica.

Figura 1

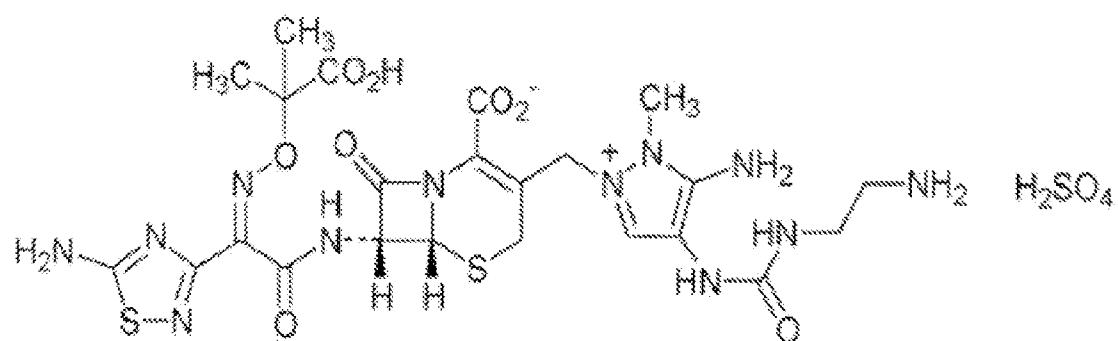


Figura 2A

Analito = CXA-101

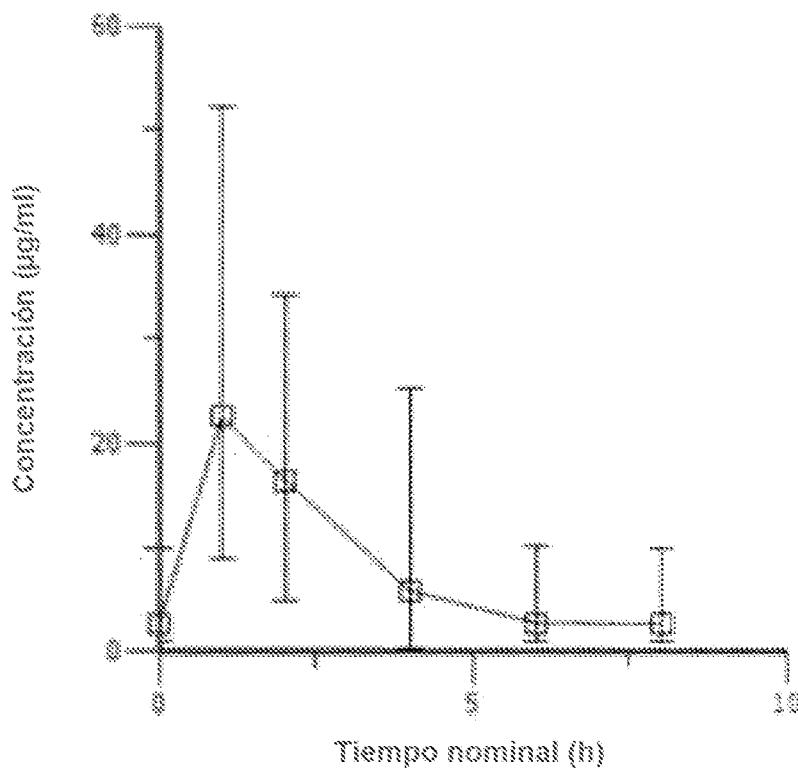


Figura 2B

Analito = Tazobactam (CXA-201)

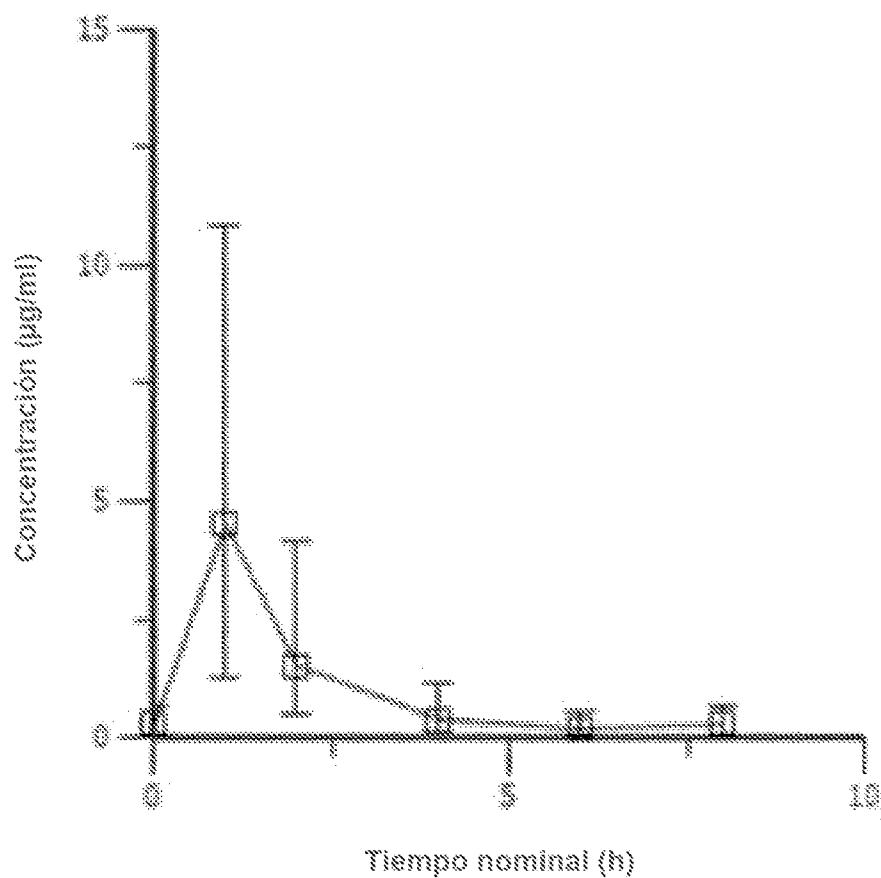


Figura 3A

Analito = Piperacilina

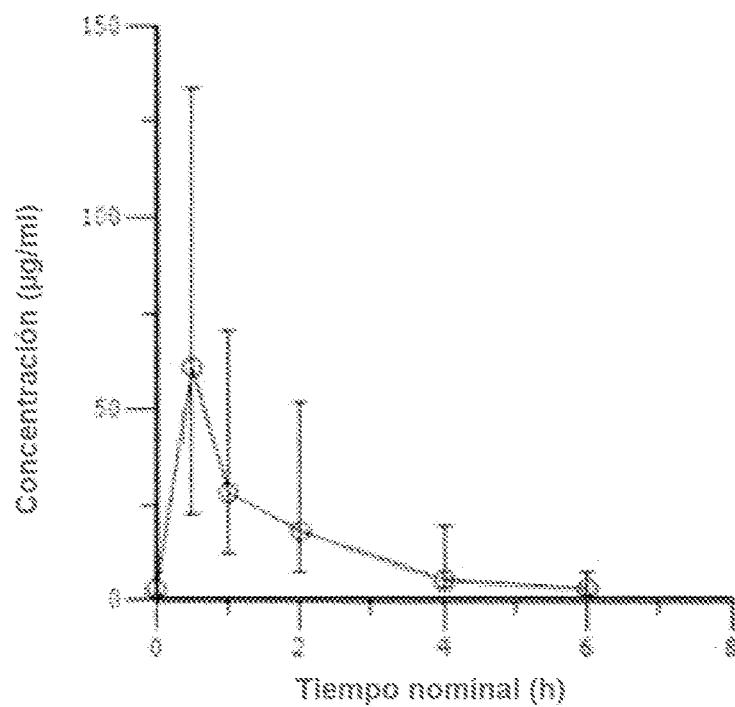


Figura 3B

Analito = Tazobactam (piperacilina)

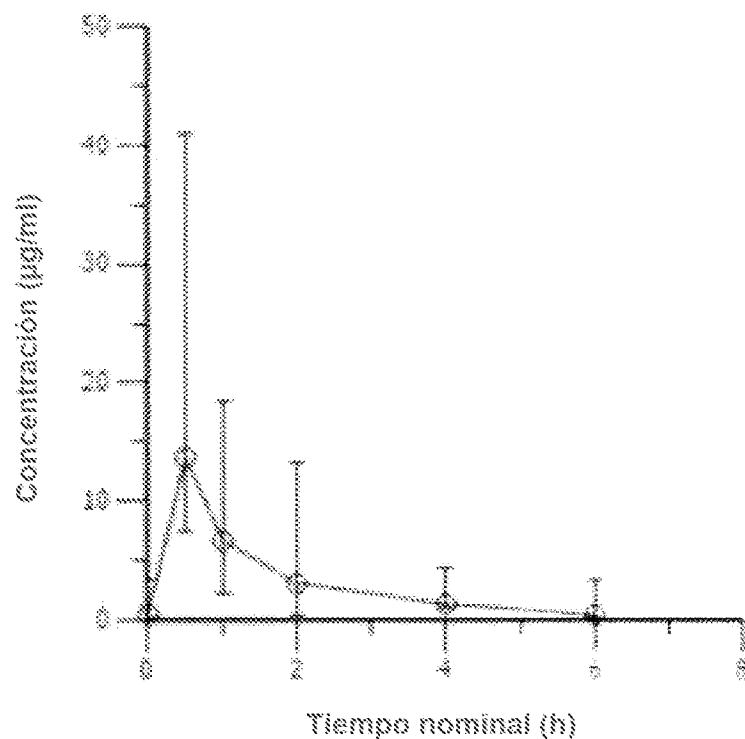
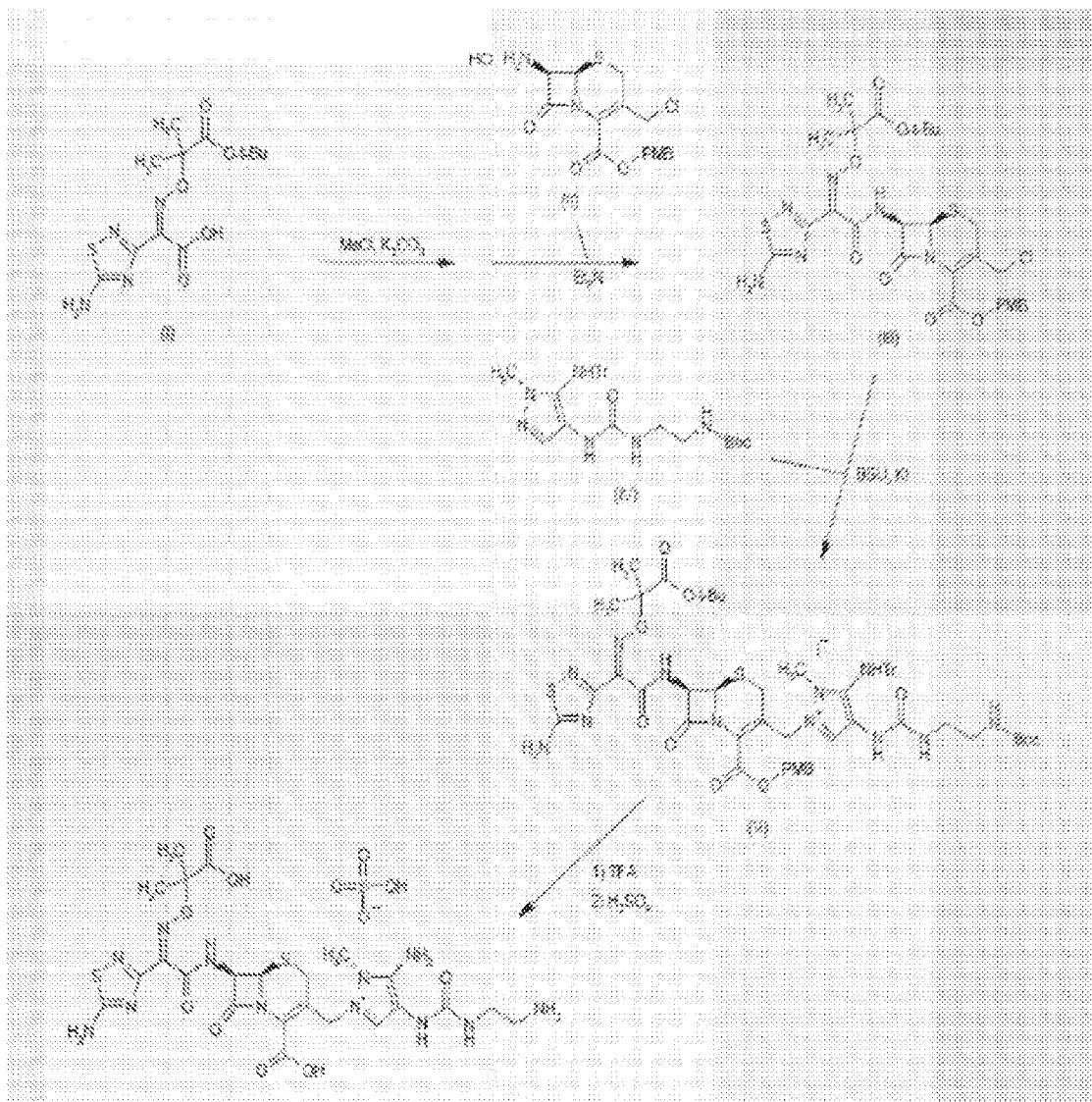
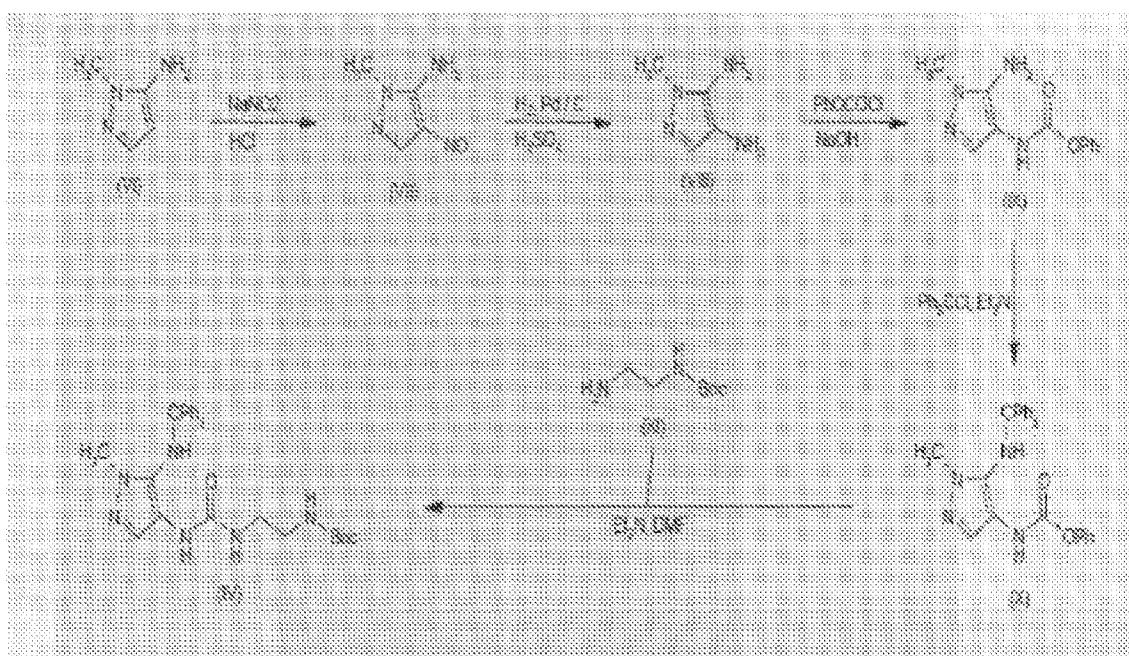


Figura 4A



Esquema 1

Figura 4B



Esquema 2