

MÉTODOS PARA TRATAR INFECCIONES BACTERIANAS

DECLARACIÓN CON RESPECTO A INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO PATROCINADOS FEDERALMENTE

- 5 Esta invención se realizó con fondos federales del Departamento de Salud y Servicios Humanos; Oficina del Secretario Asistente de Preparación y Respuesta; Autoridad Biomédica de Investigación y Desarrollo (BARDA), bajo el contrato núm. HHSO100201400002C con Rempex Pharmaceuticals, Inc.

10 ANTECEDENTES

CAMPO

La presente descripción se refiere a compuestos antimicrobianos, composiciones, su uso y preparación como agentes terapéuticos, y métodos para tratar diversas infecciones bacterianas.

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA RELACIONADA

- 15 Las infecciones bacterianas son contagiosas y pueden ocasionar muchas complicaciones graves o potencialmente mortales. Los antibióticos han sido herramientas efectivas para combatir infecciones bacterianas durante los últimos cincuenta años. Algunas infecciones bacterianas son particularmente difíciles y resistentes a tratamiento. Las bacterias Gram negativas provocan infecciones que incluyen neumonía, infecciones del torrente sanguíneo, e infecciones de heridas.
- 20 Sin embargo, muchas bacterias Gram negativas son resistentes a múltiples antibióticos disponibles en el mercado y presentan riesgos significativos para los pacientes, lo que incluye aquellos que están inmunodeprimidos y/o tienen otras afecciones subyacentes.

- Las Enterobacteriaceae resistentes a las carbapenemas (CRE) son bacterias Gram negativas que son resistentes a la clase de antibióticos carbapenémicos, que se consideran los fármacos del
- 25 último recurso para tales infecciones. El pronóstico de las infecciones por CRE varía de bueno

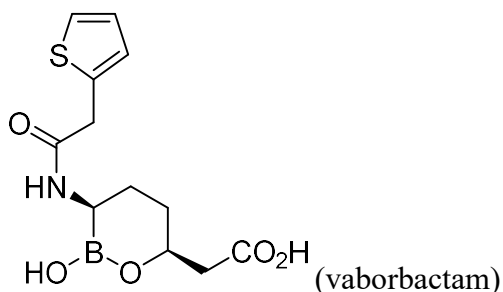
a malo; las bacterias pueden llegar a matar a hasta la mitad de los pacientes que contraen infecciones en el torrente sanguíneo.

Los sujetos inmunodeprimidos tienen un riesgo alto de mortalidad por CRE. Hasta el 33 % de todos los sujetos con CRE tienen un compromiso inmunológico subyacente. Entre sujetos
5 inmunodeprimidos con infecciones que se deben a los patógenos CRE, las tasas de mortalidad varían del 30 % al 60 %. Además, los sujetos con cáncer, lo que incluye neoplasias hematológicas y tumores sólidos, tienen un alto riesgo de mortalidad que se debe a infecciones provocadas por CRE. Entre los sujetos con cáncer con infecciones por CRE, las tasas de mortalidad son extremadamente altas tanto en sujetos con tumores sólidos como con neoplasia
10 hematológica. Un mayor riesgo de mortalidad que se debe a una infección por CRE puede surgir de estancias hospitalarias prolongadas, uso frecuente de antimicrobianos de amplio espectro, una inmunodepresión subyacente, mecanismos de barrera alterados (por ejemplo, mucositis), y deterioro de las defensas del huésped.

El tratamiento de las infecciones bacterianas Gram negativas tales como por CRE con el mejor
15 tratamiento disponible actualmente puede ser difícil lo que se debe a la resistencia a los antibióticos. En consecuencia, existe una necesidad particular de métodos para tratar infecciones bacterianas con agentes antibióticos que mejoren el resultado del paciente.

SUMARIO

20 Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para tratar diversas infecciones bacterianas, que comprenden la administración de una combinación de una cantidad de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y una cantidad de meropenem a un sujeto que la necesite:



5

En algunas modalidades, la combinación de vaborbactam y meropenem se administran a sujetos inmunodeprimidos. En diversas modalidades, los sujetos inmunodeprimidos incluyen sujetos que padecen de leucemia o linfoma, sujetos que toman medicación inmunosupresora (por ejemplo, que toman esteroides sistémicos de dosis alta), sujetos con una esplenectomía, y sujetos con neutropenia (por ejemplo, un conteo absoluto de neutrófilos $< 1,000$ células/mm³). En algunas modalidades, los sujetos inmunodeprimidos han tenido un trasplante de tejido (por ejemplo, trasplante de órganos, trasplante de médula ósea, o trasplante de células madre).

En otras modalidades, la combinación de vaborbactam y meropenem se administra a sujetos que padecen o han padecido de una o más neoplasias subyacentes. En diversas modalidades, la neoplasia subyacente puede ser una neoplasia hematológica o un tumor sólido. En algunas modalidades, la neoplasia hematológica puede seleccionarse de leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma primario del CNS, linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogénica crónica, linfoma de Hodgkin, leucemia, mieloma múltiple, neoplasma mioproliferativo, y síndrome de Sezary.

20

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra el esquema del estudio para estudiar los resultados entre sujetos inmunodeprimidos en un ensayo comparativo decodificado aleatorizado, con la mejor terapia disponible (BAT) en sujetos con una infección complicada de las vías urinarias (cUTI), pielonefritis aguda (AP), neumonía bacteriana adquirida en un hospital y asociada a ventilación

25

(HABP/VABP), bacteremia, e infecciones interabdominales complicadas (cIAI), que se deben a una Enterobacteriaceae resistente a carbapenem (CRE) que se conoce o se sospecha.

La Figura 2 muestra el aumento máximo de la creatinina de referencia en los sujetos inmunodeprimidos que participan en el estudio.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

Definiciones

Como se usa en la presente descripción, un “sujeto” se refiere a un animal que es el objeto de tratamiento, observación o experimento. El “animal” incluye vertebrados de sangre fría y
 10 caliente e invertebrados tales como peces, mariscos, reptiles, y, en particular, mamíferos. El “mamífero” incluye, sin limitación, ratones; ratas; conejos; cobayos; perros; gatos; ovejas; cabras; vacas; caballos; primates, tales como monos, chimpancés, y simios, y, en particular, humanos.

Tal como se usa en la presente descripción, un “paciente” se refiere a un sujeto a tratar por un
 15 profesional de la salud, tal como un Doctor en Medicina (*es decir*, un Doctor en medicina Alopática o un Doctor en medicina Osteopática) o un Doctor en Medicina Veterinaria, para intentar curar, o al menos mejorar los efectos de, una enfermedad o trastorno particular o para prevenir que la enfermedad o trastorno ocurra en primer lugar.

Como se usa en la presente descripción, “tratar”, “tratamiento” o “en tratamiento” se refiere a
 20 administrar una composición farmacéutica con fines profilácticos y/o terapéuticos. El término “tratamiento profiláctico” se refiere a tratar a un paciente que todavía no tiene la enfermedad o trastorno relevante, pero que es susceptible a, o de cualquier otra manera está en riesgo de, una enfermedad o trastorno particular, de manera que el tratamiento reduce la probabilidad de que el paciente desarrolle la enfermedad o trastorno. El término “tratamiento terapéutico” se refiere
 25 a administrar el tratamiento a un paciente que ya tiene una enfermedad o trastorno.

Como se usa en la presente descripción, "administración" o "en administración" se refiere a un método para dar una dosificación de un ingrediente farmacéuticamente activo a un vertebrado.

Como se usa en la presente descripción, una "dosificación" se refiere a una cantidad de agente terapéutico que se administra a un paciente.

- 5 Como se usa en la presente descripción, una "dosificación diaria" se refiere a la cantidad total del agente terapéutico que se administra a un paciente en un día.

Como se usa en la presente descripción, el término "agente terapéutico" significa una sustancia que es eficaz en el tratamiento de una enfermedad o afección.

- 10 Como se usa en la presente descripción, "cantidad con eficacia terapéutica" o "cantidad con eficacia farmacéutica" significa una cantidad de agente terapéutico, que tiene un efecto terapéutico. Las dosificaciones de un ingrediente farmacéuticamente activo que son útiles en el tratamiento son cantidades con eficacia terapéutica. Por lo tanto, como se usa en la presente descripción, una cantidad con eficacia terapéutica se refiere a aquellas cantidades del agente terapéutico que producen el efecto terapéutico que se desea a partir de los resultados de ensayos
15 clínicos y/o estudios en modelos animales.

- Como se usa en la presente descripción, un "efecto terapéutico" alivia, en alguna medida, uno o más de los síntomas de una enfermedad o trastorno. Por ejemplo, puede observarse un efecto terapéutico mediante una reducción de la incomodidad subjetiva que comunica el sujeto (*por ejemplo*, reducción de la incomodidad que se señala en el cuestionario de un paciente
20 autoadministrado).

Tratamiento de la infección bacteriana

- En un aspecto, la presente descripción se refiere al tratamiento de un sujeto que puede sufrir de una o más infecciones bacterianas. En algunas modalidades, el sujeto puede infectarse con una bacteria Gram negativa. En una modalidad, el sujeto puede infectarse con *Escherichia coli*. En
25 una modalidad, el sujeto puede infectarse con *Klebsiella pneumoniae*. En una modalidad, el sujeto puede infectarse con *Pseudomonas aeruginosa*. En una modalidad, el sujeto puede infectarse con *complejo de especies de Enterobacter cloacae*. En una modalidad, el sujeto puede

- infectarse con *Enterococcus faecium*. En una modalidad, el sujeto puede infectarse con *Serratia marcescens*. En una modalidad, el sujeto puede infectarse con *Streptococcus pyogenes*. En una modalidad, el sujeto puede infectarse con *Streptococcus pneumoniae*. En una modalidad, el sujeto puede infectarse con *Haemophilus influenzae*. En una modalidad, el sujeto puede infectarse con *Chlamydia trachomatis*. En una modalidad, el sujeto puede infectarse con *Mycoplasma pneumoniae*. En una modalidad, el sujeto puede infectarse con *Legionella pneumophila*. En una modalidad, el sujeto puede infectarse con *Acinetobacter baumannii*. En una modalidad, el sujeto puede infectarse con *Bartonella bacilliformis*. En una modalidad, el sujeto puede infectarse con *Brucella species*. En una modalidad, el sujeto puede infectarse con *Calymmatobacterium granulomatis*. En una modalidad, el sujeto puede infectarse con *Campylobacter fetus*. En una modalidad, el sujeto puede infectarse con *Francisella tularensis*. En una modalidad, el sujeto puede infectarse con *Haemophilus ducreyi*. En una modalidad, el sujeto puede infectarse con *Vibrio cholerae*. En una modalidad, el sujeto puede infectarse con *Yersinia pestis*.
- 15 En algunas modalidades, el sujeto puede estar inmunodeprimido. Por ejemplo, un sujeto inmunodeprimido tiene uno o más de los siguientes: antecedente médico de leucemia o linfoma en curso, antecedente de trasplante de órgano o esplenectomía previo, la recepción continua de medicamentos inmunosupresores que incluyen esteroides de dosis alta (≥ 20 mg/kg/día de prednisona o equivalente), recepción continua de quimioterapia ablativa de médula ósea, y
- 20 neutropenia ($ANC \leq 1,000$ células/mm³).

- En algunas modalidades, el sujeto puede tener un conteo absoluto de neutrófilos (ANC) menor o igual que 1,500 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o igual que 1,450 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o igual que 1,400 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o
- 25 igual que 1,350 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o igual que 1,300 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o igual que 1,250 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o igual que 1,200 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o igual que 1,150 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o

- igual que 1,100 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o igual que 1,050 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o igual que 1,000 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o igual que 950 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o
- 5 igual que 900 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o igual que 800 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o igual que 750 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o igual que 700 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o igual que 650 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o
- 10 igual que 600 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o igual que 550 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o igual que 500 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o igual que 450 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o igual que 400 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o
- 15 igual que 350 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC menor o igual que 300 células/mm³.

- En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC en el intervalo de 300 a 500 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC en el intervalo de 500 a 1,000 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC en el intervalo de 1,000 a
- 20 1,500 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC en el intervalo de 500 a 1,500 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC en el intervalo de 500 a 750 células/mm³. En algunas modalidades, el sujeto puede tener un ANC en el intervalo de 750 a 1,000 células/mm³.

- En algunas modalidades, el sujeto puede tener o haber tenido previamente una neoplasia
- 25 subyacente. En algunas modalidades, el sujeto puede tener una neoplasia hematológica. Por ejemplo, el paciente puede tener o haber tenido previamente una neoplasia hematológica que incluye, pero no se limita a: leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma primario del CNS, linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogénica crónica, linfoma de Hodgkin, leucemia, mieloma múltiple,

neoplasmas mioproliferativos y síndrome de Sezary. En algunas modalidades, el sujeto puede tener o haber tenido un tumor sólido, por ejemplo, un sarcoma o carcinoma. En algunas modalidades, el sujeto puede tener o haber tenido uno o más de neoplasia hematológica o tumor sólido.

5 Composiciones Farmacéuticas

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende agentes tensoactivos fisiológicamente aceptables, portadores, diluyentes, excipientes, agentes suavizantes, agentes de suspensión, sustancias formadoras de película, y adyuvantes de recubrimiento, o una combinación de estos; y un compuesto descrito en la presente descripción. Los portadores o diluyentes aceptables para uso terapéutico se conocen bien en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18va Edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), que se incorpora en su totalidad a la presente descripción como referencia. En la composición farmacéutica pueden proporcionarse conservantes, estabilizadores, colorantes, endulzantes, fragancias, agentes saborizantes, y similares. Por ejemplo, pueden añadirse como conservantes benzoato de sodio, ácido ascórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico. Además, pueden usarse antioxidantes y agentes de suspensión. En varias modalidades, los alcoholes, ésteres, alcoholes alifáticos sulfatados, y similares pueden usarse como agentes tensoactivos; la sacarosa, glucosa, lactosa, almidón, celulosa cristalizada, manitol, silicato anhidro ligero, aluminato de magnesio, aluminato de metasilicato de magnesio, silicato de aluminio sintético, carbonato de calcio, carbonato ácido de sodio, fosfato ácido de calcio, calcio carboximetil celulosa, y similares; pueden usarse como excipientes; el estearato de magnesio, talco, aceite endurecedor y similares pueden usarse como agentes suavizantes; el aceite de coco, aceite de oliva, aceite de ajonjolí, aceite de maní, y soja pueden usarse como agentes de suspensión o lubricantes; celulosa acetato ftalato como un derivado de carbohidrato tal como celulosa o azúcar, o copolímero de metilacetato-metacrilato como un derivado de polivinilo pueden usarse como agentes de suspensión; y los plastificantes tales como ftalatos de éster y similares pueden usarse como agentes de suspensión.

El meropenem y/o el vaborbactam pueden formularse para la administración con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El meropenem y/o el vaborbactam pueden formularse como un medicamento con un(varios) portador(es) y/o excipiente(s) estándar(es) farmacéuticamente aceptable(s) como es rutina en la técnica farmacéutica. La naturaleza exacta de la formulación dependerá de varios factores que incluyen la vía de administración que se desea. Típicamente, el meropenem y/o el vaborbactam se formulan para la administración oral, por inhalación, intravenosa, intragástrica, intravascular o intraperitoneal.

El término “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de un compuesto o compuestos descritos en la presente descripción con otros componentes químicos, tales como diluyentes o portadores. La composición farmacéutica facilita la administración del(de los) compuesto(s) a un organismo. En la técnica existen múltiples técnicas de administración de un compuesto que incluyen, pero no se limitan a, administración oral, inyección, aerosol, parenteral, y tópica. Las composiciones farmacéuticas pueden obtenerse además, mediante la reacción de compuesto(s) con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

El término “portador” define un compuesto químico que facilita la incorporación de un compuesto en las células o los tejidos. Por ejemplo, el dimetil sulfóxido (DMSO) es un portador que se usa comúnmente ya que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en las células o los tejidos de un organismo.

El término “diluyente” define un compuesto químico diluido en agua que disolverá el compuesto de interés así como estabilizará la forma biológicamente activa del compuesto. Las sales disueltas en soluciones tamponadas se usan en la técnica como diluyentes. Una solución tamponada comúnmente usada es la solución salina tamponada con fosfato porque imita las condiciones de sales de la sangre humana. Dado que las sales del tampón pueden controlar el pH de una solución a bajas concentraciones, un diluyente tamponado rara vez modifica la actividad biológica de un compuesto.

El término “fisiológicamente aceptable” define a un portador o diluyente que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden administrarse a un paciente humano *per se*, o en composiciones farmacéuticas donde se mezclan con otros
5 ingredientes activos, como en terapia combinada, o portadores o excipiente(s) adecuados. Las técnicas para la formulación y administración del compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente descripción pueden encontrarse en “Remington’s Pharmaceutical Sciences,” Mack Publishing Co., Easton, PA, 18va edición, 1990.

Algunas modalidades proporcionan el(los) compuesto(s) o combinación de compuestos
10 descritos en la presente descripción en formas de dosificación en tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, comprimidos, píldoras, cápsulas de gel, gránulos, perlas, o grageas. Preferentemente, las formulaciones descritas en la presente descripción pueden proporcionar características favorables del procesamiento de fármacos, que incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, velocidades de prensado en tabletas rápidas, fuerza de compresión reducida, fuerzas de
15 expulsión reducidas, uniformidad de la mezcla, uniformidad del contenido, dispersión uniforme del color, tiempo de desintegración acelerado, disolución rápida, baja friabilidad (preferentemente para el procesamiento posterior tales como empaques, envíos, recogida y empaque, etcétera) y características físicas de la forma de dosificación (por ejemplo, peso, dureza, grosor, friabilidad) con poca variación.

20 El(los) compuesto(s) o combinación de compuestos descritos en la presente descripción pueden formularse fácilmente, por ejemplo, mediante la combinación de la sustancia del fármaco con cualquier excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) adecuado(s), por ejemplo, pero sin limitarse a, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, rellenos, portadores, recubrimientos, glidantes, sabores, aditivos de color, y similares, como se expone más abajo.
25 Dichas composiciones pueden prepararse para el almacenamiento y para el procesamiento posterior.

Excipientes

Los excipientes aceptables para el uso terapéutico se conocen bien en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ta edición (Raymond C Rowe, Paul J Sheskey y Siân C Owen, editores. 2005), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21a edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2005), cada una de las cuales se incorpora en la presente en su totalidad. El término de material “portador” o “excipiente” en la presente descripción puede significar cualquier sustancia, que no es un agente terapéutico por sí mismo, que se usa como portador y/o diluyente y/o adyuvante, o vehículo para la administración de un agente terapéutico a un sujeto o se añade a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manejo o almacenamiento o permitir o facilitar la formación de una unidad de dosis de la composición en un artículo discreto tal como una cápsula, tableta, tableta recubierta, comprimido, cápsula de gel, píldora, gránulo, perla, y similares adecuados para la administración oral. Los excipientes pueden incluir, a modo de ilustración y sin limitación, diluyentes, desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes humectantes, polímeros, lubricantes, glidantes, recubrimientos, endulzantes, agentes solubilizantes, sustancias que se añaden para enmascarar o contrarrestar un sabor u olor desagradable, sabores, colorantes, fragancias y sustancias que se adicionan para mejorar la apariencia de la composición.

Las composiciones y formulaciones pueden incluir cualquier otro agente que proporcione mejor transferencia, suministro, tolerancia, y similares. Estas composiciones y formulaciones pueden incluir, por ejemplo, polvos, pastas, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como Lipofectin™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, emulsiones carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos, y mezclas semisólidas que contienen carbowax.

Cualquiera de las mezclas anteriores puede ser apropiada en tratamientos y terapias de acuerdo con la descripción en la presente, siempre que el ingrediente activo en la formulación no sea inactivado por la formulación y la formulación sea fisiológicamente compatible y tolerable con la vía de administración. Véase también Baldrick P. “Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance.” Regul. Toxicol. Pharmacol. 32(2):210-8 (2000), Charman

WN “Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts.” J. Pharm. Sci. 89(8):967-78 (2000), y las citas en ellas para obtener información adicional relacionada con formulaciones, excipientes y portadores bien conocidos por los químicos farmacéuticos.

- 5 En algunas modalidades, uno o más, o cualquier combinación de los excipientes enumerados puede incluirse específicamente o excluirse de las formulaciones y/o métodos descritos en la presente descripción. Como se apreciará por los expertos en la técnica, las cantidades de excipientes se determinarán mediante la dosificación del fármaco y el tamaño de la forma de dosificación.

Lubricantes

- 10 En algunas modalidades, los lubricantes se emplean en la fabricación de determinadas formas de dosificación. Por ejemplo, un lubricante se empleará a menudo cuando se producen tabletas. En algunas modalidades, puede añadirse un lubricante justo antes de la etapa de elaboración de tabletas, y puede mezclarse con la formulación durante un período de tiempo mínimo para obtener una buena dispersión. En algunas modalidades, pueden usarse uno o más lubricantes.
- 15 Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico, talco, behenato de glicerilo, polietilenglicol, polímeros de óxido de polietileno (por ejemplo, disponibles bajo las marcas comerciales registradas de Carbowax® para polietilenglicol y Polyox® para óxido de polietileno de Dow Chemical Company, Midland, Mich.), lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio,
- 20 oleato de sodio, fumarato de estearil sódico, DL-leucina, sílice coloidal, y otros como se conoce en la técnica. Los lubricantes típicos son estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio.

Aditivos de color

- 25 En algunas modalidades, también pueden incluirse aditivos de color. Los colorantes pueden usarse en cantidades suficientes para distinguir las resistencias a la forma de dosificación. Preferentemente, los aditivos de color aprobados para su uso en fármacos (21 CFR 74, que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad) se añaden a las formulaciones comerciales para diferenciar las concentraciones de la tableta. El uso de otros

colorantes farmacéuticamente aceptables y combinaciones de estos se abarca por la presente descripción.

Aglutinantes

Los aglutinantes pueden usarse, por ejemplo, para impartir características cohesivas a una
5 formulación, y por lo tanto asegurar que la forma de dosificación resultante permanezca intacta
después de la compactación. Los materiales adecuados aglutinantes incluyen, pero no se limitan
a, celulosa microcristalina, gelatina, azúcares (que incluyen, por ejemplo, sacarosa, glucosa,
dextrosa y maltodextrina), polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas,
polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, povidona, polímeros celulósicos (que incluyen,
10 por ejemplo, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), metil celulosa,
hidroxietilcelulosa, y similares), hidroxipropilcelulosa (HPC), y similares. En consecuencia, en
algunas modalidades, las formulaciones descritas en la presente pueden incluir al menos un
aglutinante para mejorar la compresibilidad del/de los excipiente(s) principal(es). En algunas
modalidades, el(los) aglutinante(s) se pulveriza(n) de la solución, por ejemplo, la granulación
15 húmeda, para aumentar la actividad de unión.

Desintegrantes

En algunas modalidades, los desintegrantes se usan, por ejemplo, para facilitar la desintegración
en tabletas después de la administración, y son generalmente almidones, arcillas, celulosas,
alginatos, gomas, o polímeros reticulados. Los desintegrantes adecuados incluyen, pero no se
20 limitan a, polivinilpirrolidona reticulada (PVP-XL), glicolato de almidón sódico, ácido algínico,
DVB de ácido metacrílico, celulosa microcristalina, crospovidona, potasio de poliacrilamina,
glicolato de almidón sódico, almidón, almidón pregelatinizado, croscarmelosa sodio, y
similares. Si se desea, la formulación farmacéutica también puede contener cantidades menores
de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes
25 amortiguadores de pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán,
acetato de sodio trietanolamina, oleato de trietanolamina, lauril sulfato de sodio, sulfosuccinato
sódico de dioctilo, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, etcétera y similares.

Recubrimientos

En algunas modalidades, las formulaciones pueden incluir un recubrimiento, por ejemplo, un recubrimiento de película. Cuando se involucran recubrimientos de película, las preparaciones de recubrimiento pueden incluir, por ejemplo, un polímero formador de película, un plastificante, o similares. Además, los recubrimientos pueden incluir pigmentos y/u opacificantes. Los ejemplos no limitantes de polímeros formadores de película incluyen hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa, polivinil pirrolidina, y almidones. Los ejemplos no limitantes de plastificantes incluyen polietilenglicol, tributil citrato, dibutil sebecato, aceite de ricino, y monoglicérido acetilado. Además, los ejemplos no limitantes de pigmentos y opacificantes incluyen óxidos de hierro de varios colores, tintes de laca de muchos colores, dióxido de titanio, y similares.

Diluyentes

En algunas modalidades, se usan diluyentes, y generalmente se seleccionan de uno o más de los compuestos sacarosa, fructosa, glucosa, galactosa, lactosa, maltosa, azúcar invertido, carbonato de calcio, lactosa, almidón, celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, fosfato ácido de calcio, fosfato ácido de calcio anhidro, un poliol farmacéuticamente aceptable como xilitol, sorbitol, maltitol, manitol, isomalt y glicerol, polidextrosa, almidón, o similares, o cualquier mezcla de estos.

Surfactantes

En algunas modalidades, se usan surfactantes. El uso de surfactantes como agentes humectantes en formas de fármacos orales se describe en la literatura, por ejemplo, en H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, Pharmazeutische Technologie, 2da edición, Thieme 1989, página 260. Se conoce de otros artículos, tales como los publicados en Advanced Drug Delivery Reviews (1997), 23, páginas 163-183, que también es posible usar surfactantes, entre otros, para mejorar la permeación y biodisponibilidad de compuestos farmacéuticos activos. Los ejemplos de surfactantes incluyen, pero no se limitan a, surfactantes aniónicos, surfactantes no iónicos, surfactantes zwitteriónicos y una mezcla de estos. Preferentemente, los surfactantes se seleccionan del grupo que consiste en éster de ácido graso de poli(oxietileno) sorbitán, estearato

- de poli(oxietileno), éter de alquilo de poli(oxietileno), glicérido poliglicolado, aceite de ricino poli(oxietileno), éster de ácido graso de sorbitán, poloxámero, sal de ácido graso, sal biliar, sulfato de alquilo, lecitina, micela mezclada de sal biliar y lecitina, éster de glucosa vitamina E TPGS (D- α -succinato de -tocoferil polietilenglicol 1,000), lauril sulfato de sodio, y similares, y
- 5 una mezcla de estos.

Glidantes

En algunas modalidades, se usan los glidantes. Los ejemplos de glidantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato de calcio, o similares, y mezclas de estos.

- 10 Las vías de administración adecuadas pueden incluir, por ejemplo, administración oral, rectal, transmucosa, tópica o intestinal; suministro parenteral, que incluye inyecciones intramuscular, subcutánea, intravenosa, intramedular, así como intratecal, intraventricular, intraperitoneal, intranasal, o intraocular. El compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente también puede administrarse en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada,
- 15 que incluyen inyecciones en depósito, bombas osmóticas, píldoras, parches transdérmicos (que incluyen electrotransporte), y similares, para la administración pulsada prolongada y/o sincronizada a una velocidad predeterminada.

- Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden fabricarse de una forma conocida, *por ejemplo*, por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución,
- 20 granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapado o tableteado.

- Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente descripción, por lo tanto, pueden formularse de forma convencional mediante el uso de uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el
- 25 procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración que se seleccione. Cualquiera de las técnicas, portadores y excipientes que se conocen bien, puede

usarse según se desee y se comprende en la técnica; *por ejemplo*, en Remington's Pharmaceutical Sciences, anteriormente.

Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, como soluciones líquidas o suspensiones, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido previas a la inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, manitol, lactosa, lecitina, albúmina, glutamato de sodio, hidrócloruro de cisteína, y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes amortiguadores de pH, y similares. Los tampones fisiológicamente compatibles incluyen, pero no se limitan a, solución de Hanks, solución de Ringer o tampón de solución salina fisiológica. Si se desea, pueden usarse preparaciones potenciadoras de absorción (por ejemplo, liposomas).

Para la administración transmucosa, pueden usarse en la formulación penetrantes apropiados a la barrera que se permea.

Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral, *por ejemplo*, mediante inyección en bolo o infusión continua, incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones apropiadas de inyección oleosa. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de ajonjolí, u otros aceites orgánicos tales como soja, pomelo o aceites de almendra, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, *por ejemplo*, en ampulas o en contenedores de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de la formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o

dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, *por ejemplo*, agua estéril sin pirógeno, antes de usar.

Para la administración oral, el(los) compuesto(s) o combinación de compuestos descritos en la presente pueden formularse fácilmente mediante la combinación del compuesto activo con

5 portadores farmacéuticamente aceptables que se conocen en la técnica. Tales portadores permiten que el compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente se formulen como tabletas, tabletas recubiertas, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, cápsulas de gel, gránulos, perlas, jarabes, suspensiones semilíquidas, suspensiones líquidas y similares, para la ingestión oral por parte de un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para el uso oral

10 pueden obtenerse mediante la combinación del compuesto activo con un excipiente sólido, opcionalmente se muele la mezcla resultante, y se procesa la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de

15 maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes desintegrantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal de este tal como alginato de sodio. Los núcleos de las grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse

20 soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. Los tintes o pigmentos pueden añadirse a los recubrimientos de las tabletas o grageas para la identificación o caracterización de diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo. Para este propósito, pueden usarse

25 soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. Los tintes o pigmentos pueden añadirse a los recubrimientos de las tabletas o grageas para la identificación o caracterización de diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo. Adicionalmente, pueden añadirse

30 estabilizadores. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones

adecuadas para tal administración. En algunas modalidades, se describen formulaciones del/de los compuesto(s) o combinación de compuestos descritos en la presente con un perfil de disolución de liberación inmediata aceptable y un método de fabricación robusto y escalable.

- 5 Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas selladas, suaves hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos en la mezcla con relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como estearato de talco o magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas suaves, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en
- 10 líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Adicionalmente, pueden añadirse estabilizadores. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración.

Para la administración oral, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o grageas formuladas de forma convencional.

- 15 Para la administración por inhalación, el compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente se suministra convenientemente en forma de una presentación de pulverización por aerosol a partir de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de
- 20 dosificación puede determinarse tras proporcionar una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o un insuflador pueden formularse para contener una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

- En la presente se describen además diversas composiciones farmacéuticas que se conocen bien
- 25 en la técnica farmacéutica para usos que incluyen suministro intraocular, intranasal, e intraauricular. Los penetrantes adecuados para estos usos se conocen generalmente en la técnica. Las composiciones farmacéuticas para el suministro intraocular incluyen soluciones oftalmológicas acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, tales como colirios,

o en goma gellan (Shedden y otros, Clin. Ther., 23(3):440-50 (2001)) o hidrogeles (Mayer y otros, Ophthalmologica, 210(2):101-3 (1996)); ungüentos oftálmicos; suspensiones oftálmicas, tales como microparticuladas, partículas poliméricas pequeñas que contienen fármacos suspendidas en un medio portador líquido (Joshi, A., J. Ocul. Pharmacol., 10(1):29-45 (1994)),
5 formulaciones liposolubles (Alm y otros, Prog. Clin. Biol. Res., 312:447-58 (1989)), y microesferas (Mordenti, Toxicol. Sci., 52(1):101-6 (1999)); e insertos oculares. Todas las referencias mencionadas anteriormente se incorporan en la presente a modo de referencia en su totalidad. Dichas formulaciones farmacéuticas adecuadas se formulan con mayor frecuencia y preferentemente para ser estériles, isotónicas y tamponadas para la estabilidad y comodidad. Las
10 composiciones farmacéuticas para el suministro intranasal también pueden incluir gotas y pulverizadores que se preparan a menudo para simular en muchos aspectos secreciones nasales que aseguren el mantenimiento de la acción ciliar normal. Como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18va Edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad, y se conoce bien por los
15 expertos en la técnica, las formulaciones adecuadas son más frecuentemente y preferentemente isotónicas, ligeramente tamponadas para mantener un pH de 5.5 a 6.5, y con mayor frecuencia y preferentemente incluyen conservantes antimicrobianos y estabilizadores de fármacos apropiados. Las formulaciones farmacéuticas para la administración intraauricular incluyen suspensiones y ungüentos para la aplicación tópica en la oreja. Los solventes comunes para tales
20 formulaciones aurales incluyen glicerina y agua.

El(Los) compuesto(s) o combinación de compuestos descritos en la presente pueden formularse además, en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, *por ejemplo*, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

25 Además de las formulaciones descritas anteriormente, el compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de efecto prolongado pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, el compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente

puede formularse con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

5 Para los compuestos hidrofóbicos, un portador farmacéutico adecuado puede ser un sistema de cosolventes que comprende alcohol bencílico, un surfactante no polar, un polímero orgánico miscible en agua, y una fase acuosa. Un sistema común de cosolvente usado es el sistema de cosolvente VPD, que es una solución de 3 % peso/volumen de alcohol bencílico, 8 % peso/volumen del surfactante no polar Polisorbato 80™ y 65 % peso/volumen de polietilenglicol 300, preparado hasta el volumen en etanol absoluto. Naturalmente, las proporciones de un
10 sistema de cosolventes pueden variarse considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes de cosolvente puede variar: por ejemplo, pueden usarse otros surfactantes no polares de baja toxicidad en lugar de POLISORBATE 80™; el tamaño de fracción de polietilenglicol puede variar; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar el polietilenglicol, *por ejemplo*, polivinilpirrolidona; y otros
15 azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

Alternativamente, pueden emplearse otros sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos hidrofóbicos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos que se conocen bien de vehículos de suministro o portadores para fármacos hidrofóbicos. También pueden emplearse determinados disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque usualmente tienen el
20 costo de una mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos pueden suministrarse mediante el uso de un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido varios materiales de liberación sostenida y se conocen bien por los expertos en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, en dependencia de su naturaleza química, liberar los compuestos
25 por unas pocas semanas hasta más de 100 días. En dependencia de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, pueden emplearse estrategias adicionales para la estabilización de las proteínas.

Los agentes destinados a administrarse intracelularmente pueden administrarse mediante el uso de técnicas que conocen bien los expertos en la técnica. Por ejemplo, dichos agentes pueden

encapsularse en liposomas. Todas las moléculas presentes en una solución acuosa en el momento de la formación de liposomas se incorporan en el interior acuoso. Los contenidos liposomales se protegen del microambiente externo y, debido a que los liposomas se fusionan con las membranas celulares, se suministran eficientemente al citoplasma celular. Los liposomas
 5 pueden recubrirse con un anticuerpo específico del tejido. Los liposomas se dirigirán a y se tomarán selectivamente por el órgano deseado. Alternativamente, las moléculas orgánicas hidrofóbicas pequeñas pueden administrarse directamente intracelularmente.

Pueden incorporarse agentes terapéuticos o de diagnóstico adicionales en las composiciones farmacéuticas. Alternativa o adicionalmente, las composiciones farmacéuticas pueden
 10 combinarse con otras composiciones que contienen otros agentes terapéuticos o de diagnóstico.

Métodos de administración

El(Los) compuesto(s) o combinación de compuestos descritos en la presente o composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente por cualquier medio adecuado. Los ejemplos no limitantes de métodos de administración incluyen, entre otros, (a) la administración a través de
 15 vías orales, que incluye la administración en cápsula, tableta, gránulo, pulverizador, jarabe, u otras formas; (b) la administración a través de vías no orales tales como rectal, vaginal, intrauretral, intraocular, intranasal, o intraauricular, que incluye la administración como una suspensión acuosa, una preparación oleosa o similares o como goteo, pulverización, supositorio, pomada, ungüento o similares; (c) la administración mediante inyección, subcutánea,
 20 intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraorbital, intracapsular, intraespinal, intraesternal, o similares, lo que incluye el suministro mediante bomba de infusión, (d) la administración local tal como mediante inyección directamente en el área renal o cardíaca, por ejemplo, mediante una implantación de depósito, así como (e) la administración tópica, como se considere apropiado por los expertos en la técnica para poner en contacto al compuesto
 25 o combinación de compuestos descritos en la presente descripción con el tejido vivo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración incluyen composiciones donde el(los) compuesto(s) o combinación de compuestos descritos en la presente descripción se tienen en una cantidad eficaz para lograr su propósito deseado. La cantidad con eficacia

terapéutica del compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente descripción que se necesitan como una dosis dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, que incluye humanos, que se trata, y las características físicas del animal específico bajo consideración. La dosis puede adaptarse para lograr un efecto deseado, pero dependerá de factores como el peso, la dieta, los medicamentos simultáneos y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica médica. Más específicamente, una cantidad con eficacia terapéutica significa una cantidad de compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se trata. La determinación de una cantidad con eficacia terapéutica está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada que se proporciona en la presente.

Como será fácilmente evidente para un experto en la técnica, la dosificación a administrarse y el modo de administración particular útiles *in vivo* variarán en dependencia de la edad, el peso y las especies de mamíferos tratados, y el uso específico para el cual se emplea el compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente descripción. La determinación de niveles de dosificación eficaces, es decir los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, puede realizarse por un experto en la técnica mediante el uso de métodos farmacológicos de rutina. Típicamente, las aplicaciones clínicas humanas de los productos se comienzan a niveles de dosificación menores, y se aumenta el nivel de dosificación hasta que se logra el efecto deseado. Alternativamente, los estudios *in vitro* aceptables pueden usarse para establecer dosis y vías de administración útiles de las composiciones identificadas por los presentes métodos mediante el uso de métodos farmacológicos establecidos.

Como se usa en la presente descripción, una “dosificación” se refiere a la cantidad de los ingredientes farmacéuticos activos (por ejemplo, meropenem y vaborbactam).

En los estudios en animales no humanos, las aplicaciones de los productos potenciales se comienzan a niveles de dosificación más altos, y se disminuye la dosificación hasta que no se logra el efecto deseado o desaparecen los efectos secundarios adversos. La dosificación puede variar ampliamente, en dependencia de los efectos deseados y la indicación terapéutica. Típicamente, las dosificaciones pueden estar entre aproximadamente 0.1 mg/kg y 4,000 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 1 mg/kg y 1,000 mg/kg de peso

corporal. Alternativamente las dosificaciones pueden basarse y calcularse sobre el área superficial del paciente, como se entiende por los expertos en la técnica.

En dependencia de la gravedad y la capacidad de respuesta de la afección a tratar, la dosificación puede ser, además, una sola administración de una composición de liberación lenta, con el transcurso del tratamiento que dura de varios días a varias semanas o hasta que se logra la curación o se logra la disminución del estado de la enfermedad. La cantidad de una composición a administrarse dependerá, por supuesto, de muchos factores que incluyen el sujeto tratado, la gravedad de la enfermedad, la forma de administración, el criterio del médico que la prescribe. El compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente puede administrarse por vía oral o mediante inyección a una dosis de 0.1 mg/kg a 4,000 mg/kg del peso corporal del paciente por día. El intervalo de dosis para humanos adultos es generalmente de 100 mg/día a 100 g/día. Las tabletas u otras formas de presentación que se proporcionan en unidades discretas pueden contener convenientemente una cantidad del compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente descripción que es eficaz en tal dosificación o como un múltiplo del mismo, por ejemplo, unidades que contienen 100 mg a 50 g (por ejemplo, de aproximadamente 200 mg a 50 g, de aproximadamente 400 mg a 20 g, de aproximadamente 800 mg a 10 g, o de aproximadamente 1 g a 5 g). La cantidad exacta del compuesto que se administra a un paciente será responsabilidad del médico de asistencia. Sin embargo, la dosis que se emplea dependerá de un número de factores, que incluyen la edad y el sexo del paciente, el trastorno concreto a tratar, y su gravedad. Además, la vía de administración puede variar en dependencia de la afección y su gravedad.

Una dosis típica de meropenem es de 1 mg a 50 mg por kg de peso corporal, por ejemplo de 10 mg a 40 mg por kg de peso corporal, en dependencia de una cantidad de factores, que incluyen la edad y el sexo del paciente, el trastorno concreto a tratar, y su gravedad. En algunas modalidades, una dosificación de meropenem puede ser de aproximadamente 1 mg a 5,000 mg, por ejemplo, de 10 mg a 3,000 mg, de 100 mg a 2,000 mg, de 200 mg a 1,500 mg, o de 500 mg a 1,000 mg, o dentro de un intervalo definido por cualquiera de los valores mencionados anteriormente. En algunas modalidades, una dosificación de meropenem puede ser de 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1,000 mg, 1,250 mg, 1,500 mg, 1,750 mg, 2,000 mg, 2,250 mg, 2,500 mg,

2,750 mg, 3,000 mg, 3,250 mg, 3,500 mg, 3,750 mg, o 4,000 mg, o dentro de un intervalo definido por cualquiera de los valores mencionados anteriormente. Una dosis típica de vaborbactam es de 1 mg a 50 mg por kg de peso corporal, por ejemplo, de 10 mg a 40 mg por kg de peso corporal, en dependencia de una cantidad de factores, que incluyen la edad y el sexo

5 del paciente, el trastorno concreto a tratar, y su gravedad. En algunas modalidades, una dosificación de vaborbactam puede ser de aproximadamente 1 mg a 5,000 mg, por ejemplo, de 10 mg a 3,000 mg, de 100 mg a 2,000 mg, de 200 mg a 1,500 mg, o de 500 mg a 1,000 mg, o dentro de un intervalo definido por cualquiera de los valores mencionados anteriormente. En algunas modalidades, una dosificación de vaborbactam puede ser 250 mg, 500 mg, 750 mg,

10 1,000 mg, 1,250 mg, 1,500 mg, 1,750 mg, 2,000 mg, 2,250 mg, 2,500 mg, 2,750 mg, 3,000 mg, 3,250 mg, 3,500 mg, 3,750 mg, o 4,000 mg, o dentro de un intervalo definido por cualquiera de los valores mencionados anteriormente,

En algunas modalidades, el meropenem y el vaborbactam pueden administrarse en una relación en peso de 10:1 a 1:10, por ejemplo, de 5:1 a 1:5, de 4:1 a 1:4, de 3:1 a 1:3, de 2:1 a 1:2, o

15 aproximadamente 1:1. Un médico será capaz de determinar la dosificación requerida de meropenem y vaborbactam para cualquier sujeto particular.

En algunas modalidades, la dosificación de meropenem puede ser de 250 mg a 4,000 mg y la dosificación de vaborbactam puede ser de 250 mg a 4,000 mg. En algunas modalidades, la dosificación de meropenem puede ser de 500 mg a 3,000 mg y la dosificación de vaborbactam

20 puede ser de 500 mg a 3,000 mg. En algunas modalidades, la dosificación de meropenem puede ser de 500 mg a 2,000 mg y la dosificación de vaborbactam puede ser de 500 mg a 2,000 mg. En algunas modalidades, la dosificación de meropenem puede ser de 500 mg y la dosificación de vaborbactam puede ser de 500 mg. En algunas modalidades, la dosificación de meropenem puede ser de 1,000 mg y la dosificación de vaborbactam puede ser de 1,000 mg. En algunas

25 modalidades, la dosificación de meropenem puede ser de 1,500 mg y la dosificación de vaborbactam puede ser de 1,500 mg. En algunas modalidades, la dosificación de meropenem puede ser de 2,000 mg y la dosificación de vaborbactam puede ser de 2,000 mg. En algunas modalidades, la dosificación de meropenem puede ser de 2,500 mg y la dosificación de vaborbactam puede ser de 2,500 mg.

En algunas modalidades, el meropenem y el vaborbactam pueden administrarse una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces o más por día. En algunas modalidades, el meropenem y el vaborbactam pueden administrarse cada 4 horas, cada 6 horas, cada 8 horas, cada 12 horas, o cada 24 horas. Por ejemplo, en algunas modalidades, una dosificación de 2,000 mg de meropenem y una dosificación de 2,000 mg de vaborbactam pueden administrarse cada 8 horas, cada 12 horas, o cada 24 horas. En algunas modalidades, una dosificación de 1,500 mg de meropenem y una dosificación de 1,500 mg de vaborbactam pueden administrarse cada 8 horas. En algunas modalidades, una dosificación de 1,000 mg de meropenem y una dosificación de 1,000 mg de vaborbactam pueden administrarse cada 8 horas. En algunas modalidades, una dosificación de 1,000 mg de meropenem y una dosificación de 1,000 mg de vaborbactam pueden administrarse cada 12 horas. En algunas modalidades, una dosificación de 1,000 mg de meropenem y una dosificación de 1,000 mg de vaborbactam pueden administrarse cada 24 horas. En algunas modalidades, una dosificación de 500 mg de meropenem y una dosificación de 500 mg de vaborbactam pueden administrarse cada 8 horas. En algunas modalidades, una dosificación de 500 mg de meropenem y una dosificación de 500 mg de vaborbactam pueden administrarse cada 12 horas. En algunas modalidades, una dosificación de 500 mg de meropenem y una dosificación de 500 mg de vaborbactam pueden administrarse cada 24 horas.

La formulación, vía de administración y dosificación exactas para las composiciones farmacéuticas del compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente pueden seleccionarse por el médico individual en vista de la afección del paciente. (*Véase, por ejemplo, Fingl y otros 1975, en “The Pharmacological Basis of Therapeutics,” que se incorpora en la presente descripción como referencia, con referencia particular al Capítulo 1*). Típicamente, el intervalo de dosis de la composición administrada al paciente puede ser de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 4,000 mg/kg del peso corporal del paciente. La dosificación puede ser una sola o una serie de dos o más que se administran en el transcurso de uno o más días, según sea necesario por el paciente. En los casos donde se han establecido las dosificaciones humanas de los compuestos para al menos alguna afección, la presente descripción usará las mismas dosificaciones, o dosificaciones que están entre aproximadamente 0.1 % y aproximadamente 5,000 %, más preferentemente entre aproximadamente 25 % y aproximadamente 1,000 % de la dosificación humana establecida. Cuando no se establece ninguna dosificación humana, como

será el caso de los compuestos farmacéuticos recién descubiertos, puede inferirse una dosificación humana adecuada a partir de los valores de ED₅₀ o ID₅₀, u otros valores apropiados que se derivan de estudios *in vitro* o *in vivo*, según se califican por estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.

- 5 Debe señalarse que el médico de asistencia sabrá cómo y cuándo finalizar, interrumpir o ajustar la administración debido a la toxicidad u otras disfunciones de órganos. Por el contrario, el médico de asistencia también sabrá ajustar el tratamiento a niveles más altos si la respuesta clínica no fuera adecuada (se excluye la toxicidad). La magnitud de una dosis que se administra en el manejo del trastorno de interés variará con la gravedad de la afección a tratar y con la vía
- 10 de administración. La gravedad de la afección puede, por ejemplo, evaluarse, en parte, mediante métodos estándares de evaluación pronóstica. Además, la dosis y tal vez la frecuencia de dosis, variarán también de acuerdo con la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Un programa comparable con el descrito anteriormente puede usarse en medicina veterinaria.

- Aunque se determinará la dosificación exacta de una manera fármaco a fármaco, en la mayoría
- 15 de los casos, pueden hacerse algunas generalizaciones con respecto a la dosificación. En casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosificaciones pueden calcularse como la base libre. En algunas modalidades, se administra una dosificación de la composición de 1 a 4 veces por día. Alternativamente las composiciones del compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente pueden administrarse por infusión intravenosa continua,
 - 20 preferentemente a una dosis de cada ingrediente activo hasta 100 g por día. Tal como lo comprenderán los expertos en la técnica, en determinados situaciones puede ser necesario administrar el compuesto descrito en la presente en cantidades que exceden, o incluso exceden mucho, el intervalo de dosificación preferido, indicado anteriormente, para tratar de manera eficaz y agresiva enfermedades o infecciones particularmente agresivas. En algunas
 - 25 modalidades, el compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente se administrarán por un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más, o durante meses o años.

En algunas modalidades, el régimen de dosificación del o de los compuesto(s) o combinación de compuestos descritos en la presente se administra durante un período de tiempo, cuyo período

de tiempo puede ser, por ejemplo, de al menos aproximadamente 1 día a al menos aproximadamente 3 días, de al menos aproximadamente 1 día a al menos aproximadamente 1 semana, de al menos aproximadamente 1 día a al menos aproximadamente 10 días; de 1 día a al menos aproximadamente 4 semanas, de al menos aproximadamente 1 semana a al menos aproximadamente 2 semanas, de al menos aproximadamente 1 semana a al menos aproximadamente 4 semanas, de al menos aproximadamente 4 semanas a al menos aproximadamente 8 semanas, de al menos aproximadamente 4 semanas a al menos aproximadamente 12 semanas, de al menos aproximadamente 4 semanas a al menos aproximadamente 16 semanas, o más. El régimen de dosificación del/de los compuesto(s) o combinación de compuestos descritos en la presente descripción puede administrarse tres veces al día, dos veces al día, diariamente, en días alternos, tres veces por semana, cada dos semanas, tres veces por mes, una vez al mes, sustancialmente continuamente o continuamente.

En algunas modalidades descritas en la presente descripción, el meropenem y el vaborbactam pueden administrarse al sujeto simultáneamente. En algunas modalidades, el meropenem y el vaborbactam pueden administrarse al sujeto secuencialmente. En algunas modalidades, el meropenem se administra al sujeto antes de la administración de vaborbactam al sujeto. En algunas modalidades, el meropenem se administra al sujeto después de la administración de vaborbactam al sujeto.

En algunas modalidades, el meropenem y el vaborbactam pueden administrarse mediante el uso de la misma vía de administración. Por ejemplo, en algunas modalidades, el meropenem y el vaborbactam pueden administrarse por vía oral. En algunas modalidades, el meropenem y el vaborbactam pueden administrarse por vía parenteral. En algunas modalidades, el meropenem y el vaborbactam pueden administrarse por vía intravenosa.

En algunas modalidades, el meropenem y el vaborbactam pueden administrarse mediante el uso de diferentes vías de administración.

Algunas modalidades proporcionan un método para usar una cantidad eficaz de la combinación de meropenem y vaborbactam descrita en la presente descripción en el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto que comprende administrarle al sujeto una dosificación de la

combinación de meropenem y vaborbactam descrita en la presente descripción que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 100 g del fármaco por dosis del compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente descripción, oralmente, tres veces por mes, una vez al mes, una vez a la semana, una vez cada tres días, una vez cada dos días, una vez por día, dos veces por día, o tres veces por día, sustancialmente continuamente o continuamente, para la duración del tratamiento deseada.

Algunas modalidades proporcionan un método para usar una cantidad eficaz de la combinación de meropenem y vaborbactam descrita en la presente en el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto susceptible a una lesión renal aguda que comprende administrar al sujeto una dosificación de meropenem y vaborbactam que contiene una cantidad de 0.1 mg a aproximadamente 4,000 mg de meropenem y de vaborbactam por kilogramo de peso corporal por dosis de meropenem y vaborbactam, por vía oral, tres veces por mes, una vez al mes, una vez a la semana, una vez cada tres días, una vez cada dos días, una vez por día, dos veces por día, o tres veces por día sustancialmente o continuamente, para la duración del tratamiento deseada.

La cantidad de dosificación y el intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles en plasma de la porción activa que son suficientes para mantener los efectos moduladores, o la concentración mínima eficaz (MEC). La MEC variará para cada compuesto pero puede estimarse a partir de los datos in vitro. Las dosificaciones necesarias para lograr la MEC dependerán de las características individuales y la vía de administración. Sin embargo, los ensayos de HPLC o bioensayos pueden usarse para determinar las concentraciones plasmáticas.

Los intervalos de dosificación también pueden determinarse mediante el uso del valor de la MEC. En algunas modalidades, las composiciones pueden administrarse mediante el uso de un régimen que mantiene los niveles plasmáticos por encima de la MEC durante 10-90 % del tiempo, por ejemplo, entre 15-30 %, 20-45 %, 25-50 %, 30-55 %, 35-60 %, 40-65 %, 45-70 %, 50-75 %, 55-80 %, 60-90 %, 65-75 %, 70-80 %, 75-85 %, 15-90 %, 20-90 %, 25-90 %, 30-90 %, 35-90 %, 40-90 %, 45-90 %, 50-90 %, 55-90 %, 60-90 %, 65-90 %, 70-90 %, 75-90 %, o 80-90 %. En algunas modalidades, las composiciones pueden administrarse mediante el uso de un régimen que mantiene los niveles plasmáticos por encima de la MEC durante 20-90 % del

tiempo. En algunas modalidades, las composiciones pueden administrarse mediante el uso de un régimen que mantiene los niveles plasmáticos por encima de la MEC durante 30-90 % del tiempo, entre 40-90 % y más típicamente entre 50-90 %.

5 En los casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede que no se relacione con la concentración plasmática.

La cantidad de la composición que se administra puede ser dependiente del sujeto que se trata, del peso del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la forma de administración y el criterio del médico que la prescribe.

10 El(Los) compuesto(s) o combinación de compuestos descritos en la presente descripción pueden evaluarse en cuanto a su eficacia y toxicidad mediante el uso de métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología del compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente descripción puede establecerse mediante la determinación de la toxicidad *in vitro* hacia una línea celular, tal como una línea celular de mamífero, y preferentemente humana. Los resultados de tales estudios frecuentemente son predictivos de toxicidad en animales, tales como mamíferos, 15 o más específicamente, humanos. Alternativamente, la toxicidad del compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente descripción en un modelo animal, tal como ratones, ratas, conejos, o monos, puede determinarse mediante el uso de métodos conocidos. La eficacia del compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente descripción puede establecerse mediante el uso de varios métodos reconocidos, tales como métodos *in vitro*, 20 modelos animales, o ensayos clínicos en humanos. Existen modelos *in vitro* reconocidos para casi todas las clases de afecciones, que incluyen, pero no se limitan a cáncer, enfermedad cardiovascular, y diversas enfermedades inmunitarias. De manera similar, pueden usarse modelos animales aceptables para establecer la eficacia de productos químicos para tratar tales afecciones. Cuando se selecciona un modelo para determinar la eficacia, el experto puede 25 guiarse por el estado de la técnica para elegir un modelo, dosis, vía de administración, y régimen adecuados. Por supuesto, también pueden usarse ensayos clínicos en humanos para determinar la eficacia de un compuesto en humanos.

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente activo. El paquete puede comprender por ejemplo una lámina de metal o plástico, tal como un blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede acompañarse por instrucciones para la
5 administración. El paquete o dispensador también puede estar acompañado de un aviso asociado con el contenedor en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso, o la venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por la agencia de la forma de administración humana o veterinaria del fármaco. Dicho aviso, por ejemplo, puede ser la etiqueta aprobada por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos
10 para fármacos por prescripción o el inserto del producto aprobado. Las composiciones que comprenden el compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente que se formulan en un portador farmacéutico compatible también pueden prepararse, colocarse en un contenedor apropiado, y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada.

Una cantidad eficaz de meropenem y vaborbactam descrita en la presente puede determinarse
15 por un experto en la técnica. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular pueden variarse y dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción,
20 la combinación de fármacos y la gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamíferos tales como humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos y similares, sujetos a la hipertensión portal.

Se describen además, composiciones farmacéuticas que comprenden meropenem y
25 vaborbactam descritas en la presente capaces de tratar la infección bacteriana en una cantidad eficaz, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la presente descripción pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe a continuación, y pueden formularse, por ejemplo, mediante el empleo de vehículos sólidos o líquidos convencionales o diluyentes, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para

el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizadores, saborizantes, etcétera) de acuerdo con técnicas tales como las conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica o designadas por la práctica farmacéutica aceptada.

5 Las dosificaciones de meropenem y vaborbactam descritas en la presente pueden administrarse por cualquier medio adecuado, por ejemplo, oralmente, tal como en forma de tabletas, cápsulas, gránulos o polvos; sublingualmente; oralmente; por vía parenteral, tal como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraesternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones estériles inyectables acuosas o no acuosas), nasalmente como
10 mediante pulverización por inhalación, tópicamente, tal como en forma de crema o ungüento, o rectalmente como en forma de supositorios; en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables y no tóxicos.

El meropenem y el vaborbactam descritos en la presente, por ejemplo, pueden administrarse en una forma adecuada para la liberación inmediata o liberación extendida. La liberación inmediata o extendida puede lograrse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que
15 comprenden meropenem y vaborbactam, o, particularmente en el caso de liberación extendida, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

El meropenem y el vaborbactam descritos en la presente descripción pueden administrarse, además, liposomalmente. Por ejemplo, la sustancia activa puede usarse en una composición tal como tableta, cápsula, solución o suspensión de meropenem y vaborbactam descrita en la
20 presente o en forma tópica para la cicatrización de heridas (0.01 a 5 % para el meropenem y el vaborbactam descritos en la presente, 1 a 5 tratamientos por día).

El meropenem y el vaborbactam descritos en la presente pueden combinarse de forma convencional con un vehículo o portador, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizador, saborizante, etcétera, o con un portador tópico fisiológicamente aceptable.

25 El meropenem y el vaborbactam descritos en la presente también pueden formularse en composiciones tales como soluciones estériles o suspensiones para la administración parenteral. El meropenem y el vaborbactam descritos en la presente pueden combinarse con un vehículo, portador, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizador, etcétera, fisiológicamente

aceptable, en una forma de dosificación unitaria como se denomina por la práctica farmacéutica aceptada. La cantidad de sustancia activa en estas composiciones o preparaciones es preferentemente de manera tal que se obtiene una dosificación adecuada en el intervalo indicado.

Las composiciones ilustrativas para la administración oral incluyen suspensiones que pueden
5 contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y endulzantes o agentes saborizantes tales como los que se conocen en la técnica; y las tabletas de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes,
10 extensores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes tales como los que se conocen en la técnica. Las tabletas moldeadas, tabletas comprimidas o tabletas liofilizadas son formas ilustrativas que pueden usarse. Las composiciones ilustrativas incluyen las formulaciones del compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente con diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se incluyen en dichas
15 formulaciones los excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Dichas formulaciones pueden incluir además un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez), y agentes para controlar la liberación tal como
20 copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También pueden añadirse lubricantes, glidantes, sabores, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar su fabricación y uso.

Las composiciones ilustrativas para la administración de aerosol nasal o por inhalación incluyen soluciones en solución salina que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, y/u otros
25 agentes solubilizantes o dispersantes tales como los que se conocen en la técnica.

Las composiciones ilustrativas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables o suspensiones que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o solventes adecuados no tóxicos y parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución de cloruro de sodio isotónico, u otros agentes dispersantes o humectantes y de

suspensión adecuados, que incluyen mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, que incluyen ácido oleico.

Las composiciones ilustrativas para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas normales, pero se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Las composiciones ilustrativas para la administración tópica incluyen un portador tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno). Por ejemplo, el compuesto o combinación de compuestos descritos en la presente descripción puede administrarse tópicamente para tratar enfermedades vasculares periféricas y como tal puede formularse como una crema o ungüento.

En algunas modalidades, la composición descrita en la presente puede comprender al menos 0.1 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.6 % (p/p), 0.7 % (p/p), 0.8 % (p/p), 0.9 % (p/p), 1.0 % (p/p), 1.1 % (p/p) o 1.2 % (p/p) de un conservante. En algunas modalidades, la composición tópica descrita en la presente puede comprender 0.1 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.6 % (p/p), 0.7 % (p/p), 0.8 % (p/p), 0.9 % (p/p), 1.0 % (p/p), 1.1 % (p/p), 1.2 % (p/p), 1.5 % (p/p), 2 % (p/p), 3 % (p/p), 4 % (p/p), 5 % (p/p), 6 % (p/p), 7 % (p/p), 8 % (p/p), 9 % (p/p), 10 % (p/p), 20 % (p/p) o 30 % (p/p) de un conservante o un intervalo definido por dos de los valores anteriores. En algunas modalidades, el conservante puede incluir uno o más componentes, dos o más componentes o tres o más componentes.

En algunas modalidades, la composición descrita en la presente puede comprender al menos 0.1 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.6 % (p/p), 0.7 % (p/p), 0.8 % (p/p), 0.9 % (p/p), 1.0 % (p/p), 1.1 % (p/p), 1.2 % (p/p) de un conservante que incluye fenoxietanol, propil parabeno, y metil parabeno. En algunas modalidades, la composición tópica descrita en la presente puede comprender 0.1 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.6 % (p/p), 0.7 % (p/p), 0.8 % (p/p), 0.9 % (p/p), 1.0 % (p/p), 1.1 % (p/p), 1.2 % (p/p), 1.5 % (p/p), 2 % (p/p), 3 % (p/p), 4 % (p/p), 5 % (p/p), 6 % (p/p), 7 % (p/p), 8 % (p/p), 9 % (p/p), 10

% (p/p), 20 % (p/p) o 30 % (p/p) de un conservante que incluye fenoxietanol, propil parabeno y metil parabeno o un intervalo definido por dos de los valores anteriores.

En algunas modalidades, la composición puede incluir colorantes, desodorantes, fragancias, perfumes, agentes antiespumantes, lubricantes, agentes humectantes naturales, agentes acondicionadores de la piel, protectores de la piel, agentes beneficiosos para la piel, solventes, 5 agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes humectantes, humectantes, propelentes, tintes, pigmentos y combinaciones de estos.

En algunas modalidades, la composición puede incluir componentes adicionales que se añaden para mejorar el olor, textura o color de la composición. Por ejemplo, pueden añadirse fragancias para mejorar el olor. Por ejemplo, pueden añadirse emulsionantes o esferas inertes para mejorar 10 la textura. Por ejemplo, pueden añadirse colorantes para mejorar el color.

En algunas modalidades, la composición puede aplicarse a una parte de cuerpo, tal como una mano, pie, rodilla, codo y similares para tratar el dolor y/o inflamación de la parte del cuerpo. La composición puede aplicarse por cualquier medio adecuado, tal como frotación, 15 pulverización, estirado con rodillo, trapeado, y similares, y masaje en la parte de cuerpo a tratar.

En algunas modalidades, el meropenem y el vaborbactam como se divulgan y describen en la presente y/o las composiciones tópicas de estos pueden usarse en terapia combinada con al menos otro agente. En algunas modalidades, el meropenem y el vaborbactam descritos en la presente y/o la composición tópica de estos se administran simultáneamente con la 20 administración de otro agente, que puede ser parte de la misma composición tópica que el compuesto de la presente invención o una composición diferente. En otras modalidades, una composición tópica de la presente invención se administra antes o después de la administración de otro agente.

En algunas modalidades las composiciones descritas en la presente se incorporan en un parche 25 o película para la administración transdérmica de los fármacos. En algunas modalidades, dichos parches comprenden además una película porosa o reabsorbible, un agente farmacéutico activo, y opcionalmente un portador transdérmico o potenciador de la penetración. Los portadores transdérmicos ilustrativos incluyen dimetilsulfóxido;1-dodecilazacicloheptano-2-ona o

laurocaprano; dimetilacetamida; dimetilformamida; ácido láurico; ácido mirístico; ácido cáprico; ácido caprílico; ácido oleico; dietilenglicol; tetraetilenglicol; terpenos, aceites esenciales de eucalipto, chenopodium e ylang-ylang, dimetil isosorbide; Oxazolidinonas tales como 4-deciloxazolidina-2-ona; 2-pirrolidona; N-metil-2-pirrolidona; urea; EDTA; Glicolato de Sodio; polisorbatos; deoxicolato de sodio; polietilen glicol; nanopartículas de PLA/PLGA; nanopartículas de polímero; nanopartículas de copolímero en bloque, especialmente aquellas que comprenden copolímeros de óxido de polipropileno en bloque con óxido de polietileno tipo Pluronic®; nanopartículas de sílice porosa; nanopartículas metálicas, especialmente aquellas que comprenden oro, paladio y hierro; nanopartículas de óxido metálico, especialmente aquellas que comprenden TiO_2 y Al_2O_3 ; alcoholes de cadena corta, tales como etanol, propanol, y butanol; y aceites tales como aceite mineral y aceite de coco. En algunas modalidades, las composiciones descritas en la presente se incorporan en un adhesivo para un parche transdérmico. En algunas modalidades adicionales, las composiciones descritas en la presente se incorporan en una película reabsorbible. En algunas modalidades, el agente farmacéutico activo está contenido dentro de una capa de depósito separada. En algunas modalidades, el parche transdérmico consiste en una capa única. En algunas modalidades, el parche transdérmico se construye en múltiples capas.

Kits

Algunas modalidades de la presente invención incluyen kits que comprenden meropenem, vaborbactam o una combinación de estos. Algunos kits incluyen un contenedor de uso único que comprende meropenem, vaborbactam o combinaciones de estos. Los contenedores de uso único incluyen ampulas, viales, y similares. El contenedor de uso único puede comprender una formulación liofilizada de meropenem, vaborbactam o una combinación de estos. Algunos kits incluyen un diluyente para reconstituir las formulaciones liofilizadas de meropenem, vaborbactam o combinación de estos.

En algunas modalidades, el meropenem, el vaborbactam o las combinaciones de estos pueden prepararse para su uso mediante dosificación única. En esta modalidad, las soluciones de la invención se liofilizan en viales individuales tales como viales de 20 ml. Tras la liofilización, los viales se taponan con cualquier tapón aceptable. Después, los frascos taponados se envían

- para su uso. Cuando sea necesario, los frascos pueden reconstituirse mediante la adición de suficientes diluyentes para lograr la concentración deseada de meropenem y/o vaborbactam. La concentración de soluciones reconstituidas puede determinarse fácilmente por los expertos en la técnica. Puede usarse cualquier diluyente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de tales
- 5 diluyentes incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina al 0.9 %, solución de inyección de lactato de Ringer y soluciones de dextrosa que incluyen dextrosa al 5 % (5DW).

- En algunas modalidades, el diluyente no comprende un aceite farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, aceites de ricino hidrogenados con polioxietileno), un compuesto que contiene piridina (por ejemplo, nicotinamida), gluconato, un antioxidante, un alcohol (por ejemplo, un alcohol
- 10 polihídrico, tal como, propilenglicol, etilenglicol), glicerol, polietilenglicol, un compuesto que contiene pirrolidona, un anestésico local miscible en agua (por ejemplo, procaína, tetracaína), urea, lactosa, o un agente deshidratante (por ejemplo, acetato de etilo, anhídrido acético, etanol absoluto, acetato de etilo, y mezclas de estos). En algunas modalidades, el diluyente no comprende un cosolvente solubilizante de tetraciclina.

- 15 En algunas modalidades, el diluyente contiene el catión divalente o trivalente. Por ejemplo, algunas modalidades incluyen kits que comprenden un primer contenedor que comprende un diluyente que comprende una solución acuosa de un catión divalente o trivalente; y un segundo contenedor que comprende una composición sólida soluble en el diluyente, en donde la composición sólida comprende meropenem en una cantidad de manera que la relación molar del
- 20 catión divalente o trivalente al meropenem es mayor que aproximadamente 2:1. En algunas modalidades, el diluyente comprende un ácido, por ejemplo, HCl. En algunas modalidades, el diluyente comprende un tampón. En algunas modalidades, el tampón es acetato de sodio.

- Más modalidades incluyen kits que comprenden un primer contenedor que comprende un diluyente que comprende una solución acuosa de un catión divalente o trivalente; y un segundo
- 25 contenedor que comprende una composición sólida soluble en el diluyente, en donde la composición sólida comprende meropenem, vaborbactam, o una combinación de estos en una cantidad de manera que la relación molar del catión divalente o trivalente al antibiótico tetraciclina es mayor que 3:1.

Más modalidades incluyen viales de uso único que comprenden cualquier composición en donde el vial comprende una cantidad de meropenem, vaborbactam o una combinación de al menos 100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 500 µg, 600 µg, 700 µg, 800 µg, 900 µg, 1,000 µg. En algunas modalidades, el vial comprende una cantidad de meropenem, vaborbactam o una combinación de estos de al menos 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, y 130 mg. En algunas modalidades, el vial comprende una cantidad de meropenem, vaborbactam o una combinación de estos de al menos 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, y 500 mg. En algunas modalidades, el vial comprende aproximadamente 1,000 mg de meropenem, vaborbactam o una combinación de estos.

EJEMPLOS

Las modalidades de la presente solicitud se describen en más detalle en los siguientes ejemplos, que no están de ninguna manera destinados a limitar el alcance de la presente descripción.

Ejemplo 1

Este ejemplo describe los resultados entre sujetos inmunodeprimidos en un ensayo comparativo aleatorizado y abierto con la mejor terapia disponible (BAT) en sujetos con una infección complicada de las vías urinarias (cUTI), pielonefritis aguda (AP), neumonía bacteriana adquirida en el hospital y asociada a ventilación (HABP/VABP), bacteremia, e infecciones interabdominales complicadas (cIAI) que se deben a una CRE que se conoce o se sospecha. A diferencia de otros ensayos de nuevos antimicrobianos, el ensayo descrito en la presente descripción incluye sujetos con neoplasia subyacente y activa que incluye sujetos inmunodeprimidos, sujetos con neoplasias hematológicas y receptores de trasplante de médula ósea.

La “mejor terapia disponible” actual para las infecciones por CRE implica el tratamiento con uno o más de un grupo limitado de antimicrobianos, que se han asociado con altos niveles de toxicidad y potencial para la interacción con medicamentos inmunosupresores. Meropenem-vaborbactam (M-V) es una nueva combinación de inhibidor de beta-lactamasa cíclica de ácido

borónico que se desarrolla para el tratamiento de infecciones Gram negativas graves, que incluyen CRE.

Los sujetos elegibles se aleatorizaron 2:1 para M-V (2 g/2 g cada 8 h) o BAT durante 7 a 14 días (Figura 1). La BAT incluye cualquiera de los siguientes, solos o en combinación:

5 carbapenemas, aminoglucósidos, polimixina B, vaborbactam, tigeciclina o ceftazidime-avibactam (solo monoterapia). La recuperación clínica se definió como una resolución completa de los signos/síntomas de manera que no fue necesaria una terapia antimicrobiana adicional y se evaluó por el investigador enmascarado (BI) y el investigador principal (PI) en dos puntos de tiempo: fin del tratamiento (EOT) y prueba de recuperación (TOC). En los casos donde la

10 evaluación por el BI y el PI difirió, el comité de adjudicación enmascarado determinó la recuperación clínica. La recuperación microbiana se definió como un compuesto de erradicación microbiana o erradicación sospechada en la visita respectiva.

Criterios de inclusión clave: patógeno CRE que se conoce o se sospecha (evidencia de CRE en cultivo o análisis molecular dentro de 90 días), requisito de ≥ 7 días de terapia IV, cUTI/AP,

15 HABP/VABP, bacteremia, o cIAI confirmado. Criterios de exclusión clave: recepción por > 24 horas de antimicrobianos potencialmente eficaces (a menos que haya insuficiencia clínica), enfermedad inmediatamente mortal, infección que se conoce se debe a NDM, VIM, IMI o beta-lactamasa codificada con OXA. Los esfuerzos por reducir el sesgo incluyeron al investigador enmascarado, el comité de adjudicación enmascarado, y un comité de adjudicación de control

20 de la fuente (para cIAI). Un inmunodeprimido se definió a priori como cualquier sujeto con uno o más de los siguientes: antecedente médico de leucemia/linfoma activo, antecedente de trasplante de órgano o esplenectomía previo, recepción activa de medicamentos inmunosupresores que incluyen esteroides de dosis alta (> 20 mg/kg/día durante > 2 semanas de prednisona o equivalente), recepción activa de quimioterapia ablativa de médula ósea, y/o

25 neutropenia durante el estudio con un conteo absoluto de neutrófilos $< 1,000$ células/mm³.

De los 50 sujetos que tenían un patógeno de referencia (población de m-MITT), 19 (38.0 %) se inmunodeprimieron (4 leucemia/linfoma (21 %), 5 recibieron medicamentos (26.3 %), 10 trasplantes (52.6 %), 7 trasplantes de órganos sólidos, 3 trasplantes de médula ósea/células madre). Entre los 43 sujetos con un patógeno de CRE de referencia (mCRE-MITT), 18 (41.9

%) se inmunodeprimieron. Las características de referencia y los patógenos de referencia de los sujetos inmunodeprimidos se muestran en la Tabla 1. Los tipos de infecciones más comunes entre sujetos inmunodeprimidos (mCRE-MITT) fueron la bacteremia (61.1 %), cUTI/AP (16.7 %), HABP/VABP (11.1 %), y cIAI (11.1 %).

5 Tabla 1: Características de referencia de los sujetos inmunodeprimidos (mCRE-MITT)

	M-V N=10 n, (%)	BAT N=8 n, (%)
Afección inmunodepresiva		
Leucemia/linfoma	2 (20.0)	2 (25.0)
medicamento	4 (40.0)	1 (12.5)
Esteroides ¹	3 (30.0)	1 (12.5)
Otros ²	1 (10.0)	0 (0.0)
trasplante	4 (40.0)	5 (62.5)
Órgano sólido	2 (20.0)	5 (62.5)
Trasplante de células madre/médula ósea ³	2 (20.0)	0 (0.0)
Microbiología de patógenos de referencia⁴		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 (80.0)	7 (87.5)
Complejo de especies de <i>Enterobacter</i> <i>cloacae</i>	1 (10.0)	0 (0.0)
<i>Enterococcus faecium</i>	0 (0.0)	1 (12.5)

<i>Escherichia coli</i>	1 (10.0)	0 (0.0)
<i>Serratia marcescens</i>	0 (0.0)	1 (12.5)
¹ > 20 mg/kg/d de prednisona o equivalente. ² Medicamentos anti-rechazo, quimioterapia supresora de la médula ósea. ³ Un trasplante de médula ósea y un trasplante de células madre periféricas. ⁴ Los patógenos de referencia se identifican en base a laboratorios locales y centrales. Los sujetos pueden haber tenido más de un patógeno de referencia.		

Las tasas de curación clínica para sujetos inmunodeprimidos con mCRE-MITT en el EOT y TOC (EOT+7 días) fueron mayores para las del brazo de M-V en comparación con el brazo de BAT (aumento absoluto 47.5 %, EOT y 70 %, TOC) (Tabla 2). En TOC, el aumento en las tasas de recuperación entre sujetos inmunodeprimidos que recibieron M-V vs. BAT logró significación estadística (CI del 95 % 41.6 - 98.4, $P < 0.0001$) en el análisis ad hoc. Las tasas de recuperación microbiana (definida como erradicación microbiana o erradicación sospechada) para sujetos inmunodeprimidos con mCRE-MITT fueron mayores para los que se encuentran en el brazo M-V vs. el brazo BAT (aumento absoluto del 47.5 % en EOT y TOC). La mortalidad de todos las causas en el Día 28 fue menor para las del brazo de M-V vs. el brazo de BAT (20 % contra 37.5 %) para mCRE-MITT. Esto se asoció con una reducción del riesgo absoluto (mortalidad) del 17.5 % y reducción del riesgo relativo del 46.7 %. El aumento máximo del valor de referencia de la creatinina entre < 0.5 mg/dl y ≥ 0.5 mg/dl se muestra en la Figura 2.

Tabla 2: Tasas de recuperación clínica y microbiana y mortalidad por todas las causas en los

Sujetos inmunodeprimidos (mCRE-MITT)

	M-V N=10 n, (%)	BAT N=8 n, (%)	Diferencia absoluta (M-V – BAT) (IC al 95 %)*	Relativo Diferencia [(M-V – BAT)/BAT]
Recuperación clínica, EOT	6 (60)	1 (12.5)	47.5 % (9.5 - 85.5; <i>P</i> = 0.01)	380 %
Recuperación clínica, TOC (EOT+7 días)	7 (70)	0 (0)	70 % (41.6 - 98.4; <i>P</i> < 0.0001)	NA [†]
Recuperación microbiana [‡] , EOT	6 (60)	1 (12.5)	47.5	380 %
Recuperación microbiana [‡] , TOC (EOT+7 días)	6 (60)	0 (0.0)	47.5	380 %
Día 28 Mortalidad por todas las causas	2 (20)	3 (37.5)	-17.5 % (-59.2 % - 24.2 %; <i>P</i> = 0.41)	-46.7 %
CI, intervalo de confianza. La letra en negrita denota los valores para los cuales el CI del 95 % no atraviesa el cero; por lo tanto, se ha logrado la significación estadística. * Los estimados de diferencia, los valores de CI y <i>P</i> para el 95 % se obtuvieron mediante la prueba de igualdad de Wald. [†] Se aproxima al infinito ya que el denominador es cero.				

‡ Compuesto de erradicación microbiana o erradicación sospechada en la visita respectiva.

Entre sujetos inmunodeprimidos, en comparación con la BAT, M-V se asoció con menos eventos adversos (AE; 84.6 % vs. 100 %), AE relacionados con el fármaco (30.8 % vs. 40.0 %), AE graves (38.5 % vs. 50.0 %), interrupciones del fármaco del estudio o del estudio que se debe a AE (15.4 % vs. 30.0 %) y AE relacionados con riñón (7.7 % contra 40.0 %) (Tabla 3).

Tabla 3: Eventos adversos y criterios de valoración de seguridad en sujetos inmunodeprimidos (Población de Seguridad)

Eventos adversos	M-V N=13 n, (%)	BAT N=8 n, (%)	N total = 23 n, (%)
TEAE, n (%)			
cualquier	11 (84.6)	10 (100)	21 (91.3)
Relacionado con el fármaco	4 (30.8)	4 (40.0)	8 (34.8)
SAE, n (%)			
todas	5 (38.5)	5 (50.0)	10 (43.5)
Relacionado con el fármaco	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (4.3)
Interrupciones del fármaco del estudio debido a los TEAE, n (%)	2 (15.4)	3 (30.0)	5 (21.7)

Interrupciones del estudio debido a los TEAE, n (%)	2 (15.4)	3 (30.0)	5 (21.7)
Criterios de valoración de seguridad relacionados con el riñón			
TRAЕ relacionados con el riñón (Término preferido)	1 (7.7)	1 (10.0)	5 (21.7)
Anuria	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.3)
Insuficiencia renal aguda	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (8.7)
Daño renal	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (8.7)
SAE, evento adverso grave; TEAE, evento adverso emergente del tratamiento; TRAЕ, evento adverso relacionado con el tratamiento.			

El tratamiento con M-V de los sujetos con CRE inmunodeprimidos se asoció con una mayor tasa de recuperación clínica (M-V 60 % vs. BAT 12.5 %, $P=.01$) y menor mortalidad (M-V 20 % vs. BAT 37 %). El tratamiento con M-V en sujetos inmunodeprimidos fue más seguro que la

5 BAT, según se demostró por AE disminuidos, que incluye SAE y AE relacionados con el riñón. Las tasas de eventos adversos son comparables a las observadas en la población de M-V general.

Ejemplo 2

En este ejemplo, se llevó a cabo un análisis sobre los efectos del tratamiento con M-V en sujetos que tienen una neoplasia subyacente. El ensayo se realizó de acuerdo con los métodos descritos

10 en el Ejemplo 1

Los sujetos con neoplasia subyacente incluyeron a todos los sujetos con los términos clave “cáncer” o “neoplasia” que se informaron en sus antecedentes médicos en el ensayo. Se realizó una revisión manual de todos los sujetos y los términos clave de calificación para asegurar la validez, en la que un sujeto con un término clave de “eliminación de melanoma maligno” se

eliminó de la población. El investigador principal determinó si la neoplasia estaba en curso o no en curso.

El término “inmunodeprimido subyacente” se definió a priori como cualquier sujeto con uno o más de los siguientes: antecedentes médicos de leucemia o linfoma en curso, antecedentes de
 5 trasplante de órganos previos o esplenectomía, recepción continua de medicamentos inmunosupresores que incluyen esteroides de dosis alta (≥ 20 mg/kg/día de prednisona o equivalente), recepción continua de quimioterapia ablativa de médula ósea, y/o neutropenia durante el estudio ($ANC \leq 1,000$ células/mm³).

Los estimados de diferencia, intervalos de confianza del 95 % y valores de P que se
 10 proporcionan en la presente descripción se obtuvieron mediante la prueba de igualdad de Wald.

El ensayo se llevó a cabo como se describe en el Ejemplo 1 y la Figura 1. Los sujetos elegibles se aleatorizaron 2:1 a M-V (2 g/2 g cada 8 h) o BAT durante 7 a 14 días. La BAT incluye cualquiera de los siguientes, solos o en combinación: carbapenemas, aminoglucósidos, polimixina B, vaborbactam, tigeciclina o ceftazidime-avibactam (solo monoterapia). La
 15 recuperación clínica se definió como una resolución completa de los signos/síntomas de manera que no fue necesaria una terapia antimicrobiana adicional y se evaluó por el investigador enmascarado (BI) y el investigador principal (PI) en dos puntos de tiempo: fin del tratamiento (EOT) y prueba de recuperación (TOC). En los casos donde la evaluación por el BI y el PI difirió, el comité de adjudicación enmascarado determinó la recuperación clínica. La
 20 recuperación microbiana se define como un compuesto de erradicación microbiana o erradicación sospechada en la visita respectiva.

Criterios de inclusión clave: patógeno CRE que se conoce o se sospecha (evidencia de CRE en cultivo o análisis molecular dentro de 90 días), requisito de ≥ 7 días de terapia IV, cUTI/AP, HABP/VABP, bacteremia, o cIAI confirmado. Criterios de exclusión clave: recepción por > 24
 25 horas de antimicrobianos potencialmente eficaces (a menos que haya insuficiencia clínica), enfermedad inmediatamente mortal, infección que se conoce se debe a NDM, VIM, IMI o beta-lactamasa codificada con OXA. Los esfuerzos por reducir el sesgo incluyeron al investigador

enmascarado, el comité de adjudicación enmascarado, y un comité de adjudicación de control de la fuente (para cIAI).

Se aleatorizaron setenta y dos sujetos, 50 (69.4 %) de los cuales tenían un patógeno de referencia. Veintidós (44.0 %) tenían un diagnóstico previo de neoplasia (14 diagnósticos activos, 8 diagnósticos pasados-inactivos), y 15 de estos sujetos presentaron un patógeno CRE (mCRE-MITT) y con tipos de infección de: bacteremia (53.3 %), cUTI/AP (20 %), HABP/VABP (13.3 %), y cIAI (13.3 %). Diez (66.7 %) de los sujetos en el grupo mCRE-MITT también se inmunodeprimieron. Las características de referencia de los sujetos con cáncer en el estudio se resumen en la Tabla 4.

10 Tabla 4: Características de referencia de los sujetos del estudio con cáncer (población mCRE-MITT).

	M-V (n=8)	BAT (n=7)
Neoplasia subyacente¹		
Leucemia/Linfoma ¹	4/8 (50.0 %)	2/7 (28.6 %)
Cualquier tumor sólido ¹	4/8 (50.0 %)	5/7 (71.4 %)
Tumor sólido metastásico ¹	2/8 (25.0 %)	2/7 (28.6 %)
Tumor sólido no metastásico ¹	2/8 (25.0 %)	3/7 (42.9 %)
Inmunodeprimido	6/8 (50.0 %)	4/7 (57.1 %)
Tipo de Infección		
cUTI/AP	2/8 (25.0 %)	1/7 (14.3 %)
cIAI	0/8 (0)	2/7 (28.6 %)

HABP/VABP	2/8 (25.0 %)	0/7 (0)
Bacteremia	4/8 (50.0 %)	4/7 (57.1 %)
¹ Los sujetos pueden tener más de una neoplasia informada.		

Se observó un aumento estadísticamente significativo en la tasa de recuperación clínica en el EOT y TOC en sujetos con cáncer tratados con meropenem-vaborbactam en comparación con los que se trataron con la mejor terapia disponible (población mCRE-MITT). El aumento absoluto en la tasa de recuperación clínica al EOT fue de 73.2 % y en el TOC fue de 75,5 % de los sujetos tratados con meropenem-vaborbactam. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la tasa de recuperación microbiológica en sujetos con cáncer tratados con meropenem-vaborbactam (población mCRE-MITT). La recepción de meropenem-vaborbactam se asoció con una disminución significativa de la mortalidad en todos los casos en el día 28. Los resultados se resumen a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados de eficacia

Resultados en mCRE-MITT oncología	M-V (n=8)	BAT (n=7)	Todos (n=15)	Diferencia absoluta (CI del 95 %)¹
Recuperación clínica al final de la terapia (EOT)	7 (87.5 %)	1 (14.3 %)	8 (53.3 %)	+73.2 % (21.0 % a 96.4 %)
Recuperación clínica en la prueba de Recuperación (EOT + 7 días)	6 (75.0 %)	0 (0 %)	6 (40.0 %)	+75.5 % (27.1 % a 96.8 %)
Recuperación microbiológica en la prueba de Recuperación (EOT + 7 días) ²	5 (62.5 %)	0 (0 %)	5 (33.3 %)	+62.5 % (14.2 % a 92.5 %)

Mortalidad de todas las causas en el día 28	1 (12.5 %)	4 (57.1 %)	5 (33.3 %)	-44.6 % (-82.2 % a -10.2 %)
¹ Prueba exacta				
² La recuperación microbiológica es un compuesto de erradicación microbiológica y erradicación sospechada en TOC				

La recuperación clínica, la recuperación microbiológica, y la mortalidad entre los sujetos de oncología en la población mCRE-MITT se muestran en la Tabla 6. M-V se asoció con menos eventos adversos relacionados con el fármaco (16.7 % vs. 33.3 %), eventos adversos graves (25.0 % vs. 77.8 %), y eventos adversos renales (8.3 % vs. 22.2 %) que la BAT.

Tabla 6: Eventos adversos y criterios de valoración de seguridad en sujetos inmunodeprimidos (Población de Seguridad)

Eventos adversos	M-V (n=8)	BAT (n=7)	Total (n=15)
TEAE, n, (%)			
Cualquier	9 (75.0 %)	9 (100.0 %)	18 (85.7 %)
Relacionado con el fármaco	2 (16.7 %)	3 (33.3 %)	5 (23.8 %)
SAE, n (%)			
Cualquier	3 (25.0 %)	7 (77.8 %)	10 (47.6 %)
Relacionado con el fármaco	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Interrupción del fármaco del estudio debido a los TEAE, n (%)	1 (8.3 %)	2 (22.2 %)	3 (14.3 %)

Interrupción del estudio debido a los TEAE, n (%)	1 (8.3 %)	4 (44.4 %)	5 (23.8 %)
Criterios de valoración de seguridad relacionados con el riñón	1 (8.3 %)	2 (22.2 %)	3 (14.3 %)
Hematuria	1 (8.3 %)	0 (0)	1 (4.8 %)
Insuficiencia renal	0 (0)	1 (11.1 %)	1 (4.8 %)
Insuficiencia renal aguda	1 (8.3 %)	1 (11.1 %)	2 (9.5 %)

- Aproximadamente un tercio de los sujetos en este ensayo con un patógeno CRE calificado de referencia (población mCRE-MITT) tuvo una neoplasia anterior o en curso. Los sujetos con tumores malignos subyacentes (tanto tumor sólido como leucemia/linfoma) tienen un mayor riesgo de infección y mortalidad debido a patógenos CRE. El tratamiento de sujetos con cáncer, que incluyen sujetos con cáncer inmunodeprimido, con meropenem-vaborbactam se asoció con una tasa de curado clínica y microbiológicamente mayor en comparación con la BAT. El tratamiento de los sujetos con cáncer, que incluyen sujetos con cáncer inmunodeprimido, con meropenem-vaborbactam se asoció con una reducción del riesgo absoluto de 44,6 % en la mortalidad del Día 28. El tratamiento con meropenem-vaborbactam se asoció con disminución de los eventos adversos, que incluyen eventos adversos graves y eventos adversos relacionados con la renales, que la BAT entre sujetos con cáncer. Los resultados del ensayo indican que meropenem-vaborbactam es una nueva opción de tratamiento prometedor para las infecciones de CRE en esta población de pacientes vulnerables.
- Aunque lo anterior se ha descrito en algunos detalles a modo de ilustraciones y ejemplos Para propósitos de claridad y comprensión, los expertos en la técnica entenderán que pueden hacerse numerosas modificaciones y varias sin apartarse del espíritu de la presente descripción. Por lo tanto, debe entenderse claramente que las formas descritas en la presente descripción son ilustrativas solamente y no pretenden limitar el alcance de la presente descripción, sino que

además cubren todas las modificaciones y alternativas que vienen con el verdadero alcance y espíritu de la invención.