

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201791069** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2017.11.30

(51) Int. Cl. *C07D 471/08* (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2015.11.17

(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УСТОЙЧИВЫХ
БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

(31) 62/080,667

(32) 2014.11.17

(33) US

(86) PCT/US2015/061076

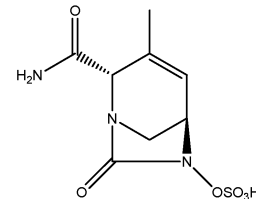
(87) WO 2016/081452 2016.05.26

(71) Заявитель:
**ЭНТАСИС ТЕРАПЕУТИКС
ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Изобретатель:
**Дейонге Баудевейн Лодевейк Мария,
Дюран-Ревиль Томас Франсуа,
Верхейен Ерун Кюнера, Томмаси
Рубен, Мюллер Джон (US)**

(74) Представитель:
**Лыу Т.Н., Угрюмов В.М., Гизатуллина
Е.М., Глухарёва А.О., Дементьев
В.Н., Карпенко О.Ю., Клюкин В.А.,
Строкова О.В., Христофоров А.А.
(RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к комбинациям ингибитора β-лактамазы совместно с сульбактамом и необязательно имипенемом/циластатином. Комбинации подходят для лечения бактериальных инфекций, включая инфекции, вызванные организмами, имеющими лекарственную устойчивость, включая патогены с множественной лекарственной устойчивостью. В частности, изобретение относится к комбинации соединения 1, представляющего собой ингибитор β-лактамазы



или его фармацевтически приемлемой соли совместно с сульбактамом или его фармацевтически приемлемой солью и необязательно с имипенемом/циластатином или его фармацевтически приемлемой солью.

201791069
A1

201791069
A1

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УСТОЙЧИВЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США №62/080667, поданной 17 ноября 2014 года. Содержание указанной предварительной заявки включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к новой комбинации ингибитора β -лактамазы (2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил-гидросульфата (соединение 1) и сульбактама, фармацевтическим композициям и способам применения. Настоящее изобретение также относится к новой комбинации ингибитора β -лактамазы (2S,5R)-2-карбамоил-3-метил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-6-ил-гидросульфата (соединение 1), сульбактама и имипенема/циластатина, фармацевтическим композициям и способам применения. Кроме того, настоящее изобретение относится к терапевтическим способам для лечения устойчивых бактериальных инфекций, включая устойчивые инфекции и инфекции с множественной лекарственной устойчивостью.

Уровень техники

Международное сообщество по борьбе с микробиологическими и инфекционными заболеваниями продолжает выражать серьезную озабоченность, связанную с тем, что текущее развитие устойчивости к действию антибактериальных агентов может привести к появлению штаммов бактерий, в отношении которых доступные в настоящее время антибактериальные агенты потеряют свою эффективность. Результатом указанной тенденции может являться значительная заболеваемость и смертность.

Эффективность доступных в настоящее время способов терапии ограничена инфекционными штаммами с высокой устойчивостью, такими как устойчивый к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA) и штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и других Enterobacteriaceae с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Указанные устойчивые бактерии являются основными причинами заболеваемости и смертности у пациентов. Helfand, β -

lactams Against Emerging 'Superbugs': Progress and Pitfalls, Expert Rev. Clin. Pharmacol. 1(4):559-571 (2008).

Оказалось, что *Acinetobacter baumannii* является причиной множества серьезных инфекций, таких как инфекции мочевыводящих путей, инфекции в месте раны и хирургического вмешательства, бактериемия, менингит и внутрибольничные инфекции, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию (ВАП), по всему миру. Lee, et al., *Impact of Appropriate Antimicrobial Therapy on Mortality Associated with Acinetobacter baumannii Bacteremia*, Clinical Infectious Diseases, 55(2):209-215 (2012); Yang, et al., *Nosocomial meningitis Caused by Acinetobacter baumannii: Risk Factors and Their Impact on Patient Outcomes and Treatments*, Future Microbiology, 7(6):787-793 (2012). ВАП представляет собой инфекцию *A. baumannii*, наиболее часто встречающуюся у пациентов, содержащихся в отделении интенсивной терапии (ICU), где уровень смертности составляет 25-75%. Chaari, et al., *Acinetobacter baumannii Ventilator-Associated Pneumonia: Epidemiology, Clinical Characteristics, and Prognosis Factors*, Int. J. Infectious Diseases, 17(12):e1225-e1228 (2013). Примерно 63% изолятов *A. baumannii* рассматривают как имеющие множественную лекарственную устойчивость (МЛУ), что значительно ограничивает способы лечения и приводит к высокому уровню смертности. Karageorgopoulos, et al., *Current Control and Treatment of Multi-Drug Resistant Acinetobacter Infections*, Lancet, 8(12):751-762 (2008).

Основным фактором, приводящим к МЛУ устойчивости, наблюдаемым в клинических условиях, является распространение бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL). β -лактамазы представляют собой ферменты, которые секретируются некоторыми бактериями и могут раскрывать кольцо β -лактама в β -лактамном антибиотике и тем самым деактивировать его. В настоящее время известно четыре класса β -лактамаз, обозначенных как класс А, класс В, класс С и класс D по классификации Ambler. β -лактамазы класса А, класса С и класса D представляют собой ингибиторы серин- β -лактамазы, тогда как β -лактамазы класса В представляют собой металло- β -лактамазы (MBL). Bush & Jacoby, *Updated Functional Classification of β -Lactamases*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 54(3):969-976 (Mar. 2010); Ambler, R.P., *The Structure of Beta-Lactamases*, Philos. Trans. R. Soc. London B; 289:321-331 (May 1980).

Для увеличения эффективности β -лактамовых антибиотиков было разработано несколько ингибиторов β -лактамазы. Тем не менее, типовые ингибиторы β -лактамазы во многих случаях не могут с достаточной эффективностью справляться с постоянно растущим количеством разнообразных β -лактамаз. Большинство доступных в настоящее время ингибиторов β -лактамаз имеют активность главным образом в отношении определенных ферментов класса А, что в значительной степени ограничивает возможность

их применения. Кроме того, новые ингибиторы β -лактамазы, такие как авибактам (одобрен в США в 2015 году) и релебактам (МК-7655, находится на стадии клинических испытаний), действуют, главным образом, на ферменты класса А и С, и при этом имеют минимальную эффективность в отношении β -лактамаз класса D. Bebrone, et al., *Current Challenges in Antimicrobial Chemotherapy: Focus on β -Lactamase Inhibition*, *Drugs*, 70(6):651-679 (2010).

Сульбактам представляет собой ингибитор β -лактамазы класса А 4,4-диоксид (2S,5R)-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновой кислоты. Помимо активности ингибитора β -лактамазы он также обладает характерной активностью в отношении нескольких патогенов, включая *Acinetobacter baumannii*. В настоящее время сульбактам коммерчески доступен в США в комбинации с ампициллином, которая реализуется на рынке как Unasyn® и одобрена в США для лечения инфекций кожи, гинекологических и внутрибрюшных инфекций; и также реализуется в США как пероральный агент Sultamicillin®. Adnan, et al., *Ampicillin/Sulbactam: Its Potential Use in Treating Infections in Critically Ill Patients*, *Int. J. Antimicrobial Agents*, 42(5):384-389 (2013).

В клинических условиях Unasyn® используют для лечения ВАП, бактериемии и других внутрибольничных инфекций, вызванных *A. baumannii*, несмотря на то, что ампициллин не имеет активности в отношении патогена. Тем не менее, в клинических условиях возникает значительная устойчивость. Jones, et al., *Resistance Surveillance Program Report for Selected European Nations*, *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*, 78(4): 429-436 (2011). Сульбактам также коммерчески доступен в нескольких регионах в комбинации с цефоперазоном и реализуется как Cefina-SB®, Sulperazone® или Vasperazone® в зависимости от географического региона.

При том, что сульбактам, как таковой, является ингибитором β -лактамазы, он не имеет активности в отношении многих клинически значимых β -лактамаз, таких как TEM-1 и карбапенемазы *Klebsiella pneumonia* (КРС), и кроме того не имеет активности в отношении большинства β -лактамаз класса С и класса D. См. **таблицу 1**. Указанное увеличение устойчивости означает, что сульбактам будет иметь все меньшую эффективность у пациентов с инфекциями *Acinetobacter spp.*

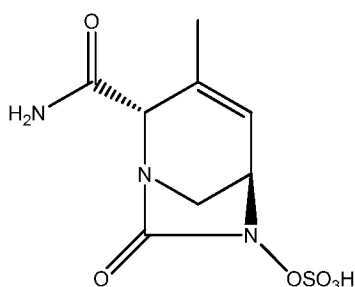
Имипенем/циластатин представляет собой антибиотик широкого спектра, обладающий активностью в отношении множества грамотрицательных и грамположительных организмов, включая, но не ограничиваясь следующими, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumonia*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium spp.* и *Bifidobacterium spp.*, помимо прочих. Тем

не менее, устойчивость к имипенему появляется, в частности, при инфекциях *Pseudomonas aeruginosa*. См., например, Lautenbach, et al., “Imipenem Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Emergence, Epidemiology and Impact on Clinical and Economic Outcomes”, Infect. Control Hospital Epidemiol., (2010) 31(1):47-53. Увеличивается количество штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивых к карбапенемам, таким как имипенем, по этой причине увеличивается продолжительность стационарного лечения, повышаются затраты на здравоохранение и увеличивается смертность. См., Liu et al., “Influence of Carbapenem Resistance on Mortality of Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Infection: a Meta-Analysis”, Nature: Scientific Reports (2015), 5:11715.

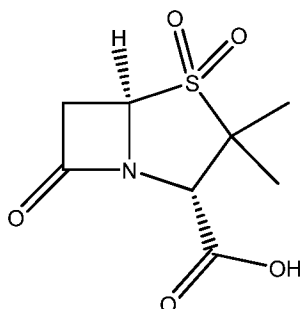
10 Существует очевидная и острая необходимость в способе лечения инфекций, вызванных устойчивыми бактериальными инфекциями и бактериальными инфекциями с МЛУ, которые вызывают высокий уровень смертности, который со временем будет только увеличиваться по мере роста устойчивости к существующим способам лечения.

Сущность изобретения

15 Настоящее изобретение относится к комбинации соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемой соли, с сульбактамом или его фармацевтически приемлемой солью. Комбинация подходит для лечения *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae и/или *Burkholderia spp.*, включая инфекции, вызванные штаммами с лекарственной устойчивостью, включая *A. baumannii* с МЛУ. В частности, изобретение относится к комбинации соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы,



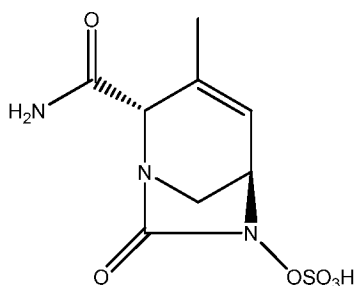
или его фармацевтически приемлемой соли с сульбактамом:



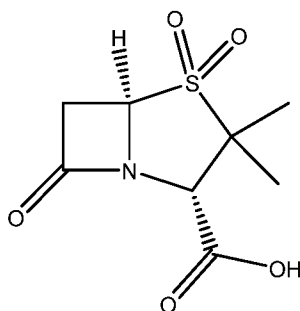
или его фармацевтически приемлемой солью.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемой соли совместно с сульбактамом или его фармацевтически приемлемой солью, имипенемом или его солью или циластатином или его солью. Комбинация подходит для лечения бактериальных инфекций, вызванных патогенами, такими как *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae и/или *Burkholderia spp.*, включая инфекции, вызванные штаммами с лекарственной устойчивостью. В частности, изобретение относится к комбинации соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы:

10

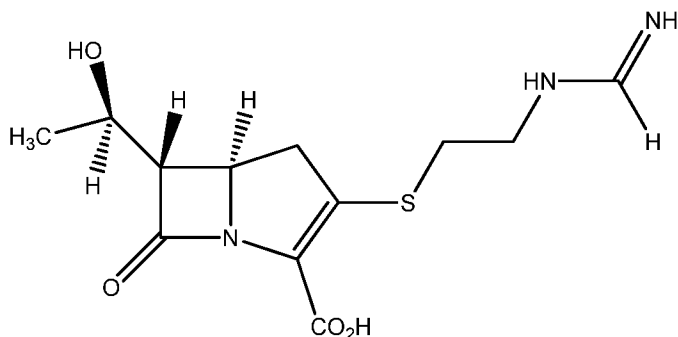


или его фармацевтически приемлемой соли;
сульбактама:

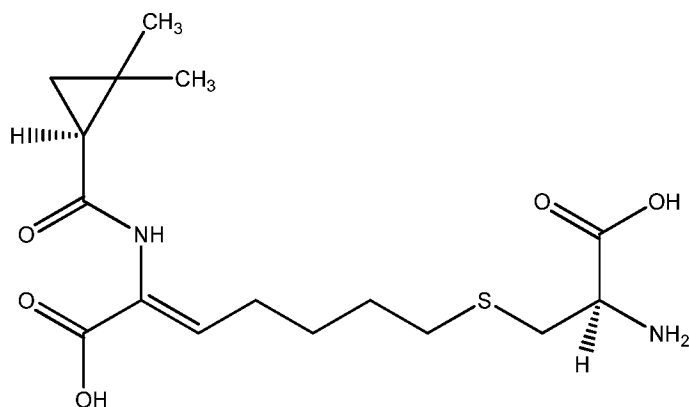


или его фармацевтически приемлемой соли;

15 имипенема:



или его фармацевтически приемлемой соли; и
циластатина:



или его фармацевтически приемлемой соли.

Описание чертежей

На фигуре 1 приведено сравнение сульбактама и Unasyn®. Сульбактам имеет более
 5 высокую активность по сравнению с Unasyn® (комбинация сульбактама и ампициллина в отношении 1:2) в отношении группы свежесобранных клинических изолятов *A. baumannii* (n = 60; перечислены в таблице 1).

На фигуре 2 показано распределение МИК в отношении изолятов *A. baumannii* для
 10 комбинаций сульбактам + соединение 1 и Unasyn® + соединение 1, где количество вводимого сульбактама было одинаковым для обеих исследуемых комбинаций.

На фигуре 3 показаны различия значений МИК₉₀ для различных комбинаций β-
 лактамовый антибиотик + соединение 1 в отношении 196 свежесобранных изолятов *A. baumannii*.

На фигуре 4 показано восстановление эффективности сульбактама при совместном
 15 введении с соединением 1 при постоянном отношении 4:1 в моделях бедра и легкого с нейтропенией в отношении *A. baumannii* с МЛЮ.

На фигуре 5 показана выживаемость в процентах у мышей, инфицированных
 20 летальной дозой *B. pseudomallei* K96243, после лечения в течение 6 последовательных дней с применением ципрофлоксацина, доксициклина и комбинации сульбактам:соединение 1.

На фигуре 6 показано, что добавление соединения 1 к сульбактаму обеспечивает
 значительную синергию в отношении группы из 59 свежесобранных клинических изолятов Enterobacteriaceae, содержащих известные гены β-лактамазы.

На фигуре 7 показана относительная активность имипенема или меропенема
 25 совместно с соединением 1 в концентрации 4 мкг/мл или с комбинацией соединение 1 + сульбактам (по 4 мкг/мл) или без них в отношении 600 штаммов свежесобранных разнообразных клинических изолятов *Acinetobacter baumannii*.

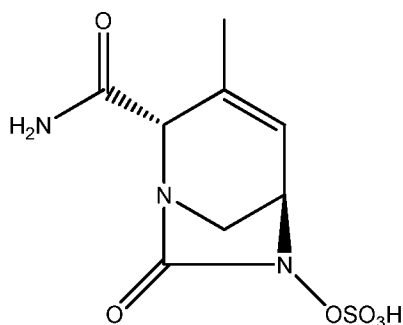
На фигуре 8 показана относительная активность имипенема или меропенема совместно с соединением 1 в концентрации 4 мкг/мл или с комбинацией соединение 1 + сульбактам (по 4 мкг/мл) или без них в отношении 600 штаммов свежесобранных разнообразных клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*.

5 На фигуре 9 показано изменение бактериальной нагрузки со временем в изоляте *A.baumannii*, содержащем OXA-94, OXA-23 и AmpC (ARC5081), после использования режима QID (q6h) введения сульбактама совместно с различными дозами соединения 1 при исследовании полых волокон *in vitro*.

10 На фигуре 10 показано изменение бактериальной нагрузки со временем в изоляте *A.baumannii*, содержащем OXA-94, OXA-23 и AmpC (ARC5081), после использования режима QID (q6h) введения сульбактама и имипенема совместно с различными дозами соединения 1 при исследовании полых волокон *in vitro*.

Подробное описание изобретения

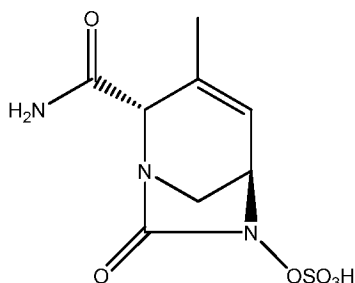
15 В настоящем изобретении предложена комбинация, содержащая, состоящая по существу из или состоящая из соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы:



20 или его фармацевтически приемлемой соли совместно с сульбактамом или его фармацевтически приемлемой солью (далее называемая «двойной комбинацией»). Двойная комбинация подходит для лечения бактериальных инфекций, вызванных патогенами, включая, но не ограничиваясь следующими, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae и/или *Burkholderia spp.*, включая инфекции, вызванные штаммами с лекарственной устойчивостью.

25 Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемой соли, совместно с сульбактамом или его фармацевтически приемлемой солью, имипенемом или его фармацевтически приемлемой солью и циластатином или его фармацевтически приемлемой солью (далее называемой «четверной комбинацией»). Четверная комбинация подходит для лечения бактериальных инфекций, вызванных патогенами, включая, но не

ограничиваясь ими, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae и/или *Burkholderia spp.*, включая инфекции, вызванные штаммами с лекарственной устойчивостью. В частности, изобретение относится к комбинации, содержащей, состоящей по существу из или состоящей из соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы:



или его фармацевтически приемлемой соли; сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли; имипенема или его фармацевтически приемлемой соли; и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном из вариантов реализации двойная комбинация содержит эффективное количество соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективное количество сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли. Во втором варианте реализации двойная комбинация состоит по существу из эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли. В третьем варианте реализации двойная комбинация состоит по существу из эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ и необязательно ампициллина или цефоперазона или их фармацевтически приемлемых солей. В четвертом варианте реализации двойная комбинация состоит из эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли. В пятом варианте реализации двойная комбинация состоит из эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ и необязательно ампициллина или цефоперазона или их фармацевтически приемлемых солей. В любой из пяти приведенных выше вариантов реализации эффективное количество сульбактама или его фармацевтически приемлемой

соли, являющегося компонентом комбинации, может быть обеспечено в виде продукта Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®, где комбинация дополнительно содержит ампициллин или цефоперазон или их фармацевтически приемлемые соли.

5 В любом из вариантов реализации двойной комбинации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить по отдельности или одновременно. Раздельное введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли включает последовательное введение соединения 1 или его
10 фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли в любом порядке. Одновременное введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли включает совместное введение соединения 1 и сульбактама в составе одной фармацевтической композиции или в виде двух фармацевтических композиций, которые вводят одновременно
15 по меньшей мере в течение части общего периода введения.

Один из вариантов реализации четверной комбинации содержит эффективное количество соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, эффективное количество сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, эффективное количество имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и эффективное
20 количество циластатина или его фармацевтически приемлемой соли. Во втором варианте реализации четверная комбинация состоит по существу из эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, эффективного количества сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, эффективного количества имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества
25 циластатина или его фармацевтически приемлемой соли. В третьем варианте реализации четверная комбинация состоит по существу из эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, эффективного количества сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, эффективного количества имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества циластатина или его
30 фармацевтически приемлемой соли и одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ и необязательно ампициллина или цефоперазона или их фармацевтически приемлемых солей. В четвертом варианте реализации четверная комбинация состоит из эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, эффективного количества сульбактама или его
35 фармацевтически приемлемой соли, эффективного количества имипенема или его

фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества циластатина или его фармацевтически приемлемой соли. В пятом варианте реализации четверная комбинация состоит из эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, эффективного количества сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, эффективного количества имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества циластатина или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ и необязательно ампициллина или цефоперазона или их фармацевтически приемлемых солей. В любом из пяти приведенных выше вариантов реализации эффективное количество сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, являющегося компонентом комбинации, может быть обеспечено в виде продукта Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®, где комбинация дополнительно содержит ампициллин или цефоперазон или их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, для любого из вариантов реализации, описанных в настоящем параграфе, эффективное количество имипенема и эффективное количество циластатина или их фармацевтически приемлемых солей может быть обеспечено в виде комбинированного продукта Primaxin®.

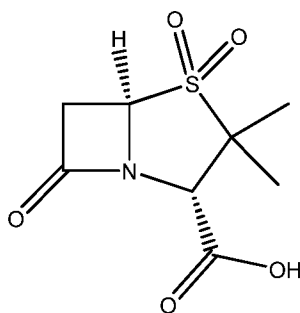
В любом из вариантов реализации четверной комбинации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль, имипенем или его фармацевтически приемлемую соль и циластатин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить по отдельности или одновременно. Раздельное введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли включает последовательное введение одного или более компонентов в любом порядке. Последовательное введение включает одновременное введение трех или менее из четырех компонентов и последующее введение оставшихся компонентов комбинации. Одновременное введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли включает совместное введение соединения 1, сульбактама, имипенема и циластатина в составе одной фармацевтической композиции или в виде двух или более фармацевтических композиций, которые вводят одновременно в течение по меньшей мере части общего периода введения. Например, соединение 1 и сульбактам можно включать в один фармацевтический состав, и имипенем и циластатин можно включать в отдельный

фармацевтический состав, и два состава можно вводить последовательно в любом порядке, где периоды введения двух составов необязательно перекрываются в течение некоторого времени или полностью. Как правило, имипенем и циластатин и их фармацевтически приемлемые соли включают в отдельную фармацевтическую композицию и вводят совместно.

Фармацевтически приемлемый - При использовании в настоящем документе фраза «фармацевтически приемлемый» относится к соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательного медицинского обследования подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая избыточную токсичность, раздражение, аллергический ответ или другую проблему или осложнение, и имеют приемлемое отношение благоприятное действие/риск.

Эффективное количество – При использовании в настоящем документе фраза «эффективное количество», относящаяся к «соединению 1», «сульбактаму» и/или «имипенему», обозначает количество соединения или композиции, которое является достаточным для значительного и позитивного изменения симптомов и/или состояний, подвергающихся лечению (например, обеспечивает положительный клинический ответ). Эффективное количество активного ингредиента для применения в фармацевтической композиции может быть различным в зависимости от конкретного состояния, подвергающегося лечению, тяжести состояния, продолжительности лечения, природы сопутствующей терапии, конкретного(-ых) применяемого(-ых) активного(-ых) ингредиента(-ов), конкретного(-ых), применяемого(-ых) фармацевтически приемлемого(-ых) вспомогательного(-ых) вещества(-ств)/носителя(-ей) и схожих факторов, которые известны лечащим врачам и могут быть определены в рамках экспертизы. Точная доза зависит от задачи лечения и может быть определена специалистами в данной области техники при помощи известных способов (см., например, Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding). «Эффективное количество циластатина» представляет собой количество, которое является достаточным для предотвращения разрушения имипенема, являющегося компонентом комбинации, ферментом почечной дегидропептидазой для обеспечения введения клинически эффективного количества имипенема пациенту. Как правило, «эффективное количество циластатина» представляет собой такое количество циластатина, которое соответствует массе применяемого имипенема.

Сульбактам – При использовании в настоящем документе «сульбактам» относится к 4,4-диоксиду (2S,5R)-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновой кислоты, который представляет собой химическое вещество, представленное структурой:



или его фармацевтически приемлемой соли в любой физической форме, например, кристаллической или аморфной. Термин «сульбактам» при использовании в настоящем описании также включает коммерчески значимые составы, содержащие натриевую соль 4,4-диоксида (2S,5R)-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновой кислоты, включая комбинированные продукты, которые содержат сульбактам совместно с ампициллином или цефоперазоном или их солями, также называемые в настоящем описании «комбинированный продукт сульбактам + ампициллин или цефоперазон». Во избежание неясности термины «сульбактам» и «комбинированный продукт сульбактам + ампициллин или цефоперазон» включают, но не ограничиваются ими, Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® и Vasperazone®.

Имипенем – При использовании в настоящем документе «имипенем» относится к (5R,6S)-3-[[2-(формимидоиламино)этил]тио]-6-[(R)-1-гидроксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоте или ее фармацевтически приемлемой соли и/или гидрату в любой физической форме, например, кристаллической или аморфной. Как правило, термин «имипенем» относится к кристаллическому моногидрату (5R,6S)-3-[[2-(формимидоиламино)этил]тио]-6-[(R)-1-гидроксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоты, но в термин также включена и безводная форма. Термин «имипенем» также включает любые и все коммерчески значимые составы, содержащие (5R,6S)-3-[[2-(формимидоиламино)этил]тио]-6-[(R)-1-гидроксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат, а именно комбинированные продукты, содержащие имипенем совместно с циластатином. Так как имипенем быстро разрушается ферментом почечной дегидропептидазой 1 при отдельном введении, его все время вводят совместно с циластатином, который представляет собой ингибитор дегидропептидазы. Таким образом, коммерчески значимые составы «имипенема» включают продукты, которые содержат по меньшей мере имипенем и циластатин, такие как Primaxin® и генерические эквиваленты.

Циластатин – При использовании в настоящем документе «циластатин» относится к (Z)-7-[[[(R)-2-амино-2-карбоксиил]тио]-2-[(S)-2,2-диметилциклопропанкарбоксамидо]-2-

гептаноату и его фармацевтически приемлемым солям в любой физической форме, например, кристаллической или аморфной. Как правило, циластатин имеет форму аморфной натриевой соли, но все солевые формы и/или гидратированные формы включены в указанный термин.

5 «Имипенем/циластатин» – при использовании в настоящем документе относится к комбинации имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли. Термин также включает коммерчески значимые составы, которые содержат по меньшей мере имипенем и циластатин, такие как Primaxin® и его генерические эквиваленты.

10 Соединение 1, сульбактам, имипенем и/или циластатин могут образовывать стабильные фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты или основания, и в указанных случаях можно проводить введение соединения в виде соли. Примеры солей присоединения кислоты включают ацетат, адипат, аскорбат, бензоат, бензолсульфонат, бикарбонат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, холин, цитрат, 15 циклогексилсульфамат, диэтилендиамин, этансульфонат, fumarat, глутамат, гликолят, гемисульфат, 2-гидроксиэтилсульфонат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, гидроксималеат, лактат, малат, малеат, метансульфонат, меглумин, 2-нафталинсульфонат, нитрат, оксалат, памоат, персульфат, фенилацетат, фосфат, дифосфат, пикрат, пивалат, пропионат, хинат, салицилат, стеарат, сукцинат, сульфамат, 20 сульфанилат, сульфат, тартрат, тозилат (п-толуолсульфонат), трифторацетат и ундеcanoat. Примеры солей оснований включают соли аммония; соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли алюминия, кальция и магния; соли органических оснований, такие как соли дициклогексиламина и N-метил-D-глюкамина; и соли аминокислот, таких как аргинин, лизин, орнитин и т.д. Кроме 25 того, основные азотсодержащие группы могут быть превращены в четвертичные с применением агентов, таких как: низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутил-галогениды; диалкилсульфаты, такие как диметил-, диэтил-, дибутил-; диамил-сульфаты; длинноцепочечные галогениды, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарил-галогениды; арилалкилгалогениды, такие как бензилбромид, и другие. Предпочтительными являются нетоксичные физиологически приемлемые соли, хотя можно применять и другие 30 соли, например, при выделении и очистке продукта.

Соли можно получать при помощи традиционных способов, например, путем приведения во взаимодействие продукта в виде свободного основания с одним или более эквивалентами соответствующей кислоты в растворителе или среде, в которой соль

является нерастворимой, или в растворителе, таком как вода, который удаляют в вакууме или путем лиофилизации, или путем обмена анионов данной соли на другой анион в подходящей ионообменной смоле.

5 Синтез оптически активных форм можно проводить при помощи стандартных способов органической химии, хорошо известных в данной области техники, например, путем синтеза из оптически активных исходных веществ или путем разделения рацемической формы. Рацематы можно разделять на отдельные энантиомеры при помощи известных способов (см., например, *Advanced Organic Chemistry: 3rd Edition*: автор J March, p104-107). Подходящий способ включает получение диастереомерных производных путем
10 приведения во взаимодействие рацемического вещества с хиральным вспомогательным веществом, последующее разделение, например, с помощью хроматографии, диастереомеров и отщепление вспомогательных веществ. Аналогично, вышеуказанную активность можно оценивать при помощи стандартных лабораторных способов, описанных далее.

15 Стереизомеры можно разделять при помощи традиционных способов, например, путем хроматографии или фракционной кристаллизации. Энантиомеры можно выделять путем разделения рацемата, например, путем фракционной кристаллизации, разделения или ВЭЖХ. Диастереомеры можно выделять путем разделения, основанного на различных физических свойствах диастереомеров, например, путем фракционной кристаллизации,
20 ВЭЖХ или флэш-хроматографии. В качестве альтернативы конкретные стереоизомеры можно получать при помощи хирального синтеза из хиральных исходных веществ в условиях, которые не вызывают рацемизацию или эпимеризацию, или путем превращения с использованием хирального реагента.

Если обеспечен конкретный стереоизомер (путем разделения, при помощи
25 хирального синтеза или других способов), то его предпочтительно по существу отделяют от других стереоизомеров того же соединения. Согласно одному из аспектов смесь, содержащая конкретный стереоизомер соединения 1 и/или сульбактам, может содержать менее 30%, в частности, менее 20% и более конкретно менее 10% по массе других стереоизомеров того же соединения. Согласно другому аспекту смесь, содержащая
30 конкретный стереоизомер соединения 1 и/или сульбактам, может содержать менее 6%, в частности, менее 3% и более конкретно менее 2% по массе других стереоизомеров соединения. Согласно другому аспекту смесь, содержащая конкретный стереоизомер соединения 1 и/или сульбактам, может содержать менее 1%, в частности, менее 0,5% и более конкретно менее 0,3% и еще более конкретно менее 0,1% по массе других
35 стереоизомеров соединения.

Следует понимать, что так как соединение 1, сульбактам, имипенем и/или циластатин, определенные выше, могут существовать в таутомерных формах, изобретение по определению включает любые указанные таутомерные формы, которые имеют указанную выше активность. Таким образом, изобретение относится ко всем таутомерным формам соединения 1 и/или сульбактама независимо от того, указаны они явным образом в описании или нет.

Согласно одному из аспектов термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к гинекологической инфекции. Согласно другому аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к инфекции дыхательных путей (RTI). Согласно другому аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к заболеванию, передающемуся половым путем. Согласно другому аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к инфекции мочевыводящих путей (UTI). Согласно другому аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к осложненной инфекции мочевыводящих путей (сUTI). Согласно дополнительному аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к острым приступам хронического бронхита (АСЕВ). Согласно дополнительному аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к острому среднему отиту. Согласно одному из аспектов термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к острому синуситу. Согласно другому аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к инфекции, вызванной бактерией, имеющей лекарственную устойчивость. Согласно другому аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к сепсису, связанному с катетеризацией. Согласно другому аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к мягкому шанкру. Согласно дополнительному аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к хламидии. Согласно дополнительному аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к внебольничной пневмонии (ВБП). Согласно дополнительному аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к осложненной инфекции кожи и структуры кожи (сSSSI). Согласно дополнительному аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к острой бактериальной инфекции кожи и структуры кожи (ABSSSI). Согласно одному из аспектов термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к неосложненной инфекции кожи и структуры кожи (SSSI). Согласно другому аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к эндокардиту. Согласно другому аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут

относиться к лихорадочной нейтропении. Согласно другому аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к гонококковому цервициту. Согласно дополнительному аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к гонококковому уретриту. Согласно дополнительному аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к внутрибольничной пневмонии (НАР). Согласно дополнительному аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП). Согласно дополнительному аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к инфекциям у хозяина с ослабленным иммунитетом, таким как абсцесс печени, инфекции желчевыводящих путей и/или бактериемия. Согласно дополнительному аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к бактериемии. Согласно другому аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к остеомиелиту. Согласно дополнительному аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к сепсису. Согласно дополнительному аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к сифилису. Согласно дополнительному аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к внутрибрюшной инфекции (IAI). Согласно дополнительному аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к легочной, септицемической и/или бубонной чуме. Согласно дополнительному аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к сибирской язве. Согласно дополнительному аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к сапу. Согласно дополнительному аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к мелиоидозу. Согласно дополнительному аспекту термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» могут относиться к туляремии.

В одном из вариантов реализации изобретения термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» относятся к инфекции, вызванной грамотрицательной бактерией, также называемой «грамотрицательной инфекцией». Согласно одному из аспектов указанного варианта реализации грамотрицательная инфекция представляет собой инфекцию, устойчивую к одному или более антибиотикам. Согласно одному из аспектов указанного варианта реализации грамотрицательная инфекция представляет собой инфекцию с множественной лекарственной устойчивостью. В определенных вариантах реализации грамотрицательная бактерия представляет собой *Acinetobacter* spp. В определенных вариантах реализации грамотрицательная бактерия представляет собой *Acinetobacter* spp., такую как *Acinetobacter baumannii*. В определенных вариантах реализации

грамотрицательная бактерия представляет собой *Burkholderia spp.* В определенных вариантах реализации грамотрицательная бактерия представляет собой *Burkholderia pseudomallei*. В определенных вариантах реализации грамотрицательная бактерия представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*. В определенных вариантах реализации грамотрицательная бактерия представляет собой Enterobacteriaceae. В любом из указанных вариантов реализации грамотрицательная инфекция вызвана патогеном или патогеном, экспрессирующим одну или более β -лактамаз. В любом из указанных вариантов реализации грамотрицательная инфекция вызвана патогеном или патогеном, экспрессирующим одну или более β -лактамаз класса А, класса С и/или класса D. В любом из указанных вариантов реализации грамотрицательная инфекция вызвана патогеном или патогеном, экспрессирующим одну или более β -лактамаз класса А. В любом из указанных вариантов реализации грамотрицательная инфекция вызвана патогеном или патогеном, экспрессирующим одну или более β -лактамаз класса С. В любом из указанных вариантов реализации грамотрицательная инфекция вызвана патогеном или патогеном, экспрессирующим одну или более β -лактамаз класса D.

Инфекция, вызванная «Enterobacteriaceae», относится к любой грамотрицательной бактерии, принадлежащей к указанному семейству бактерий, включая, но не ограничиваясь следующими, виды, такие как *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Yersinia pestis*, *Klebsiella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* и *Citrobacter spp.* Таким образом, способ лечения бактериальной инфекции, вызванной «Enterobacteriaceae», включает лечение какой-либо инфекции, вызванной любыми одной или более бактериями, составляющими указанное семейство. В одном из вариантов реализации бактериальная инфекция, вызванная «Enterobacteriaceae», включает бактериальные инфекции, при которых присутствует по меньшей мере один патоген *Salmonella spp.* В одном из вариантов реализации бактериальная инфекция, вызванная «Enterobacteriaceae», включает бактериальные инфекции, при которых присутствует по меньшей мере один патоген *Escherichia coli*. В одном из вариантов реализации бактериальная инфекция, вызванная «Enterobacteriaceae», включает бактериальные инфекции, при которых присутствует по меньшей мере один патоген *Yersinia pestis*. В одном из вариантов реализации бактериальная инфекция, вызванная «Enterobacteriaceae», включает бактериальные инфекции, при которых присутствует по меньшей мере один патоген *Klebsiella spp.* В одном из вариантов реализации бактериальная инфекция, вызванная «Enterobacteriaceae», включает бактериальные инфекции, при которых присутствует по меньшей мере один патоген *Shigella spp.* В одном из вариантов реализации бактериальная инфекция, вызванная «Enterobacteriaceae», включает бактериальные инфекции, при которых присутствует по

меньшей мере один патоген *Proteus spp.* В одном из вариантов реализации бактериальная инфекция, вызванная «Enterobacteriaceae», включает бактериальные инфекции, при которых присутствует по меньшей мере один патоген *Enterobacter spp.* В одном из вариантов реализации бактериальная инфекция, вызванная «Enterobacteriaceae», включает бактериальные инфекции, при которых присутствует по меньшей мере один патоген *Serratia spp.* В одном из вариантов реализации бактериальная инфекция, вызванная «Enterobacteriaceae», включает бактериальные инфекции, при которых присутствует по меньшей мере один патоген *Citrobacter spp.*

В определенных вариантах реализации термины «инфекция» и «бактериальная инфекция» относятся к инфекции, вызванной грамотрицательной бактерией, где грамотрицательная бактерия представляет собой Enterobacteriaceae, экспрессирующую одну или более β -лактамаз класса А, класса В, класса С и/или класса D. Согласно одному из аспектов указанного варианта реализации грамотрицательная бактерия представляет собой Enterobacteriaceae, экспрессирующую по меньшей мере одну β -лактамазу класса В.

В определенных вариантах реализации грамотрицательная бактерия представляет собой *Acinetobacter spp.*, экспрессирующую одну или более β -лактамаз. В одном из вариантов реализации грамотрицательная бактерия представляет собой *Acinetobacter baumannii*, экспрессирующую одну или более β -лактамаз класса А, класса С и/или класса D. В одном из вариантов реализации грамотрицательная бактерия представляет собой *Acinetobacter baumannii*, экспрессирующую одну или более β -лактамаз класса А. В одном из вариантов реализации грамотрицательная бактерия представляет собой *Acinetobacter baumannii*, экспрессирующую одну или более β -лактамаз класса С. В одном из вариантов реализации грамотрицательная бактерия представляет собой *Acinetobacter baumannii*, экспрессирующую одну или более β -лактамаз класса D. В одном из вариантов реализации грамотрицательная бактерия представляет собой *Acinetobacter baumannii*, экспрессирующую TEM-1 или KPC-2.

Все указанные выше инфекции могут быть вызваны разнообразными бактериями, которые потенциально можно подвергать лечению с применением эффективного количества комбинации соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли совместно с сульбактамом или его фармацевтически приемлемой солью.

Все указанные выше инфекции могут быть вызваны разнообразными бактериями, которые потенциально можно подвергать лечению с применением эффективного количества комбинации соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его

фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении предложены определенные способы лечения одной или более инфекций, перечисленных выше, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие, состоящие по существу из или состоящие из введения субъекту эффективного количества комбинации соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли. Указанные способы направлены, в частности, на терапевтическое лечение животных, в частности, человека.

В настоящем изобретении предложены определенные способы лечения одной или более инфекций, перечисленных выше, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие, состоящие по существу из или состоящие из введения субъекту эффективного количества комбинации соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли. Указанные способы направлены, в частности, на терапевтическое лечение животных, в частности, человека.

Согласно другому аспекту предложен способ обеспечения ингибирующего действия в отношении пептидогликана бактерий у теплокровного животного, такого как человек, включающий введение указанному животному эффективного количества комбинации соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому аспекту предложен способ обеспечения ингибирующего действия в отношении пептидогликана бактерий у теплокровного животного, такого как человек, включающий введение указанному животному эффективного количества комбинации соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном варианте реализации предложен способ лечения граммотрицательных бактериальных инфекций у теплокровного животного, такого как человек, включающий, состоящий из или состоящий по существу из введения указанному животному эффективного количества комбинации соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных из указанных вариантов реализации граммотрицательная инфекция представляет собой инфекцию, устойчивую к одному или более антибиотикам. В определенных из вышеуказанных вариантов реализации граммотрицательная бактерия представляет собой *Acinetobacter* spp., такую как *Acinetobacter baumannii*. В определенных

из вышеуказанных вариантов реализации грамотрицательная бактерия представляет собой *A. baumannii* с МЛУ.

В дополнительном варианте реализации предложен способ лечения грамотрицательных бактериальных инфекций у теплокровного животного, такого как человек, включающий, состоящий из или состоящий по существу из введения указанному животному эффективного количества комбинации соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных из указанных вариантов реализации грамотрицательная инфекция представляет собой инфекцию, устойчивую к одному или более антибиотикам. В определенных из вышеуказанных вариантов реализации грамотрицательная бактерия представляет собой *Acinetobacter* spp., такую как *Acinetobacter baumannii*. В определенных из вышеуказанных вариантов реализации грамотрицательная бактерия представляет собой *A. baumannii* с МЛУ.

Согласно дополнительному аспекту предложен способ лечения бактериальной инфекции у теплокровного животного, такого как человек, включающий, состоящий по существу из или состоящий из введения указанному животному эффективного количества двойной комбинации соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов реализации компоненты комбинации являются частями одной фармацевтической композиции, и их вводят совместно. В качестве альтернативы соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль и сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль включены в отдельные составы, и их вводят по отдельности последовательно или одновременно.

Согласно дополнительному аспекту предложен способ лечения бактериальной инфекции у теплокровного животного, такого как человек, включающий, состоящий по существу из или состоящий из введения указанному животному эффективного количества четверной комбинации соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов реализации компоненты четверной комбинации являются частями одной фармацевтической композиции, и их вводят совместно. В качестве альтернативы соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль и имипенем или его фармацевтически приемлемая соль и циластатин или его фармацевтически приемлемая соль включены в отдельные составы, и

их вводят в виде двух или более отдельных составов, которые можно вводить последовательно или одновременно.

Согласно дополнительному аспекту предложен способ лечения инфекция мочевыводящих путей (включая cUTI), пневмонии (включая VAP и HAP), бактериемии, менингита и/или инфекций в месте раны и хирургического вмешательства, у теплокровного животного, такого как человек, включающий, состоящий по существу из или состоящий из введения указанному животному эффективного количества комбинации соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному из аспектов указанного варианта реализации инфекция вызвана одним или более патогенами, экспрессирующими одну или более β -лактамаз, в отношении которых сульбактам при отдельном введении не может обеспечивать эффективное ингибирование.

Согласно дополнительному аспекту предложен способ лечения инфекций мочевыводящих путей (включая cUTI), пневмонии (включая VAP и HAP), бактериемии и/или инфекций кожи и структуры кожи (SSSI) (также известных как острые бактериальные инфекции кожи и структуры кожи (ABSSSI)), у теплокровного животного, такого как человек, включающий, состоящий по существу из или состоящий из введения указанному животному эффективного количества четверной комбинации соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному из аспектов указанного варианта реализации инфекция вызвана одним или более патогенами, экспрессирующими одну или более β -лактамаз, в отношении которых сульбактам при отдельном введении не может обеспечивать эффективное ингибирование.

В одном из вариантов реализации изобретения предложена комбинация соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения одной или более инфекций, перечисленных выше.

В одном из вариантов реализации изобретения предложено применение комбинации соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли для лечения одной или более инфекций, перечисленных выше.

Согласно другому аспекту предложена комбинация соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой

соли для применения для лечения грамотрицательных бактериальных инфекций. В определенных из указанных вариантов реализации грамотрицательная инфекция вызвана грамотрицательной бактерией, устойчивой к лечению с применением сульбактама без использования дополнительного ингибитора β -лактамазы. В определенных из

5 вышеуказанных вариантов реализации грамотрицательная бактерия представляет собой *Acinetobacter* spp., такую как *Acinetobacter baumannii*. В любом из указанных вариантов реализации грамотрицательная инфекция вызвана патогеном или патогеном, экспрессирующим одну или более β -лактамаз. В любом из указанных вариантов реализации грамотрицательная инфекция вызвана патогеном или патогеном, экспрессирующим одну

10 или более β -лактамаз класса А, класса С и/или класса D. В любом из указанных вариантов реализации грамотрицательная инфекция вызвана патогеном или патогеном, экспрессирующим одну или более β -лактамаз класса А. В любом из указанных вариантов реализации грамотрицательная инфекция вызвана патогеном или патогеном, экспрессирующим одну или более β -лактамаз класса С. В любом из указанных вариантов

15 реализации грамотрицательная инфекция вызвана патогеном или патогеном, экспрессирующим одну или более β -лактамаз класса D.

Согласно другому аспекту предложена комбинация соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его

20 фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения грамотрицательных бактериальных инфекций. В определенных из указанных вариантов реализации грамотрицательная инфекция представляет собой инфекцию, устойчивую к одному или более антибиотикам. В определенных вариантах реализации грамотрицательная бактерия вызвана грамотрицательной бактерией, устойчивой к лечению с применением сульбактама

25 без использования дополнительного ингибитора β -лактамазы. В определенных из вышеуказанных вариантов реализации грамотрицательная бактерия представляет собой *Acinetobacter* spp., такую как *Acinetobacter baumannii*. В любом из указанных вариантов реализации грамотрицательная инфекция вызвана патогеном или патогеном, экспрессирующим одну или более β -лактамаз. В любом из указанных вариантов реализации грамотрицательная инфекция вызвана патогеном или патогеном, экспрессирующим одну

30 или более β -лактамаз класса А, класса С и/или класса D. В любом из указанных вариантов реализации грамотрицательная инфекция вызвана патогеном или патогеном, экспрессирующим одну или более β -лактамаз класса А. В любом из указанных вариантов реализации грамотрицательная инфекция вызвана патогеном или патогеном, экспрессирующим одну или более β -лактамаз класса С. В любом из указанных вариантов

35 экспрессирующим одну или более β -лактамаз класса С. В любом из указанных вариантов

реализации грамотрицательная инфекция вызвана патогеном или патогеном, экспрессирующим одну или более β -лактамаз класса D.

5 Согласно дополнительному аспекту предложено применение комбинации соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции у теплокровного животного, такого как человек.

10 Согласно другому аспекту предложено применение комбинации соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции у теплокровного животного, такого как человек.

15 Согласно другому аспекту предложена комбинация соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения инфекций мочевыводящих путей (включая cUTI), пневмонии (включая VAP и HAP), бактериемии, менингита и/или инфекций в месте раны и хирургического вмешательства у теплокровного животного, такого как человек. Согласно одному из аспектов указанного варианта реализации инфекция вызвана одним или более патогенами, экспрессирующими одну или более β -лактамаз, в отношении которых сульбактам при отдельном введении не может обеспечивать эффективное ингибирование.

20 Согласно другому аспекту предложена комбинация соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения инфекций мочевыводящих путей (включая cUTI), пневмонии (включая VAP и HAP), бактериемии и/или инфекций
25 кожи и структуры кожи у теплокровного животного, такого как человек. Согласно одному из аспектов указанного варианта реализации инфекция вызвана одним или более патогенами, экспрессирующими одну или более β -лактамаз, в отношении которых сульбактам при отдельном введении не может обеспечивать эффективное ингибирование.

30 Согласно дополнительному аспекту предложена комбинация соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли для применения для обеспечения ингибирующего действия в отношении пептидогликана бактерий у теплокровного животного, такого как человек.

35 Согласно дополнительному аспекту предложена комбинация соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его

фармацевтически приемлемой соли для применения для обеспечения ингибирующего действия в отношении пептидогликана бактерий у теплокровного животного, такого как человек.

5 Согласно одному из аспектов изобретения предложен способ обеспечения ингибирующего действия в отношении пептидогликана и ингибирования одного или более ферментов β -лактамаз, включающий введение комбинации соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли животному, нуждающемуся в этом. Согласно дополнительному аспекту один или более ферментов β -лактамаз представляет собой фермент серин- β -лактамазу. Согласно 10 дополнительному аспекту один или более ферментов β -лактамаз выбраны из группы, состоящей из класса А, класса С и класса D. Согласно дополнительному аспекту один или более ферментов β -лактамаз представляют собой фермент класса А. Согласно дополнительному аспекту один или более ферментов β -лактамаз представляют собой фермент класса С. Согласно дополнительному аспекту один или более ферментов β - 15 лактамаз представляют собой фермент класса D. Согласно дополнительному аспекту один или более ферментов β -лактамаз представляют собой фермент класса D и один или более ферментов класса А и С.

Согласно одному из аспектов предложена комбинация соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой 20 соли для применения для лечения бактериальной инфекции у теплокровного животного, такого как человек.

Согласно одному из аспектов предложена комбинация соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его 25 фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения бактериальной инфекции у теплокровного животного, такого как человек.

Согласно другому аспекту предложена комбинация соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения инфекций мочевыводящих путей, пневмонии (включая 30 НАР и VAP), бактериемии, менингита и/или инфекций в месте раны и хирургического вмешательства у теплокровного животного, такого как человек.

Согласно другому аспекту предложена комбинация соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его 35 фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения инфекций мочевыводящих

путей, пневмонии (включая HAP и VAP), бактериемии и/или инфекций кожи и структуры кожи у теплокровного животного, такого как человек.

В одном из вариантов реализации изобретение представляет собой соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль для применения для лечения бактериальной инфекции, где лечение проводят в комбинации с сульбактамом или его фармацевтически приемлемой солью пациенту, которому не проводят лечение с применением каких-либо дополнительных антибиотиков или ингибиторов β -лактамазы, таких как, например, аминогликозиды, спектиномицины, макролиды, кетолиды, стрептограмин, оксазолидиноны, тетрациклины, фторхинолоны, кумариновые антибиотики, гликопептиды, липогликопептиды, нитроимидазолы, ансамицины, фениколы, мупироцин, фосфомицин, тобрамицин, линезолид, даптомицин, ванкомицин, тазобактам, авибактам, клавулиновая кислота, LK-157, LK-176, SA-1-204, SA-2-13, BLI-489 (Pfizer/Wyeth), VAL0029880 (Baselea) и/или релебактам (MK7655).

В одном из вариантов реализации изобретение представляет собой сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль для применения для лечения бактериальной инфекции, где лечение проводят в комбинации с соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью пациенту, которому не проводят лечение с применением каких-либо дополнительных антибиотиков или ингибиторов β -лактамазы, таких как, например, аминогликозиды, спектиномицины, макролиды, кетолиды, стрептограмин, оксазолидиноны, тетрациклины, фторхинолоны, кумариновые антибиотики, гликопептиды, липогликопептиды, нитроимидазолы, ансамицины, фениколы, мупироцин, фосфомицин, тобрамицин, линезолид, даптомицин, ванкомицин, тазобактам, авибактам, клавулиновая кислота, LK-157, LK-176, SA-1-204, SA-2-13, BLI-489 (Pfizer/Wyeth), VAL0029880 (Baselea) и/или релебактам (MK7655).

В одном из вариантов реализации изобретение представляет собой соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль для применения для лечения бактериальной инфекции, где лечение проводят в комбинации с сульбактамом или его фармацевтически приемлемой солью и имипенемом или его фармацевтически приемлемой солью и циластатином или его фармацевтически приемлемой солью пациенту, которому не проводят лечение с применением каких-либо дополнительных антибиотиков или ингибиторов β -лактамазы, таких как, например, аминогликозиды, спектиномицины, макролиды, кетолиды, стрептограмин, оксазолидиноны, тетрациклины, фторхинолоны, кумариновые антибиотики, гликопептиды, липогликопептиды, нитроимидазолы, ансамицины, фениколы, мупироцин, фосфомицин, тобрамицин, линезолид, даптомицин,

ванкомицин, тазобактам, авибактам, клавулоновая кислота, LK-157, LK-176, SA-1-204, SA-2-13, BLI-489 (Pfizer/Wyeth), BAL0029880 (Baselea) и/или релебактам (МК7655).

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту при помощи любого одного из нескольких различных способов введения. В некоторых вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту системно. В других вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту местно. В некоторых вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту парентерально. В некоторых вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту внутривенно.

В некоторых вариантах реализации сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту системно. В других вариантах реализации сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту местно. В некоторых вариантах реализации сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту парентерально. В некоторых вариантах реализации сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту внутривенно. В любом из указанных вариантов реализации эффективного количества сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли добиваются путем введения количества комбинации Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Bacperazone®, которое обеспечивает эффективную дозу сульбактама. Способ введения любого из комбинированных продуктов Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Bacperazone® представляет собой способ, одобренный для каждого продукта.

В некоторых вариантах реализации имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли вводят субъекту системно. В других вариантах реализации имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли вводят субъекту местно. В некоторых вариантах реализации имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли вводят субъекту парентерально. В некоторых вариантах реализации имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли вводят субъекту внутривенно. В любом из указанных вариантов реализации эффективного количества имипенема/циластатина или их фармацевтически приемлемых солей добиваются путем введения количества комбинации Primaxin®, которое обеспечивает эффективную дозу одновременно имипенема и циластатина. Способ введения продукта Primaxin® может представлять собой любые и все способы, одобренные в настоящее время для указанного продукта.

Внутривенная доставка соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и/или сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли необязательно в комбинации с имипенемом/циластатином может обеспечивать максимальную универсальность дозирования при минимальных логистических барьерах во время разработки. Например, 5 внутривенное введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно имипенема/циластатина можно регулировать для достижения желаемого эффекта или прекращать, если пациент отмечает побочные эффекты. В некоторых вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сульбактам или его 10 фармацевтически приемлемую соль и необязательно имипенем/циластатин вводят в один участок организма субъекта, и антибактериальное действие наблюдают в другом участке организма субъекта (например, после доставки наблюдают системное действие).

Термины «способ лечения», «лечение» и т.д. используют в настоящем описании для обозначения в общем случае улучшения каких-либо симптомов, связанных или вызванных 15 грамположительной или грамотрицательной инфекцией. «Способ лечения» при использовании в настоящем описании может относиться к улучшению любого из следующих состояний: жара, воспаления, отека, рвоты, усталости, судорог, кашля, чихания, заболевания дыхательных путей, диареи, менингита, головной боли, суставной боли, ломоты, волдырей, высыпаний, тошноты, озноба, головокружения, дремоты, сонливости, 20 рвотных позывов, раздражения кожи, избыточной выработки слизи (например, в глазах, желудочно-кишечном тракте, синусах или дыхательной системе), язв, дискомфорта в желудочно-кишечном тракте, разрушения кожи, выпадения волос, некроза и дисфункции органа. Улучшение любого из указанных состояний может быть легко определено согласно стандартным способам и техникам, известным в данной области техники. Популяция 25 субъектов, у которых можно проводить лечение заболевания при помощи указанного способа, включает субъектов, страдающих от нежелательного состояния или заболевания, а также субъектов, подверженных риску развития состояния или заболевания.

«Антибактериальный ответ» представляет собой какое-либо поддающееся обнаружению улучшение любого из следующих симптомов: жара, воспаления, отека, 30 рвоты, усталости, судорог, кашля, чихания, заболевания дыхательных путей, диареи, менингита, головной боли, суставной боли, ломоты, волдырей, высыпаний, тошноты, озноба, головокружения, дремоты, сонливости, рвотных позывов, раздражения кожи, избыточной выработки слизи (например, в глазах, желудочно-кишечном тракте, синусах или дыхательной системе), язв, разрушения кожи, выпадения волос, некроза и дисфункции 35 органа. В некоторых вариантах реализации антибактериальный ответ обеспечивают у

субъекта, страдающего от бактериальной инфекции, после введения от одной до четырех доз соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли или менее, как описано в настоящей заявке в отношении продолжительности лечения. Можно проводить оценку субъектов, страдающих от бактериальной инфекции, или здоровых контрольных субъектов до и после лечения с применением комбинации соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли с использованием любого одного из многочисленных разнообразных стандартов или шкал или их комбинации, применяемых специалистами в данной области техники. Примеры стандартов или шкал для исследования эффективности способов, описанных в настоящей заявке, включают определение температуры тела, массы тела, лабораторного индекса, уровня прокальцитонина, уровня белых кровяных телец в кровотоке, лабораторного индекса показателя риска некротического фасциита (LRINEC), уровня слизи, уровня мочевины в выдыхаемом воздухе или уровня бактерий, присутствующих в образце, полученном у субъекта (например, крови, сыворотки, слизи, кожи, кала, мочи, мокроты, слюны, семенной жидкости или образца для биопсии).

В первом варианте реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли вводят субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, одновременно. Во втором варианте реализации первую дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, в момент времени после введения субъекту по меньшей мере первой дозы сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли. В третьем варианте реализации первую дозу сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, в момент времени после введения субъекту по меньшей мере первой дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В четвертом варианте реализации первую дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли вводят после достижения антибактериального ответа, связанного с введением по меньшей мере первой дозы сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли. В любом из указанных вариантов реализации сульбактам можно вводить в составе комбинации Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Bacperazone®. В любом из второго, третьего или четвертого вариантов реализации имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить совместно с соединением 1 или сульбактамом или можно

вводить до или после введения соединения 1 или сульбактама или в интервале между введением двух указанных агентов.

В некоторых вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль, имипенем или его фармацевтически приемлемую соль и циластатин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, одновременно. В других вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль, имипенем или его фармацевтически приемлемую соль и циластатин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, последовательно, где по меньшей мере один компонент из четырех доставляют до или после доставки других компонентов четверной комбинации. В любом из указанных вариантов реализации сульбактам можно вводить в составе комбинации Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Bacperazone®.

В некоторых вариантах реализации первую дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и/или сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно имипенема/циластатина или их фармацевтически приемлемых солей вводят субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, после того, как у субъекта проявились признаки или симптомы, связанные с бактериальной инфекцией. В других вариантах реализации первую дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и/или сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно имипенема/циластатина или их фармацевтически приемлемых солей вводят субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, перед тем, как у субъекта проявились какие-либо признаки или симптомы, связанные с бактериальной инфекцией, но после того, как пациент был инфицирован или предположительно инфицирован значимым(-и) патогенным(-и) бактериальным(-и) штаммом(-ами). В других вариантах реализации первую дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и/или сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно имипенема/циластатина или их фармацевтически приемлемых солей вводят субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, перед тем, как у субъекта проявились какие-либо признаки или симптомы, связанные с инфекцией, но после того, как пациент предположительно был подвержен воздействию патогенного(-ых) бактериального(-ых) штамма(-ов) в учреждении здравоохранения, например, в качестве профилактического введения комбинации после хирургической процедуры. Примеры признаков или симптомов, связанных с бактериальной инфекцией, включают жар, воспаление, отек, рвоту, усталость, судороги, кашель, чихание,

заболевание дыхательных путей, диарею, менингит, головную боль, суставную боль, ломоту, волдыри, высыпания, тошноту, озноб, головокружение, дремоту, сонливость, рвотные позывы, раздражение кожи, избыточную выработку слизи (например, в глазах, желудочно-кишечном тракте, синусах или дыхательной системе), язвы, разрушение кожи, выпадение волос, некроз и дисфункцию органа.

Способы лечения включают введение субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно имипенема/циластатина или их фармацевтически приемлемых солей согласно режиму дозирования. В некоторых вариантах реализации режим дозирования включает введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно имипенема/циластатина или их фармацевтически приемлемых солей в виде одной или совокупности доз. Введение в виде совокупности доз включает введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно имипенема/циластатина или их фармацевтически приемлемых солей с конкретными интервалами, такими как один раз в день (один раз в течение примерно 24 часов), два раза в день (один раз в течение примерно двенадцати часов), три раза в день (один раз в течение примерно восьми часов) или четыре раза в день (один раз в течение примерно 6 часов). В некоторых вариантах реализации соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли вводят субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, по меньшей мере один раз каждые восемь часов. В некоторых вариантах реализации соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли вводят субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, по меньшей мере один раз каждые шесть часов. В некоторых вариантах реализации соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли вводят субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, по меньшей мере один раз каждые двенадцать часов. В других вариантах реализации способы, описанные в настоящей заявке, включают введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно имипенема/циластатина или их фармацевтически приемлемых солей субъекту до устранения симптомов бактериальной(-ых) инфекции(-ий). В одном из

вариантов реализации от примерно 300 мг до примерно 1000 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, от примерно 500 мг до примерно 1500 мг сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно от примерно 250 мг до примерно 500 мг имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и от примерно 250 мг до примерно 500 мг циластатина или его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, по меньшей мере один раз каждый шесть часов. В одном из вариантов реализации примерно 500 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 1000 мг сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 500 мг имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и примерно 500 мг циластатина или его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, по меньшей мере один раз каждые шесть часов. В одном из вариантов реализации примерно 500 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 1000 мг сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно примерно 1000 мг имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и примерно 1000 мг циластатина или его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, по меньшей мере один раз каждые шесть часов.

Комбинация или фармацевтическая композиция, «состоящая из» соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемой соли, и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, обозначает комбинации и фармацевтические композиции, где единственными фармацевтически активными ингредиентами являются соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль и сульбактам и его фармацевтически приемлемые соли. Указанные комбинации и композиции, состоящие из соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, могут необязательно дополнительно содержать фармацевтически неактивные ингредиенты, такие как вспомогательные вещества, разбавители, стабилизаторы, вещества, увеличивающие растворимость, буферы, поверхностно-активные вещества и т.д. Комбинации и композиции, состоящие из соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, могут содержать сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль в виде комбинированного продукта сульбактам + ампициллин или цефоперазон, такого как Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®.

Комбинация или фармацевтическая композиция, «состоящая по существу из» соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически

приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, обозначает комбинации и фармацевтические композиции, где единственным содержащимся ингибитором β -лактамазы является соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, и единственным содержащимся соединением, имеющим активность антибиотика, является сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль. Указанные комбинации и композиции, состоящие по существу из соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, могут необязательно дополнительно содержать другие фармацевтически активные агенты, которые не являются ингибитором β -лактамазы или соединениями, имеющими активность антибиотика (например, противогрибковые агенты, антигистамины, противовоспалительные соединения и т.д.), а также неактивные ингредиенты, такие как вспомогательные вещества, разбавители, стабилизаторы, вещества, увеличивающие растворимость, буферы, поверхностно-активные вещества и т.д. Комбинации и композиции, состоящие по существу из соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, могут содержать сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль в виде комбинированного продукта сульбактам + ампициллин или цефоперазон, такого как Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®.

В одном из вариантов реализации комбинация, состоящая по существу из или состоящая из соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемой соли, и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, может необязательно содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ и необязательно ампициллин или цефоперазон.

Комбинация или фармацевтическая композиция, «состоящая из» соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, обозначает комбинации и фармацевтические композиции, где единственными фармацевтически активными ингредиентами являются соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль, имипенем или его фармацевтически приемлемая соль и циластатин или его фармацевтически приемлемая соль. Указанные комбинации и композиции, состоящие из соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли

и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, могут необязательно дополнительно содержать фармацевтически неактивные ингредиенты, такие как вспомогательные вещества, разбавители, стабилизаторы, вещества, увеличивающие растворимость, буферы, поверхностно-активные вещества и т.д. Комбинации и композиции, состоящие из соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, могут содержать сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль в виде комбинированного продукта сульбактам + ампициллин или цефоперазон, такого как Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®, и/или могут содержать имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли в виде продукта Primaxin®.

Комбинация или фармацевтическая композиция, «состоящая по существу из» соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, обозначает комбинации и фармацевтические композиции, где единственным содержащимся ингибитором β -лактамазы является соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, и единственными содержащимися соединениями, имеющими активность антибиотика, являются сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль и имипенем или его фармацевтически приемлемая соль совместно с количеством циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, обеспечивающим достаточное антибиотическое действие имипенема. Указанные комбинации и композиции, состоящие по существу из соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, могут необязательно дополнительно содержать другие фармацевтически активные агенты, которые не являются ингибитором β -лактамазы или соединениями, имеющими активность антибиотика (например, противогрибковые агенты, антигистамины, противовоспалительные соединения и т.д.), а также неактивные ингредиенты, такие как вспомогательные вещества, разбавители, стабилизаторы, вещества, увеличивающие растворимость, буферы, поверхностно-активные вещества и т.д. Комбинации и композиции, состоящие по существу из соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой

соли, могут содержать сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль в виде комбинированного продукта сульбактам + ампициллин или цефоперазон, такого как Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®, и/или могут содержать имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли в виде продукта Primaxin®.

В одном из вариантов реализации комбинация, состоящая по существу из или состоящая из соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, может необязательно содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ и необязательно ампициллин или цефоперазон.

Способы лечения бактериальной инфекции, «состоящие по существу» из введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемой соли, и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, обозначают введение комбинаций и фармацевтических композиций, где единственным содержащимся ингибитором β -лактамазы является соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, и единственным содержащимся соединением, имеющим активность антибиотика, является сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль. Способы лечения бактериальной инфекции у субъектов, нуждающихся в этом, путем введения комбинаций и композиций, состоящих по существу из соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, могут необязательно включать введение других фармацевтически активных агентов, которые не являются ингибитором β -лактамазы или соединениями, имеющими активность антибиотика (например, противогрибковых агентов, антигистаминов, противовоспалительных соединений и т.д.). В способах лечения бактериальной инфекции у субъектов, нуждающихся в этом, путем введения комбинаций и композиций, состоящих по существу из соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, введение сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли может быть обеспечено в виде комбинированного продукта сульбактам + ампициллин или цефоперазон, такого как Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®.

Способы лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, «состоящие из» введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества

соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, обозначают введение комбинаций и фармацевтических композиций, где единственными фармацевтическими агентами, которые вводят пациенту, являются соединение 1, представляющее собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемая соль, и соединение, имеющее активность антибиотика, сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль. Введение какого-либо фармацевтически активного агента требует введения в виде соответствующей фармацевтической композиции, которое, как правило, включает введение неактивных ингредиентов, требуемых для получения состава. Способы лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, «состоящие из» введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемой соли, и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, включают введение любых и всех неактивных ингредиентов, требуемых для получения состава активных агентов. В способах лечения бактериальной инфекции у субъектов, нуждающихся в этом, путем введения комбинаций и композиций, «состоящих из» соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, введение сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли может быть обеспечено в виде комбинированного продукта сульбактам + ампициллин или цефоперазон, такого как Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®.

Способы лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, «состоящие по существу из» введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, обозначают введение комбинаций и фармацевтических композиций, где единственным содержащимся ингибитором β -лактамазы является соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, и единственными содержащимися соединениями, имеющими активность антибиотика, являются сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль и имипенем или его фармацевтически приемлемая соль совместно с количеством циластатина, обеспечивающим желаемое антибактериальное действие имипенема. Способы лечения бактериальной инфекции у субъектов, нуждающихся в этом, путем введения комбинаций и композиций, состоящих по существу из соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его

фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, могут необязательно включать введение других фармацевтически активных агентов, не являющихся ингибитором β -лактамазы или соединением, имеющим активность антибиотика (например, противогрибковых агентов, антигистаминов, противовоспалительных соединений и т.д.). В способах лечения бактериальной инфекции у субъектов, нуждающихся в этом, путем введения комбинаций и композиций, состоящих по существу из соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, введение сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли может быть обеспечено в виде комбинированного продукта сульбактам + ампициллин или цефоперазон, такого как Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®, и/или введение имипенема/циластатина или их фармацевтически приемлемых солей может быть обеспечено в виде продукта Primaxin®.

Способы лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, «состоящие из» введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, обозначают введение комбинаций и фармацевтических композиций, где единственными фармацевтически активными агентами, которые вводят пациенту, являются соединения 1, представляющие собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемая соль, и соединениями, имеющими активность антибиотика, являются сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль и имипенем или его фармацевтически приемлемая соль совместно с количеством циластатина, обеспечивающим желаемое антибактериальное действие имипенема. Введение какого-либо фармацевтически активного агента требует введения в виде соответствующей фармацевтической композиции, которое, как правило, включает введение неактивных ингредиентов, требуемых для получения состава. Способы лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, «состоящие из» введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, включают введение любых и всех неактивных ингредиентов, требуемых для получения состава активных агентов. В

способах лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения комбинаций и композиций, «состоящих из» соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, введение сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли может быть обеспечено в виде комбинированного продукта сульбактам + ампициллин или цефоперазон, такого как Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®, и/или введение имипенема/циластатина или их фармацевтически приемлемых солей может быть обеспечено в виде продукта Primaxin®.

10 Комбинация или фармацевтическая композиция, «состоящая из» соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения бактериальной инфекции включает комбинации и фармацевтические композиции, где единственными фармацевтически активными ингредиентами являются соединение 1
15 или его фармацевтически приемлемая соль и сульбактам или его фармацевтически приемлемые соли. Применение какого-либо соединения для лечения какого-либо заболевания требует содержания всех фармацевтически активных агентов в соответствующей фармацевтической композиции, которая, как правило, также включает любые и все неактивные ингредиенты, требуемые для получения состава. Комбинации и
20 композиции, «состоящие из» соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения бактериальной инфекции, таким образом, включает любые неактивные ингредиенты, такие как вспомогательные вещества, разбавители, стабилизаторы, вещества, увеличивающие растворимость, буферы, поверхностно-активные вещества и т.д., содержащиеся в составе,
25 включающем соединение 1 и сульбактам. Комбинации и композиции, «состоящие из» соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения бактериальной инфекции необязательно включают сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль в виде комбинированного продукта сульбактам + ампициллин или цефоперазон, такого как
30 Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®.

Комбинация или фармацевтическая композиция, «состоящая по существу из» соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения бактериальных инфекций, обозначает комбинации и
35 фармацевтические композиции, где единственным содержащимся ингибитором β -

лактамазы является соединением 1 или его фармацевтически приемлемая соль, и единственным содержащимся соединением, имеющим активность антибиотика, является сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль. Применение комбинаций и композиций, «состоящих по существу из» соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения бактериальных инфекций может необязательно включать применение других фармацевтически активных агентов, которые не являются ингибитором β -лактамазы или соединениями, имеющими активность антибиотика (например, противогрибковых агентов, антигистаминов, противовоспалительных соединений и т.д.), а также неактивных ингредиентов, таких как вспомогательные вещества, разбавители, стабилизаторы, вещества, увеличивающие растворимость, буферы, поверхностно-активные вещества и т.д. Комбинации и композиции, состоящие по существу из соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения бактериальных инфекций, могут включать сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль в виде комбинированного продукта сульбактам + ампициллин или цефоперазон, такого как Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®.

Комбинация или фармацевтическая композиция, «состоящая из» соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения бактериальной инфекции обозначает комбинации и фармацевтические композиции, где единственными фармацевтически активными ингредиентами являются соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сульбактам и его фармацевтически приемлемые соли, имипенем или его фармацевтически приемлемая соль и циластатин или его фармацевтически приемлемая соль. Применение какого-либо соединения для лечения какого-либо заболевания требует содержания всех фармацевтически активных агентов в соответствующей фармацевтической композиции, которая, как правило, включает любые и все неактивные ингредиенты, требуемые для получения состава. Комбинации и композиции, «состоящие из» соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения бактериальной инфекции, таким образом, включают любые неактивные ингредиенты, такие как вспомогательные вещества, разбавители, стабилизаторы, вещества, увеличивающие растворимость, буферы,

поверхностно-активные вещества и т.д., содержащиеся в составе, включающем соединение 1, сульбактам, имипенем и циластатин. Комбинации и композиции, «состоящие из» соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения бактериальной инфекции, включают сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль в виде комбинированного продукта сульбактам + ампициллин или цефоперазон, такого как Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®, и могут дополнительно включать имипенем/циластатин в виде продукта Primaxin®.

Комбинация или фармацевтическая композиция, «состоящая по существу из» соединения 1, представляющего собой ингибитор β -лактамазы, или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения бактериальных инфекций обозначает комбинации и фармацевтические композиции, где единственным содержащимся ингибитором β -лактамазы является соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, единственными содержащимися соединениями, имеющими активность антибиотика, являются сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль и имипенем или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с эффективным количеством циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, обеспечивающим достаточное антибактериальное действие имипенема. Применение комбинаций и композиций, «состоящих по существу из» соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения бактериальных инфекций может необязательно включать применение других фармацевтически активных агентов, которые не являются ингибитором β -лактамазы или соединениями, имеющими активность антибиотика (например, противогрибковых агентов, антигистаминов, противовоспалительных соединений и т.д.), а также неактивных ингредиентов, таких как вспомогательные вещества, разбавители, стабилизаторы, вещества, увеличивающие растворимость, буферы, поверхностно-активные вещества и т.д. Комбинации и композиции, состоящие по существу из соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения бактериальных инфекций могут включать сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль в виде

комбинированного продукта сульбактам + ампициллин или цефоперазон, такого как Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®, и могут дополнительно включать имипенем/циластатин в виде продукта Primaxin®.

5 В одном из вариантов реализации комбинация или фармацевтическая композиция, «состоящая по существу из» соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно имипенема/циластатина или их фармацевтически приемлемых солей, может не содержать
10 какие-либо дополнительные антибиотические агенты или ингибиторы β-лактамазы, такие как аминогликозиды, спектиномицины, макролиды, кетолиды, стрептограмин, оксазолидиноны, тетрациклины, фторхинолоны, кумариновые антибиотики, гликопептиды, липогликопептиды, нитроимидазолы, ансамицины, фениколы, мупироцин, фосфомицин, тобрамицин, линезолид, даптомицин, ванкомицин, тазобактам, авибактам, клавулиновая кислота, LK-157, LK-176, SA-1-204, SA-2-13, BLI-489 (Pfizer/Wyeth),
15 VAL0029880 (Baselea) и/или релебактам (МК-7655).

15 Согласно другому аспекту предложена фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или вспомогательное вещество. Согласно другому
20 аспекту предложена фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию примерно 500 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и примерно 1000 мг сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или вспомогательное вещество.

Согласно другому аспекту предложена фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его
25 фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или вспомогательное вещество. Согласно другому аспекту предложена фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию примерно 500 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли,
30 примерно 1000 мг сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 500 мг имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и примерно 500 мг циластатина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или вспомогательное вещество. Согласно другому аспекту предложена фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию примерно
35 500 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 1000 мг

сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 1000 мг имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и примерно 1000 мг циластатина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

5 Известные различные системы доставки, которые можно применять для введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и/или сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно имипенема/циластатина или их фармацевтически приемлемых солей согласно настоящему изобретению, например, различные составы, инкапсулирование в липосомы, микрочастицы, микрокапсулы, 10 рекомбинантные клетки, способные экспрессировать соединение, рецепторно-опосредованный эндоцитоз (см., например, Wu and Wu, 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Способы введения могут быть энтеральными и парентеральными, включая, но не ограничиваясь ими, внутрикожный, чрескожный, внутримышечный, интраперитонеальный, внутривенный, подкожный, внутрилегочный, интраназальный, 15 внутриглазной, эпидуральный и пероральный (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или эликсиров), в виде ингалируемого препарата (например, мелкодисперсного порошка или жидкого аэрозоля), инсуффлируемого препарата (например, мелкодисперсного порошка). В конкретных вариантах реализации парентеральное введение включает внутримышечное, подкожное, внутривенное, 20 внутрисосудистое введение, введение в прямую кишку в виде суппозитория и внутриперикардальное введение.

Введение может быть системным или местным. В настоящем изобретении предложена системная доставка одной или более доз соединения 1 или его 25 фармацевтически приемлемой соли и/или сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно имипенема/циластатина или их фармацевтически приемлемых солей согласно настоящему изобретению. Системная доставка включает, например, подкожное, внутривенное или внутримышечное введение.

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и/или сульбактам или его 30 фармацевтически приемлемую соль и необязательно имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить при помощи любого подходящего способа, например, путем инфузии или инъекции в виде болюса.

В определенных вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и/или сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль и 35 необязательно имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли вводят

путем внутривенной инфузии. В определенных вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и/или сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли вводят путем инфузии в течение периода времени от примерно пяти минут до примерно четырех часов. В других вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и/или сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли вводят путем инфузии в течение примерно одного часа. В других вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и/или сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли вводят путем инфузии в течение примерно двух часов. В других вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и/или сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли вводят путем инфузии в течение примерно трех часов. В других вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и/или сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли вводят путем инфузии в течение периода времени от примерно пяти до примерно тридцати минут. В других вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и/или сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли вводят путем инфузии в течение периода времени от примерно тридцати минут до примерно одного часа. В других вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и/или сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли вводят путем инфузии в течение периода времени от примерно двух часов до примерно трех часов. В других вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и/или сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно имипенем/циластатин или их фармацевтически приемлемые соли вводят путем инфузии в течение периода времени от примерно двух с половиной часов до примерно трех часов.

В одном из вариантов реализации примерно 500 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и/или примерно 1000 мг сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту, имеющему бактериальную инфекцию,

по меньшей мере один раз каждые шесть часов, где инфузию проводят в течение примерно трех часов.

В одном из вариантов реализации примерно 500 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 1000 мг циластатина или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 500 мг имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и примерно 500 мг циластатина или его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, по меньшей мере один раз каждые шесть часов, где инфузию проводят в течение примерно трех часов.

В одном из вариантов реализации примерно 500 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 1000 мг сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 1000 мг имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и примерно 1000 мг циластатина или его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, по меньшей мере один раз каждые шесть часов, где инфузию проводят в течение примерно трех часов.

В некоторых вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль вводят в одном составе. В других вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль вводят в отдельных составах. В некоторых вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту, страдающему от бактериальной инфекции, одновременно. В некоторых вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту, страдающему от бактериальной инфекции, последовательно. В некоторых вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль вводят при помощи одного способа введения. В некоторых вариантах реализации соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль вводят согласно различным режимам дозирования и/или при помощи различных способов введения. В некоторых вариантах реализации первую дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту, страдающему от бактериальной инфекции, в момент времени после введения субъекту по меньшей мере первой дозы сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации первую дозу сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту, страдающему от бактериальной

инфекции, в момент времени после введения субъекту по меньшей мере первой дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации первую дозу сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли вводят после достижения первоначального антибактериального ответа, связанного с введением по

5 меньшей мере первой дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации первую дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли вводят после достижения первоначального антибактериального ответа, связанного с введением по меньшей мере первой дозы сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли.

10 В любом из приведенных выше вариантов реализации сульбактам, являющийся компонентом предложенной комбинации, или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в виде комбинированного продукта, реализуемого на рынке как Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®.

15 Композиции согласно настоящему изобретению можно получать при помощи традиционных способов с использованием традиционных фармацевтических вспомогательных веществ, хорошо известных в данной области техники. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или более красителей, подсластителей, вкусоароматических добавок и/или консервантов.

20 Фармацевтические композиции также могут иметь форму стерильной инъекционной водной или масляной суспензии, которую можно получать согласно известным способам с использованием одного или более соответствующих диспергирующих агентов или увлажнителей и суспендирующих агентов, отмеченных выше. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или

25 суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле.

Количество активного ингредиента, который объединяют с одним или более вспомогательными веществами для получения лекарственной формы с однократной дозировкой, безусловно может быть различным в зависимости от хозяина,

30 подвергающегося лечению, и конкретного способа введения. Например, состав, предназначенный для введения человеку, в общем случае, содержит, например, от 0,5 мг до 4 г активного агента, включенного в состав совместно с соответствующим и эффективным количеством вспомогательных веществ, которое может составлять от примерно 5 до примерно 98 процентов по массе от общей массы композиции. Стандартные лекарственные

35 формы в общем случае содержат от примерно 1 мг до примерно 1000 мг активного

ингредиента. Дополнительную информацию о способах введения и режимах введения см. раздел 25.3 тома 5 *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

5 Как отмечалось выше, размер дозы, требуемой для терапевтического или профилактического лечения конкретного болезненного состояния, безусловно может быть различным в зависимости от хозяина, подвергающегося лечению, способа введения и тяжести заболевания, подвергающегося лечению. Предпочтительно применяют дневную дозу в диапазоне 1-50 мг/кг. Соответственно, оптимальная дозировка может быть определена практикующим специалистом, который проводит лечение какого-либо
10 конкретного пациента.

Соединение 1, такое как предложено выше, можно получать при помощи способов, хорошо известных в данной области техники. Например, синтез соединения 1 приведен в примере 10 в WO 13/150296, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки. Сульбактам и его фармацевтически приемлемые соли коммерчески
15 доступны в виде комбинации Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®. Способы синтеза сульбактама также хорошо известны в данной области техники. См., например, Volkmann, et al., *Efficient Preparation of 6,6-dihalopenicillanic acids. Synthesis of Penicillanic Acid S,S-dioxide (Sulbactam)*, J. Org. Chem., 47(17):3344-3345 (1982), содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

20 Примеры

ПРИМЕР 1: Сравнение биологической активности сульбактама и Unasyn®

Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) определяли при помощи способа микроразбавления в бульоне согласно инструкциям института клинических и лабораторных стандартов (CLSI). Clinical Laboratory Standards Institute: Methods for Dilution
25 Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically (10^e изд. (2015)) M07-A10. Проводили оценку активности сульбактама в отношении группы клинических изолятов *A. baumannii* (n=60). Группы были обогащены изолятами, имевшими устойчивость к β-лактамам, вызванную различными β-лактамазами всех классов (A, B, C и D). Значения МИК определяли согласно инструкциям CLSI, и значения МИК50 и МИК90 вычисляли для
30 популяций изолятов. После инкубации наименьшую концентрацию лекарственного средства, которая предотвращала видимый рост, определяли как МИК. Исполнение исследования отслеживали с использованием лабораторных штаммов для контроля

качества и коммерчески доступных контрольных соединений с определенным спектром МИК согласно инструкциям CLSI.

Исследовали восприимчивость шестидесяти штаммов *A. baumannii*, полученных из разнообразных географически регионов, выделенных недавно (после 2006 года) из образцов внутрибольничных инфекций, к сульбактаму, применяемому отдельно, Unasyn® (сульбактам:ампициллин в отношении 1:2) и пяти контрольным соединениям. Как показано в **таблице 1**, характеристическая антибактериальная активность сульбактама в отношении указанных штаммов находилась в диапазоне от 0,5 до >64 мкг/мл. Эффективность Unasyn® была примерно в два раза ниже, активность составляла от 1 до >32 мкг/мл. Полученные результаты демонстрируют, что антибактериальная активность Unasyn определяется компонентом сульбактамом, что согласуется с предыдущими исследованиями и проиллюстрировано при сравнении количества штаммов, восприимчивых к каждому лекарственному средству в каждой исследуемой концентрации (**фигура 1**).

Таблица 1. Сульбактам демонстрирует широкий диапазон активности в отношении свежесобранных клинических штаммов *A. baumannii*. Показана минимальная ингибирующая концентрация (МИК) в мкг/мл для каждого из следующих соединений: SUL = сульбактам, UNA = Unasyn, комбинация 2:1 ампициллина и сульбактама, MEM = меропенем, COL = колистин, LEVO = левофлоксацин, GENT = гентамицин, и TET = тетрациклин.

<u>штамм</u>	<u>присутств. β-лактамаза</u>	<u>SUL</u>	<u>UNA</u>	<u>MEM</u>	<u>COL</u>	<u>LEVO</u>	<u>GENT</u>	<u>TET</u>
ARC3491 [§]	OXA-215	0,5	1	2	0,5	1	2	4
ARC593	OXA-98	1	2	1	0,5	0,25	8	2
ARC2582	OXA*	1	2	0,25	0,125	0,125	4	2
ARC2597 [§]	OXA*	1	2	0,125	0,125	<0,03	0,25	1
ARC2058	OXA-95	2	2	0,25	0,5	0,125	1	1
ARC2728 [§]	OXA*	2	2	0,25	0,25	0,125	0,25	1
ARC5090	OXA*	2	2	0,25	0,25	0,125	0,25	2
ARC2719	OXA*	2	4	0,25	0,125	0,125	0,5	2
ARC2720 [§]	OXA*	2	4	1	0,125	2	0,5	2
ARC3489	OXA*; OXA-68	2	8	4	0,25	16	>32	>32
ARC3494	OXA-65	4	2	0,25	0,5	0,25	0,25	2
ARC2780 [§]	OXA*; OXA-2; IMP-1	4	4	32	4	4	>32	2
ARC3487	OXA-20; OXA-58; OXA-66	4	8	8	0,25	8	8	16
ARC3659	OXA-23; OXA*	4	8	8	0,25	8	>32	8
ARC5084	IMP-4(B); OXA-58; OXA-65	4	8	>32	0,125	4	>32	2
ARC2682	SHV-5; OXA-113	4	16	32	0,25	16	>32	8
ARC2059	PSE-2; PSE-1	8	16	0,5	0,25	>32	1	4
ARC5092	OXA-23; OXA-64	8	16	16	>32	8	>32	32
ARC3485	OXA-82	8	32	16	0,25	16	1	32
ARC2674	SHV-5; OXA-113	8	32	8	0,25	16	8	>32

ARC2788	OXA-65; TEM-1	8	32	1	0,125	32	16	4
ARC3515	OXA-64; OXA-58	8	32	4	0,25	8	4	>32
ARC5081	OXA-94; OXA-23	8	32	16	0,125	8	0,25	2
ARC5091	OXA-82; OXA-23	8	32	32	8	>32	>32	32
ARC2777	OXA-172; TEM-1	8	>32	32	0,5	32	16	32
ARC3488	OXA*; OXA-68	16	16	4	2	32	>32	>32
ARC5075	SHV-5; OXA-113	16	16	32	0,25	32	>32	>32
ARC5088	OXA-20; OXA-58; OXA-66	16	16	8	0,125	8	8	16
ARC2675	SHV-5; OXA-113	16	32	>32	0,125	32	>32	16
ARC2681	OXA-40; TEM-1; OXA-132	16	32	32	0,25	16	>32	>32
ARC2778	OXA-40; TEM-1; OXA-65	16	32	>32	0,25	32	>32	>32
ARC2779 [§]	OXA-2; VIM-2	16	32	16	0,25	0,125	>32	2
ARC3484	TEM-1; OXA-23; OXA-64	16	32	32	0,125	8	>32	>32
ARC3492	OXA-40; OXA-132; TEM-1	16	32	>32	0,25	8	>32	>32
ARC3513	TEM-1; OXA-23; OXA-65	16	32	32	1	16	>32	8
ARC5073	OXA-23; TEM-1; OXA-64; PER-1	16	32	>32	0,125	8	0,5	>32
ARC5083	OXA-66; OXA-23	16	32	16	0,125	>32	>32	>32
ARC2461	OXA-66; TEM-1	16	>32	2	0,125	16	>32	>32
ARC2462	TEM-1; OXA-66	16	>32	4	0,125	16	>32	>32
ARC2598	OXA*; TEM-1; OXA-113	16	>32	8	0,25	4	2	>32
ARC2635	OXA-65; OXA-40; TEM-1	32	32	>32	0,25	16	>32	8
ARC5085	OXA* ; TEM-1	32	32	8	1	32	>32	>32
ARC3657	OXA-130	32	>32	2	0,5	16	0,25	8
ARC2636	OXA-65; OXA-40; TEM-1	32	>32	>32	0,125	16	>32	16
ARC2782	OXA-66; OXA-23; TEM-1; PER-1	32	>32	16	0,125	4	>32	>32
ARC3486	OXA-72; OXA-66; TEM-1	32	>32	>32	0,25	8	>32	>32
ARC3490	TEM-1+; PSE-2; OXA-69	32	>32	0,5	0,5	16	16	8
ARC3495	OXA-40; OXA-109	32	>32	>32	0,25	4	>32	>32
ARC3658	OXA-66; PER-1; TEM-1; OXA-23	32	>32	32	0,25	8	>32	>32
ARC5076	TEM-1; OXA-23; OXA-66	32	>32	32	0,25	8	8	>32
ARC5077	OXA*; OXA-72	32	>32	>32	0,5	16	>32	>32
ARC5079	OXA-72; OXA-65	32	>32	>32	0,125	16	8	8
ARC5080	OXA-71; OXA-40	32	>32	>32	0,25	16	>32	16
ARC5086	OXA*; TEM-1; OXA-72; OXA-66	32	>32	>32	0,125	16	>32	>32
ARC5087	OXA-66; OXA-23	32	>32	16	0,25	>32	>32	>32
ARC5089	PER*; TEM-1; OXA-23; OXA-66	32	>32	32	0,125	16	>32	4
ARC3493	OXA-40; OXA-66	64	>32	>32	32	4	>32	>32
ARC5074	GES*; TEM-1; OXA-51	64	>32	8	0,125	4	0,125	1
ARC5082	OXA-66; OXA-23	64	>32	>32	0,5	8	0,5	>32
ARC3882	OXA-23; NDM-1; OXA-10*	>64	>32	>32	0,125	4	>32	8
	Диапазон	0,5- >64	1->32	<0,03- >32	0,125- >32	<0,03- >32	0,06- >32	0,5- >32
	МИК50	16	32	16	0,25	8	64	16
	МИК90	32	>32	32	1	32	>32	>32

[§] член сложного семейства *A. baumannii/calcoaceticus*

* означает, что ген кодирует близкородственный вариант указанного семейства β-лактамаз

ПРИМЕР 2: Сравнение действия ампициллина в отношении МИК Unasyn® и сульбактама, вводимого отдельно

5 Определяли значения МИК для комбинации сульбактам + соединение 1 и сульбактам в комбинации с ампициллином (Unasyn®) + соединение 1 согласно способу, описанному в примере 1. Дозу Unasyn® определяли таким образом, чтобы общее количество вводимого сульбактама в обеих комбинациях было эквивалентным. Результаты показывают, что эффективность Unasyn®, определяемая его активностью, зависит исключительно от компонента сульбактама, и ампициллин не влияет на эффективность при лечении *A. baumannii*. См. фигуру 2.

ПРИМЕР 3: Снижение МИК для комбинации сульбактам + соединение 1 в свежесобранных клинических изолятах

10 Значения МИК для комбинации сульбактам + соединение 1 определяли согласно способу, описанному в примере 1, в отношении всего 825 свежесобранных клинических изолятов *A. baumannii*. Как показано ниже, комбинация имеет значение МИК₉₀, составляющее 4 мкг/мл для всех изолятов, что является ожидаемой контрольной точкой.

Таблица 2:

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

15

ПРИМЕР 4: сульбактам + соединение 1 в качестве наилучшего комбинированного агента для инфекций *A. baumannii*

Значения МИК₉₀ определяли для комбинации различных традиционных антибиотиков + соединение 1 в отношении группы 196 свежесобранных клинических изолятов *A. baumannii*. Как показано в таблице 3, комбинация сульбактам + соединение 1 была единственной из исследуемых комбинаций, которая имела значение МИК₉₀ ниже контрольной точки, определенной CLSI. Следует отметить, что значение контрольной точки для комбинации сульбактам + соединение 1 было предсказано на основании контрольной точки для комбинации ампициллин:сульбактам (2:1), составляющей 2.

Таблица 3:

В-лактамы + соед. 1 (4 мкг/мл)	МИК ₉₀ (мкг/мл)	Контр. точка CLSI (S)
Сульбактам	2	4
Цефтазидим	32	8*
Цефепим	32	8*
Имипенем	16	4*
Меропенем	16	4*
Пиперациллин	32	16*
Азтреонам	>64	Нет*

*Превышает контрольную точку

10 Графический анализ МИК для каждой исследуемой комбинации см. на фигуре 3.

ПРИМЕР 5: Активность In Vivo

Модели нейтропенической инфекции *Acinetobacter baumannii*. Способность восстановления активности соединения 1 в отношении *A. baumannii* исследовали в моделях нейтропенической инфекции бедра и легкого у мышей. Вкратце, у мышей CD-1 вызывали нейтропению путем интраперитонеальной инъекции циклофосамида за 4 дня (150 мг/кг массы тела) и 1 день (100 мг/кг) перед экспериментальным инфицированием. Мышей инфицировали культурами в средней стадии логарифмического роста до достижения целевого инокулята 1×10^6 CFU в модели бедра или 1×10^7 CFU в модели легкого. Группам, включающим по пять животных, проводили подкожную инъекцию сульбактама отдельно или комбинации сульбактам + соединение 1 в отношении 4:1 восемь раз в день по схеме q3h, начиная с 2 часов после инфицирования. Эффективность определяли через 24 часа после начала лечения. Удаляли ткань, взвешивали, гомогенизировали и помещали аликвоты в планшеты с триптическим соевым агаром, содержащие 5% овечьей крови/50 мкг/мл гентамицина, и инкубировали при 37°C в течение ночи для определения CFU.

Было показано, что соединение 1 восстанавливает активность в отношении изолятов *A. baumannii*, которую не наблюдали при отдельном введении сульбактама, даже при том, что содержание сульбактама в плазме было выше значения МИК *in vitro* в течение 24 часов в обеих моделируемых системах. На фигуре 4 эффективность комбинации в отношении изолята *A. baumannii*, содержащего AmpC, OXA-66, OXA-72 и TEM-1 показана как среднее изменение $\log\text{CFU} \pm$ стандартная ошибка среднего.

ПРИМЕР 6: Эффективность в отношении *Burkholderia*

Активность комбинации сульбактам:соединение 1 *in vivo* оценивали в отношении клинического изолята *B. pseudomallei* (штамм K96243, сульбактам:соединение 1, МИК = 1 мг/л) в модели острого мелиоидоза у мышей. Мышам Balb/c интраназально вводили смертельную дозу K96243 и через 4 часа после воздействия начинали терапию, которую проводили в течение шести последовательных дней (таблица 4). Животные, которым вводили только носитель, в общем случае погибали от инфекции в течение первых 3 дней исследования (фигура 3). Выживших животных отслеживали в течение 39 дней после введения для оценки возможного рецидива, также собирали образцы тканей для подтверждения уничтожения патогена. Во всех исследованиях в качестве положительного контроля эффективности использовали доксициклин и ципрофлоксацин. Не проводя оценку PK/PD для определения активности комбинации сульбактам:соединение 1 в отношении указанного опасного для жизни патогена, дозы выбирали на основании базовой связи концентрация-эффект, установленной в модели нейтропении бедра и *Acinetobacter baumannii* с МЛУ. Содержание соединения 1 определяли в момент времени, когда она превышала пороговую концентрацию 2,5 мг/л в течение 40% от интервала дозирования, и дозу сульбактама регулировали таким образом, чтобы диапазон концентрации в течение 40-60% времени превышал МИК комбинации (1 мг/л). Как показано на фигуре 5, в обеих группах, в которых вводили сульбактам:соединение 1, эффективность в отношении *B. pseudomallei* K96243 была выше по сравнению с доксициклином и ципрофлоксацином, была обеспечена выживаемость 60% по сравнению с 40% и 30% для доксициклина и ципрофлоксацина, соответственно. См. фигуру 5.

Таблица 4. Схема дозирования ципрофлоксацина, доксициклина и комбинации сульбактам:соединение 1 в отношении *B. pseudomallei* K96243 в модели острого мелиоидоза

Группа	N	Способ лечения	Доза/раз.	Время	Способ введения	Способ инфицир.
--------	---	----------------	-----------	-------	-----------------	-----------------

1	10	носитель	Н/О	+4 часа, затем q4 часа в течение 6 дней	П.К.	И.Н.
2	10	ципрофлоксацин	40 мг/кг	+4 часа, затем ВІD в течение 6 дней	И.П.	И.Н.
3	10	доксциклин	40 мг/кг	+4 часа, затем ВІD в течение 6 дней	И.П.	И.Н.
4	10	сульбактам: AZ'2514	200 мг/кг: 200 мг/кг	+4 часа, затем q4 часа в течение 6 дней	П.К.	И.Н.
5	10	сульбактам: AZ'2514	400 мг/кг: 200 мг/кг	+4 часа, затем q4 часа в течение 6 дней	П.К.	И.Н.

П.К. = подкожный; И.П. = интраперитонеальный; И.Н. = интраназальный

**ПРИМЕР 7: Снижение МИК комбинации сульбактам + соединение 1 в
свежесобранных клинических изолятах *Enterobacteriaceae***

5 Значения МИК комбинации сульбактам + соединение 1 определяли согласно способу, описанному в примере 1, в отношении всего 59 свежесобранных клинических изолятов *Enterobacteriaceae*. Как показано ниже в таблице 5 для каждого индивидуального штамма и обобщено в таблице 6, комбинация имела МИК₉₀ ≤0,125 мкг/мл в отношении всех изолятов. См. фигуру 6.

Таблицы 5: Отдельные результаты для *Enterobacteriaceae*

Вид	обозначение штамма	β-лактамаза	SUL	Соед.1	SUL+ соед.1 (4мкг/мл)
<i>Escherichia coli</i>	ARC4	нет (ATCC 25922) контроль CLSI	64	8	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4416	CTX-M-14+; TEM-1+	32	0,5	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4418	CTX-M-14+; CMY-2+	32	0,25	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4419	SHV-12+	32	0,25	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4421	CTX-M-55; TEM-1+; CMY-2+	64	0,25	0,25
<i>Escherichia coli</i>	ARC4426	TEM-1+; CMY-2+	32	0,125	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4429	TEM-1+; CMY-2+	64	0,25	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4432	CTX-M-14+; TEM-1+; CMY-2+	128	0,25	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4436	CTX-M-14+; TEM-1+	32	0,25	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4449	CMY-2+; TEM-1+	64	0,5	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4450	TEM-1+; OXA-1+; CMY-2+	64	2	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4452	SHV-12+	32	0,25	<0,03

<i>Escherichia coli</i>	ARC4455	SHV-12+	32	0,25	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4465	CMY-2+	32	0,25	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4471	CMY-2+; OXA-1+; TEM-1+	128	4	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4472	CMY-2+; TEM-1+	64	2	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4477	CTX-M-15+; TEM-1+	32	2	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4478	CTX-M-15+; CMY-2+	32	0,5	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4479	CMY-42+; OXA-1+; OXA-9+; TEM-1+	64	32	2
<i>Escherichia coli</i>	ARC4485	CMY-2+; OXA-1+; CTX-M-15+	64	0,5	<0,03
<i>Escherichia coli</i>	ARC4487	SHV-5+; DHA-1+; TEM-1+; OXA-1+; CMY-2+	64	4	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4414	SHV-11	32	2	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4420	SHV-11, SHV-12, DHA-1, OXA-1	128	1	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4427	SHV-1, OXA-1	>256	0,25	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4434	SHV-11	32	2	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4435	SHV-157	32	0,25	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4446	SHV-11	32	2	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4451	SHV-11, KPC-3	>256	0,5	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4457	SHV-11, DHA-1	64	0,5	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4460	SHV-11, CTX-M15, OXA-1, NDM-1	>256	4	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4467	SHV-33, TEM-1, OXA-1, DHA-1	64	4	0,125
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4468	SHV-1	64	8	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4476	SHV-11, KPC-2, OXA-9[W117*]	>256	4	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4480	SHV-27	32	0,5	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4482	SHV-27[A122V], OXA-1	32	0,5	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4483	SHV-11	32	1	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4484	SHV-168	32	1	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4486	SHV-11, DHA-1, OXA-1[E69K]	128	0,5	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4488	SHV-11, CTX-M15, OXA-1, TEM-1	64	0,25	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4490	SHV-11, CTX-M15, KPC-2, OXA-1	256	0,5	0,125
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARC4495	SHV-60, LAP-2	32	4	<0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4438	AmpC+	128	2	<0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4439	AmpC+; LAP-2+	64	0,5	<0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4444	AmpC+; MIR-8[I175L]	64	4	<0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4458	AmpC+; ACT-2[V312M]	64	8	8
<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4461	AmpC+; TEM-1	64	0,25	<0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4462	AmpC+	64	0,5	<0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4473	SHV-5+; AmpC+; DHA-1+; TEM-1+	128	0,5	<0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4489	AmpC+	128	1	<0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4492	AmpC+	256	0,5	<0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	ARC4494	OXA-1+; DHA-1+; AmpC+	64	0,25	<0,03
<i>Citrobacter koseri</i>	ARC2001	ESBL	64	0,5	<0,03

<i>Citrobacter koseri</i>	ARC2002	ESBL	64	0,5	<0,03
<i>Citrobacter freundii</i>	ARC3522	AmpC, TEM-1, CMY65	>256	0,5	<0,03
<i>Citrobacter braakii</i>	ARC3660	CTX-M-15	32	0,25	<0,03
<i>Citrobacter freundii</i>	ARC3883	KPC-2	256	32	<0,03
<i>Citrobacter freundii</i>	ARC3884	KPC-2	256	4	<0,03
<i>Citrobacter freundii</i>	ARC3885	AmpH, TEM-1, SHV-5, CMY-6, CMY-13	256	4	<0,03

Таблица 6: Сводные результаты для *Enterobacteriaceae*

Данные МИК	N	Сульбактам			Соединение 1			SUL + соедин.1 (4 мкг/мл)		
		диап.	МИК ₅₀	МИК ₉₀	диап.	МИК ₅₀	МИК ₉₀	диап.	МИК ₅₀	МИК ₉₀
<i>Escherichia coli</i>	21	32 - 128	64	64	0,125 - 32	0,5	4	<0,03 - 2	<0,03	<0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20	32 - >256	64	>256	0,25 - 8	1	4	<0,03 - 1	<0,03	0,125
<i>Enterobacter cloacae</i>	10	64 - 256	64	128	0,25 - 8	0,5	4	<0,03 - 8	<0,03	<0,03
<i>Citrobacter spp</i>	7	32 - >256	256	>256	0,25 - 4	0,5	4	<0,03 - <0,03	<0,03	<0,03
<i>Всего</i>	59	32 - >256	64	256	0,125 - 32	0,5	4	<0,03 - 8	<0,03	0,125

ПРИМЕР 8: Синергическая активность комбинации сульбактам + соединение 1 + имипенем/циластатин или меропенем в отношении 600 свежесобранных клинических изолятов *P. aeruginosa* и *A. baumannii*

Исследовали восприимчивость 600 штаммов *Acinetobacter baumannii* или *Pseudomonas aeruginosa* (200 штаммов каждого патогена, полученных в 2012, 2013 и 2014 годах), полученных в различных географических областях, к имипенему/циластатину (IPM) или только меропенему (MER); имипенему/циластатину или меропенему в присутствии 4 мкг/мл соединения 1; или имипенему/циластатину или меропенему в присутствии комбинации соединения 1 и сульбактама, концентрация каждого из которых составляла по 4 мкг/мл. Как показано в **таблице 7**, характеристическая антибактериальная активность имипенема или меропенема значительно увеличивалась в результате добавления соединения 1 в отношении *A.baumannii* и *P. aeruginosa* и значительно увеличивалась при добавлении сульбактама и соединения 1 в отношении *A. baumannii*, тогда как добавление сульбактама к комбинации имипенем/соединение 1 или меропенем/соединение 1 не приводило к изменению активности двойной комбинации в отношении *P. aeruginosa*. Двойная комбинация имипенем/циластатин + соединение 1 обладала более высокой

активностью по сравнению с комбинацией меропенем + соединение 1 в отношении бактерий обоих видов, и четверная комбинация имипенем/циластатин/сульбактам/соединение 1 обеспечивала поддающееся измерению увеличение активности по сравнению с комбинацией меропенем/сульбактам/соединение 1 в отношении *A. baumannii*. См. фигуры 7 и 8, соответственно, для графического изображения результатов, полученных для *A. baumannii* и *P. aeruginosa*.

Таблица 7:

Данные МИК n = 600 штаммов	<i>Acinetobacter baumannii</i>				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
	Min	Max	МИК ₅₀	МИК ₉₀	Min	Max	МИК ₅₀	МИК ₉₀
IPM	0,06	>32	32	>32	0,06	>32	2	32
IPM + соед.1	<0,03	>32	4	16	<0,03	>32	0,5	2
IPM + SUL + соед.1	<0,03	>32	<0,03	<0,03	<0,03	>32	0,5	4
MER	0,0599	>8	>8	>8	0,0599	>8	0,5	>8
MER + соед.1	0,06	>32	16	>32	0,06	>32	1	32
MER + SUL + соед.1	<0,03	>32	<0,03	4	<0,03	>32	0,5	16

ПРИМЕР 9: Увеличение активности комбинации сульбактам:соединение 1 с имипенемом *in vitro* в отношении *A. baumannii* ARC5081

Схема исследования. Проводили оценку активности комбинации сульбактам:соединение 1 *in vitro* в отношении изолята *A. baumannii*, содержащего ОХА-94, ОХА-23 и AmpC в присутствии клинически значимых концентраций имипенема или без него. Колеблущиеся концентрации свободного лекарственного средства в стационарном состоянии симулировали в модели инфекции в полых волокнах *in vitro* (HFIM) для оценки бактериального ответа на различные концентрации сульбактама, соединения 1 и имипенема в течение 24 часов. Соединения вводили в систему путем инфузии в течение 1 часа и выводили равный объем, где период полувыведения составлял 2 часа. Для всех комбинаций проводили оценку режима QID (q6h). Значения МИК для всех комбинаций приведены в таблице 8. Для всех режимов с применением сульбактама использовали целевое значение C_{max} 10 мкг/мл, что соответствовало достижению конечной точки PK/PD, превышавшей

МИК 4 мкг/мл, в течение 50% T (таблица ху). Для всех режимов с применением имипенема также использовали целевое значение C_{max} 10 мкг/мл, что соответствовало достижению конечной точки PK/PD, превышавшей МИК 4 мкг/мл, в течение 50% T. Во всех случаях воздействие только одного агента было недостаточным для обеспечения эффективности, где значения МИК были выше или примерно равны значениям концентрации C_{max} . Дозу соединения 1 регулировали в диапазоне от 1 до 8 мкг/мл для каждого эксперимента. Примерно 15 мл бактерий (инокулят $\sim 5 \times 10^5$ CFU/мл) выращивали в картриджах Hollow Fiber из целлюлозы, где введение соединения(-ий) начинали во время логарифмической фазы роста. Для определения фактической концентрации лекарственного средства и общей бактериальной нагрузки собирали серии образцов. Через 24 часа образцы помещали в планшеты с добавками лекарственного средства для определения популяции устойчивых бактерий.

Таблица 8. МИК (мкг/мл) имипенема, сульбактама и соединения 1 и отдельных комбинаций в отношении изолята *A.baumannii*, содержащего OXA-94, OXA-23 и AmpC (ARC5081)

Имипенем	Сульбактам	Соед.1	Имипенем + сульбактам @ 4 мкг/мл	Имипенем + соединение 1 @ 4 мкг/мл	Сульбактам + соед.1 @ 4 мкг/мл	Имипенем + сульбактам @ 4 мкг/мл + соед.1 @ 4 мкг/мл
16	8	128	4	2	2	<0,06

Таблица 9. Схема исследования HFIM для серии экспериментов по оценке активности комбинации сульбактама, соединения 1 и имипенема в отношении изолята *A.baumannii*, содержащего OXA-94, OXA-23 и AmpC (ARC5081)

Изолят/содерж.	Исслед.	Схема исследования	Целевая C_{max}^a сульбактама (мкг/мл)	Целевая C_{max}^a соединения 1 (мкг/мл)	Целевая C_{max}^a имипенема (мкг/мл)
<i>A.baumannii</i> OXA-94, OXA-23 и AmpC	1	Фракц. дозы (QID)	10	0 – 6	0
	2	Фракц. дозы (QID)	10	0 – 8	10

^a Максимальная концентрация

Способы. Картридж Hollow-Fiber выдерживали при 37°C в инкубаторе в течение эксперимента. Бактериальную нагрузку (CFU/мл) последовательно определяли путем отбора проб (500 мкл) из внекапиллярного пространства картриджа Hollow-Fiber в различные моменты времени. Также собирали серии образцов для РК (200 мкл) в течение 5 24 часов для определения симулируемой концентрации лекарственного средства во всех экспериментах. Образцы РК исследовали путем жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС) для подтверждения профиля зависимости симулируемой концентрации от времени. Образцы бактерий разбавляли (последовательное 10-кратное разбавление) и помещали в планшеты с кровяным агаром для подсчета общей популяции. 10 Для обнаружения изолятов с различным уровнем понижения восприимчивости в планшеты с агаром вводили добавку лекарственного средства. Планшеты с кровяным агаром, не содержащие лекарственное средство, инкубировали в течение 24 часов, и планшеты, содержащие лекарственное средство, инкубировали до 72 часов (при необходимости) при 37°C, после чего визуально подсчитывали количество колониеобразующих единиц. 15 Планшеты с кровяным агаром, содержащие лекарственное средство, готовили с использованием агара Мюллера-Хинтона, дополненного 5% овечьей кровью. Образцы бактерий, выдерживаемые в течение 24 часов после последовательного 10-кратного разбавления, помещали в планшеты с кровяным агаром, содержащие лекарственное средство (4 мкг/мл сульбактама, 4 мкг/мл соединения 1 и 8 мкг/мл имипенема), которые 20 инкубировали при 37°C в течение 72 часов. Проводили пассаж любых оставшихся колоний из планшетов, содержащих лекарственное средство, в планшеты с кровяным агаром и исследовали изменение МИК четверной комбинации. МИК в отношении каждого изолята определяли при помощи способа микроразбавления в бульоне согласно инструкциям института клинических и лабораторных стандартов (CLSI). Clinical Laboratory Standards 25 Institute: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically (10^e изд. (2015)) M07-A10.

Результаты. Изменение бактериальной нагрузки со временем после воздействия комбинации сульбактам:соединение 1 и имипенем:сульбактам:соединение 1 показано на фигурах 9 и 10, соответственно. Схема введения сульбактама при C_{\max} 10 мкг/мл QID 30 обеспечивала минимальное уничтожение бактерий, и добавление имипенема в дозе, обеспечивающей эквивалентное воздействие на РК, не оказывало никакого значительного действия. Тем не менее, добавление соединения 1 приводило к быстрому бактерицидному ответу даже при концентрации C_{\max} не более 2 мкг/мл, при этом признаки повторного роста бактерий отсутствовали и через 24 часа. Наблюдаемая синергия происходила при

использовании соединения 1 в концентрации, которая была значительно ниже его МИК (128 мкг/мл), и при использовании агентов в более низкой концентрации по сравнению с той, что, как правило, требуется для эффективного ингибирования β-лактамазы.

ПРИМЕР 10: Сульбактам и Unasyn (2:1 комбинация ампициллина и сульбактама) в равной степени увеличивают активность имипенема и соединений 1 в отношении *A. baumannii*.

Исследовали восприимчивость 20 различных свежесобранных штаммов *A. baumannii*, содержащих различные β-лактамазы, что определяли путем полногеномного секвенирования, к имипенему, сульбактаму, соединению 1 или Unasyn (UNA), которые вводили по отдельности или в комбинации. Сульбактам и Unasyn оказывали одинаковое воздействие в каждой комбинации. Значения МИК определяли согласно способу, описанному в примере 1, с использованием 20 штаммов с различным содержанием β-лактамаз. Результаты (таблица 10) указывают на то, что в составе продукта Unasyn только сульбактам влияет на активность комбинации, так как сульбактам отдельно и Unasyn обладают равной активностью, и добавление ампициллина в Unasyn не дает никаких преимуществ.

Таблица 10:

Данные активности	N	Min	Max	МИК ₅₀	МИК ₉₀
Соед.1	20	16	>64	64	>64
IMP	20	0,25	>64	64	>64
SUL	20	2	>64	16	64
UNA	20	1	>64	16	64
SUL + Соед.1 (4 мкг/мл)	20	0,25	>64	1	4
UNA + Соед.1 (4 мкг/мл)	20	0,125	>64	1	2
IMP + Соед.1 (4 мкг/мл)	20	0,125	>64	4	32
IMP + UNA (4 мкг/мл)	20	<0,06	>64	8	>64
IMP + SUL + Соед.1 (по 4 мкг/мл)	20	<0,06	>64	<0,06	<0,06
IMP + UNA + Соед.1 (по 4 мкг/мл)	20	<0,06	>64	<0,06	<0,06

ПРИМЕР 11: Синергическая активность комбинации сульбактам + соединение 1 + имипенем в отношении свежесобранных клинических изолятов *Enterobacteriaceae*

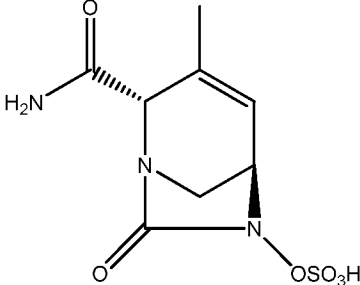
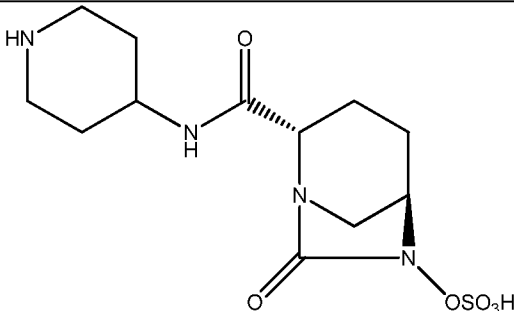
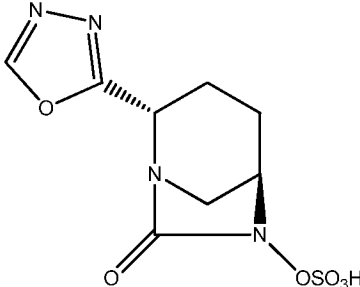
Определяли МИК комбинации сульбактам + соединение 1 + имипенем согласно способу, описанному в примере 1, в отношении всего 59 свежесобранных клинических изолятов *Enterobacteriaceae* (те же изоляты, что описаны в примере 7). Как показано ниже в таблице 12, комбинация имела MIC₉₀ 0,008 мкг/мл в отношении указанных изолятов.

Таблица 12:

Данные МИК		IMP		SUL		Соед.1		IMP+SUL (4 мкг/мл)		SUL+Соед.1 (4 мкг/мл)		IMP+Соед.1 (4 мкг/мл)		IMP+SUL+Соед.1 (по 4 мкг/мл)	
	N	МИК50	МИК90	МИК50	МИК90	МИК50	МИК90	МИК50	МИК90	МИК50	МИК90	МИК50	МИК90	МИК50	МИК90
E. coli	21	0,25	0,5	64	64	0,5	4	0,125	0,5	<0,03	<0,03	<0,004	<0,004	<0,004	0,008
K. pneumoniae	20	0,25	8	64	>256	1	4	0,125	>4	<0,03	0,125	<0,004	0,015	<0,004	<0,004
Enterobacter cloacae	10	0,5	1	64	128	0,5	4	0,25	0,5	<0,03	<0,03	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004
Citrobacter spp	7	0,5	4	256	>256	0,5	4	0,5	4	<0,03	<0,03	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004
Всего	59	0,5	4	64	256	0,5	4	0,125	4	<0,03	0,125	<0,004	0,008	<0,004	0,008

ПРИМЕР 12: Сравнение комбинации сульбактам + соединение 1 + имипенем с комбинациями другие соединения-ингибиторы β-лактамазы + сульбактам + имипенем

5 Определяли МИК комбинации имипенем + сульбактам + один из приведенных ниже ингибиторов β-лактамазы:

Соединение 1	
Релебактам (МК7655)	
Соединение, предложенное в WO2013/149121	

10 согласно способу, описанному в примере 1. Исследовали четверные комбинации имипенема/циластатина, сульбактама и МК7655 или соединения, предложенного в WO2013149121A1, в отношении большой группы (n = 598) свежесобранных изолятов *Acinetobacter baumannii*. Результаты (таблица 13) указывают на то, что только комбинация соединение 1 + сульбактам + имипенем/циластатин была эффективной в при восстановлении активности в отношении указанной группы изолятов *A. baumannii*.

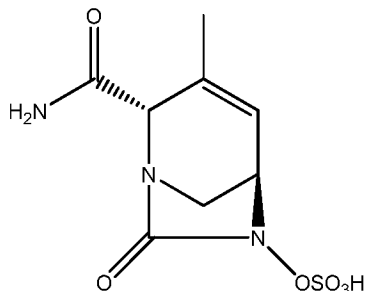
Таблица 13:

Данные МИК				
комбинация	число штаммов	диапазон	МИК50	МИК90

ІМІ МИК + SUL и соедин.1 (по 4 мкг/мл)	598	от <0,03 до >32	0,03125	0,03125
ІМІ МИК + SUL и МК655 (по 4 мкг/мл)	598	от <0,03 до >32	32	32
ІМІ МИК + SUL и соедин., предл. в WO2013149121A1 (по 4 мкг/мл)	598	от <0,03 до >32	4	32

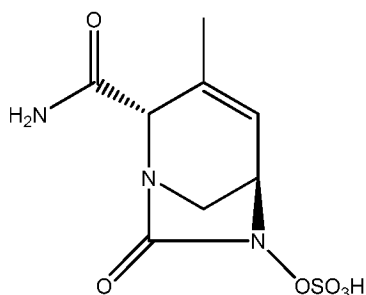
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация, состоящая по существу из ингибитора β -лактамазы:



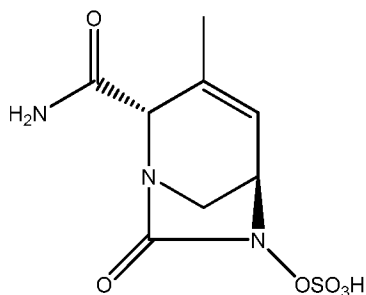
или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Комбинация, состоящая по существу из ингибитора β -лактамазы:



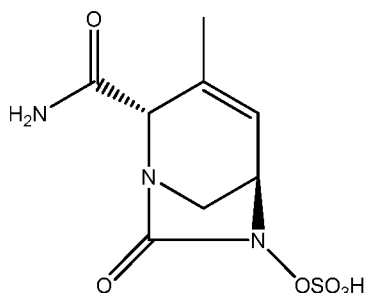
или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ.

3. Комбинация, состоящая по существу из ингибитора β -лактамазы:



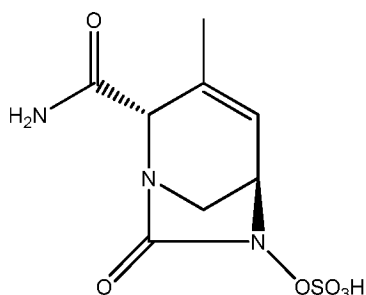
или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ и необязательно ампициллина или цефоперазона.

4. Комбинация, состоящая из ингибитора β -лактамазы:



или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли.

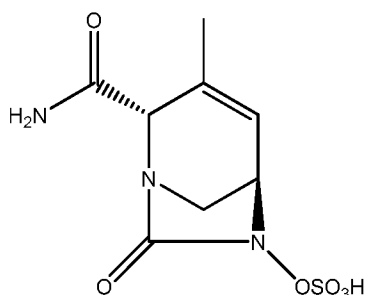
5. Комбинация, состоящая из ингибитора β -лактамазы:



или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ и необязательно ампициллина или цефоперазона.

10

6. Комбинация, состоящая из ингибитора β -лактамазы:



или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ и необязательно ампициллина или цефоперазона.

15

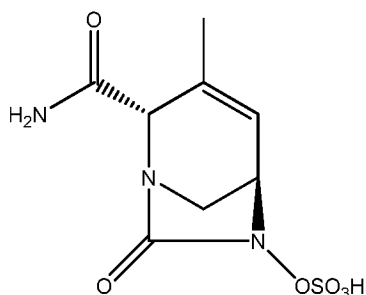
7. Комбинация по любому из п.п. 1-6, где ингибитор β -лактамазы присутствует в виде натриевой или кальциевой соли.

8. Комбинация по любому из п.п. 1-7, где сульбактам присутствует в виде натриевой соли.

5 9. Комбинация по любому из п.п. 1-8, где сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль является частью комбинированного продукта сульбактам + ампициллин или цефоперазон.

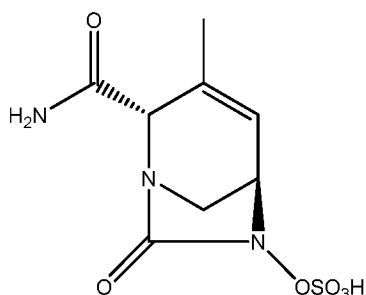
10. Комбинация по п.9, где сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®.

10 11. Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, состоящий по существу из введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора β -лактамазы:



15 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли.

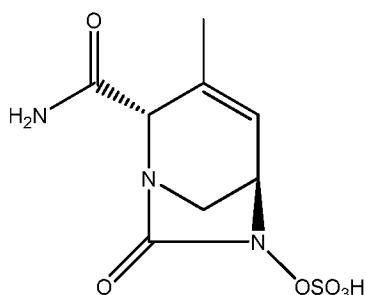
12. Способ по п.11, состоящий из введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора β -лактамазы:



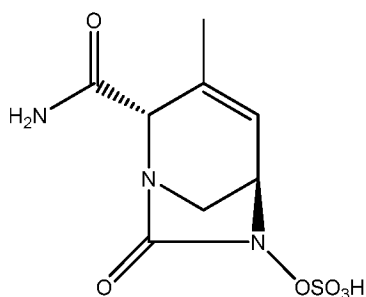
20 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Способ по п. 11 или 12, где ингибитор β -лактамазы присутствует в виде его фармацевтически приемлемой соли.
14. Способ по п.13, где ингибитор β -лактамазы присутствует в виде натриевой соли.
15. Способ по п.13, где ингибитор β -лактамазы присутствует в виде кальциевой соли.
- 5 16. Способ по любому из п.п. 11-15, где сульбактам присутствует в виде натриевой соли.
17. Способ по любому из п.п. 11-16, где сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль является частью комбинированного продукта сульбактам + ампициллин или цефоперазон.
- 10 18. Способ по п.17, где сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль является частью комбинированного продукта сульбактам + антибиотик Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®.
19. Способ по п. 11 или 12, где бактериальная инфекция вызвана одной или более бактериями, устойчивыми к одному или более антибиотикам.
- 15 20. Способ по п. 11 или 12, где одна или более бактерий устойчивы к способу лечения с применением сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли в отсутствие ингибитора β -лактамазы.
21. Способ по любому из п.п. 11-10, где бактериальная инфекция вызвана одной или более бактериями с множественной лекарственной устойчивостью.
22. Способ по любому из п.п. 11-21, где бактериальная инфекция вызвана
20 Enterobacteriaceae.
23. Способ по любому из п.п. 11-21, где бактериальная инфекция вызвана патогеном *Acinetobacter spp.*, таким как *Acinetobacter baumannii*.
24. Способ по любому из п.п. 11-21, где бактериальная инфекция вызвана *Pseudomonas aeruginosa*.
- 25 25. Способ по любому из п.п. 11-21, где бактериальная инфекция вызвана патогеном *Burkholderia spp.*, таким как *Burkholderia pseudomallei*.

26. Способ по любому из п.п. 11-25, где бактериальная инфекция вызвана одной или более бактериями, экспрессирующими одну или более β -лактамаз.
27. Способ по п.24, где одна или более бактерий экспрессируют одну или более β -лактамаз класса А.
- 5 28. Способ по п. 26 или 27, где одна или более бактерий экспрессируют одну или более β -лактамаз класса С.
29. Способ по любому из п.п. 26-28, где одна или более бактерий экспрессируют одну или более β -лактамаз класса D.
30. Способ лечения инфекции *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa* или Enterobacteriaceae у
10 субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора β -лактамазы:

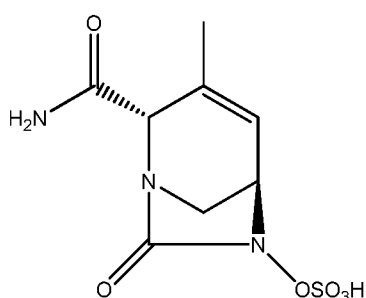


- или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли.
- 15 31. Способ по п.30, дополнительно включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества циластатина или его фармацевтически приемлемой соли.
32. Способ по п. 30 или 31, где указанная инфекция вызвана *Acinetobacter baumannii*.
33. Способ по п. 30 или 31, где инфекция *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa* или
20 Enterobacteriaceae вызвана одним или более патогенами, экспрессирующими одну или более β -лактамаз.
34. Способ по п.33, где один или более патогенов экспрессируют одну или более β -лактамаз класса А, С и/или D.
35. Комбинация, состоящая по существу из ингибитора β -лактамазы:



или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения бактериальной инфекции.

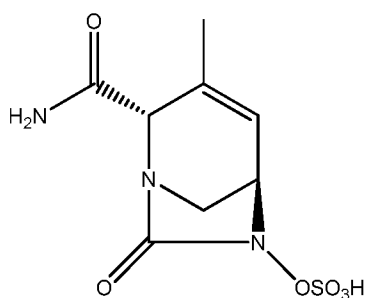
36. Комбинация, состоящая по существу из ингибитора β -лактамазы:



5

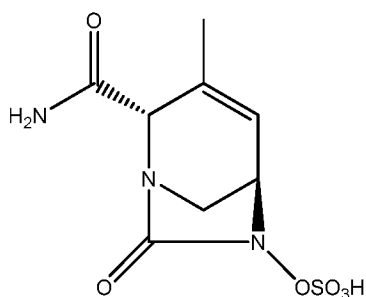
или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно одного или более фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей и необязательно ампициллина или цефоперазона, для применения для лечения бактериальной инфекции.

10 37. Комбинация по п.35, состоящая из ингибитора β -лактамазы:



или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения бактериальной инфекции.

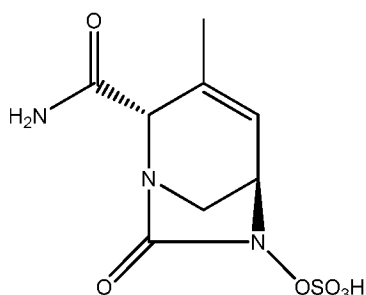
38. Комбинация по п.37, состоящая из ингибитора β -лактамазы:



или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ и необязательно ампициллина
5 или цефоперазона, для применения для лечения бактериальной инфекции.

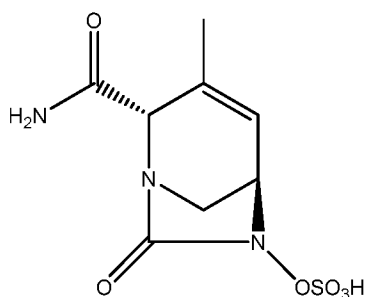
39. Комбинация по п.п. 35-38, где ингибитор β -лактамазы или его фармацевтически приемлемая соль и сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для раздельного введения.

40. Комбинация по п.35, где комбинация представляет собой фармацевтическую
10 композицию, состоящую по существу из ингибитора β -лактамазы:



или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ и необязательно ампициллина
15 или цефоперазона, для применения для лечения бактериальной инфекции.

41. Комбинация по п.40, где указанная комбинация представляет собой фармацевтическую композицию, состоящую из ингибитора β -лактамазы:



- или его фармацевтически приемлемой соли и сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ и необязательно ампициллина или цефоперазона, для применения для лечения бактериальной инфекции.
- 5
42. Комбинация по любому из п.п. 35-41, где сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль является частью комбинированного продукта сульбактам + ампициллин или цефоперазон.
43. Комбинация по п.42, где сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®.
- 10
44. Комбинация по любому из п.п. 35-43 для применения для лечения бактериальной инфекции, вызванной одной или более бактериями, устойчивыми к одному или более антибиотикам.
45. Комбинация по любому из п.п. 35-44 для применения для лечения бактериальной инфекции, где одна или более бактерий устойчивы к лечению с применением сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли в отсутствие ингибитора β-лактамазы.
- 15
46. Комбинация по любому из п.п. 35-45 для применения для лечения бактериальной инфекции, где указанная инфекция вызвана одной или более бактериями с множественной лекарственной устойчивостью.
- 20
47. Комбинация по любому из п.п. 35-46 для применения для лечения бактериальной инфекции, где бактериальная инфекция вызвана патогеном Enterobacteriaceae.
48. Комбинация по любому из п.п. 35-46 для применения для лечения бактериальной инфекции, где бактериальная инфекция вызвана патогеном *Acinetobacter spp.*, таким как *A. baumannii*.

49. Комбинация по любому из п.п. 35-46 для применения для лечения бактериальной инфекции, где бактериальная инфекция вызвана патогеном *P. aeruginosa*.

50. Комбинация по любому из п.п. 35-46 для применения для лечения бактериальной инфекции, где бактериальная инфекция вызвана патогеном *Burkholderia spp.*, таким как *B. pseudomallei*.

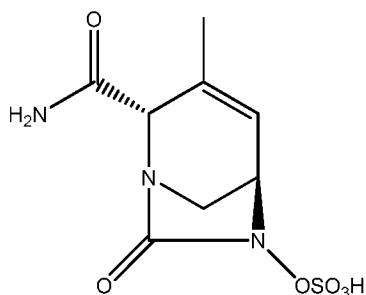
51. Комбинация по любому из п.п. 35-50, где бактериальная инфекция вызвана одной или более бактериями, экспрессирующими одну или более β -лактамаз.

52. Комбинация по п.51, г одна или более бактерий экспрессируют одну или более β -лактамаз класса А.

53. Комбинация по п. 51 или 52, где одна или более бактерий экспрессируют одну или более β -лактамаз класса С.

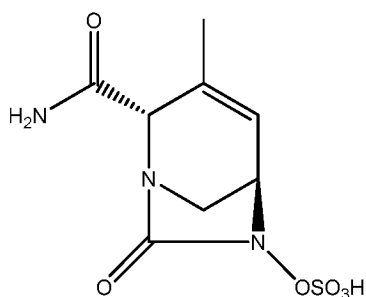
54. Комбинация по любому из п.п. 51-53, где одна или более бактерий экспрессируют одну или более β -лактамаз класса D.

55. Комбинация, содержащая ингибитор β -лактамазы:



или его фармацевтически приемлемую соль, сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль, имипенем или его фармацевтически приемлемую соль и циластатин или его фармацевтически приемлемую соль.

56. Комбинация по п.55, где указанная комбинация представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор β -лактамазы:



или его фармацевтически приемлемую соль и сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль, имипенем или его фармацевтически приемлемую соль и циластатин или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или вспомогательное вещество и необязательно ампициллин или цефоперазон или их фармацевтически приемлемые соли.

57. Комбинация по п.п. 55-56, где ингибитор β -лактамазы или его фармацевтически приемлемая соль, сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль и имипенем или его фармацевтически приемлемая соль и циластатин или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для отдельного введения.

58. Комбинация по п. 55 или 56, где ингибитор β -лактамазы присутствует в виде фармацевтически приемлемой соли.

59. Комбинация по п.58, где ингибитор β -лактамазы присутствует в виде натриевой или кальциевой соли.

60. Комбинация по любому из п.п. 55-59, где сульбактам присутствует в виде натриевой соли.

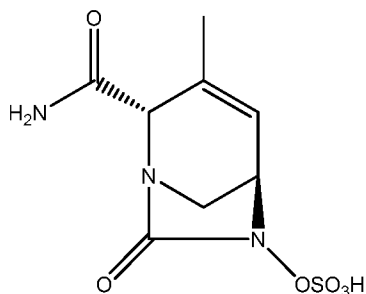
61. Комбинация по любому из п.п. 55-60, где сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль является частью комбинированного продукта сульбактам + ампициллин или цефоперазон.

62. Комбинация по п.61, где сульбактам или фармацевтически приемлемая соль представляет собой Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®.

63. Комбинация по любому из п.п. 55-62, где имипенем представляет собой моногидрат (5R,6S)-3-[[2-(формимидоиламино)этил]тио]-6-[(R)-1-гидроксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоты, и циластатин представляет собой натрия (Z)-7-[[[(R)-2-амино-2-карбоксиил]тио]-2-[(S)-2,2-диметилциклопропанкарбоксамидо]-2-гептаноат.

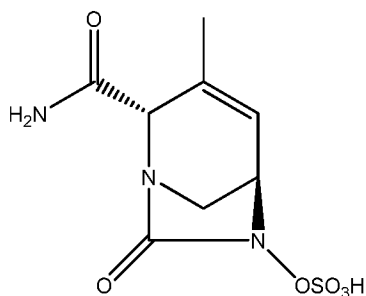
64. Комбинация по п.63, где имипенем и циластатин присутствуют в виде комбинированного продукта Primaxin®.

65. Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора β -лактамазы:



или его фармацевтически приемлемой соли, эффективного количества сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, эффективного количества имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества циластатина или его фармацевтически приемлемой соли.

66. Способ по п.65, состоящий по существу из введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора β -лактамазы:



или его фармацевтически приемлемой соли, эффективного количества сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, эффективного количества имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества циластатина или его фармацевтически приемлемой соли.

67. Способ по п. 65 или 66, где ингибитор β -лактамазы присутствует в виде его фармацевтически приемлемой соли.

68. Способ по п.67, где ингибитор β -лактамазы присутствует в виде натриевой соли.

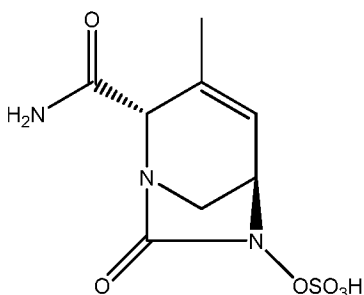
69. Способ по п.67, где ингибитор β-лактамазы присутствует в виде кальциевой соли.
70. Способ по любому из п.п. 65-69, где сульбактам присутствует в виде натриевой соли.
71. Способ по любому из п.п. 65-70, где сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль является частью комбинированного продукта сульбактам + ампициллин или
5 цефоперазон.
72. Способ по п.71, где сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль является частью комбинированного продукта сульбактам + антибиотик Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®.
73. Способ по любому из п.п. 65-72, где имипенем представляет собой моногидрат
10 (5R,6S)-3-[[2-(формимидоиламино)этил]тио]-6-[(R)-1-гидроксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоты, и циластатин представляет собой натрия
(Z)-7-[[[(R)-2-амино-2-карбоксиитил]тио]-2-[(S)-2,2-диметилциклопропанкарбоксамидо]-2-гептаноат.
74. Способ по п. 65 или 66, где бактериальная инфекция вызвана одной или более
15 бактериями, устойчивыми к одному или более антибиотикам.
75. Способ по п. 65 или 66, где одна или более бактерий устойчивы к лечению с применением сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли в отсутствие ингибитора β-лактамазы.
76. Способ по любому из п.п. 65-75, где бактериальная инфекция вызвана одной или более
20 бактериями с множественной лекарственной устойчивостью.
77. Способ по п. 65 или 66, где бактериальная инфекция вызвана патогеном *Acinetobacter spp.*, таким как *Acinetobacter baumannii*.
78. Способ по п. 65 или 66, где бактериальная инфекция вызвана патогеном *Burkholderia spp.*, таким как *Burkholderia pseudomallei*.
- 25 79. Способ по п. 65 или 66, где бактериальная инфекция вызвана *Pseudomonas aeruginosa*.
80. Способ по п. 65 или 66, где бактериальная инфекция вызвана Enterobacteriaceae.
81. Способ по любому из п.п. 65-80, где бактериальная инфекция вызвана одной или более бактериями, экспрессирующими одну или более β-лактамаз.

82. Способ по п.81, где одна или более бактерий экспрессируют одну или более β -лактамаз класса А.

83. Способ по п. 81 или 82, где одна или более бактерий экспрессируют одну или более β -лактамаз класса С.

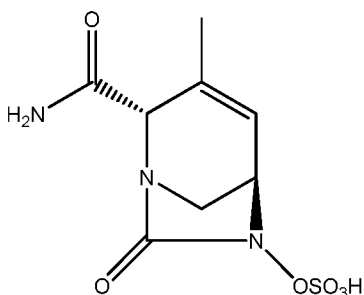
5 84. Способ по любому из п.п. 81-83, где одна или более бактерий экспрессируют одну или более β -лактамаз класса D.

85. Комбинация, содержащая ингибитор β -лактамазы:



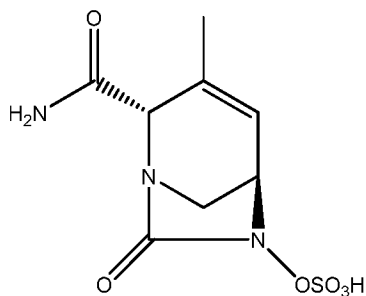
10 или его фармацевтически приемлемую соль, сульбактам или его фармацевтически приемлемую соль, имипенем или его фармацевтически приемлемую соль и циластатин или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения бактериальной инфекции.

86. Комбинация по п.85, состоящая по существу из ингибитора β -лактамазы:



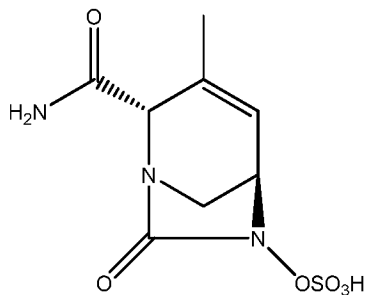
15 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ и необязательно ампициллина и цефоперазона, для применения для лечения бактериальной
20 инфекции.

87. Комбинация по п.85, где указанная комбинация представляет собой фармацевтическую композицию, состоящую по существу из ингибитора β -лактамазы:



5 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ и необязательно ампициллина или цефоперазона, для применения для лечения бактериальной инфекции.

10 88. Комбинация по п.87, где указанная комбинация представляет собой фармацевтическую композицию, состоящую из ингибитора β -лактамазы:



15 или его фармацевтически приемлемой соли, сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли, имипенема или его фармацевтически приемлемой соли и циластатина или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ и необязательно ампициллина или цефоперазона, для применения для лечения бактериальной инфекции.

20 89. Комбинация по любому из п.п. 85-88, где ингибитор β -лактамазы или его фармацевтически приемлемая соль, сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль, имипенем или его фармацевтически приемлемая соль и циластатин или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для отдельного введения.

90. Комбинация по любому из п.п. 85-89, где сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль является частью комбинированного продукта сульбактам + ампициллин или цефоперазон.
91. Комбинация по п.86, где сульбактам или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой Unasyn®, Cefina-SB®, Sulperazone®, Sultamicillin® или Vasperazone®.
92. Комбинация по любому из п.п. 85-91, где имипенем представляет собой моногидрат (5R,6S)-3-[[2-(формимидоиламино)этил]тио]-6-[(R)-1-гидроксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоты, и циластатин представляет собой натрия (Z)-7-[[[(R)-2-амино-2-карбоксиитил]тио]-2-[(S)-2,2-диметилциклопропанкарбоксамидо]-2-гептаноат.
93. Комбинация по любому из п.п. 85-92 для применения для лечения бактериальной инфекции, вызванной одной или более бактериями, устойчивыми к одному или более антибиотикам.
94. Комбинация по любому из п.п. 85-93 для применения для лечения бактериальной инфекции, где одна или более бактерий устойчивы к лечению с применением сульбактама или его фармацевтически приемлемой соли в отсутствие ингибитора β-лактамазы.
95. Комбинация по любому из п.п. 81-90 для применения для лечения бактериальной инфекции, где инфекция вызвана одной или более бактериями с множественной лекарственной устойчивостью.
96. Комбинация по п.95 для применения для лечения бактериальной инфекции, где бактериальная инфекция вызвана патогеном *Acinetobacter spp.*, таким как *Acinetobacter baumannii*.
97. Комбинация по п.95 для применения для лечения бактериальной инфекции, где бактериальная инфекция вызвана патогеном *Burkholderia spp.*, таким как *B. pseudomallei*.
98. Комбинация по п.95 для применения для лечения бактериальной инфекции, где бактериальная инфекция вызвана *P. aeruginosa*.
99. Комбинация по п.95 для применения для лечения бактериальной инфекции, где бактериальная инфекция вызвана Enterobacteriaceae.

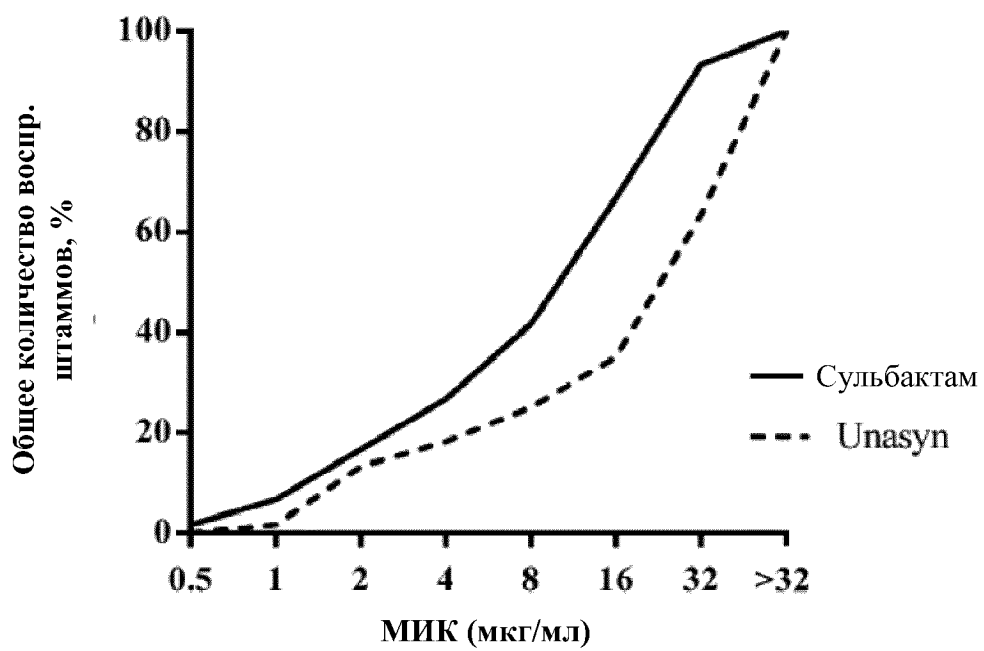
100. Комбинация по любому из п.п. 85-99, где бактериальная инфекция вызвана одной или более бактериями, экспрессирующими одну или более β -лактамаз.

101. Комбинация по п.100, где одна или более бактерий экспрессируют одну или более β -лактамаз класса А.

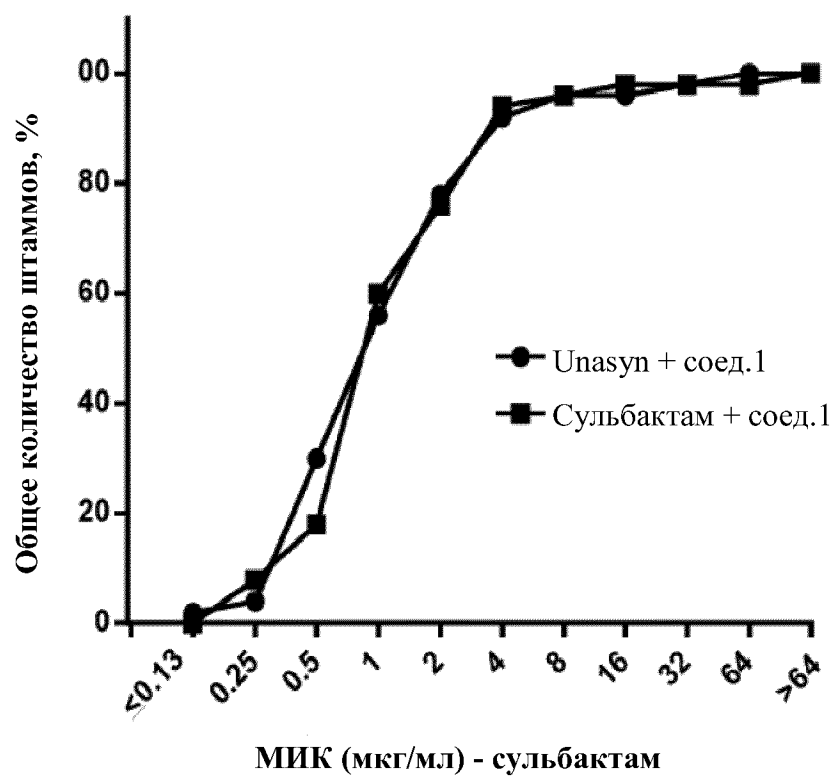
5 102. Комбинация по п. 100 или 101, где одна или более бактерий экспрессируют одну или более β -лактамаз класса С.

103. Комбинация по любому из п.п. 100-102, где одна или более бактерий экспрессируют одну или более β -лактамаз класса D.

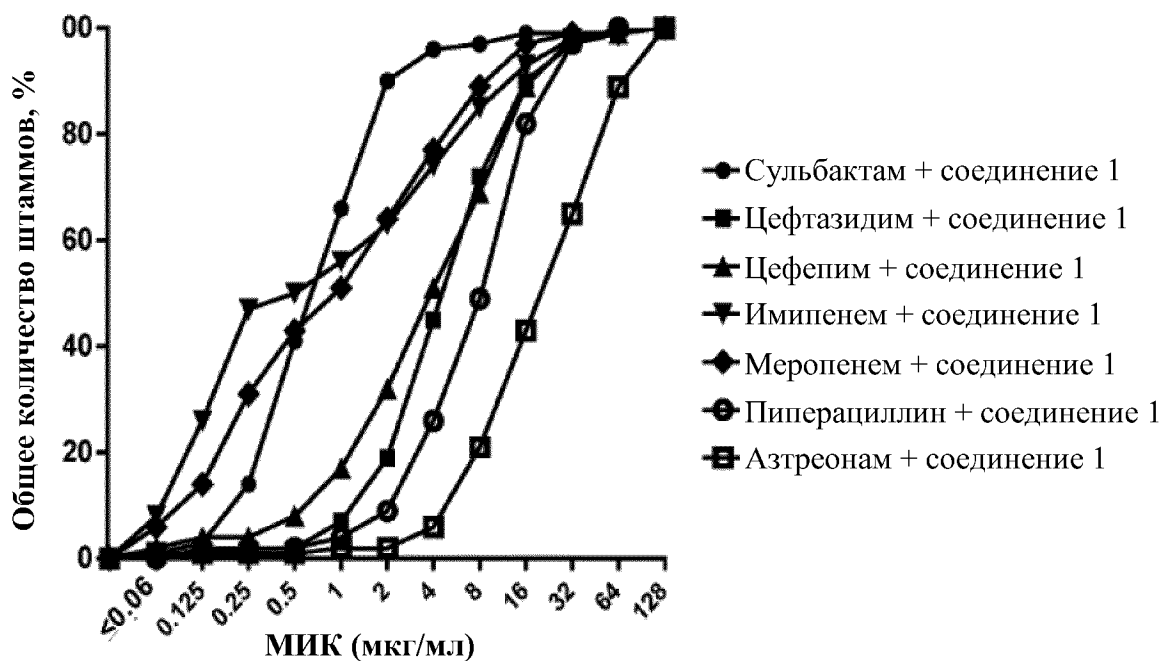
ФИГ.1



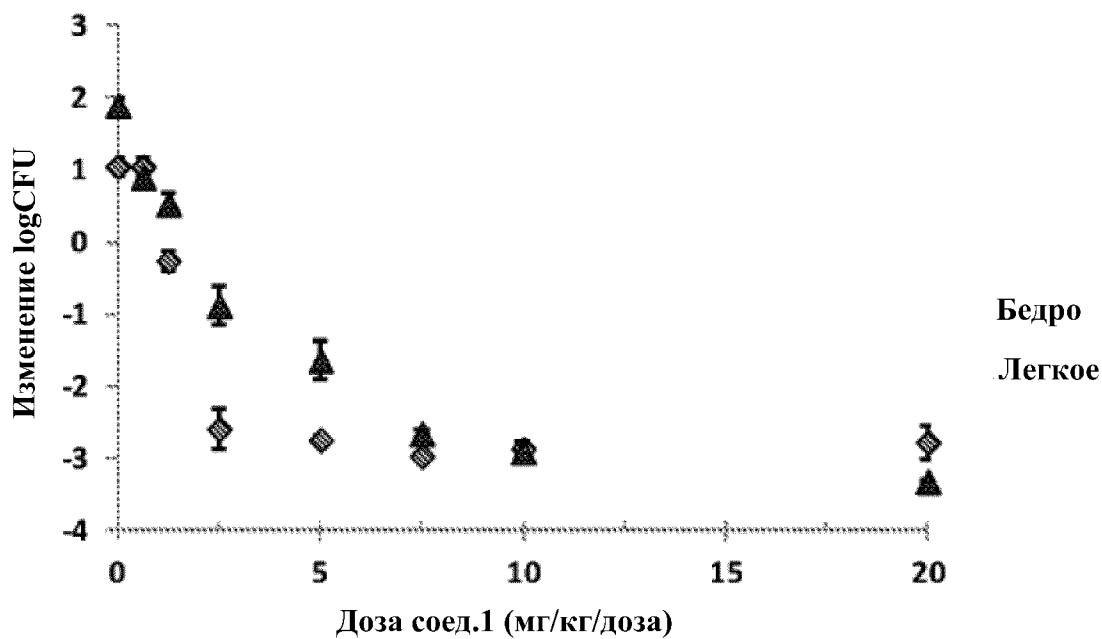
ФИГ.2



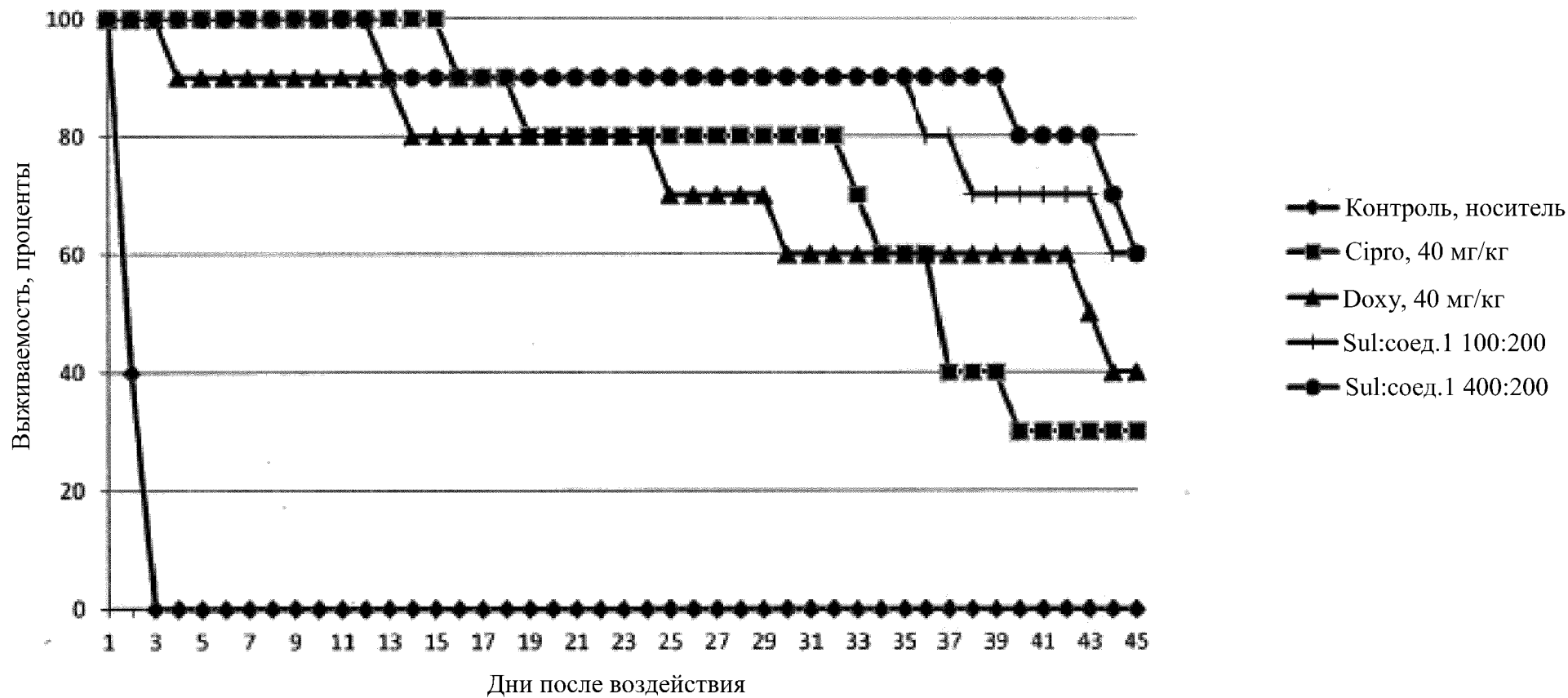
ФИГ.3



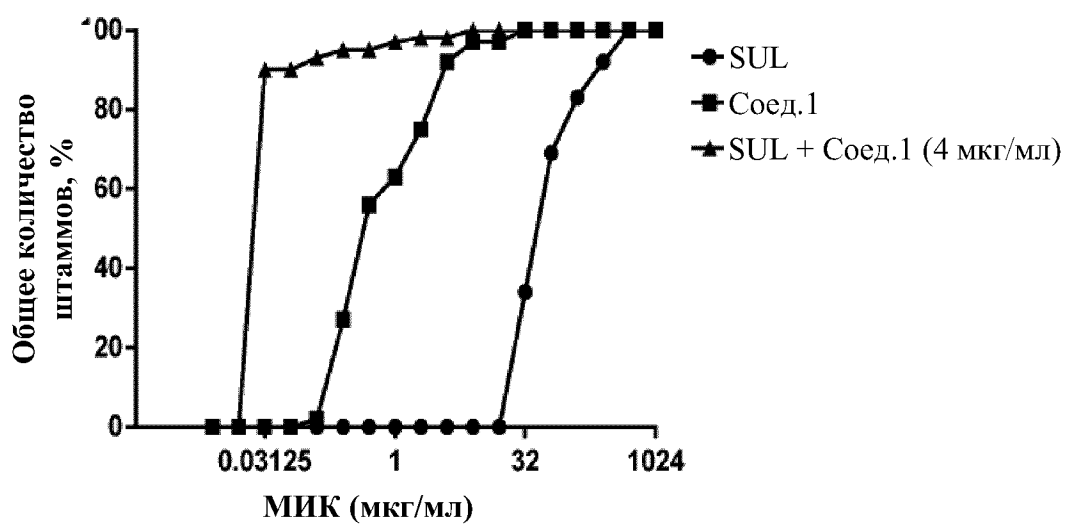
ФИГ.4



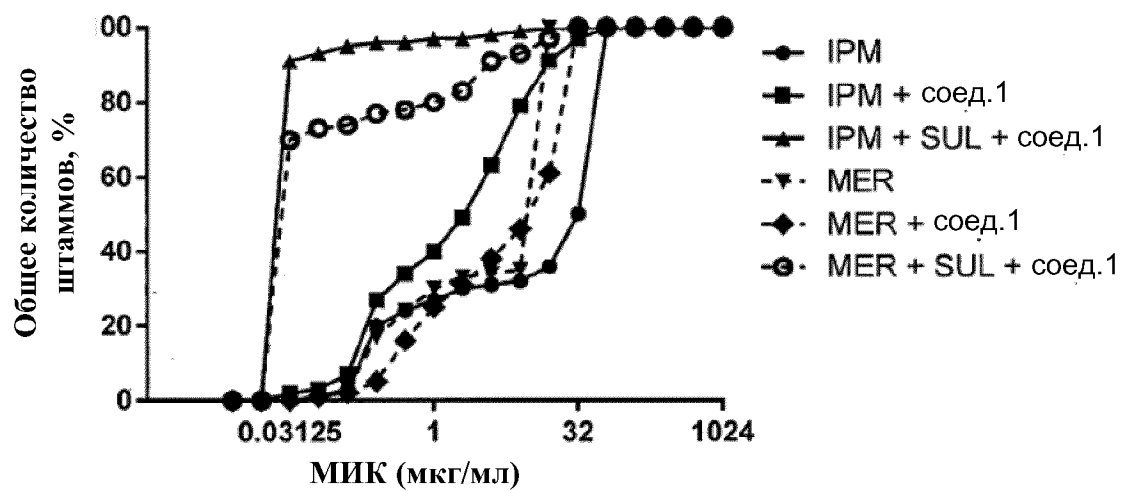
ФИГ.5



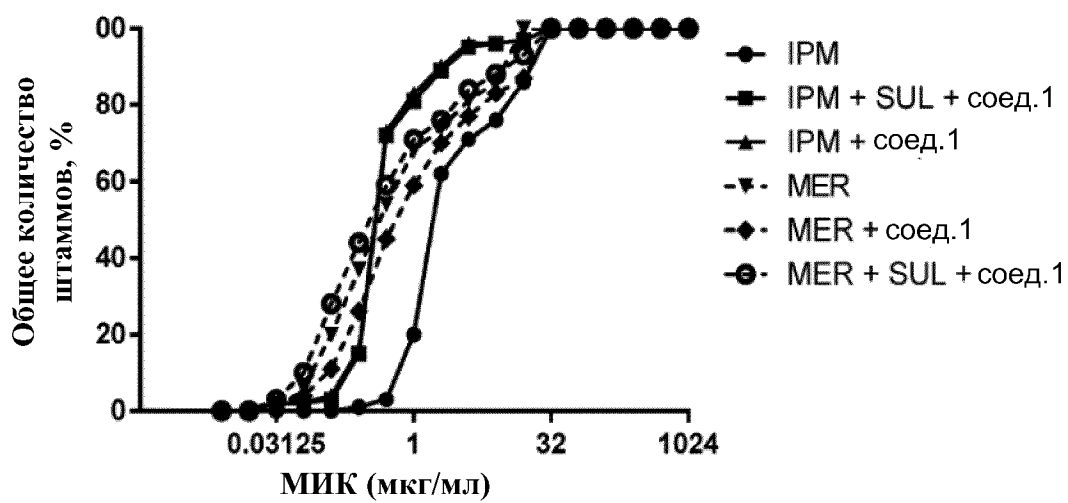
ФИГ.6



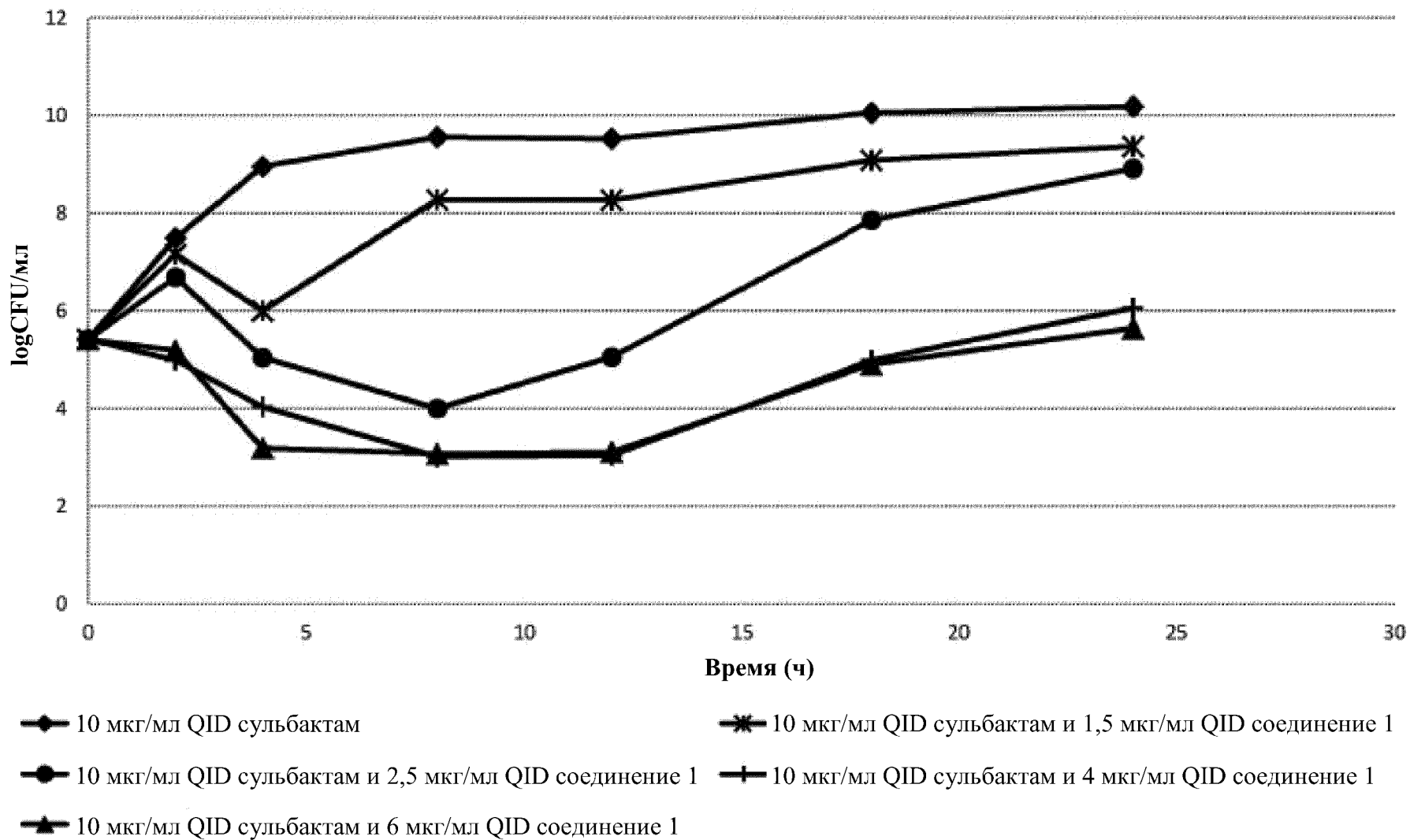
ФИГ.7



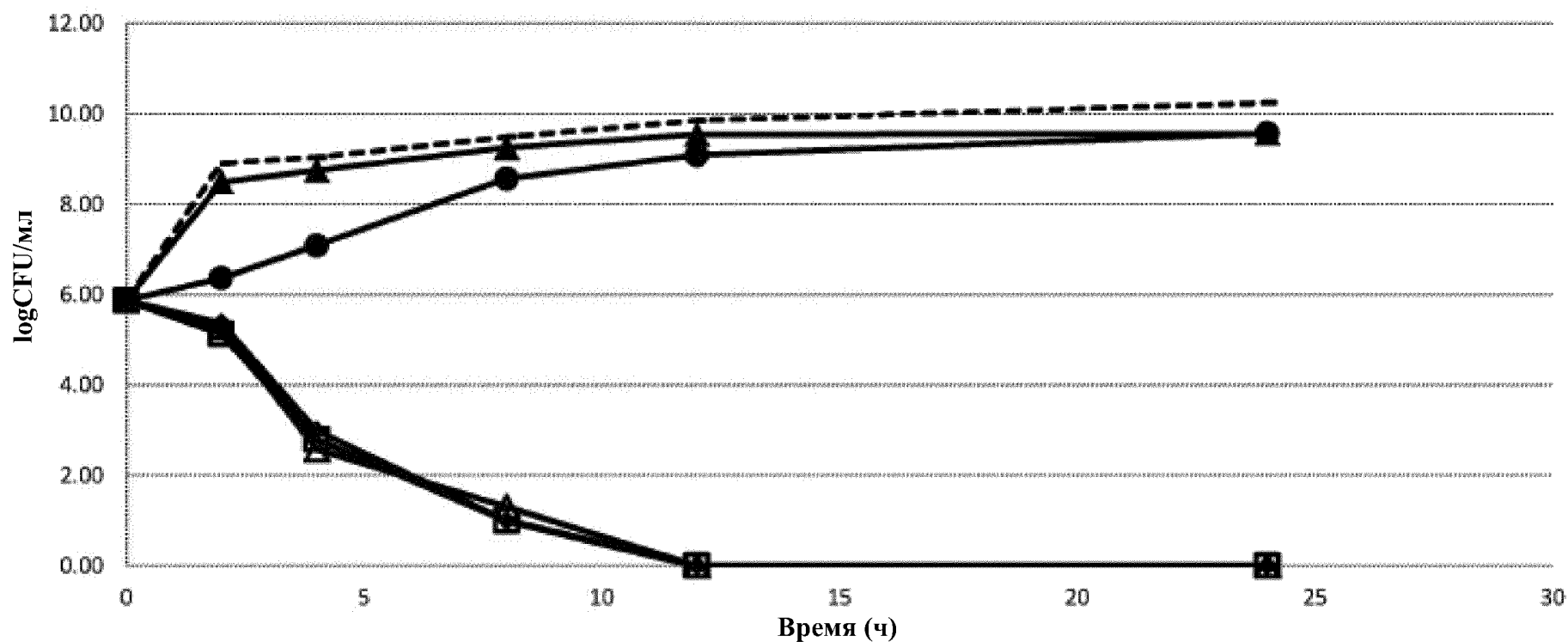
ФИГ.8



ФИГ.9



ФИГ.10



- ◆ 10 мкг/мл QID имипенем + 10 мкг/мл QID сульбактам + 2 мкг/мл QID соединение 1
- 10 мкг/мл QID имипенем + 10 мкг/мл QID сульбактам + 4 мкг/мл QID соединение 1
- ▲ 10 мкг/мл QID имипенем + 10 мкг/мл QID сульбактам + 8 мкг/мл QID соединение 1
- 10 мкг/мл QID имипенем + 10 мкг/мл QID сульбактам
- ▲ 32 мкг/мл QID соединение 1
- - - контроль роста