

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PCT

NOV 27

PATENTE DE INVENCION

07-116465

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO << SUMINISTRO DE TIGECICLINA EN LA PRESENCIA DE WARFARINA >>

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDOÑEZ  
T.P. 20.281

22. BOGOTÁ, D. C., NOVIEMBRE 2, 2007

(FORMA P-10)

4.9.

PETITORIO

000001



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

Espacio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-116465- -00000-0030

Fecha: 2007-11-02 16:02:58 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 145

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de

Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: SPETH, John Louis, HARPER, Dawn Maria, RAIBLE, Donald George y MURALIDHARAN, Gopal

Dirección: 19 Atterbury Drive, Malvern, Pennsylvania 19355, Estados Unidos de América; 1979 Armstrong Drive, Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América; Arlington Road, Devon, Pennsylvania 19333, Estados Unidos de América y No. 766, 16th Main, Bsk Second Stage, Bangalore 560 070, India, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/016542

Fecha 01-MAY-06

Publicación Internacional No. WO/2006/121666

Fecha 16-NOV-06

6

Título (54)

SUMINISTRO DE TIGECICLINA EN LA PRESENCIA DE WARFARINA

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 45/06, A61K 31/37, A61K 31/65

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

06-MAY-05

(31) Número de Solicitud

60/678,204

9

Comprobante de pago No. 07-76785

Fecha 21-SEP-07

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

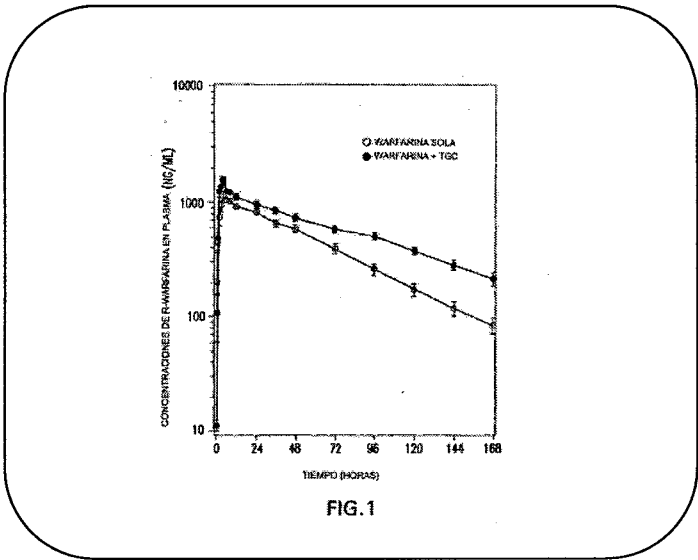
ANEXOS

0002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros: Extractos, Reporte de búsqueda y opinión escrita y notificación de presentación de documento de prioridad.

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

00000019

000000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 76,785  
FECHA : SEPTIEMBRE 21 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-116465- -00000-0000

Fecha: 2007-11-02 16:02:58 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 145

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE             | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| RAISBECK LARA RODRIGUEZ | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 69421918 | 21/09/2007 | 46,018,000.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 482,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                             | \$ 482,000.00  |

CON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

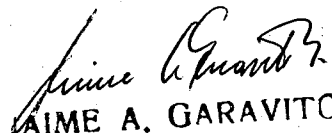
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0810071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

**PODER OTORGADO POR WYETH**  
**(Solicitud de Patente basada en PCT/US2006/016542)**

**APOSTILLA**

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:  
MICHELLE L MC GOWAN
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE MICHELLE L MC GOWAN, NOTARIO

**CERTIFICADO**

  
**JAIME A. GARAVITO B**  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Res 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 05 de JULIO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A296281
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

[No se traduce el texto del poder por estar en inglés y en español]

[No se traduce la Certificación Notarial por estar en inglés y en español]

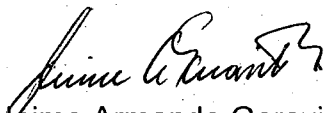
(Firmado) Michelle L. McGowan, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "Michelle L. McGowan, Notario Público, Estado de Nueva Jersey. No. 2108903. Calificado en el Condado de Morris. Comisión vence el 09 de febrero de 2011")

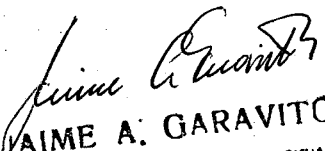
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0810071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

[Sello notarial realizado que dice: "Michelle L. McGowan, Notario Público, Nueva Jersey"]

-----  
La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

  
Jaime Armando Garavito Burgos  
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá  
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 90721

  
JAIME A. GARAVITO B  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Res 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

APOSTILLE

00003

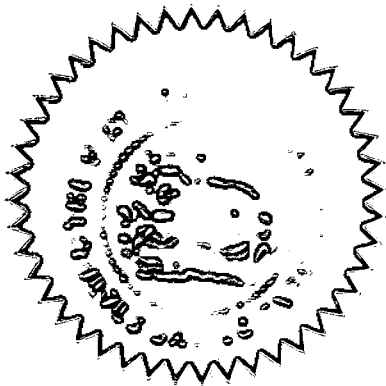
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:  
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:  
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 5TH DAY OF JULY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A296281
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

*Bradley Abelow*



Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda  
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor  
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3  
Tel: +57 1 634 1500  
Fax: +57 1 376 2211  
www.bakernet.com

00007

**POWER OF ATTORNEY**

The undersigned.

**WYETH**

with offices at

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,  
United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or  
OLGA GEORGETTE OTERO and/or  
RICARDO METKE and/or  
JUAN PABLO CONCHA**

all members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2006/016542 and entitled "DELIVERY OF TIGECYCLINE IN THE PRESENCE OF WARFARIN" and to obtain patent protection thereof, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s), including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 2nd day of June July 2007

Signature of the person issuing the Power

WYETH

  
\_\_\_\_\_  
William H. Calnan  
Assistant Secretary

**PODER DE ABOGADO**

La abajo firmada,

**WYETH**

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,  
Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o  
OLGA GEORGETTE OTERO y/o  
RICARDO METKE y/o  
JUAN PABLO CONCHA**

Todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2006/016542 y titulada

"\_\_\_\_\_",  
y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de la(s) patente(s) de invención basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 2 días del mes de julio de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 2nd day of June ~~July~~  
2007, the undersigned Notary

**CERTIFIES**

1. That **William H. Calnan**

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

*Assistant Secretary*

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**  
having its home office in  
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,  
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes of the Board of Directors Meeting held on April 26, 2007  
~~2006~~

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 2 días del mes de julio  
de 2007, el suscrito Notario

**DA FE**  
1. Que **William H. Calnan**

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

**Subdirector**

de la persona jurídica **WYETH**

4. Que la persona jurídica **WYETH**  
con sede en  
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,  
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Actas de la reunión de la Junta Directiva  
celebrada el 26 de abril de 2007

*Michelle L. McGowan*  
Notary Public

El Notario Público

**MICHELLE L. MCGOWAN**  
Notary Public, State of New Jersey  
No. 2108903  
Qualified in Morris County  
Commission Expires Feb. 9, 2011

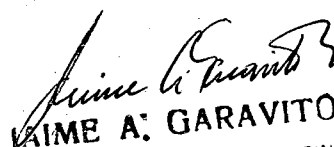
Traducción del inglés al español de Cesión de Invención a WYETH

**APOSTILLA**

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:  
BARBARA A. KIELY
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE:  
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE:  
BARBARA A. KIELY, NOTARIO

**CERTIFICADO**

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL JULIO 05 DE 2007
7. POR: Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A296292
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

  
**JAIME A. GARAVITO B**  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Res 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

**AM101972**

**DECLARACIÓN JURAMENTADA**

Yo, Michelle L. McGowan, Asociado de Legalizaciones de Wyeth, por medio del presente certifico que la copia anexa ha sido comparada con la Cesión original

00010

00011

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 081007 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

[Sello en tinta que dice: "Barbara A. Kiely ID. 33893, Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 20 de junio de 2009"]

(Sello notarial realizado)

-----  
(Aparece en el encabezado de las páginas referentes a las cesiones: "Archivo No. AM101972 L1 Patente")

(Aparece en el pie de página de las páginas referentes a las cesiones: "Cesión de Invención; Solicitud Provisional")

### Cesión de Invención

En consideración del pago por la CESIONARIA a la CEDENTE de una contraprestación válida y suficiente cuyo recibo se acusa por medio del presente, los CEDENTES:

- (1) Nombre Completo del Inventor: John L. SPETH  
Residencia: 19 Atterbury Drive, Malvern, PA 19355  
Ciudadanía: Estados Unidos de América
- (2) Nombre Completo del Inventor: Dawn M. HARPER  
Residencia: 1979 Armstrong Drive, Lansdale, PA 19446  
Ciudadanía: Estados Unidos de América
- (3) Nombre Completo del Inventor: Donald G. RAIBLE  
Residencia: 36 Arlington Road, Devon, PA 19333  
Ciudadanía: Estados Unidos de América
- (4) Nombre Completo del Inventor: Gopal MURALIDHARAN  
Residencia: No. 766, 16th Main, BSK Second Stage, Bangalore-560 070, India  
Ciudadanía: Estados Unidos de América
- (5) Nombre Completo del Inventor:  
Residencia:  
Ciudadanía:
- (6) Nombre Completo del Inventor:

  
**JAIME A. GARAVITO B**  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Res 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 081007 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

Residencia:  
Ciudadanía:

por medio del presente vende, cede y transfiere a la CESIONARIA:

Wyeth  
Five Giralda Farms  
Madison, New Jersey 07940

y los sucesores, CESIONARIOS y representantes legales de la CESIONARIA, la totalidad del derecho, título e intereses para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluyendo todos los derechos a reivindicar prioridad con respecto a la invención titulada:

**ENTREGA DE TIGECICLINA EN LA PRESENCIA DE WARFARINA**

e inventada por los CEDENTES y los siguientes inventores adicionales, si los hubiere:

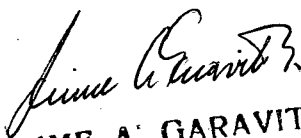
y que se encuentra en la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. 60/678.204 presentada el 06 de mayo de 2005

[ ] Yo/nosotros los CEDENTES abajo firmantes por medio del presente autorizamos y solicitamos insertar arriba del número de solicitud y de la fecha de presentación, cuando se conozcan,

[También verifique si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[x] y cualquier equivalente legal de las mismas en un país extranjero.

incluyendo el derecho a invocar prioridad, incluyendo todas y cada una de las mejoras divulgadas en la misma y en todas las patentes obtenidas para dicha invención a través de la anterior solicitud y cualquier solicitud provisional, no

  
JAIME A. GARAVITO B  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Res 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

00013

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 081007 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

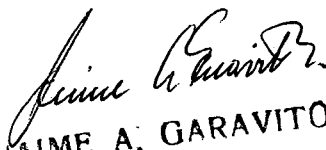
provisional, continuación, divisional, renovación o sustitución de la misma presentada posteriormente y en cuanto a la patente, cualquier re-expedición o nuevo examen de la misma.

Los CEDENTES por medio del presente acuerdan que no se ha hecho ni se hará o suscribirá ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pueda estar en conflicto con esta cesión.

Los CEDENTES autorizan a la CESIONARIA para que haga solicitudes y para que reciban patentes para dicha invención en cualquiera de los mencionados países en su propio nombre, o en el nombre de la CEDENTE o a su elección.

Los CEDENTES acuerdan suscribir u obtener cualquier seguridad adicional necesaria del título a dicha invención y cualquier patente que pueda ser expedida para la misma y a entregar en cualquier momento y a solicitud y expensas de la CESIONARIA cualquier testimonio en cualquier derecho preexistente que impida el patentamiento de la invención, litigio o procedimiento relacionado y a suscribir todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título a dicho invento o cualquier patente que pueda ser otorgada para el mismo a la CESIONARIA, sus sucesores, CESIONARIOS u otros representantes legales y a suscribir, en cualquier momento, a solicitud y expensas de la CESIONARIA, cualquier continuación, continuación parcial, divisional, renovación o sustitución de la misma y en cuanto a patentes a re-expedir o re-examinar las mismas, o cualesquier otras solicitudes adicionales de patentes para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas

5

  
JAIME A. GARAVITO B  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Res 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

las cuales y cualquier patente que se expida se ceden por medio del presente a la CESIONARIA y prestará todos los juramentos legales o declaraciones y hará todos los actos legales requeridos para adquirirlos, sin compensación adicional, pero a expensas de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

Los CEDENTES autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las patentes de los Estados Unidos para dicho invento, que resulte de cualquiera de las solicitudes a su CESIONARIA.

(Firmado) Mayo 02, 2006  
John L. SPETH Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania )  
Condado de Montgomery ) Declaración juramentada

El día 02 de mayo de 2006, John SPETH, compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea para los fines consignados en él.

[Firmado] Judith A. Johnston, Notario Público  
[Sello en tinta que dice: "Judith A. Johston, Notario Público. Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 12 de septiembre de 2006"]

6

JAIME A. GARAVITO B  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Res 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

00015

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 081007 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

(Firmado)  
Dawn M. HARPER

Mayo 04, 2006  
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania )  
Condado de Montgomery ) Declaración juramentada

El día 04 de mayo de 2006, Dawn M. HARPER, compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea para los fines consignados en él.

[Firmado] Judith A. Johnston, Notario Público  
[Sello en tinta que dice: "Judith A. Johston, Notario Público. Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 12 de septiembre de 2006"]

(Firmado)  
Donald G. RAIBLE

Mayo 02, 2006  
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania )  
Condado de Montgomery ) Declaración juramentada

El día 02 de mayo de 2006, Donald G. RAIBLE, compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea para los fines consignados en él.

  
JAIME A. GARAVITO B  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Res 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

[Firmado] Judith A. Johnston, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "Judith A. Johnston, Notario Público. Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 12 de septiembre de 2006"]

(Firmado)  
Gopal MURALIDHARAN

Abril 22, 2006

RECONOCIMIENTO

Estado de Karnataka )  
Condado de ) Declaración juramentada

El 22 de abril de 2006, Gopal MURALIDHARAN, compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea para los fines consignados en él.

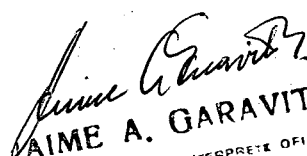
[Firma ilegible] K.G. Rajpal, Notario Público

[Sello redondo en tinta que dice: "K.G. Rajpal, Notario, Gobierno de la India. En y por toda el área de Bangalore. (sic)"Regn. No. 348"]

[Sello en tinta que dice: "K.G: RAJPAL, (ilegible) Abogado & Notario. No. 10, K.R. Road, Fort, Bangalore 560 002. Mi comisión vence el 24 de septiembre de 2010"]

(Firmado)  
Ante (Bill) Lundberg

Mayo 12, 2005  
Fecha

  
JAIME A. GARAVITO B  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Res 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

00077

## RECONOCIMIENTO

Estado de Massachusetts )  
 Condado de Middlesex ) Declaración juramentada

El día 12 de mayo de 2005, Ante (Bill) Lundberg, compareció personalmente ante mí, quien demostró mediante evidencia satisfactoria, a saber, su licencia de conducción del Estado de Massachusetts, ser la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea para los fines consignados en él.

[Firma ilegible] Notario Público

Comisión vence el 15 de diciembre de 2006

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

*Jaime Armando Garayita*  
Jaime Armando Garayita

Jaime Armando Garavito Burgos

c.c. N° 19.130.702 de Bogotá

Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983  
expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 90662

JAIME A. GARAVITO B  
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
 No 034 de Enero 11 de 1983  
 MINISTERIO DE JUSTICIA

00018

APOSTILLE

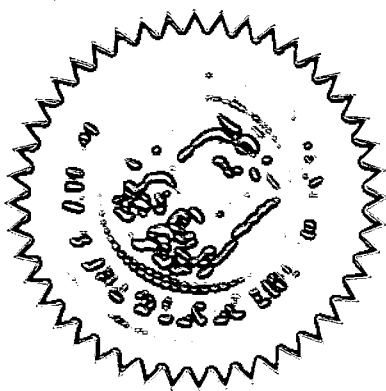
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:  
BARBARA A KIELY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:  
BARBARA A KIELY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 5TH DAY OF JULY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A296292
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

*Bradley Abelow*



00019

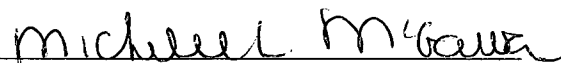
AM101972

**AFFIDAVIT**

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/678,204, entitled: "DELIVERY OF TIGECYCLINE IN THE PRESENCE OF WARFARIN") dated April 22, 2006 from Gopal Muralidharan; and dated May 2, 2006 from John L. Speth and Donald G. Raible; and dated May 4, 2006 from Dawn M. Harper to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 27<sup>th</sup> day of June, 2007, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

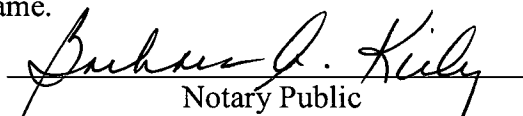
  
Michelle L. McGowan  
Legalization Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

**ACKNOWLEDGMENT**

State of New Jersey   )  
                                      )  
County of Morris        )

On this 27<sup>th</sup> day of June, 2007, before me personally appeared Michelle L. McGowan, Legalization Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.

  
Notary Public

**Barbara A. Kiely ID. 33893**  
**Notary Public of New Jersey**  
**My Commission Expires June 20, 2009**

00020

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,  
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: John L. SPETH  
Residence: 19 Atterbury Drive, Malvern, PA 19355  
Citizenship: United States of America

---

(2) Full Name of Inventor: Dawn M. HARPER  
Residence: 1979 Armstrong Drive, Lansdale, PA 19446  
Citizenship: United States of America

---

(3) Full Name of Inventor: Donald G. RAIBLE  
Residence: 36 Arlington Road, Devon, PA 19333  
Citizenship: United States of America

---

(4) Full Name of Inventor: Gopal MURALIDHARAN  
Residence: No. 766, 16<sup>th</sup> Main, BSK Second Stage, Bangalore-560 070, India  
Citizenship: United States of America

---

(5) Full Name of Inventor:  
Residence:  
Citizenship:

---

(6) Full Name of Inventor:  
Residence:  
Citizenship:

---

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth  
Five Giralda Farms  
Madison, New Jersey 07940

00021

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

**DELIVERY OF TIGECYCLINE IN THE PRESENCE OF WARFARIN**

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/678,204 filed on: May 6, 2005

☐ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

00022

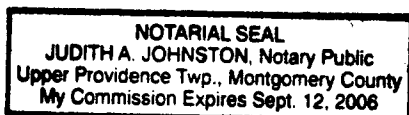
John L. SPETH

2 MAY 2006  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of PENNSYLVANIA }  
County of MONTGOMERY } ss:

On the 2<sup>ND</sup> day of MAY 2006, John L. SPETH personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.



Judith A. Johnston  
Notary Public

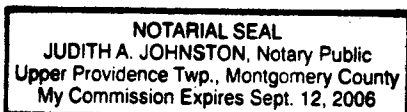
Dawn M. Harper  
Dawn M. HARPER

4 MAY 2006  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of PENNSYLVANIA }  
County of MONTGOMERY } ss:

On the 4<sup>th</sup> day of MAY 2006, Dawn M. HARPER personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.



Judith A. Johnston  
Notary Public

Donald G. Raible  
Donald G. RAIBLE

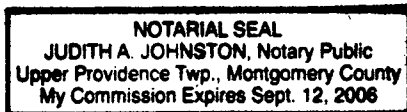
02 May 2006  
Date

00023

ACKNOWLEDGMENT

State of PENNSYLVANIA }  
County of MONTGOMERY }  
ss:

On the 2<sup>ND</sup> day of MAY 2006, Donald G. RAIBLE personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.



Judith A. Johnston  
Notary Public

Gopal MURALIDHARAN  
Gopal MURALIDHARAN

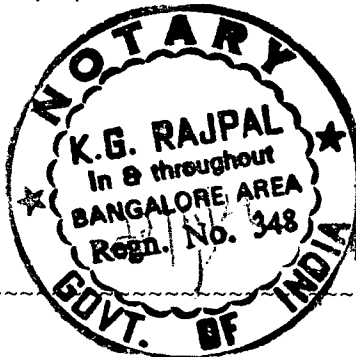
22 APR 2006  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of KARNATAKA, INDIA }  
County of — }  
ss:

On the 22<sup>ND</sup> day of APRIL 2006, Gopal MURALIDHARAN personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

**ATTESTED**



K. G. RAJPAL, B.Sc. LL.B.  
ADVOCATE & NOTARY  
No. 10, K. R. Road, Fort,  
BANGALORE - 560 002  
Notary Public  
MY TERM EXPIRES ON 24-9-2010

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
16 November 2006 (16.11.2006)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2006/121666 A3**

00024

(51) International Patent Classification:

A61K 45/06 (2006.01) A61K 31/37 (2006.01)  
A61K 31/65 (2006.01)

RAIBLE, Donald George [US/US]; 36 Arlington Road,  
Devon, Pennsylvania 19333 (US). MURALIDHARAN,  
Gopal [US/IN]; No. 766, 16th Main, Bsk Second Stage,  
Bangalore 560 070 (IN).

(21) International Application Number:

PCT/US2006/016542

(22) International Filing Date: 1 May 2006 (01.05.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/678,204 6 May 2005 (06.05.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH  
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940  
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SPETH, John  
Louis [US/US]; 19 Atterbury Drive, Malvern, Pennsylvania  
19355 (US). HARPER, Dawn Maria [US/US]; 1979  
Armstrong Drive, Lansdale, Pennsylvania 19446 (US).

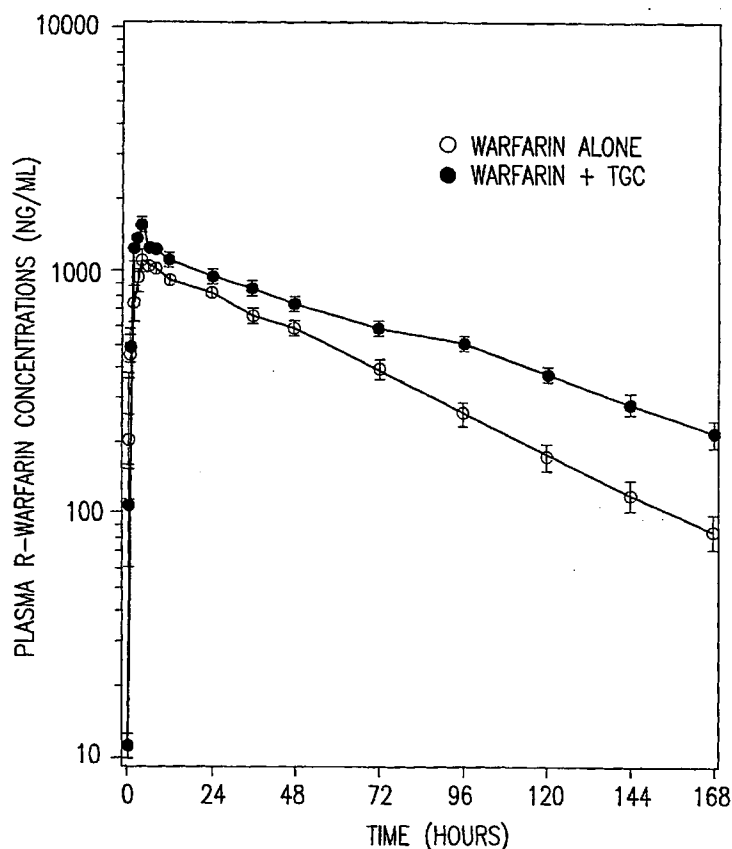
(74) Agent: MORAN, Daniel, B.; Wyeth, Patent Law Depart-  
ment, Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940,  
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,  
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

[Continued on next page]

(54) Title: DELIVERY OF TIGECYCLINE IN THE PRESENCE OF WARFARIN



(57) Abstract: The present disclosure is directed to combination therapies of tigecycline and warfarin and methods of administration of tigecycline and warfarin.

WO 2006/121666 A3



ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Published:**

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:

21 December 2006

25

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



0026

(43) International Publication Date  
16 November 2006 (16.11.2006)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2006/121666 A2**

## (51) International Patent Classification:

A61K 45/06 (2006.01) A61K 31/37 (2006.01)

A61K 31/65 (2006.01)

## (21) International Application Number:

PCT/US2006/016542

(22) International Filing Date: 1 May 2006 (01.05.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

## (30) Priority Data:

60/678,204

6 May 2005 (06.05.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **WYETH**  
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 (US).

## (72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SPETH, John Louis** [US/US]; 19 Atterbury Drive, Malvern, Pennsylvania 19355 (US). **HARPER, Dawn Maria** [US/US]; 1979 Armstrong Drive, Lansdale, Pennsylvania 19446 (US).

**RAIBLE, Donald George** [US/US]; 36 Arlington Road, Devon, Pennsylvania 19333 (US). **MURALIDHARAN, Gopal** [US/IN]; No. 766, 16th Main, Bsk Second Stage, Bangalore 560 070 (IN).

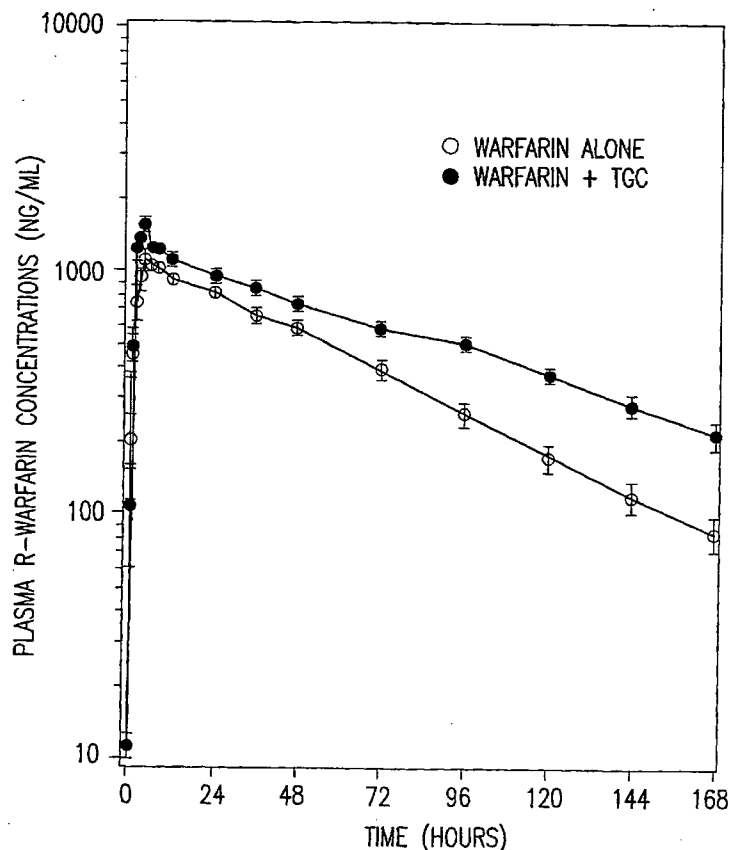
(74) Agent: **MORAN, Daniel, B.**; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

[Continued on next page]

(54) Title: DELIVERY OF TIGECYCLINE IN THE PRESENCE OF WARFARIN



(57) Abstract: The present disclosure is directed to combination therapies of tigecycline and warfarin and methods of administration of tigecycline and warfarin.

WO 2006/121666 A2



ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

00027

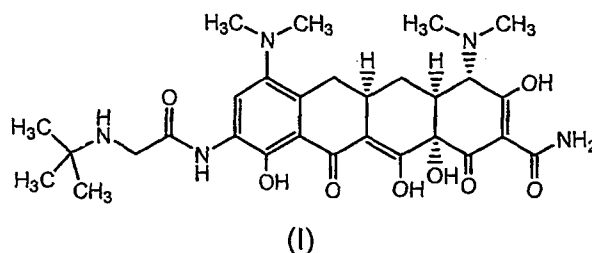
**Published:**

- *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

## DELIVERY OF TIGECYCLINE IN THE PRESENCE OF WARFARIN

In one embodiment, the present disclosure is directed to combination therapies of tigecycline and warfarin and methods of administration of tigecycline and warfarin.

- 5 Tigecycline, (9-(t-butyl-glycylamido)-minocycline, TBA-MINO, (4S,4aS,5aR,12aS)-9-[2-(tert-butylamino)acetamido]-4,7-bis(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naphthacenecarboxamide, is a glycylcycline antibiotic and an analog of the semisynthetic tetracycline, minocycline. Tigecycline is a 9-t-butylglycylamido derivative
- 10 of minocycline, formula (I):



- Tigecycline, developed in response to the worldwide threat of emerging resistance to antibiotics, has expanded broad-spectrum antibacterial activity both in vitro and in vivo. Glycylcycline antibiotics, like tetracycline antibiotics, act by inhibiting protein translation in bacteria.
- 15

- Tigecycline is active against many antibiotic-resistant gram-positive pathogenic bacteria, such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, and vancomycin-resistant enterococci (Eliopoulos, G. M. et al. 1994. *Antimicrob Agents Chemother* 38:534-41; Fraiese, A. P. et al. 1995. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 35:877-81. [erratum appears in *J Antimicrob Chemother* 1996 May;37(5):1046]; Garrison, M. W. et al. 2005. *Clinical Therapeutics* 27:12-22; Goldstein, F. W. et al. 1994. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 38:2218-20; Postier, R. G. et al. 2004. *Clin Ther* 26:704-714; Weiss, W. J. et al. 1995. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 36:225-30. Tigecycline is also active against bacterial strains carrying the two major forms of tetracycline resistance, efflux and ribosomal protection (Hirata, T. et al. 2004. *Antimicrob Agents Chemother*. 48:2179-84; Orth, P. et al. 1999. *Journal of*
- 20
- 25

000009

Molecular Biology 285:455-61; Projan, S. J. 2000. Pharmacotherapy 20:219S-223S; discussion 224S-228S; Schnappinger, D., and W. Hillen. 1996. Archives of Microbiology 165:359-69; Someya, Y. et al. 1995. Antimicrob Agents Chemother. 39:247-249.)

5 Tigecycline may be used in the treatment of many bacterial infections, such as complicated intra-abdominal infections (cIAI), complicated skin and skin structure infections (cSSSI), Community Acquired Pneumonia (CAP), and Hospital Acquired Pneumonia (HAP) indications, which may be caused by gram-negative and gram-positive pathogens, anaerobes, and both methicillin-susceptible and methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MSSA and MRSA). Additionally, tigecycline may be  
10 used to treat or control bacterial infections in warm-blooded animals caused by bacteria having the TetM and TetK resistant determinants. Also, tigecycline may be used to treat bone and joint infections, catheter-related bacteremia, Neutropenia, obstetrics and gynecological infections, or to treat other resistant pathogens, such as VRE, ESBL, enterics, rapid growing mycobacteria, and the like. Hlavaka, et al., U.S. Patent  
15 No. 5,529,990 discloses a method of treating or controlling bacterial infections in warm-blooded animals comprising administering a pharmacologically effective amount of a 7-substituted-9-(substituted amino)-6-demethyl-6-deoxytetracycline, of which tigecycline is a member of the genus described. U.S. Patent No. 5,529,990 also discloses a method of treating or controlling bacterial infections in warm-blooded animals caused by bacteria  
20 having the TetM and TetK resistant determinants comprising administering a pharmacologically effective amount of a 7-substituted-9-(substituted amino)-6-demethyl-6-deoxytetracycline, of which tigecycline is a member of the genus described. U.S. Patent No. 5,529,990 is incorporated herein by reference in its entirety.

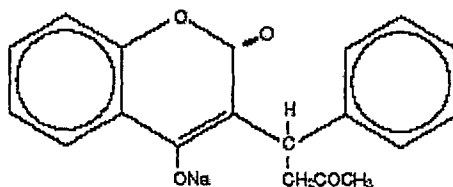
25 Tigecycline may be prepared by lyophilization and formulated, for example, compounded in the hospital pharmacy, for reconstitution as an IV solution. Tigecycline will frequently be administered simultaneously with other diluents and drugs. Thus, in one embodiment, tigecycline should not interact with or adversely affect the administration of the other drugs when the drugs are given together.

30 Warfarin sodium is a widely used anticoagulant that acts by inhibiting vitamin K-dependent coagulation factors. In 2004, Americans filled about 16.1 million prescriptions for warfarin. [Top 200 Generic Drugs by Prescription in 2004,

00030

<http://www.drugtopics.com/drugtopics/article/articleDetail.jsp?id=150069>. accessed March 25, 2005]

Chemically, warfarin is 3-( $\alpha$ -acetylbenzyl)-4-hydroxycoumarin and is a racemic mixture of the R- and S-enantiomers. Crystalline warfarin sodium is an isopropanol clathrate. Its empirical formula is C<sub>19</sub> H<sub>15</sub> NaO<sub>4</sub>, and its structural formula may be represented by the following:



The objective of anticoagulant therapy is to decrease the clotting ability of the blood so that thrombosis is prevented, while avoiding spontaneous bleeding.

Warfarin is, for example, indicated for the prophylaxis and/or treatment of venous thrombosis and its extension, and pulmonary embolism; for the prophylaxis and/or treatment of the thromboembolic complications associated with atrial fibrillation and/or cardiac valve replacement; and to reduce the risk of death, recurrent myocardial infarction, and thromboembolic events such as stroke or systemic embolization after myocardial infarction.

The optimal therapeutic plasma concentration of warfarin shows great interindividual variation, as does the toxic concentration; warfarin has been described as having a narrow therapeutic index. (Ansell, J., and D. Bergqvist. *Drugs*. 2004, 64 Suppl 1:1-5; Glasheen, J. J. 2005. *Southern Medical Journal* 98:96-103; Wittkowsky, A. K. 2004. *American Journal of Managed Care* 10:S297-306; discussion S312-7.) Any change in this concentration, as a consequence of a pharmacokinetic (PK) interaction with other drugs used concurrently, may therefore lead either to a clinically important reduction in the pharmacological response or to an increase in the incidence of unwanted toxic effects.

The tetracycline class (e.g., tetracycline, chlortetracycline, demeclocycline, minocycline, oxytetracycline, methacycline, and doxycycline), a widely used antibiotic class, is known to have an adverse interaction with warfarin sodium ("warfarin")

00031

generally causing an increase in international normalized ratio (INR) in comparison to administration of warfarin alone. (World Health Organization Technical Report Series. 1983, 687:1-184; Loeliger, E. A. et al. 1985. Thrombosis & Haemostasis 53:148-54; Poller, L. 2004. Journal of Thrombosis & Haemostasis 2:849-60.)

5 For example, minocycline, of which Tigecycline is an analog, has a demonstrated incompatibility with warfarin. (Caraco, Y., and A. Rubinow. 1992. Annals of Pharmacotherapy 26:1084-6; Ceccaldi, B. et al. 1998. Presse Medicale 27:571; Ciano, S. G. et al. 1980. Journal of Periodontology 51:530-4; Baciewicz, A. M., and B. S. Bal. Archives of Internal Medicine. 2001, 161:1231; Danos, E. A. 1992. Clinical  
10 Pharmacy 11:806-8; Raasch, R. H. 1987. Geriatrics 42:69-74; Westfall, L. K. et al. 1980.. American Journal of Hospital Pharmacy 37:1620.

It has surprisingly been found here, however, that tigecycline may be administered with warfarin. Additionally, for example, tigecycline may be administered with warfarin without adjusting the warfarin dose.

15 Disclosed is a composition comprising at least one glycylicycline, such as tigecycline and warfarin. Another embodiment is a combination therapy comprising administration of at least one glycylicycline and warfarin. Another embodiment is a pharmaceutical composition comprising at least one glycylicycline and warfarin and at least one pharmaceutically acceptable excipient. In one embodiment, tigecycline, as  
20 used herein, may be replaced or combined with other glycylicyclines. Also disclosed are methods of using at least one glycylicycline and warfarin.

Another embodiment of the disclosure is a medical apparatus comprising at least two separate compartments, wherein a first compartment comprises at least one glycylicycline and a second compartment comprises warfarin, and wherein the first and  
25 second compartments are connected by a line. For example, the first and second compartments may be connected to the same administration set and the contents of the first and second compartments may be mixed prior to administration. By further example, the administration set may contain a Y-site where the contents of the first and second compartments are mixed prior to administration.

30

00032

## BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

5 FIG. 1: Shows mean (SE) R-Warfarin Concentrations in Healthy Subjects Receiving a Single Oral Dose of Warfarin, 25 mg Alone, and With Concurrent Multiple IV Doses of Tigecycline, 50 mg Every 12 Hours

FIG. 2: Shows mean (SE) Plasma S-Warfarin Concentrations in Healthy Subjects Receiving a Single Oral Dose of Warfarin, 25 mg Alone, and With Concurrent Multiple IV Doses of Tigecycline, 50 mg Every 12 Hours

10 FIG. 3: Shows mean (SE) Prothrombin Time INR in Healthy Subjects Receiving a Single Oral of Warfarin, 25 mg Alone, and With Concurrent Multiple IV Doses of Tigecycline, 50 mg Every 12 Hours

## Definitions

15 Throughout the specification and claims, including the detailed description below, the following definitions apply.

It should be noted that, as used in this specification and the appended claims, the singular forms "a," "an," and "the" include plural referents unless the content clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to a composition containing  
20 "a compound" includes a mixture of two or more compounds. It should also be noted that the term "or" is generally employed in its sense including "and/or" unless the content clearly dictates otherwise.

"Glycylcycline" as used herein refers to any glycyl derivative of any tetracycline and includes any salt forms, such as any pharmaceutically acceptable salt, enantiomers  
25 and stereoisomers. See Sum P.E. et al. J Med Chem 1994;37:184-188. Glycylcycline, as used herein, may be formulated according to methods known in the art.

"Tigecycline" as used herein includes tigecycline in free base form and salt forms, such as any pharmaceutically acceptable salt, enantiomers and stereoisomers. Tigecycline, as used herein, may be formulated according to methods known in the art.  
30 By way of non-limiting example, tigecycline may optionally be combined with one or more pharmaceutically acceptable excipients, and may be administered orally in such

forms as tablets, capsules, dispersible powders, granules, or suspensions containing, for example, from about 0.05 to 5% of suspending agent, syrups containing, for example, from about 10 to 50% of sugar, and elixirs containing, for example, from about 20 to 50% ethanol, and the like, or parenterally in the form of sterile injectable solutions or  
5 suspensions containing from about 0.05 to 5% suspending agent in an isotonic medium. Such pharmaceutical preparations may contain, for example, from about 25 to about 90% of the active ingredient in combination with the carrier, more usually between about 5% and 60% by weight. Other formulations are discussed in U.S. Patent Nos. 5,494,903 and 5,529,990, which are herein incorporated by reference.

10 "Warfarin" as used herein includes warfarin and its derivatives including pharmaceutically acceptable salts, such as sodium salts, and all enantiomers and stereoisomers. Warfarin may also be formulated according to methods known in the art.

"Pharmaceutical composition" as used herein refers to a medicinal composition.

"Pharmaceutically acceptable excipient" as used herein refers to pharmaceutical  
15 carriers or vehicles suitable for administration of the compounds provided herein including any such carriers known to those skilled in the art to be suitable for the particular mode of administration. For example, solutions or suspensions used for parenteral, intradermal, subcutaneous, or topical application can include a sterile diluent (e.g., water for injection, saline solution, fixed oil, and the like); a naturally occurring  
20 vegetable oil (e.g., sesame oil, coconut oil, peanut oil, cottonseed oil, and the like); a synthetic fatty vehicle (e.g., ethyl oleate, polyethylene glycol, glycerine, propylene glycol, and the like, including other synthetic solvents); antimicrobial agents (e.g., benzyl alcohol, methyl parabens, and the like); antioxidants (e.g., ascorbic acid, sodium bisulfite, and the like); chelating agents (e.g., ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)  
25 and the like); buffers (e.g., acetates, citrates, phosphates, and the like); and/or agents for the adjustment of tonicity (e.g., sodium chloride, dextrose, and the like); or mixtures thereof. By further example, where administered intravenously, suitable carriers include physiological saline, phosphate buffered saline (PBS), and solutions containing thickening and solubilizing agents such as glucose, polyethylene glycol,  
30 polypropyleneglycol, and the like, and mixtures thereof.

“Administration set” as used herein refers to a device used to administer fluids from a container to a patient's vascular system through a needle or catheter inserted into a vein. The device may, for example, include a needle or catheter, tubing, flow regulators, drip chambers, in-line filters, IV set stopcocks, fluid delivery tubing, infusion pump, connectors between parts of the set, Y-site or side tube with a cap to serve as an injection site, hollow spikes to penetrate and connect the tubing to IV bags or other infusion fluid container.

“Co-administration” as used herein refers to administration of drug A at the same time as drug B, prior to or following the administration of drug B. In one embodiment, the administration is immediately prior or following. In an embodiment of the invention drug A is tigecycline and drug B is warfarin.

“Combination therapy” as used herein refers to a therapy that utilizes co-administration of drug A and drug B. In an embodiment of the invention drug A is tigecycline and drug B is warfarin.

“Administration” as used herein refers to providing a composition orally, parenterally (via intravenous injection (IV), intramuscular injection (IM), depo-IM, subcutaneous injection (SC or SQ), or depo-SQ), sublingually, intranasally (inhalation), intrathecally, topically, or rectally.

“Therapeutically effective amount” as used herein refers to an amount of a therapeutic agent administered to a host to treat or prevent a condition treatable by administration of a composition described in the invention. The amount is the amount sufficient to reduce or lessen at least one symptom of the disease being treated or to reduce or delay onset of one or more clinical markers or symptoms of the disease.

The terms “pharmaceutically acceptable salt” and “salts thereof” refer to acid addition salts or base addition salts of the compounds in the present disclosure. A pharmaceutically acceptable salt is any salt which retains the activity of the parent compound and does not impart any deleterious or undesirable effect on the subject to whom it is administered and in the context in which it is administered. Pharmaceutically acceptable salts include salts of both inorganic and organic acids. Pharmaceutically acceptable salts include acid salts such as acetic, aspartic, axetil, benzenesulfonic,

00035

benzoic, bicarbonic, bisulfuric, bitartaric, butyric, calcium edetate, camsylic, carbonic, chlorobenzoic, cilexetil, citric, edetic, edisylic, estolic, esyl, esylic, formic, fumaric, gluceptic, gluconic, glutamic, glycolylarsanilic, hexamic, hexylresorcinoic, hydrabamic, hydrobromic, hydrochloric, hydroiodic, hydroxynaphthoic, isethionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, malonic, mandelic, methanesulfonic, methylnitric, methylsulfuric, mucic, muconic, napsylic, nitric, oxalic, p-nitromethanesulfonic, pamoic, pantothenic, phosphoric, monohydrogen phosphoric, dihydrogen phosphoric, phthalic, polygalactouronic, propionic, salicylic, stearic, succinic, sulfamic, sulfanilic, sulfonic, sulfuric, tannic, tartaric, teoclic, toluenesulfonic, and the like. Other acceptable salts may be found, for example, in Stahl et al., Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH; 1st edition (June 15, 2002).

"Unit dosage form" used herein refers to physically discrete units suitable as unitary dosages, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect.

"Article of manufacture," "medical apparatus," and "medical product" as used herein refers to materials useful for prevention or treatment using, for example, tigecycline and warfarin, such as a compartment, container, or vessel with or without a label. The label can be associated with the article of manufacture in a variety of ways including, for example, the label may be on the compartment or the label may be in the compartment as a package insert. Suitable compartments include, for example, blister packs, bottles, bags, vials, syringes, test tubes, and the like. The compartments may be formed from a variety of materials such as glass, metal, plastic, rubber, paper, and the like. The article of manufacture may contain bulk quantities or less of tigecycline. The label on, or associated with, the compartment may provide instructions for the use of tigecycline, instructions for the dosage amount and for the methods of administration including compatibility with warfarin. The article of manufacture may further comprise multiple compartments, also referred to herein as a kit. It may further include other materials desirable from a commercial and user standpoint, including other buffers, diluents, filters, needles, syringes, and/or package inserts with instructions for use.

30

00000

## Detailed Description of the Invention

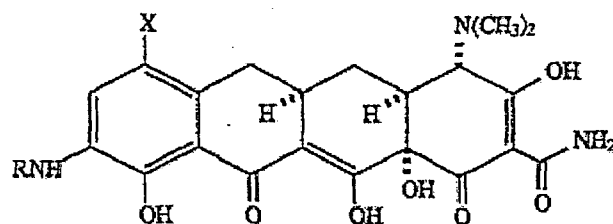
Tigecycline is an antibiotic that may be used in the treatment of many bacterial infections, such as complicated intra-abdominal infections (cIAI), complicated skin and skin structure infections (cSSSI), Community Acquired Pneumonia (CAP), and Hospital  
5 Acquired Pneumonia (HAP) indications, which may be caused by gram- negative and gram-positive pathogens, anaerobes, and both methicillin- susceptible and methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MSSA and MRSA). Additionally, tigecycline may be used to treat or control bacterial infections in warm-blooded animals caused by  
10 bacteria having the TetM and TetK resistant determinants. Also, tigecycline may be used to treat bone and joint infections, catheter-related bacteremia, Neutropenia, obstetrics and gynecological infections, or to treat other resistant pathogens, such as VRE, ESBL, enterics, rapid growing mycobacteria, and the like.

Other glycylicycline antibiotics may be used in place of tigecycline or in combination with tigecycline in the practice of the disclosure. Non-limiting examples of  
15 other glycylicyclines include (9-(N,N-dimethylglycylamido)-6-demethyl-6-deoxytetracycline), (9-(N,N-dimethylglycylamido)-minocycline), and compounds included in U.S. Patent No. 5,494,903, which is herein incorporated by reference.

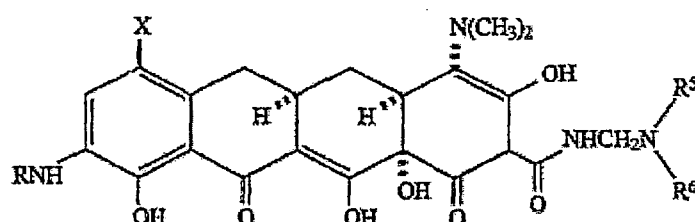
Tigecycline will frequently be administered simultaneously with other diluents and drugs. Thus in one embodiment, the tigecycline should not interact with or adversely  
20 effect the dose and administration of the other drugs when the drugs are given together.

It has been discovered that tigecycline may be administered with warfarin and for example, may be administered with warfarin without adjusting the warfarin dose. Specifically, it has been discovered that administration of warfarin with a therapeutic regimen of tigecycline increased the exposure (AUC) of R-warfarin and S-warfarin by  
25 68% and 29%, respectively, but this increase in AUCs did not significantly alter warfarin's anticoagulant profile (measured by INR). No safety-related concerns are identified in healthy subjects after a combined multiple-dose administration of 50 mg IV tigecycline and a single 25-mg oral dose of warfarin. Therefore, no dosage adjustment is warranted when tigecycline is administered with warfarin.

30 Disclosed is a composition comprising at least one glycylicycline chosen from a compound of the formula



or



5 and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

X is selected from amino,  $\text{NR}^1\text{R}^2$ , or halogen; the halogen is selected from bromine, chlorine, fluorine or iodine;  $\text{R}^1$  is selected from hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl and 1-methylpropyl;  $\text{R}^2$  is selected from methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, and 1,1-dimethylethyl such that when  $\text{X}=\text{NR}^1\text{R}^2$  and  $\text{R}^1=\text{hydrogen}$ ,

$\text{R}^2=\text{methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl or 1,1-dimethylethyl}$ ; and when  $\text{R}^1=\text{methyl or ethyl}$ ,

$\text{R}^2=\text{methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl or 2-methylpropyl}$ ; and when  $\text{R}^1=\text{n-propyl}$ ,

15  $\text{R}^2=\text{n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl or 2-methylpropyl}$ ;

and when  $\text{R}^1=\text{1-methylethyl}$ ,

$\text{R}^2=\text{n-butyl, 1-methylpropyl or 2-methylpropyl}$ ;

and when  $\text{R}^1=\text{n-butyl}$ ,

$\text{R}^2=\text{n-butyl, 1-methylpropyl or 2-methylpropyl}$ ;

20 and when  $\text{R}^1=\text{1-methylpropyl}$ ,

$\text{R}^2=\text{2-methylpropyl}$ ;

R is selected from  $\text{R}^4 (\text{CH}_2)_n \text{CO}-$  or  $\text{R}^4 (\text{CH}_2)_n \text{SO}_2-$ ; and  $n=0-4$ ;

000008

and when  $R=R^4$   $(CH_2)_n$  CO- and n-0,

$R^4$  is selected from amino; monosubstituted amino selected from straight or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, cyclopropylamino, cyclobutylamino, benzylamino or phenylamino; disubstituted amino selected from dimethylamino, diethylamino, ethyl(1-methylethyl)amino, monomethylbenzylamino, piperidiny, morpholinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrrolyl, 1-(1,2,3-triazolyl) or 4-(1,2,4-triazolyl); a substituted (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl group with substitution selected from cyano, amino or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)acyl; a substituted (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl group with substitution selected from halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, trihalo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, nitro, amino, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxycarbonyl (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino or carboxy; -amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl selected from aminomethyl, -aminoethyl, -aminopropyl or -amino-butyl; carboxy (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino selected from aminoacetic acid, -aminobutyric acid or -aminopropionic acid and the optical isomers thereof; (C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>)aralkylamino; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxycarbonylamino substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl group;

-hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl selected from hydroxymethyl, -hydroxyethyl or -hydroxy-1-methylethyl or -hydroxypropyl; -mercapto (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl selected from mercaptomethyl, -mercaptoethyl, -mercapto-1-methylethyl or -mercaptopropyl; halo-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl group; a heterocycle selected from the group consisting of a five membered aromatic or saturated ring with one N, O, S or Se heteroatom optionally having a benzo or pyrido ring fused thereto, a five membered aromatic ring with two N, O, S, or Se heteroatoms optionally having a benzo or pyrido ring fused thereto, a six membered aromatic ring with one to three N, O, S or Se heteroatoms, or a six membered saturated ring with one or two N, O, S or Se heteroatoms and an adjacent appended O heteroatom; acyl or haloacyl group selected from acetyl, propionyl, chloroacetyl, trifluoroacetyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalcy carbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aroyl selected from benzoyl or naphthoyl; halo substituted (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aroyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkylbenzoyl, or (heterocycle)-carbonyl, the heterocycle as defined hereinabove;

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxycarbonyl selected from methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, straight or branched propoxycarbonyl, straight or branched butoxycarbonyl or allyloxycarbonyl; a substituted vinyl group with substitution selected from

halogen, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, or a substituted (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl group with substitution selected from halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, trihalo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, nitro, amino, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino or carboxy;

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy group; C<sub>6</sub>-aryloxy selected from phenoxy or substituted phenoxy with substitution selected from halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl, nitro, cyano, thiol, amino, carboxy, di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino; (C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>)aralkyloxy; vinyloxy or a substituted vinyloxy group with substitution selected from (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, cyano, carboxy, or (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl selected from phenyl, -naphthyl or -naphthyl; R<sup>a</sup>R<sup>b</sup> amino(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy group, wherein R<sup>a</sup>R<sup>b</sup> is a straight or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl selected from methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, or 2-methylpropyl or R<sup>a</sup>R<sup>b</sup> is (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, m=2-6, or (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> W(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-wherein W is selected from -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, O, S, -NH, -NOB and B is selected from hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl; or R<sup>a</sup>R<sup>b</sup> aminoxy group, wherein R<sup>a</sup>R<sup>b</sup> is a straight or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl selected from methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, or 1,1-dimethylethyl or R<sup>a</sup>R<sup>b</sup> is (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, m=2-6, or -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> W(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-wherein W is selected from -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, O, S, -NH, -NOB and B is selected from hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

and when R=R<sup>4</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CO- and n=1-4, R<sup>4</sup> is selected from amino;

a substituted (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl group with substitution selected from cyano, amino or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)acyl; a substituted (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl group with substitution selected from halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, trihalo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, nitro, amino, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino or carboxy; acyloxy or haloacyloxy group selected from acetyl, propionyl, chloroacetyl, trichloroacetyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aroyl selected from benzoyl or naphthoyl, halo substituted (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aroyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylbenzoyl, or (heterocycle)-carbonyl, the heterocycle as defined hereinabove;

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy; C<sub>6</sub>-aryloxy selected from phenoxy or substituted phenoxy with substitution selected from halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, nitro, cyano, thiol, amino, carboxy, di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylamino; (C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>)aralkyloxy; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylthio group selected from methylthio, ethylthio, propylthio or allythio; C<sub>6</sub>-arylthio group selected from phenylthio or substituted phenylthio with substitution selected from halo, (C<sub>1</sub>-

00040

C<sub>4</sub>)alkyl, nitro, cyano, thiol, amino, carboxy, di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino; C<sub>6</sub>-arylsulfonyl group selected from phenylsulfonyl or substituted phenylsulfonyl with substitution selected from halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, trihalo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, nitro, amino, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino or carboxy; (C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>)aralkylthio group; a  
 5 heterocycle as defined hereinabove; hydroxy; mercapto; mono- or di-straight or branched chain (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino with the alkyl selected from methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, 2-methylbutyl, 1,1-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, 3-methylbutyl, n-hexyl, 1-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl,  
 10 2-methylpentyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl or 1-methyl-1-ethylpropyl; (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)azacycloalkyl group; a carboxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylamino group with the carboxy alkyl selected from aminoacetic acid, -aminopropionic acid, -aminobutyric acid and the optical isomers thereof; -hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl selected from hydroxymethyl, -hydroxyethyl or -hydroxy-1-methylethyl or -hydroxypropyl;  
 15 halo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl group; acyl or haloacyl selected from acetyl, propionyl, chloroacetyl, trifluoroacetyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylcarbonyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aroyl selected from benzoyl or naphthoyl; halo substituted (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aroyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylbenzoyl, or (heterocycle)carbonyl, the heterocycle as defined hereinabove;  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxycarbonylamino, group selected from tert-butoxycarbonylamino,  
 20 allyloxycarbonylamino, methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino or propoxycarbonylamino; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxycarbonyl group selected from methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, straight or branched propoxycarbonyl, allyloxycarbonyl or straight or branched butoxycarbonyl; R<sup>a</sup>R<sup>b</sup> - amino(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy group wherein R<sup>a</sup>R<sup>b</sup> is a straight or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl selected  
 25 from methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, or 2-methylpropyl or R<sup>a</sup>R<sup>b</sup> is (CH)<sub>m</sub> m=2-6 or -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> W(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> -wherein W is selected from -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, O, S, -NH, -NOB, and B is selected from hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl; or R<sup>a</sup>R<sup>b</sup> aminoxy group, wherein R<sup>a</sup>R<sup>b</sup> is a straight or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl selected from methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl,  
 30 n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl or R<sup>a</sup>R<sup>b</sup> is (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, m=2-6, or -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

00041

$W(CH_2)_2$  - wherein W is selected from  $-N(C_1-C_3)$ -alkyl, O, S,  $-NH$ ,  $-NOB$  and B is selected from hydrogen or  $(C_1-C_3)$ alkyl, and when  $R=R^{4'}$   $(CH_2)_n$   $SO_2$ - and  $n=0$

$R^{4'}$  is selected from amino; monosubstituted amino selected from straight or branched  $(C_1-C_6)$ alkylamino, cyclopropylamino, cyclobutylamino, benzylamino or phenylamino; disubstituted amino selected from dimethylamino, diethylamino, ethyl(1-methylethyl)amino, monomethylbenzylamino, piperidinyl, morpholinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrrolyl, 1-(1,2,3-triazolyl) or 4-(1,2,4-triazolyl); a substituted  $(C_3-C_6)$ cycloalkyl group with substitution selected from cyano, amino or  $(C_1-C_3)$ acyl; halo $(C_1-C_3)$ alkyl group; a heterocycle as defined hereinabove;

10  $R^aR^b$  amino  $(C_1-C_4)$  alkoxy group, wherein  $R^aR^b$  is a straight or branched  $(C_1-C_4)$ -alkyl selected from methyl, ethyl, n-propyl, 1-methyl-ethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, or 2-methylpropyl or  $R^aR^b$  is  $(CH_2)_m$ ,  $m=2-6$ , or  $-(CH_2)_2$   $W-(CH_2)_2$  - wherein W is selected from  $-N(C_1-C_3)$  alkyl, O, S,  $-NH$ ,  $-NOB$  and B is selected from hydrogen or  $(C_1-C_3)$ -alkyl; or  $R^aR^b$  aminoxy group, wherein  $R^aR^b$  is a straight or branched  $(C_1-C_4)$ alkyl selected from methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methyl-propyl, or 2-methyl-propyl or  $R^aR^b$  is  $(CH_2)_m$ ,  $m=2-6$ , or  $-(CH_2)_2$   $W(CH_2)_2$  - wherein W is selected from  $-N(C_1-C_3)$  alkyl, O, S,  $-NY$ ,  $-NOB$  and B is selected from hydrogen or  $(C_1-C_3)$  alkyl; and when  $R=R^{4'}$   $(CH_2)_n$   $SO_2$  - and  $n=1-4$ ,

20  $R^{4'}$  is selected from  $C_1-C_4$ carboxyalkyl; a substituted  $(C_3-C_6)$ cyclalkyl group with substitution selected from cyano, amino or  $(C_1-C_3)$ -acyl;  $(C_1-C_4)$ alkoxy;  $C_6$ -aryloxy selected from phenoxy or substituted phenoxy with substitution selected from halo,  $(C_1-C_3)$ alkyl, nitro, cyano, thiol, amino, carboxy, di $(C_1-C_3)$  alkylamino;  $(C_7-C_{10})$ aralkyloxy;  $R^aR^b$  amino  $(C_1-C_4)$  alkoxy, wherein  $R^aR^b$  is a straight or branched  $(C_1-C_4)$ -alkyl selected from methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, or 2-methylpropyl or  $R^aR^b$  is  $(CH_2)_m$ ,  $m=2-6$ , or  $-(CH_2)_2$   $W(CH_2)_2$  -wherein W is selected from  $-N(C_1-C_3)$ alkyl, O, S,  $-NY$ , or  $NOB$  and B is selected from hydrogen or  $(C_1-C_3)$ alkyl; or  $R^aR^b$  aminoxy group, wherein  $R^aR^b$  is a straight or branched  $(C_1-C_4)$ alkyl selected from methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, or 2-methylpropyl or  $R^aR^b$  is  $(CH_2)_m$ ,  $m=2-6$ , or  $-(CH_2)_2$   $W(CH_2)_2$  - wherein W is selected from  $-N(C_1-C_3)$ alkyl, O, S,  $-NH$ ,  $-NOB$  and B is

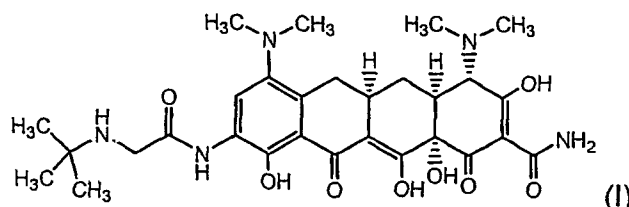
selected from hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkylthio selected from  
 methylthio, ethylthio or n-propylthio; C<sub>6</sub>-arylthio selected from phenylthio or  
 substituted phenylthio with substitution selected from halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, nitro,  
 cyano, thiol, amino, carboxy, di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino; (C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>) aralkylthio; a  
 5 heterocycle as defined hereinabove; hydroxy; mercapto; mono- or di-straight or  
 branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl- amino group the alkyl selected from methyl, ethyl,  
 n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl,  
 1,1-dimethylethyl, 2-methylbutyl, 1,1-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl,  
 3-methylbutyl, n-hexyl, 1-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl,  
 10 2-methylpentyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl or 1-methyl-1-ethylpropyl;  
 halo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkyl; acyl or haloacyl selected from acetyl, propionyl, chloro-acetyl,  
 trifluoroacetyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkylcarbonyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aroyl selected from benzoyl or  
 naphthoyl; halo substituted (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aroyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkylbenzoyl, or (heterocycle)  
 carbonyl, the heterocycle as defined hereinabove; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxycarbonyl  
 15 selected from methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, straight or branched  
 propoxycarbonyl, allyloxycarbonyl or straight or branched butoxycarbonyl; R<sup>5</sup> is  
 selected from hydrogen; straight or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkyl selected from methyl,  
 ethyl n-propyl or 1-methylethyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl selected from phenyl, -naphthyl or  
 -naphthyl; (C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>) aralkyl group; a heterocycle as defined hereinabove; or -  
 20 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> COOR<sup>7</sup> where n=0-4 and R<sup>7</sup> is selected from hydrogen; straight or  
 branched (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl group selected from methyl, ethyl, n-propyl or  
 1-methylethyl; or (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl group selected from phenyl, -naphthyl or -naphthyl;  
 R<sup>6</sup> is selected from hydrogen; straight or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl group selected from  
 methyl, ethyl, n-propyl or 1-methylethyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl group selected from phenyl,  
 25 -naphthyl or -naphthyl; (C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>)-aralkyl group; a heterocycle as defined  
 hereinabove; or -CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (COOR<sup>7'</sup> where n=0-4 and R<sup>7'</sup> is selected from hydrogen;  
 straight or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl selected from methyl, ethyl, n-propyl or  
 1-methylethyl; or (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl selected from phenyl, -naphthyl or -naphthyl; with  
 the proviso that R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> cannot both be hydrogen; or R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> taken together  
 30 are -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> W(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> -, wherein W is selected from (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> and q=0-1, -NH, -  
 N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoxy, oxygen, sulfur or substituted congeners

00000

selected from (L or D) proline, ethyl (L or D) proline, morpholine, pyrrolidine or piperidine;

or compounds included in U.S. Patent No. 5,494,903, which is herein incorporated by reference and at least one warfarin.

5 In one embodiment of the disclosure, the at least one glycylicycline is tigecycline. For example, a composition comprising at least one glycylicycline chosen from a compound of formula I



and pharmaceutically acceptable salts thereof, and at least one warfarin. For example, the warfarin may be warfarin sodium. In another embodiment the composition is suitable for parenteral, specifically intravenous, administration.

Another embodiment is a pharmaceutical composition comprising at least one glycylicycline, at least one warfarin and at least one pharmaceutically acceptable excipient. For example, the warfarin may be warfarin sodium. In another embodiment the composition is suitable for parenteral, specifically intravenous, administration.

Another embodiment is a combination therapy comprising administration of at least one glycylicycline and at least one warfarin either sequentially or as a mixture. For example, the warfarin may be warfarin sodium. By further example, the warfarin dose may remain substantially the same as the dose before the combination therapy. In another embodiment the combination therapy is suitable for parenteral, specifically intravenous, administration. By further example, the at least one glycylicycline and the at least one warfarin are administered at substantially the same time or are administered, between twelve hours before and twelve hours after the at least one warfarin is administered, such as for example 10, 8, 6, 4 or 2 hours. For example, the warfarin may be administered at the substantially the same time as tigecycline, with subsequent administration of tigecycline at, for example, 6, 12, 24 or 48 hour intervals thereafter for at least one dosing interval after initial administration. Further, for example, the warfarin

000000

may be administered at substantially the same time as tigecycline, with subsequent administration of tigecycline at 12 hour intervals thereafter for 4 days after the initial administration.

Another embodiment of the disclosure is a medical apparatus comprising at least  
5 two separate compartments, wherein a first compartment comprises at least one  
glycylcycline and a second compartment comprises at least one warfarin, and wherein  
the first and second compartments are connected to an administration set. For example,  
the first and second compartments may be connected to the same administration set  
and the contents of the first and second compartments may be mixed prior to  
10 administration. By further example, the administration set may contain a Y-site where  
the contents of the first and second compartments are mixed prior to administration.

Another embodiment is a method for administering at least one glycylcycline and  
at least one warfarin, comprising administering to a patient in need thereof a  
therapeutically effective amount of the at least one glycylcycline, and administering to a  
15 patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one warfarin. For  
example, this method and other methods and compositions disclosed may allow the  
warfarin dose to remain substantially the same as the dose before administration with at  
least one glycylcycline. For example, the warfarin may be warfarin sodium. In another  
embodiment the composition is suitable for parenteral, specifically intravenous,  
20 administration. By further example, the at least one glycylcycline and the at least one  
warfarin are administered at substantially the same time or are administered between  
twelve hours before and twelve hours after the at least one warfarin is administered,  
such as for example 10, 8, 6, 4 or 2 hours. For example, the warfarin may be  
administered at the substantially the same time as tigecycline, with subsequent  
25 administration of tigecycline at, for example, 6, 12, 24 or 48 hour intervals thereafter for  
at least one dosing interval after initial administration. Further, for example, the warfarin  
may be administered at substantially the same time as tigecycline, with subsequent  
administration of tigecycline at 12 hour intervals thereafter for 4 days after the initial  
administration.

30 A further embodiment is a method of administering an antibiotic comprising  
administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least

00005

one glycylicline, and administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one warfarin. By further example, the at least one glycylicline and the at least one warfarin are administered at substantially the same time or are administered between twelve hours before and twelve hours after the at least one warfarin is administered, such as for example 10, 8, 6, 4 or 2 hours. For example, the warfarin may be administered at the substantially the same time as tigecycline, with subsequent administration of tigecycline at, for example, 6, 12, 24 or 48 hour intervals thereafter for at least one dosing interval after initial administration. Further, for example, the warfarin may be administered at substantially the same time as tigecycline, with subsequent administration of tigecycline at 12 hour intervals thereafter for 4 days after the initial administration.

Another embodiment is a method of treating bacterial infections, such as complicated intra-abdominal infections (cIAI) and complicated skin and skin structure infections (cSSSI), caused by gram-negative and gram-positive pathogens, anaerobes, and both methicillin-susceptible and methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MSSA and MRSA) comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one glycylicline, and administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one warfarin. By further example, in the methods disclosed, the at least one glycylicline and the at least one warfarin are administered at substantially the same time or are administered between twelve hours before and twelve hours after the at least one warfarin is administered, such as for example 10, 8, 6, 4 or 2 hours. For example, the warfarin may be administered at the substantially the same time as tigecycline, with subsequent administration of tigecycline at, for example, 6, 12, 24 or 48 hour intervals thereafter for at least one dosing interval after initial administration. Further, for example, the warfarin may be administered at substantially the same time as tigecycline, with subsequent administration of tigecycline at 12 hour intervals thereafter for 4 days after the initial administration.

Another embodiment is a method of administering an antibiotic to a patient receiving warfarin comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one glycylicline. Another embodiment is a method of

administering at least one glycylicycline to a patient receiving warfarin comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one glycylicycline.

5 Another embodiment is a method of using at least one glycylicycline in the treatment of a bacterial infection, such as those disclosed herein comprising providing a patient with a therapeutically effective amount of at least one glycylicycline and informing the patient and/or administering medical personnel that the warfarin dose may remain substantially the same as the dose before administration with at least one glycylicycline.

10 Another embodiment is a composition comprising at least one glycylicycline, such as a pharmaceutical composition, or any composition disclosed herein, comprising packaging the composition with information that the at least one glycylicycline, such as tigecycline, may be administered with warfarin. For example, the packaging may explain that the warfarin dose may remain substantially the same as the dose before administration with at least one glycylicycline. Also disclosed in a method of supplying  
15 such a composition to medical personal or a patient in need thereof.

Another embodiment is a method or composition disclosed herein that further comprises a container or compartment with printed labeling advising that the at least one glycylicycline, such as tigecycline, may be administered with warfarin. For example, advising that the warfarin dose may remain substantially the same as the dose before  
20 administration with at least one glycylicycline. For example, a composition or method disclosed herein may further provide information that when a therapeutically effective amount of at least one glycylicycline is administered with warfarin, the warfarin dose may remain substantially the same as the dose before administration with at least one glycylicycline. By further example, a composition or method disclosed herein may further  
25 provide information that when a therapeutically effective amount of at least one glycylicycline is administered with warfarin, the glycylicycline dose may remain substantially the same as the dose before administration with at least one warfarin.

One embodiment is packaging a composition comprising at least one glycylicycline with information at the at least one glycylicycline may be administered with  
30 warfarin, wherein, for example, the warfarin dose may remain substantially the same as

the dose before administration with at least one glycylicycline, and methods of using such a composition.

In another embodiment, at least one glycylicycline may be provided in kits, optionally including component parts that can be assembled for use. For example, at least one glycylicycline in lyophilized form and a suitable diluent may be provided as separated components for combination prior to use. A kit may include a plurality of compartments, each compartment holding at least one unit dose of at least one glycylicycline. The compartments are preferably adapted for the desired mode of administration, including, for example, pill, tablet, capsule, powder, gel or gel capsule, sustained-release capsule, or elixir form, and/or combinations thereof, and the like for oral administration, depot products, pre-filled syringes, ampoules, vials, and the like for parenteral administration, and patches, medipads, creams, and the like for topical administration.

For example, a kit may comprise (a) at least one dosage form of at least one glycylicycline; (b) at least one compartment in which at least one glycylicycline is stored; and may also comprise (c) a package insert comprising: i) information regarding the dosage amount and duration of exposure of a dosage form of at least one glycylicycline and/or ii) providing that the dosage form of at least one glycylicycline may be administered with warfarin wherein the warfarin dose may remain substantially the same as the dose before administration with at least one glycylicycline.

In another embodiment, an article of manufacture may comprise a compartment holding at least one glycylicycline in combination with printed labeling instructions providing a discussion that indicates the compatibility of warfarin and the at least one glycylicycline, for example, as opposed to other tetracyclines. The labeling instructions may be consistent, for example, with the methods of treatment as described hereinbefore. The labeling may be associated with the compartment by any means that maintain a physical proximity of the two, by way of non-limiting example, they may both be contained in a packaging material such as a box or plastic shrink wrap or may be associated with the instructions being bonded to the compartment such as with glue that does not obscure the labeling instructions or other bonding or holding means.

For example, an article of manufacture may comprise (a) a dosage form of at least one glycylcycline, (b) a package insert or printed labeling providing that a dosage form of the at least one glycylcycline may be co-administered with warfarin wherein the warfarin dose may remain substantially the same as the dose before administration with at least one glycylcycline; and (c) at least one compartment in which the at least one glycylcycline is stored.

As a non-limiting example, an effective amount of tigecycline ranges from 0.5 mg/kg of body weight to 100.0 mg/kg of body weight, for example, from 0.5 to 15 mg/kg of body weight, by further example, from 0.5 to 1 mg/kg of body weight, may be administered from one to five times per day. For example, tigecycline may be administered as a 100 mg loading dose followed by subsequent administration of 50 mg both administered to the patient via infusion over a 30-60 minute period. In the above example, the loading dose of 100 mg may be prepared by adding two vials of reconstituted tigecycline to 100 mL Normal Saline or dextrose 5% in water ("D5W") intravenous compartments resulting in a final concentration of 1mg/mL, whereas the subsequent dose of 50 mg may be prepared by adding one vial of reconstituted tigecycline to 100 mL Normal Saline or D5W intravenous compartments resulting in a final concentration of 0.5 mg/mL. It will be understood, however, that the specific dose level and frequency of dosage for any particular patient may be varied and will depend on a variety of factors including age, body weight, general health, sex, diet, the severity of the condition being treated, and the like.

The reconstitution of tigecycline would be understood by one skilled in the art, for example, by following instructions included by the manufacturer or distributor or by using common medical procedures, which are inclusive of using only a sterile acceptable reconstitution medium and sterile administration compartments as described herein and in the tigecycline product label, to reconstitute and administer the lyophilized tigecycline free base supplied by the manufacturer.

The dosage and administration of warfarin are related to the patient's response to the drug as measured by PT/INR. The prothrombin time (PT) reflects the depression of vitamin K dependent clotting Factors VII, X and II and represents the degree of anticoagulation. A system of standardizing the PT in oral anticoagulant control was

introduced by the World Health Organization in 1983. World Health Organization Technical Report Series. 1983, 687:1-184.

It is based upon the determination of an International Normalized Ratio (INR) which provides a common basis for communication of PT results and interpretations of therapeutic ranges. The INR system of reporting is based on a logarithmic relationship between the PT ratios of the test and reference preparation. The INR is the PT ratio that would be obtained if the International Reference Preparation (IRP), which has an ISI of 1.0, was used to perform the test. Early clinical studies of oral anticoagulants, which formed the basis for recommended therapeutic ranges of 1.5 to 2.5 times control mean normal PT, used sensitive human brain thromboplastin. The INR can be calculated as:  $INR = (\text{observed PT ratio})^{ISI}$  where the ISI (International Sensitivity Index) is the correction factor in the equation that relates the PT ratio of the local reagent to the reference preparation and is a measure of the sensitivity of a given thromboplastin to reduction of vitamin K-dependent coagulation factors; the lower the ISI, the more "sensitive" the reagent and the closer the derived INR will be to the observed PT ratio. The most commonly American College of Chest Physicians (ACCP)-reported INR is 2.0-3.0. Geerts, W. H. et al. 2004. Chest 126:338S-400S; Monagle, P. et al. 2004. Chest 126:645S-687S; Rockson, S. G., and G. W. Albers. 2004. Journal of the American College of Cardiology 43:929-35; Yim, J. M. et al. 1996. Annals of Pharmacotherapy 30:1390-5.

Other than in the examples, and where otherwise indicated, all numbers used in the specification and claims are to be understood as modified in all instances by the term "about." Accordingly, unless indicated to the contrary, the numerical parameters set forth in this specification and attached claims are approximations that may vary depending upon the desired properties sought to be obtained by the present disclosure. At the very least, and not as an attempt to limit the application of the doctrine of equivalents to the scope of the claims, each numerical parameter should be construed in light of the number of significant digits and ordinary rounding approaches.

Notwithstanding that the numerical ranges and parameters setting forth the broad scope of the disclosure are approximations, the numerical values set forth in the specific examples are reported as precisely as possible. Any numerical value, however,

00030

inherently contains certain errors necessarily resulting from the standard deviation found in their respective testing measurements.

The following example is intended to illustrate the invention in a non-limiting manner.

5 Example 1: Pharmacokinetic Study of the Potential Drug Interaction between tigecycline and warfarin

This is an open-label, nonrandomized, inpatient/outpatient, 2-period, 2-treatment study performed with healthy subjects at a single investigational site.

10

DOSE AND ADMINISTRATION:

Sterile tigecycline powder for injection is supplied in 5-mL, flint glass vials, each containing lyophilized free base equivalent to 50 mg of tigecycline without additives or preservatives. The contents of the vials are reconstituted with sterile normal saline (0.9% NaCl Injection, USP). Warfarin sodium is supplied by as Coumadin® 10-mg and 5-mg tablets.

15

All subjects received a 25-mg oral dose of warfarin on study day 1 of period 1. They are discharged from the study site on study day 8 to begin a 5-day washout interval, during which no test article is given. On study days 1 through 8 of period 2, subjects received a 100-mg loading dose of tigecycline, followed by 15 doses of 50 mg of IV tigecycline, 1 dose every 12 hours. All tigecycline infusions are administered in a volume of 100 mL of normal saline over 30 minutes at 200 mL/h via an infusion pump. On study day 5 of period 2, subjects receive a 25-mg oral dose of warfarin immediately before the administration of tigecycline. All subjects consume a medium-fat meal approximately 1 hour before administration of the test item(s).

20

25

PHARMACOKINETIC, PHARMACODYNAMIC, AND STATISTICAL METHODS:

Blood samples are collected on day 1 of period 2 before tigecycline infusion and on days 4 and 5 at time 0 (predose), 0.5 (end of infusion), 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, and 12 hours after the start of the tigecycline infusion for determination of tigecycline serum concentrations. Additionally, blood samples are collected at time 0 (predose), 0.5, 1, 2,

30

3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, and 168 hours after the administration of warfarin on day 1 of period 1 and day 5 of period 2 for determination of R-warfarin and S-warfarin plasma concentrations and for determination of prothrombin time (PT) and international normalized ratio (INR). Standard noncompartmental PK methods are used to analyze the tigecycline serum concentration data and the R-warfarin and S-warfarin plasma concentration data. A 2-factor analysis of variance (ANOVA) is used to compare the tigecycline serum concentrations, R-warfarin and S-warfarin plasma concentrations, and PK parameters between the monotherapy and combination therapy, and a 2-factor analysis of covariance (ANCOVA) is used to compare the PT and INR between the warfarin monotherapy and the combination therapy.

#### BLOOD SAMPLE COLLECTION AND PROCESSING:

Venous blood samples (3 mL) for determination of warfarin concentration in serum are collected on study days 1 through 8 of period 1 and study days 5 through 12 of period 2 at the following times: within 2 hours before sodium warfarin dose administration, and at hours 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, and 168 after sodium warfarin dose administration.

Venous blood samples (7 mL) for tigecycline PK determination in serum are collected during period 2 of the study at the following times: study day 1 (predose – collected 2 hours before tigecycline administration), at hour 12 (before the evening dose of tigecycline), and on study days 4 and 5 immediately before tigecycline morning administration and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, and 12 hours after the 8 AM dose.

Tigecycline blood samples are collected from an indwelling catheter or by direct venipuncture. If a catheter is used for blood collection, then approximately 0.5 mL of blood is to be discarded before collecting the sample in a tube that did not contain any anticoagulant.

The total amount of blood collected from each subject is approximately 640 mL.

Blood for warfarin analysis is gently mixed with the warfarin in the collection tube and the tube is placed on ice immediately. The tubes are centrifuged within 15 minutes of collection at approximately 1000g for about 10 minutes. The separated plasma is then

transferred to a watertight, labeled polypropylene tube and stored frozen in an upright position at -70°C or colder until shipped.

Blood tubes for tigecycline analysis are placed immediately on ice until a clot forms. The tubes are centrifuged at approximately 1000g for about 10 minutes in a refrigerated centrifuge. The serum is collected and transferred into a labeled polypropylene tube and stored in an upright position at -70°C or colder until shipped.

#### SAMPLE ANALYSIS:

Concentrations of tigecycline in serum is determined by sensitive and specific liquid chromatography methods with tandem mass spectrometer detection (LC/MS/MS), and concentrations of R(+)-warfarin and S(-)-warfarin in plasma is determined by a separate LC/MS/MS procedure. The performance of the tigecycline and warfarin assays during the analysis of the serum and plasma samples from this study is summarized in Tables 1, 2 and 3.

Table 1: Assay Range and Sensitivity

| Standard Curve | Tigecycline/Serum (ng/mL) | R-warfarin/Plasma (ng/mL) | S-warfarin/Plasma (ng/mL) |
|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Linear range   | 10.0 - 2000               | 5.0 - 1000                | 5.0 - 1000                |
| Sensitivity    | 10.0                      | 5.0                       | 5.0                       |

Table 2: Summary of Assay Performance for Tigecycline Serum Assays

| Analyte     | ---Low QC (25 ng/mL)--- |      |       | ---Middle QC (200<br>ng/mL)--- |      |       | --High QC (1500<br>ng/mL)-- |      |       |
|-------------|-------------------------|------|-------|--------------------------------|------|-------|-----------------------------|------|-------|
|             | Mean                    | CV%  | Bias% | Mean                           | CV%  | Bias% | Mean                        | CV%  | Bias% |
| Tigecycline | 27.1                    | 8.56 | +8.55 | 210.4                          | 2.47 | +5.23 | 1585.6                      | 1.62 | +5.71 |

Table 3: Summary of Assay Performance for Warfarin Plasma Assays

| Analyte    | ---Low QC (10.0 µg/mL)-<br>-- |      |       | ---Middle QC (80.0<br>µg/mL)--- |      |       | --High QC (800 µg/mL)-<br>- |      |       |
|------------|-------------------------------|------|-------|---------------------------------|------|-------|-----------------------------|------|-------|
|            | Mean                          | CV%  | Bias% | Mean                            | CV%  | Bias% | Mean                        | CV%  | Bias% |
| R-warfarin | 9.73                          | 2.86 | -2.75 | 78.6                            | 2.26 | -1.69 | 797                         | 2.87 | -0.33 |
| S-warfarin | 9.69                          | 3.12 | -3.08 | 78.4                            | 2.02 | -1.94 | 798                         | 3.32 | -0.19 |

## PHARMACOKINETIC ANALYSIS

5        The steady-state tigecycline serum concentration data for each subject is analyzed by using empirical, model-independent pharmacokinetic methods. Thus, the peak concentration ( $C_{\max}$ ) and the time to peak concentration ( $t_{\max}$ ) are taken directly from the observed data. The area under the concentration-time curve over 1 dosage interval ( $AUC_{0-12h}$ ) is calculated by using the log-trapezoidal rule for decreasing  
10        concentrations and the linear-trapezoidal rule for increasing concentrations. Systemic clearance (Cl) is calculated as dose/AUC, and it is presented both corrected and uncorrected for body weight.

15        The single-dose R-warfarin and S-warfarin plasma concentration data for each subject also are analyzed by using empirical, model-independent pharmacokinetic methods. The apparent terminal-phase disposition rate constant ( $\lambda_z$ ) is estimated by a

log-linear regression of the last 2 to 5 observed serum concentrations that are determined to be in the log-linear elimination phase by visual inspection. The apparent terminal-phase disposition half-life ( $t_{1/2}$ ) is calculated as  $t_{1/2} = 0.693/\lambda_z$ . The area under the concentration-time curve ( $AUC_T$ ) to the last observable concentration ( $C_T$ ) at time T is calculated by using the log-trapezoidal rule for decreasing concentrations and the linear-trapezoidal rule for increasing concentrations, and the total AUC is estimated by  $AUC = AUC_T + C_T/\lambda_z$ . The oral-dose clearance ( $Cl/F$ ) is calculated as  $dose/AUC$ , and the apparent terminal-phase volume of distribution ( $V_z/F$ ) is estimated as  $V_z/F = [Cl/F]/\lambda_z$ .

#### 10 PHARMACODYNAMIC ANALYSIS

To evaluate the clinical relevance of any potential effect of tigecycline on the plasma concentrations of R-warfarin and S-warfarin, the prothrombin time (expressed in seconds and INR) is measured at predose and at 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, and 168 hours after each single-dose warfarin administration. The peak INR ( $INR_{max}$ ) and the time to peak INR are taken directly from the observed data. The area under the INR vs time curve over the 168-hour observation interval is calculated using the linear trapezoidal rule.

#### PHARMACOKINETICS RESULTS:

20 The following table summarizes the PK profile of tigecycline.

Tigecycline Steady-State Pharmacokinetic Parameters (Mean±SD)

| Treatment                    | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | C <sub>12h</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-12h</sub><br>(ng·h/mL) | Cl<br>(L/h/kg) |
|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|----------------|
| Tigecycline                  | 886±202                     | 0.50±0.00               | 109±28                      | 2097±514                          | 0.310±0.072    |
| Tigecycline +<br>warfarin    | 898±192                     | 0.50±0.00               | 114±32                      | 2192±494                          | 0.296±0.057    |
| p-value <sup>a</sup>         | 0.646                       | --                      | 0.255                       | 0.004                             | 0.004          |
| Geo. Mean Ratio <sup>b</sup> | 102%                        | --                      | 108%                        | 107%                              | 93%            |
| 90% CL <sup>b</sup>          | 94-112%                     | --                      | 96-123%                     | 104-111%                          | 90-96%         |

## Abbreviations:

AUC<sub>0-12h</sub> = area under the concentration time curve during the dose interval 0 to 12 hours;

C<sub>12h</sub> = concentration at hour 12;

C<sub>max</sub> = peak concentration;

CL = confidence limits;

Cl = intravenous clearance;

t<sub>max</sub> = time to peak concentration

a: Treatment p-value from a 2-factor ANOVA of log-transformed data.

b: Geometric mean ratio and 90% confidence limits.

Following coadministration of warfarin, the mean steady-state tigecycline systemic clearance and exposure (C<sub>max</sub>, C<sub>12h</sub>, and AUC) are within 10% of the mean values for tigecycline monotherapy. Additionally, the 90% confidence limits of the geometric mean parameter ratio are all within the strict bioequivalence interval criteria of 80% to 125%. Thus, coadministration of warfarin does not alter the PK profile of tigecycline.

The following table summarizes the pharmacokinetic profile of R-warfarin and S-warfarin.

R-Warfarin and S-Warfarin Single-Dose Pharmacokinetic Parameters (Mean±SD)

| Treatment                    | R-warfarin           |                                                 |                   | S-warfarin           |                                                 |                   |
|------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------|-------------------|----------------------|-------------------------------------------------|-------------------|
|                              | $C_{max}$<br>(ng/mL) | AUC<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) | Cl/F<br>(mL/h/kg) | $C_{max}$<br>(ng/mL) | AUC<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) | Cl/F<br>(mL/h/kg) |
| Warfarin                     | 1158±259             | 73±18                                           | 4.3±0.8           | 1104±282             | 47±18                                           | 7.0±1.9           |
| Tigecycline +<br>Warfarin    | 1584±259             | 122±28                                          | 2.5±0.5           | 1555±236             | 59±17                                           | 5.4±1.2           |
| p-value <sup>a</sup>         | 0.001                | 0.001                                           | 0.001             | 0.001                | 0.001                                           | 0.001             |
| Geo. Mean Ratio <sup>b</sup> | 138%                 | 168%                                            | 60%               | 143%                 | 129%                                            | 77%               |
| 90% CL <sup>b</sup>          | 126-151%             | 150-187%                                        | 54-67%            | 129-158%             | 119-140%                                        | 71-84%            |

Abbreviations: AUC = area under the time concentration curve;

Cl/F = oral dose clearance;

$C_{max}$  = peak concentration.

a: Treatment p-value from a 2-factor ANOVA of log-transformed data.

b: Geometric mean ratio and 90% confidence limits.

Coadministration of the therapeutic regimen of tigecycline significantly decreased the oral-dose clearance of both R-warfarin and S-warfarin, thereby increasing the  $C_{max}$  and AUC of both compounds.

00057

PHARMACODYNAMIC RESULTS:

The following table summarizes the INR pharmacodynamic profile of warfarin.

| INR Pharmacodynamic Parameters (Mean±SD) |                    |                      |                           |
|------------------------------------------|--------------------|----------------------|---------------------------|
| Treatment                                | INR <sub>max</sub> | t <sub>max</sub> (h) | AUC <sub>0-168h</sub> (h) |
| Warfarin                                 | 1.8±0.3            | 30±9                 | 216±14                    |
| Tigecycline +<br>Warfarin                | 1.6±0.2            | 39±6                 | 220±13                    |
| P-value <sup>a</sup>                     | 0.036              | 0.068                | 0.564                     |
| Geo. Mean Ratio <sup>b</sup>             | 90%                | 136%                 | 102%                      |
|                                          | 84-107%            | 104-                 | 97-107%                   |
| 90% CL <sup>b</sup>                      |                    | 179%                 |                           |

## Abbreviations:

AUC<sub>0-168h</sub> = area under the time concentration curve for the interval 0 to 168 hours;

INR = international normalized ratio;

t<sub>max</sub> = time to maximum INR value.

a: Treatment p-value from a 2-factor ANOVA of log-transformed data.

b: Geometric mean ratio and 90% confidence limits.

5

Although the R-warfarin and S-warfarin plasma concentrations are higher following tigecycline coadministration (See FIG 1: Mean (SE) R-Warfarin Concentrations in Healthy Subjects Receiving a Single Oral Dose of Warfarin 25 mg Alone and With Concurrent Multiple IV Doses of Tigecycline 50 mg Every 12 Hours and FIG 2: Mean (SE) Plasma S-Warfarin Concentrations in Healthy Subjects Receiving a Single Oral Dose of Warfarin 25 mg Alone and With Concurrent Multiple IV Doses of Tigecycline 50 mg Every 12 Hours), the mean INR<sub>max</sub> values are 10% lower following administration of the combination treatment, and the mean INR AUC<sub>0-168h</sub> values are unchanged (See FIG

10

3: Mean (SE) Prothrombin Time INR in Healthy Subjects Receiving a Single Oral of Warfarin 25 mg Alone and With Concurrent Multiple IV Doses of Tigecycline 50 mg Every 12 Hours.) Additionally, the  $INR_{max}$  and  $INR AUC_{0-168h}$  meets the strict bioequivalence criteria for comparisons between the warfarin monotherapy and the warfarin plus tigecycline combination therapy.

Warfarin coadministration does not alter the PK profile of tigecycline. However, administration of the therapeutic regimen of tigecycline increased the exposure (AUC) of R-warfarin and S-warfarin by 68% and 29%, respectively, but this increase in AUCs does not significantly alter warfarin's anticoagulant profile (measured by INR). No safety-related concerns are identified in healthy subjects after the administration of a single 25-mg oral dose of warfarin alone, multiple 50-mg IV doses of tigecycline, and the combined multiple-dose administration of 50 mg IV tigecycline and a single 25-mg oral dose of warfarin. Therefore, no dosage adjustment is warranted with coadministration of tigecycline and warfarin. However, consistent with good medical practice, the proper level of anticoagulant activity should be monitored whenever patient treatment is altered, such as initiating treatment with another drug.

This study only evaluates the effect of a single dose of warfarin on the pharmacokinetic profile of tigecycline. However, given tigecycline's main elimination pathways of biliary excretion of unchanged tigecycline, renal excretion of unchanged tigecycline, and glucuronidation, repeat-dose administration of warfarin would not be expected to produce a larger effect on the systemic clearance of tigecycline.

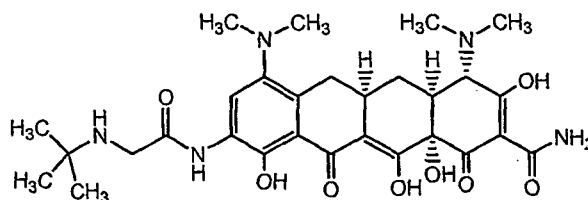
While the invention has been described by discussion of embodiments of the invention and non-limiting examples thereof, one of ordinary skill in the art may, upon reading the specification and claims, envision other embodiments and variations which are also within the intended scope of the invention and therefore the scope of the invention shall only be construed and defined by the scope of the appended claims.

00059

**WHAT IS CLAIMED IS:**

1. A composition comprising at least one glycylicycline chosen from a compound of formula

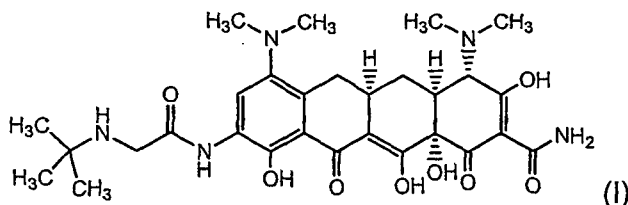
5



(I)

and pharmaceutically acceptable salts thereof, and at least one warfarin .

2. A composition according to claim 1, wherein the glycylicycline is a free base.
- 10 3. A composition according to claim 1 or claim 2, wherein the warfarin is warfarin sodium.
4. A composition according to any one of claims 1 to 3, wherein the composition is suitable for parenteral administration.
5. A composition according to any one of claims 1 to 3, wherein the composition is
- 15 suitable for intravenous administration.
6. A pharmaceutical composition as claimed in any one of claims 1 to 5 further comprising at least one pharmaceutically acceptable excipient.
7. A combination therapy comprising administration of at least one glycylicycline
- 20 chosen from a compound of formula I



(I)

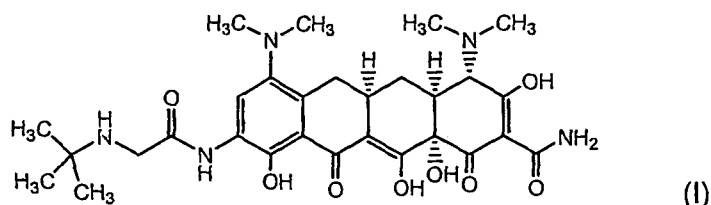
and pharmaceutically acceptable salts thereof, and at least one warfarin, wherein administration is simultaneous, separate or sequential

00030

8. A combination therapy according to claim 7, wherein the warfarin dose may remain substantially the same as the dose before said combination therapy.

9. A combination therapy according to claim 7 or claim 8, wherein the glycylicycline and the warfarin are administered between twelve hours before and twelve hours after the at least one warfarin is administered.

10. A medical apparatus comprising at least two separate compartments, wherein a first compartment comprises at least one glycylicycline chosen from a compound of formula I



and pharmaceutically acceptable salts thereof and a second compartment comprising at least one warfarin, and wherein the first and second compartments are connected to at least one administration set.

11. A medical apparatus according to claim 10, wherein the first and second compartments are connected to the same administration set and are mixed prior to administration.

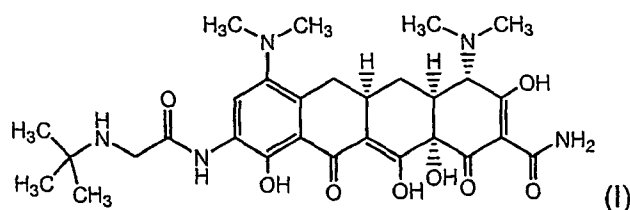
12. A medical apparatus according to claim 11, wherein the first and second compartments are connected to the same administration set and are mixed at a Y-site prior to administration.

13. A medical apparatus according to any one of claims 10 to 12, wherein the warfarin dose may remain substantially the same as the dose before administration with at least one glycylicycline.

14. A method for administering at least one glycylicycline and at least one warfarin, comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount

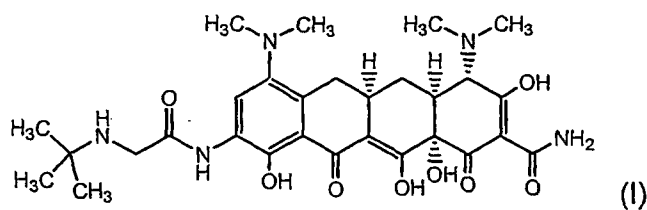
B0931

of the at least one glycylicycline chosen from a compound of formula I



and its pharmaceutically acceptable salts, and administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of the at least one warfarin.

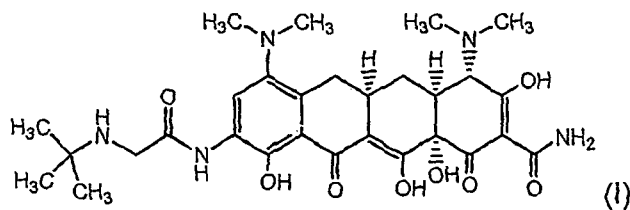
- 5 15. A method of treating complicated intra-abdominal infections (cIAI) and complicated skin and skin structure infections (cSSSI), caused by gram- negative and gram-positive pathogens, anaerobes, and both methicillin- susceptible and methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MSSA and MRSA) comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one
- 10 glycylicycline chosen from a compound of formula I



and its pharmaceutically acceptable salts, and administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one warfarin.

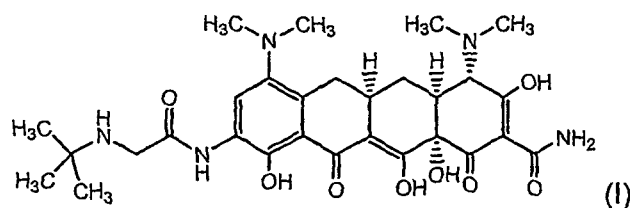
- 15 16. A method of treating complicated intra-abdominal infections (cIAI) and complicated skin and skin structure infections (cSSSI), caused by gram- negative and gram-positive pathogens, anaerobes, and both methicillin- susceptible and methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MSSA and MRSA) in a patient in need thereof, which comprises providing to said patient an effective amount of a combination comprising a glycylicycline of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
- 20 a warfarin or pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. A method of administering an antibiotic comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one glycylicycline chosen from a compound of formula I



and its pharmaceutically acceptable salts, and administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one warfarin.

18. An article of manufacture, comprising (a) a dosage form of at least one  
5 glycyclcycline chosen from a compound of formula I

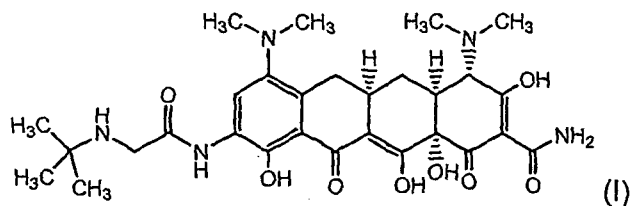


and its pharmaceutically acceptable salts,

(b) a package insert or printed labeling providing that a dosage form of the glycylicycline may be co-administered with warfarin wherein the warfarin dose may remain substantially the same as the dose before administration with the glycylicycline; and

(c) at least one compartment in which the glycylicycline is stored.

19. A kit comprising: (a) at least one dosage form of at least one glycyclcycline chosen from a compound of formula I



15 and its pharmaceutically acceptable salts; (b) at least one compartment in which the is  
stored; and (c) a package insert comprising: i) information regarding the dosage amount  
and duration of exposure of a dosage form of the glycylicycline and ii) providing that the  
dosage form of the glycylicycline may be administered with warfarin wherein the warfarin  
dose may remain substantially the same as the dose before administration with the  
20 glycylicycline.

00000

20. Use of a glycylicline of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the preparation of a medicament for the treatment of complicated intra-abdominal infections (cIAI) and complicated skin and skin structure infections (cSSSI), caused by gram- negative and gram-positive pathogens, anaerobes, and both methicillin-  
5 susceptible and methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MSSA and MRSA) in a patient in need thereof, which treatment also comprises administration of a warfarin or a pharmaceutical salt thereof.

21. Use of a warfarin or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the preparation of a medicament for the treatment of complicated intra-abdominal infections (cIAI) and  
10 complicated skin and skin structure infections (cSSSI), caused by gram- negative and gram-positive pathogens, anaerobes, and both methicillin- susceptible and methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MSSA and MRSA) in a patient in need thereof, which treatment also comprises administration of a glycylicline of formula I or a pharmaceutical salt thereof.

15 22. A product comprising a glycylicline of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a warfarin or a pharmaceutically acceptable salt thereof as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of complicated intra-abdominal infections (cIAI) and complicated skin and skin structure  
infections (cSSSI), caused by gram- negative and gram-positive pathogens, anaerobes,  
20 and both methicillin-susceptible and methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MSSA and MRSA) in a patient in need thereof.

1/3

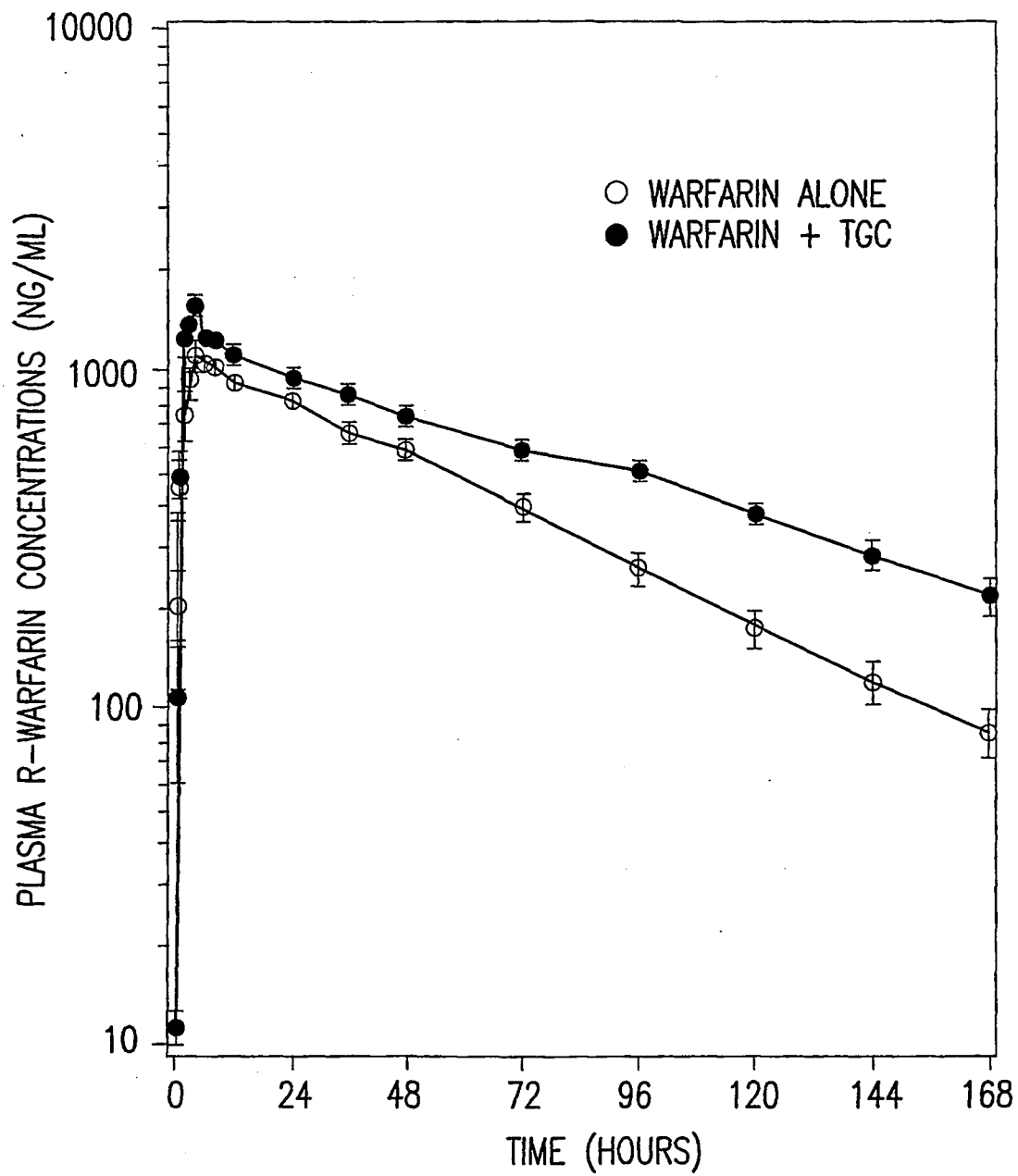


FIG.1

2/3

00005

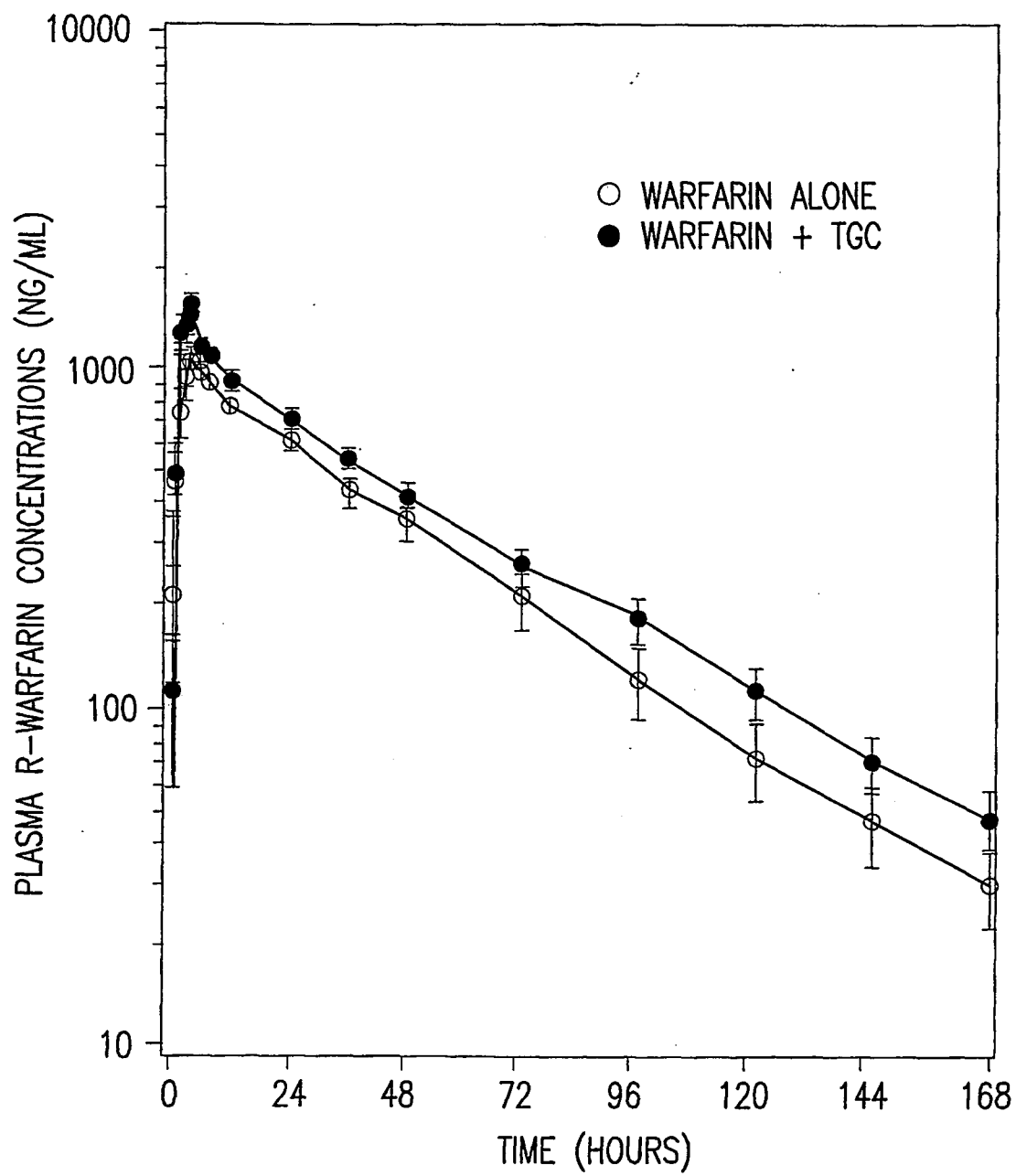


FIG.2

3/3

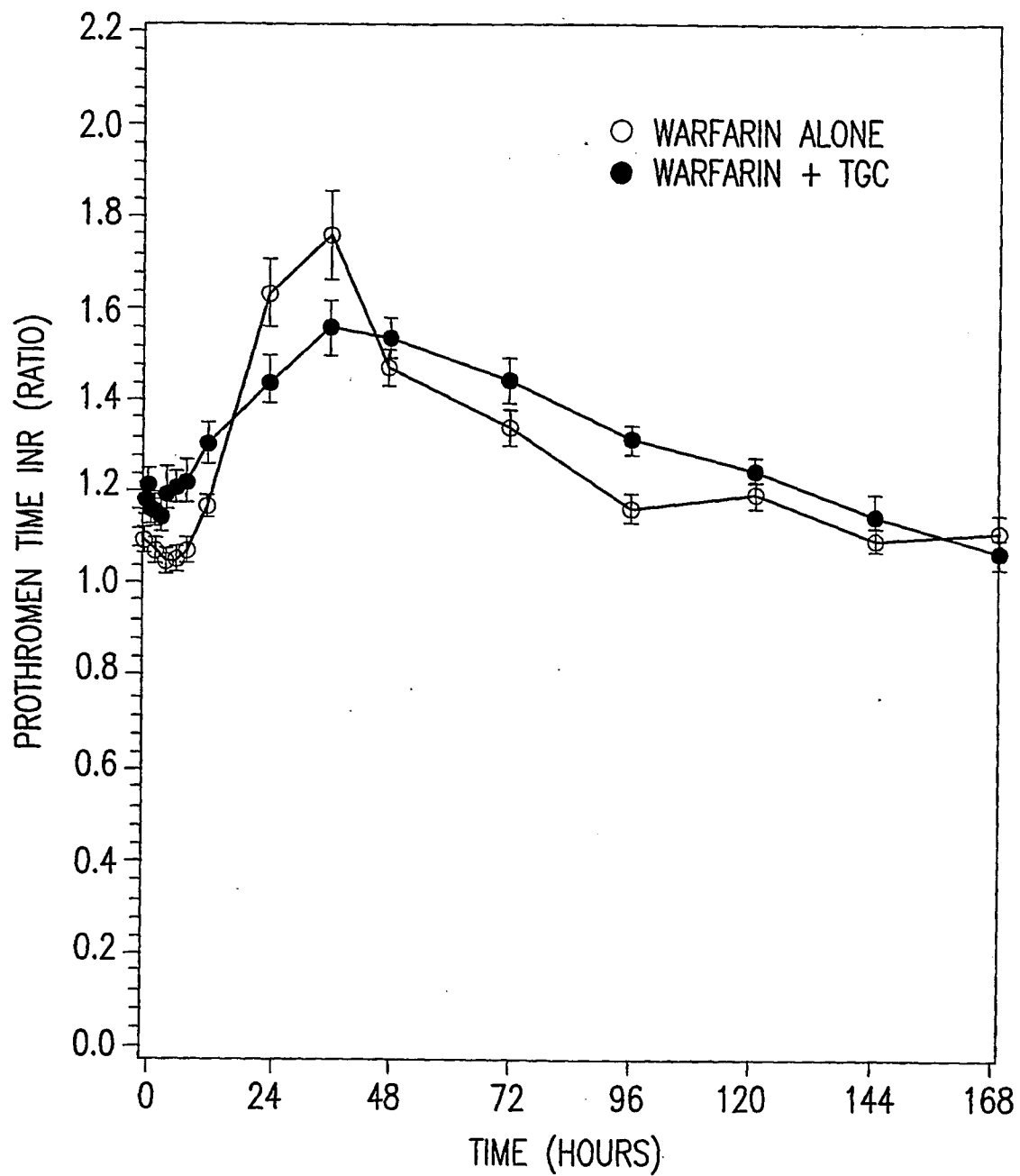


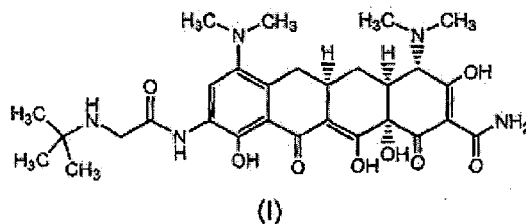
FIG.3

00007

## SUMINISTRO DE TIGECICLINA EN LA PRESENCIA DE WARFARINA

En una modalidad, la presente divulgación esta dirigida a las terapias de combinación de tigeciclina y warfarina y a los métodos de administración de tigeciclina y warfarina.

La tigeciclina, (9-(t-butil-glicilamido)-minociclina, TBA-MINO, (4S,4aS,5aR,12aS)-9-[2-(terc-butilamino)acetamido]-4,7-bis(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-naftacenocarboxamida, es un antibiótico de glicilciclina y un análogo de la tetraciclina semisintética, minociclina. La tigeciclina es un derivado de 9-t-butilglicilamido de minociclina, fórmula (I):



15

La tigeciclina, desarrollada en respuesta a la amenaza mundial de la resistencia emergente a los antibióticos, se ha expandido la actividad antibacteriana de amplio espectro tanto in vitro como in vivo. Los antibióticos de glicilciclina, como los antibióticos de tetraciclina, actúan mediante inhibir la traducción de la proteína en las bacterias.

20

000008

La tigeciclina es activa contra muchas bacterias patogénicas grampositivas resistentes a antibióticos, tal como el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, el *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, y el enterococci resistente a la vancomicina (Eliopoulos, G. M. et al. 1994. *Antimicrob Agents Chemother* 38:534-41; Fraiese, A. P. et al. 1995. *Journal de unantimicrobial Chemotherapy*. 35:877-81. [En las erratas aparece en *J Antimicrob Chemother* 1996 Mayo;37(5):1046]; Garrison, M. W. et al. 2005. *Clinical Therapeutics* 27:12-22; Goldstein, F. W. et al. 1994. *Agentes antimicrobiales & Chemotherapy*. 38:2218-20; Postier, R. G. et al. 2004. *Clin Ther* 26:704-714; Weiss, W. J. et al. 1995. *Journal de unantimicrobial Chemotherapy*. 36:225-30. La tigeciclina también es activa contra cepas bacterianas que portan las dos formas principales de la resistencia a la tetraciclina, el eflujo y la protección ribosomal (Hirata, T. et al. 2004. *Antimicrob Agents Chemother*. 48:2179-84; Orth, P. et al. 1999. *Journal of Molecular Biology* 285:455-61 ; Projan, S. J. 2000. *Pharmacotherapy* 20:219S-223S; discussion 224S-228S; Schnappinger, D., y W. Hillen. 1996. *Archives of Microbiology* 165:359-69; Someya, Y. et al. 1995. *Antimicrob Agents Chemother*. 39:247-249).

La tigeciclina puede ser usada en el tratamiento de muchas infecciones bacterianas, tales como infecciones intraabdominales complicadas (cIAI), infecciones de la piel y de la estructura de piel complicadas (cSSSI), Neumonía Adquirida en la Comunidad (CAP), e indicaciones de Neumonía

Adquirida en Hospitales (HAP), las cuales pueden ser causadas por patógenos gram-negativos y gram-positivos, anaerobios, y las cepas de *Staphylococcus aureus* susceptibles a la meticilina y resistentes a la meticilina (MSSA y MRSA).

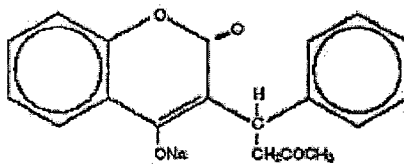
- 5 Adicionalmente, la tigeciclina puede ser usada para tratar o controlar las infecciones bacterianas en animales de sangre caliente causadas por bacterias que tienen los determinantes resistentes a TetM y Tetk. También, la tigeciclina puede ser usada para tratar infecciones en hueso y articulaciones,
- 10 bacteremia relacionada con catéter, Neutropenia, infecciones obstétricas y ginecológicas, o para tratar otros patógenos resistentes, tales como VRE, ESBL, entéricos, micobacterias de crecimiento rápido, y similares. Hlavaka, et al., Patente Estadounidense No. 5,529,990 describe un método para tratar o
- 15 controlar infecciones bacterianas animales de sangre caliente que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de 7-sustituido-9-(amino sustituido)-6-demetil-6-deoxitetraciclina, de la cual la tigeciclina es un miembro del género descrito. La Patente Estadounidense No. 5,529,990
- 20 también describe un método para tratar o controlar las infecciones bacterianas en animales de sangre caliente causadas por bacterias que tienen los determinantes resistentes TetM y Tetk que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de una 7-sustituido-9-
- 25 (amino sustituido)-6-demetil-6-deoxitetraciclina, de la cual la tigeciclina es un miembro del género descrito. La Patente Estadounidense No. 5,529,990 se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

La tigeciclina puede ser preparada por liofilización y formulada, por ejemplo, mezclada en farmacia de hospital, para su reconstitución como una solución IV. La tigeciclina  
5 frecuentemente será administrada simultáneamente con otros diluyentes y drogas. Así, en una modalidad, la tigeciclina no debería interactuar con o afectar adversamente la administración de otras drogas cuando las drogas se dan juntas.

10

La warfarina sódica es un anticoagulante ampliamente usado que actúa para inhibir los factores de coagulación dependiente de la vitamina K. En el 2004, Los Americanos llenaron cerca de 16.1 millones de prescripciones para  
15 warfarinaa. [Top 200 Generic Drugs by Prescription in 2004, <http://www.drugtopics.com/drugtopics/article/articleDetail.jsp?id=150069>. accesado en Marzo 25, 2005]

Químicamente, la warfarina es 3-(a-acetonilbencil)-4-  
20 hidroxycoumarina y es una mezcla racémica de enantiómeros R y S. La warfarina sódica cristalina es un clatrato de isopropanol. Su fórmula empírica es C<sub>19</sub> H<sub>15</sub> NaO<sub>4</sub>, y su fórmula estructural puede ser representada por lo siguiente:



25

00071

El objetivo de la terapia anticoagulante es disminuir la habilidad de formar coágulos de sangre de modo que se impida la trombosis mientras que se evita el sangrado espontáneo.

5

La warfarina es por ejemplo, indicada para la profilaxis y/o tratamiento de trombosis venosa y su extensión, y embolismo pulmonar; para la profilaxis y/o tratamiento de complicaciones tromboembólicas asociadas con fibrilación atrial y/o reemplazo de válvula cardiaca; y para reducir el riesgo de muerte, por infarto miocárdial recurrente, y eventos tromboembólicos tales como infarto o embolización sistémica después del infarto miocárdial.

15 La concentración óptima de plasma terapéutico de la warfarina muestra una gran variación interindividual, como lo hace la concentración tóxica; la warfarina ha sido descrita por que tiene un índice terapéutico estrecho. (Ansell, J., y D. Bergqvist. Drugs. 2004, 64 Suppl 1:1-5; Glasheen, J. J. 2005. Southern Medical Journal 98:96-103; Wittkowsky, A. K. 2004. American Journal of Managed Care 10:S297-306; discussion S312-7). Cualquier cambio en esta concentración, como una consecuencia de una interacción farmacocinética (PK) con otras drogas usadas concurrentemente, puede por lo tanto llevar a una reducción clínicamente importante en la respuesta farmacológica o a un incremento en la incidencia de efectos tóxicos indeseados.

00072

La clase de tetraciclina (por ejemplo, tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, metaciclina, y doxiciclina), una clase de antibiótico ampliamente usada, se conoce que tiene una interacción adversa con la warfarina sódica ("warfarina") que causa generalmente un incremento en la proporción internacional normalizada (INR) en comparación con la administración de warfarina sola. (World Health Organization Technical Report Series. 1983, 687:1-184; Loeliger, E. A. et al. 1985. Thrombosis & Haemostasis 53:148-54; Poller, L. 2004. Journal of Thrombosis & Haemostasis 2:849-60.) Por ejemplo, la minociclina, de la cual la tigeciclina es un análogo, ha demostrado incompatibilidad con la warfarina. (Caraco, Y., y A. Rubinow. 1992. Annals of Pharmacotherapy 26:1084-6; Ceccaldi, B. et al. 1998. Presse Medicale 27:571; Ciancio, S. G. et al. 1980. Journal of Periodontology 51:530-4; Baciewicz, A. M., y B. S. BaI. Archives of Internal Medicine. 2001, 161:1231; Danos, E. A. 1992. Clinical Pharmacy 11:806-8; Raasch, R. H. 1987. Geriatrics 42:69-74; Westfall, L. K. et al. 1980. American Journal of Hospital Pharmacy 37:1620.

Se ha encontrado sorprendentemente aquí, sin embargo, que la tigeciclina puede ser administrada con warfarina. Adicionalmente, por ejemplo, la tigeciclina puede ser administrada con warfarina sin ajustar la dosis de warfarina.

00073

Se ha descrito una composición que comprende por los menos una glicilciclina, tal como la tigeciclina y warfarina. Otra modalidad es terapia de combinación que comprende la administración de por lo menos una glicilciclina y warfarina.

5 Otra modalidad es una composición farmacéutica que comprende por lo menos una glicilciclina y warfarina y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la tigeciclina, como se usa aquí, puede ser reemplazada o combinada con otras glicilciclinas. También se ha descrito

10 métodos para usar por lo menos una glicilciclina y warfarina.

Otra modalidad de la descripción es un aparato médico que comprende por lo menos dos compartimientos separados, en donde un primer compartimiento comprende por lo menos una

15 glicilciclina y un segundo compartimiento comprende warfarina, y en donde el primero y segundo compartimientos están conectados por una línea. Por ejemplo, el primero y segundo compartimientos pueden estar conectados al mismo conjunto de administración y los contenidos del primero y

20 segundo compartimientos pueden ser mezclados antes de la administración. Mediante un ejemplo adicional, el conjunto de administración puede contener un sitio Y en donde los contenidos del primero y segundo compartimientos son mezclados antes de la administración.

25

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1: Muestras Concentraciones medias de R-warfarina (SE) en sujetos saludables que reciben una dosis oral única de warfarina, 25 mg solamente, y con dosis múltiples de IV concurrentes de tigeciclina, 50 mg cada 12 Horas

5

La Figura 2: Muestra las concentraciones medias de Plasma S-warfarina (SE) en sujetos saludables que reciben una dosis de oral única de warfarina, 25 mg solamente, y con dosis múltiples de IV concurrente de tigeciclina, 50 mg cada 12

10 Horas

La Figura 3: Muestra el tiempo INR de la protrombina medio (SE) en sujetos saludables que reciben una dosis oral única de Warfarina, 25 mg solamente, y con dosis múltiples de IV concurrente de tigeciclina, 50 mg cada 12 Horas

15

#### Definiciones

Por todas las especificaciones y reivindicaciones, incluyendo la descripción detallada que sigue, las siguientes definiciones aplican.

Debería notarse que, como se usa en esta especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contenido claramente lo dicte de otra manera. Así, por ejemplo, la referencia a una composición que contiene "un compuesto" incluye una mezcla de dos o más compuestos.

25

Debería también notarse que el término "o" generalmente es empelado en su sentido incluyente "y/o" a menos que le contenido claramente lo dicte de otra manera.

- 5 "Glicilciclina" como se usa aquí se refiere a cualquier derivado de glicilo y cualquier tetraciclina e incluye cualquier formas de sal, tales como cualquier sales farmacéuticamente aceptable, enantiómeros y estereoisómeros. Ver Sum P.E. et al. J Med Chem 1994;37:184-188.
- 10 Glicilciclina, como se usa aquí, puede ser formulada de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

- "La tigeciclina" como se usa aquí incluye tigeciclina en una forma de base libre y en formas de sal, tal como
- 15 cualquier sal farmacéuticamente aceptable, enantiómeros y estereoisómeros. La tigeciclina, como se usa aquí, puede ser formulada de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Mediante ejemplos no limitativos, la tigeciclina puede opcionalmente ser combinada con uno o más excipientes
- 20 farmacéuticamente aceptables, y puede ser administrada oralmente en tales formas como tabletas, capsulas, polvos dispersibles, gránulos, o suspensiones que contienen, por ejemplo, entre cerca de 0.05 a 5% de agente de suspensión, jarabes que contienen, por ejemplo, entre cerca de 10 a 50%
- 25 de azúcar, y elixires que contiene, por ejemplo, entre cerca de 20 a 50% de etanol, y similares, o parenteralmente en la forma de soluciones inyectables estériles o suspensiones que contienen entre cerca de 0.05 a 5% de agente de suspensión en

00070

un medio isotónico. Tales preparaciones farmacéuticas puede  
contener, por ejemplo, desde cerca de 25 a cerca 90% del  
ingrediente activo en combinación con el vehículo, más  
usualmente entre cerca de 5% y 60% en peso. Otras  
5 formulaciones se discuten en las Patentes Estadounidenses  
Nos. 5,494,903 y 5,529,990, que se incorporan aquí como  
referencia.

"Warfarina" como se usa aquí incluye warfarina y sus  
10 derivados incluyendo sales farmacéuticamente aceptables,  
tales como sales de sodio, y todos los enantiómeros y  
estereoisómeros. La warfarina también puede ser formulada de  
acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

15 "Composición farmacéutica" como se usa aquí se refiere a  
una composición medicinal.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa  
aquí se refiere a vehículos farmacéuticos o portadores  
20 adecuados para la administración de los compuestos  
suministrados aquí incluyendo cualesquier portadores  
conocidos por aquellos versados en la técnica que sean  
adecuados para el modo particular de administración. Por  
ejemplo, las soluciones o suspensiones usadas para aplicación  
25 parenteral, intradérmica, subcutánea, o tópica pueden incluir  
un diluyente estéril (por ejemplo, agua para inyección,  
solución salina, aceite fijo, y similares); un aceite vegetal  
de ocurrencia natural (por ejemplo, aceite de ajonjolí,

00077

aceite de coco aceite de maní, aceite de semilla de algodón, y similares); un vehículo graso sintético (por ejemplo, oleato de etilo, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol, y similares, que incluye otros disolventes sintéticos);  
5 agentes antimicrobiales (por ejemplo, alcohol bencilo, metilparabenos, y similares); antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, bisulfito de sodio, y similares); agente quelantes (por ejemplo, ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) y similares); amortiguadores (por ejemplo, acetatos, citratos,  
10 fosfatos, y similares); y/o agentes para el ajuste de la tonicidad (por ejemplo, cloruro de sodio, dextrosa, y similares); o mezclas de ellos. Mediante un ejemplo adicional, en donde se administra intravenosamente, los vehículos adecuados incluyen salina fisiológica, salina  
15 amortiguada con fosfato (PBS), y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes tales como glucosa, polietilenglicol, polipropilenglicol, y similares, y mezclas de ellos.

20 "Conjunto de administración" como se usa aquí se refiere a un dispositivo usado para administrar fluidos desde un contenedor a un sistema vascular de un paciente mediante una aguja o catéter insertado en una vena. El dispositivo puede por ejemplo, incluir una aguja o catéter, tubería,  
25 reguladores de flujo, cámara de goteo, filtros en línea, un conjunto de válvulas de paso IV, tubería de suministro de fluidos, bombas de infusión, conectores entre las partes del conjunto, sitios Y o tubos laterales con una tapa para que

00070

sirvan como sitio de inyección, puntas huecas para penetrar y conectar la tubería a bolsas de IV u otros contenedores de fluidos por infusión.

5 "Co-administración" como se usa aquí se refiere a la administración de la droga A al mismo tiempo que la droga B antes de o luego de la administración de la droga B. En una modalidad, la administración es inmediatamente antes o después. En una modalidad de la invención la droga A es  
10 tigeciclina y la droga B es warfarina.

"Terapia de combinación" como se usa aquí se refiere a una terapia que utiliza la coadministración de la droga A y la droga B. En una modalidad de la invención la droga A es la  
15 tigeciclina y la droga B es warfarina.

"Administración" como se usa aquí se refiere a suministrar una composición oralmente, parenteralmente (vía inyección intravenosa (IV), inyección intramuscular (IM),  
20 inyección subcutánea depo-IM, (SC o SQ), o depo-SQ), sublingualmente, intranasalmente (inhalación), intratecalmente, tópicamente, o rectalmente.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa aquí se  
25 refiere a una cantidad de un agente terapéutico administrado a un anfitrión para tratar o impedir una condición tratable mediante la administración de una composición descrita en la invención. La cantidad es la cantidad suficiente para reducir

o disminuir por lo menos un síntoma de la enfermedad que esta siendo tratada o para reducir o retardar el establecimiento de uno o más marcadores clínicos o síntomas de la enfermedad.

5        Los términos "sales farmacéuticamente aceptable" y "sales de este" se refieren a sales de adición ácida o sales de adición básica de los compuestos en la presente divulgación. Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal que retiene la actividad del compuesto pariente y no  
10        imparte ningún efecto indeseable o dañino en el sujeto a quien se le administra y en el contexto en el cual se administra. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales tanto de ácidos inorgánicos como orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos tales  
15        como acético, aspartico, axetilo, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, bisulfúrico, bitartarico, butírico, edetato de calcio, camsílico, carbónico, clorobenzoico, cilexetilo, cítrico, edético, edisílico, estólico, esilo, esílico, fórmico, fumarico, gluceptico, glucónico, glutámico,  
20        glicolilarsanílico, hexamico, hexilresorcinoico, hidrabamico, hidrobromico, clorhídrico, yodhídrico, hidroxinaftoico, isetionico, láctico, lactobionico, maleico, malico, malonico, mandelico, metanesulfónico, metilnitrico, metilsulfúrico, mucico, muconico, napsílico, nítrico, oxalico, p-  
25        nitrometanesulfonico, pamoico, pantotenico, fosfórico, monohidrógeno fosfórico, dihidrógeno fosfórico, ftalico, poligalactouronico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfónico, sulfúrico,

00000

tánnico, tartárico, teoclico, toluenesulfónico, y similares. Otras sales aceptables pueden ser encontradas, por ejemplo, en Stahl et al., Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH; 1ª edición (Junio 15, 2002).

5

"Forma de dosificación unitaria" como se usa aquí se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitaria, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado.

"Artículo de manufactura", "aparato médico", y "producto médico" como se usa aquí se refiere a los materiales útiles para y la prevención o el tratamiento usando, por ejemplo, tigeciclina y warfarina, tal como compartimientos, contenedores, o vasijas con o sin marcación. La marca puede estar asociada con el artículo de fabricación en una variedad de maneras incluyendo, por ejemplo, la marca puede estar en el compartimiento o la marca puede estar en el compartimiento como un inserto del empaque. Los compartimientos indicados incluyen, por ejemplo, empaques de burbuja, botellas, bolsas, frascos, jeringas, tubos de ensayo y similares. Los compartimientos pueden ser formados de una variedad de materiales tales como vidrio, metal, plástico caucho, papel, y similares. El artículo de manufactura puede contener cantidades en masa o menos de tigeciclina. La marca en, o asociada con, el compartimiento puede proveer instrucciones para el uso de la tigeciclina, instrucciones para la cantidad

00081

de dosificación y para los métodos de administración incluyendo la compatibilidad con la warfarina. El artículo de manufactura puede comprender adicionalmente múltiples compartimientos, también referidos con un kit. Este puede  
5 incluir adicionalmente otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros amortiguadores, diluyentes, filtros, agujas, jeringas y/o insertos de empaque con instrucciones para su uso.

#### 10 Descripción Detallada de la Invención

La tigeciclina es un antibiótico que puede ser usado en el tratamiento de muchas infecciones bacterianas, tales como infecciones intraabdominales complicadas (cIAI), infecciones  
15 de la piel y de la estructura de piel complicadas (cSSSI), indicaciones de Neumonía Adquirida en la Comunidad (CAP), ynd Neumonía Adquirida en Hospitales (HAP), las cuales pueden ser causadas por patógenos gram-negativos y gram-positivos, anaerobios, y tanto cepas resistentes a la meticilina o  
20 susceptibles a la meticilina del *Staphylococcus aureus* (MSSA y MRSA). Adicionalmente, la tigeciclina puede ser usada para tratar o controlar las infecciones bacterianas en animales de sangre caliente causadas por bacterias que tienen los determinantes resistentes a TetM y Tetk. También, la  
25 tigeciclina puede ser usada para tratar infecciones en los huesos y articulaciones, la bacteremia relacionada con catéter, la Neutropenia, infecciones obstétricas y ginecológicas, o para tratar otros patógenos resistentes, tal

00002

como VRE, ESBL, entéricos, micobacterias de crecimiento rápido, y similares.

Otros antibióticos de glicilciclina puede ser usados en  
5 lugar de la tigeciclina o en combinación con la tigeciclina  
en la práctica de divulgación. Ejemplos no limitativos de  
otras glicilciclinas incluyen (9-(N,N-dimetilglicilamido)-6-  
demetil-6-deoxitetraciclina), (9-(N,N-dimetilglicilamido)-  
minociclina), y compuestos incluidos en la Patente  
10 Estadounidense No. 5,494,903, que se incorpora aquí como  
referencia.

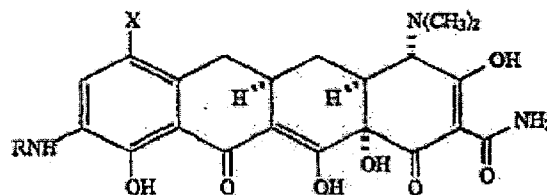
La tigeciclina frecuentemente será administrada  
simultáneamente con otros diluyentes y drogas. Así en una  
15 modalidad, la tigeciclina no debería interactuar con o tener  
efectos adversos en la dosis y administración de otras drogas  
cuando las drogas se dan juntas.

Se ha descubierto que la tigeciclina puede ser  
20 administrada con warfarina y por ejemplo, puede ser  
administrada con warfarina sin ajustar la dosis de warfarina.  
Específicamente, se ha descubierto que la administración de  
warfarina con un régimen terapéutico de tigeciclina  
incremento la exposición (AUC) de la warfarina R y de la  
25 warfarina S en 68% y 29%, respectivamente, pero este  
incremento en las AUC no altero significativamente el perfil  
anticoagulante de la warfarina (mediado por INR). Ninguna  
preocupación relacionada con la seguridad se ha identificado

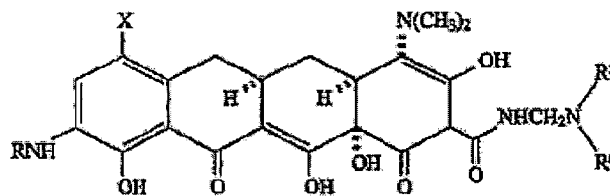
00000

en sujetos saludables después de una administración de dosis múltiple combinada de 50 mg de tigeciclina por IV y una dosis oral única de 25 mg de warfarina. Por lo tanto, no exige ajuste de dosificación cuando la tigeciclina es administrada con warfarina.

Se describe una composición que comprende por lo menos una glicilciclina escogida entre un compuesto de la fórmula



O



Y sales farmacéuticamente aceptables de estas, en donde:

X se selecciona de amino,  $\text{NR}^1\text{R}^2$ , o halógeno; el halógeno se selecciona de bromo, cloro, flúor o yodo;  $\text{R}^1$  se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo y 1-metilpropilo;  $\text{R}^2$  se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, y 1,1-dimetiletilo tal como cuando  $\text{X}=\text{NR}^1\text{R}^2$  y  $\text{R}^1$  =hidrógeno,

0002

- $R^2$  =metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo; y cuando  $R^1$  =metilo o etilo,
- 5  $R^2$  =metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo o 2-metilpropilo; y cuando  $R^1$  =n-propilo,
- $R^2$  =n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo o 2-metilpropilo; y cuando  $R^1$  = 1-metiletilo,
- $R^2$  =n-butilo, 1-metilpropilo o 2-metilpropilo; y cuando  $R^1$  =n-
- 10 butilo,
- $R^2$  =n-butilo, 1-metilpropilo o 2-metilpropilo; y cuando  $R^1$  =1-metilpropilo,
- $R^2$  =2-metilpropilo;
- R se selecciona de  $R^4$   $(CH_2)_n$  CO- o  $R^{4'}$   $(CH_2)_n$  SO<sub>2</sub>-; y n=0-4;
- 15 y cuando  $R=R^4$   $(CH_2)_n$  CO- y n=0,
- $R^4$  se selecciona de amino; amino monosustituido seleccionado de alquilamino con 1 a 6 carbonos recto o ramificado, ciclopropilamino, ciclobutilamino, bencilamino o fenilamino;
- 20 diamino sustituido seleccionado de dimetilamino, dietilamino, etil(1-metiletil)amino, monometilbencilamino, piperidinilo, morfolinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolilo, 1-(1,2,3-triazolil) o 4-(1,2,4-triazolil); un grupo cicloalquilo con 3 a 6 carbonos sustituido con la sustitución seleccionada de ciano,
- 25 amino o acilo con 1 a 3 carbonos; u grupo arilo con 6 a 10 carbonos sustituido con la sustitución seleccionada de halo, alcoxi con 1 a 4 carbonos, trihalo-alquilo con 1 a 3 carbonos, nitro, amino, ciano, alcoxibonilo con 1 a 4

000005

carbonos, alquilamino con 1 a 3 carbonos o carboxi; -amino-  
alquilo con 1 a 4 carbonos seleccionado de aminometilo, -  
aminoetilo, -aminopropilo o -amino-butilo; carboxi-  
alquilamino con 2 a 4 carbonos seleccionado de ácido  
5 aminoacético, ácido aminobutírico o ácido aminopropionico y  
los isómeros ópticos de los mismos; aralquilamino con 7 a 9  
carbonos; grupo alquilo con 1 a 4 carbonos sustituido con  
alcoxicarbonilamino con 1 a 4 carbonos -hidroxi alquilo con 1  
a 3 carbonos seleccionado de hidroximetilo, -hidroxietilo o -  
10 hidroxi-1-metiletilo o -hidroxipropilo; -mercapto alquilo con  
1 a 3 carbonos seleccionado de mercaptometilo, -  
mercaptoetilo, -mercapto- -metiletilo o -mercaptopropilo;  
grupo halo-alquilo con 1 a 3 carbonos; un heterociclo  
seleccionado del grupo que consiste de un anillo saturado o  
15 aromático de cinco miembros con un heteroátomos N, O, S o Se  
que opcionalmente tiene un anillo benzo o pirido fusionado en  
ellos, un anillo aromático de cinco miembros con dos  
heteroátomos N, O, S, o Se que opcionalmente tienen un anillo  
benzo o pirido fusionado allí, un anillo aromático de seis  
20 miembros con uno a tres heteroátomos N, O, S o Se o un anillo  
saturado de seis miembros con uno o dos heteroátomos de N, O,  
S o Se y un heteroátomo o adjunto adyacente; un grupo acilo o  
haloalcilo seleccionado de acetilo, propionilo, cloroacetilo,  
trifluoroacetilo; cicloacilcarbonilo con 3 a 6 carbonos,  
25 aroilo con 6 a 10 carbonos seleccionado de benzoilo o  
nafthoilo; arolilo con 6 a 10 carbonos sustituido con halo;  
alquilbenzoilo con 1 a 4 carbonos, o (heterociclo)-carbonilo,  
el heterociclo según se definió anteriormente;

B0220

Alcoxicarbonilo con 1 a 4 carbonos seleccionado de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxilcarbonilo recto o ramificado, butoxycarbonilo recto o ramificado o  
5 alliloxycarbonilo; un grupo vinilo sustituido con la sustitución seleccionado de halógeno, halo-alquilo con 1 a 3 carbonos, o un grupo a rilo con 6 a 10 carbonos sustituido con las sustitución seleccionada de halo, alcoxi con 1 a 4 carbonos, trihalo alquilo con 1 a 3 carbonos, nitro, amino,  
10 ciano, alcoxicarbonilo con 1 a 4 carbonos, alquilamino con 1 a 3 carbonos o carboxi;

Grupo alcoxi con 1 a 4 carbonos; Ariloxi con 6 carbonos seleccionado de fenoxi o fenoxi sustituido con la sustitución  
15 seleccionado de halo, alquilo con 1 a 4 carbonos, nitro, ciano, tiol, amino, carboxi, dialquilamino con 1 a 3 carbonos; aralquiloxi con 7 a 10 carbonos; viniloxi o un grupo viniloxi sustituido con la sustitución seleccionado de alquilo con 1 a 4 carbonos, ciano, carboxi, o arilo con 6 a  
20 10 carbonos seleccionado de fenilo, -naftilo o-naftilo; un grupo  $R^aR^b$  amino alcoxi con 1 a 4 carbonos, en donde  $R^aR^b$  es un alquilo con 1 a 4 carbonos recto o ramificado seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, o 2-metilpropilo o  $R^aR^b$  es  $(CH_2)_m$ ,  $m=2-6$ , o  
25  $(CH_2)_2 W(CH_2)_2$ -en donde W se selecciona de -N alquilo con 1 a 3 carbonos, O, S, -NH, -NOB y B se selecciona de hidrógeno o alquilo con 1 a 3 carbonos; o Un grupo  $R^aR^b$  aminoxi, en donde  $R^aR^b$  es un alquilo con 1 a 4 carbonos recto o ramificado

00007

seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, o 1,1-dimetiletilo o  $R^a R^b$  es  $(CH_2)_m$ ,  $m=2-6$ , o  $-(CH_2)_2 W(CH_2)_2$  -en donde W se selecciona de -N alquilo con 1 a 3 carbonos, O, S, -NH, -NOB  
5 y B se selecciona de hidrógeno o alquilo con 1 a 3 carbonos;

y cuando  $R=R^4 (CH_2)_n CO-$  y  $n=1-4$ ,  $R^4$  se selecciona de amino;

un grupo cicloalquilo con 3 a 6 carbonos sustituidos con la  
10 sustitución seleccionado de ciano, amino o acilo con 1 a 3 carbonos; un grupo arilo con 6 a 10 carbonos con la sustitución seleccionado de halo, alcoxi con 1 a 4 carbonos, trihalo alquilo con 1 a 3 carbonos, nitro, amino, ciano, alcoxycarbonilo con 1 a 4 carbonos, alquilamino con 1 a 3  
15 carbonos o carboxi; un grupo aciloxi o haloaciloxi seleccionado de acetilo, propionilo, cloroacetilo, triclorocetilo, cicloalquilcarbonilo con 3 a 6 carbonos, aroilo con 6 a 10 carbonos seleccionado de benzolilo o naftoilo, aroilo con 6 a 10 carbonos sustituido con halo,  
20 alquilbenzoilo con 1 a 4 carbonos, o (heterociclo)-carbonilo, el heterociclo es según se definió anteriormente;

alcoxi con 1 a 4 carbonos; ariloxi con 6 carbonos  
seleccionado de fenoxi o fenoxi sustituido con la sustitución  
25 seleccionado de halo, alquilo con 1 a 4 carbonos, nitro, ciano, tiol, amino, carboxi, dialquilamino con 1 a 3 carbonos; aralquiloxi con 7 a 10 carbonos; grupo alquiltio con 1 a 3 carbonos seleccionado de metiltio, etiltio,

00013

propiltio o allitio; Grupo ariltio con 6 carbonos  
seleccionado de feniltio o feniltio sustituido con la  
sustitución seleccionado de halo, alquilo con 1 a 4 carbonos,  
nitro, ciano, tiol, amino, carboxi, dialquilamino con 1 a 3  
5 carbonos; Grupo arilsulfonilo con 1 a 6 carbonos seleccionado  
de fenilsulfonilo o fenilsulfonilo sustituido con la  
sustitución seleccionado de halo, alcoxi con 1 a 4 carbonos,  
trialo alquilo con 1 a 3 carbonos, nitro, amino, ciano,  
alcoxicarbonilo con 1 a 4 carbonos, alquilamino con 1 a 3  
10 carbonos o carboxi; grupo aralquiltio con 7 a 8 carbonos; un  
heterociclo según se definió anteriormente aquí; hidroxí;  
mercapto; mono- o dialquilamino con 1 a 6 carbonos de cadena  
recta o ramificada con el alquilo seleccionado de metilo,  
etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-  
15 metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, 2-metilbutilo, 1,1-  
dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutilo, n-hexilo,  
1-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-  
metilpentilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1-metil-  
1-etilpropilo; grupo azacicloalquilo con 2 a 5 carbonos; un  
20 grupo carboxi alquilamino con 2 a 4 carbonos con el carboxi  
alquilo seleccionado de ácido aminoacético, ácido -  
aminopropionico, ácido -aminobutírico y los isómeros ópticos  
de estos; -hidroxí alquilo con 1 a 3 carbonos seleccionado de  
hidroximetilo, -hidroxietilo o -hidroxí-1-metiletilo o -  
25 hidroxipropilo; grupo halo alquilo con 1 a 3 carbonos; acilo  
o haloacilo seleccionado de acetilo, propionilo,  
cloroacetilo, trifluoroacetilo; cicloalquilcarbonilo con 3 a  
6 carbonos; aroilo con 6 a 10 carbonos seleccionado de

00000

benzoilo o naftoilo; aroilo con 6 a 10 carbonos sustituido con halo; alquilbenzoilo con 1 a 4 carbonos, o (heterociclo)carbonilo, el heterociclo es según se definió anteriormente;

5  
alcoxicarbonil amino con 1 a 4 carbonos, grupo seleccionado entre terc-butoxicarbonilamino, allyloxicarbonilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino o propoxicarbonilamino; grupo alcoxicarbonilo con 1 a 4  
10 carbonos seleccionado de metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo recto o ramificado, allyloxicarbonilo o butoxicarbonilo recto o ramificado; grupo  $R^aR^b$ -amino alcoxi con 1 a 4 carbonos en donde  $R^aR^b$  es un alquilo con 1 a 4 carbonos recto o ramificado seleccionado de metilo, etilo, n-  
15 propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, o 2-metilpropilo o  $R^aR^b$  es  $(CH)_n$ ,  $m=2-6$  o  $-(CH_2)_2 W(CH_2)_2$  -en donde W se selecciona de -N alquilo con 1 a 3 carbonos, O, S, -NH, -NOB, y B se selecciona de hidrógeno o alquilo con 1 a 3 carbonos; o un grupo  $R^aR^b$  aminoxi, en donde  $R^aR^b$  es un alquilo  
20 con 1 a 4 carbonos recto o ramificado seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o  $R^aR^b$  es  $(CH_2)_m$ ,  $m=2-6$ , o  $-(CH_2)_2 W(CH_2)_2$  - en donde W se selecciona de -N alquilo con 1 a 3 carbonos, O, S, -NH, -NOB y B se selecciona de hidrógeno o alquilo con 1 a 3  
25 carbonos y cuando  $R=R^{4'}$   $(CH_2)_n$   $SO_2$ -y  $n=0$

$R^{4'}$  se selecciona de amino; amino monosustituido seleccionado de alquilamino con 1 a 6 carbonos recto o ramificado,

000090

- ciclopropilamino, ciclobutilamino, bencilamino o fenilamino; amino disustituido seleccionado de dimetilamino, dietilamino, etil(1-metiletil)amino, monometilbencilamino, piperidinilo, morfolinilo, 1-imidazoilo, 1-pirrolilo, 1-(1,2,3-triazolil) o 4-(1,2,4-triazolil); un grupo cicloalquilo con 3 a 6 carbonos sustituido con la sustitución seleccionado de ciano, amino o acilo con 1 a 3 carbonos; grupo halo alquilo con 1 a 3 carbonos; un heterociclo según se definió anteriormente;
- 10 El grupo  $R^aR^b$  amino alcoxi con 1 a 4 carbonos, en donde  $R^aR^b$  es un alquilo con 1 a 4 carbonos recto o ramificados seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, 1-metil-etilo, n-butilo, 1-metilpropilo, o 2-metilpropilo o  $R^aR^b$  es  $(CH_2)_m$ ,  $m=2-6$ , o  $-(CH_2)_2 W-(CH_2)_2$  -en donde W se selecciona de -N alquilo con 1 a 3 carbonos, O, S, -NH, -NOB y B se selecciona de hidrógeno o alquilo con 1 a 3 carbonos o el grupos grupo  $R^aR^b$  aminoxi, en donde  $R^aR^b$  es un alquilo con 1 a 4 carbonos recto o ramificado seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metil-propilo, o 2-metil-propilo o
- 20  $R^aR^b$  es  $(CH_2)_m$ ,  $m=2-6$ , o  $-(CH_2)_2 W(CH_2)_2$  -en donde W se selecciona de -N alquilo con 1 a 3 carbonos, O, S, -NY, -NOB y B se selecciona de hidrógeno o alquilo con 1 a 3 carbonos; y cuando  $R=R^{4'}$   $(CH_2)_n SO_2$  -y  $n=1-4$ ,
- 25  $R^{4'}$  se selecciona de carboxialquilo con 1 a 4 carbonos; un grupo cicloalquilo con 3 a 6 carbonos sustituido con la sustitución seleccionado de ciano, amino o acilo con 1 a 3 carbonos; alcoxi con 1 a 4 carbonos; ariloxi con 6 carbonos

000001

seleccionado de fenoxi o fenoxi sustituido con la sustitución  
seleccionado de halo, alquilo con 1 a 3 carbonos, nitro,  
ciano, tiol, amino, carboxi, di alquilamino con 1 a 3  
carbonos; aralquiloxi con 7 a 10 carbonos;  $R^aR^b$  amino alcoxi  
5 con 1 a 4 carbonos, en donde  $R^aR^b$  es un alquilo con 1 a 4  
carbonos recto o ramificado seleccionado de metilo, etilo, n-  
propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, o 2-  
metilpropilo o  $R^aR^b$  es  $(CH_2)_m$ ,  $m=2-6$ , o  $-(CH_2)_2 W(CH_2)_2$  -en  
donde W se selecciona de -N( alquilo con 1 a 3 carbonos O, S,  
10 -NY, o NOB y B se selecciona de hidrógeno o alquilo con 1 a 3  
carbonos; o un grupo  $R^aR^b$  aminoxi, en donde  $R^aR^b$  es un alquilo  
con 1 a 4 carbonos recto o ramificado seleccionado de metilo,  
etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, o  
2-metilpropilo o  $R^aR^b$  es  $(CH_2)_m$ ,  $m=2-6$ , o  $-(CH_2)_2 W(CH_2)_2$  -en  
15 donde W se selecciona de -N alquilo con 1 a 3 carbonos O, S,  
-NH, -NOB y B se selecciona de hidrógeno o alquilo con 1 a 3  
carbonos; alquiltio con 1 a 3 carbonos seleccionado de  
metiltio, etiltio o n-propiltio; ariltio con 6 carbonos  
seleccionado de feniltio o feniltio sustituido con la  
20 sustitución seleccionado de halo, alquilo con 1 a 3 carbonos,  
nitro, ciano, tiol, amino, carboxi, dialquilamino con 1 a 3  
carbonos; aralquiltio con 7 a 8 carbonos; un heterociclo  
según se definió anteriormente; hidroxí; mercapto; un grupo  
mono- o di-alquil con 1 a 6 carbonos amino el recto po  
25 ramificado el alquilo seleccionado de metilo, etilo, n-  
propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-  
metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, 2-metilbutilo, 1,1-  
dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutilo, n-hexilo,

00092

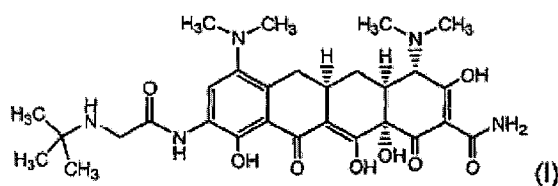
1-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1-metil-1-etilpropilo; halo alquilo con 1 a 3 carbonos; acilo o haloacilo seleccionado de acetilo, propionilo, cloro-acetilo, trifluoroacetilo; cicloalquilcarbonilo con 3 a 6 carbonos; aroilo con 6 a 10 carbonos seleccionado de benzoilo o naftoilo; aroilo con 6 a 10 carbonos sustituido con halo, -alquilbenzoilo con 1 a 4 carbonos, o (heterociclo) carbonilo, donde el heterociclo según se definió anteriormente; alcoxycarbonilo con 1 a 4 carbonos seleccionado de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo recto o ramificado, aliloxycarbonilo o butoxycarbonilo recto o ramificado; R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno; alquidilo con 1 a 3 carbonos recto o ramificado seleccionado de metilo, etilo n-propilo o 1-metiletilo; arilo con 6 a 10 carbonos seleccionado de fenil -naftilo o -naftilo; grupo aralquil con 7 a 9 carbonos; un heterociclo según se definió anteriormente; o  $-(CH_2)_n COOR^7$  en donde  $n=0-4$  y R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno; grupo alquilo con 1 a 3 carbonos recto o ramificado seleccionado de metilo, etilo, n-propilo o 1-metiletilo; o grupo arilo con 6 a 10 carbonos seleccionado de fenilo, -naftilo o -naftilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno; grupo alquilo con 1 a 3 carbonos recto o ramificado seleccionado de metilo, etilo, n-propilo o 1-metiletilo; grupo arilo con 6 a 10 carbonos seleccionado de fenilo, -naftilo o -naftilo; grupo aralquilo con 7 a 9 carbonos; un heterociclo según se definió

anteriormente; o  $-(CH_2)_n$  ( $COOR^{7'}$ ) en donde  $n=0-4$  y  $R^{7'}$  se selecciona de hidrógeno; alquilo con 1 a 3 carbonos recto o ramificado seleccionado de metilo, etilo, n-propilo o 1-metiletilo; o arilo con 6 a 10 carbonos seleccionado fenilo, 5 -naftilo o -naftilo; con la condición de que  $R^5$  y  $R^6$  no pueden ser ambos hidrógeno; o  $R^5$  y  $R^6$  tomados juntos son  $-(CH_2)_2$   $W(CH_2)_2-$ , en donde  $W$  se selecciona de  $(CH_2)_q$  y  $q=0-1$ ,  $-NH$ ,  $-N$  alquilo con 1 a 3 carbonos,  $-N$  alcoxi con 1 a 4 carbonos, oxígeno, azufre con congeners sustituidos seleccionado de 10 prolina (L o D), prolinato de etilo (L o D), morfolina, pirrolidina o piperidina;

O compuesto incluidos en la Patente Estadounidense No. 5,494,903, que se incorpora aquí como referencia y por lo 15 menos una warfarina.

En una modalidad de la descripción, la por lo menos una glicilciclina es tigeciclina. Por ejemplo, una composición que comprende por lo menos una glicilciclina escogida de un 20 compuesto de fórmula I



Y sales farmacéuticamente aceptables de este, y por lo menos 25 una warfarina. Por ejemplo, la warfarina puede ser warfarina

000002

sódica. En otra modalidad la composición es adecuada para administración parenteral, y específicamente intravenosa.

Otra modalidad es una composición farmacéutica que  
5 comprende por lo menos una glicilciclina, por lo menos una warfarina y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la warfarina puede ser warfarina sódica. En otra modalidad la composición es adecuada para administración parenteral, específicamente intravenosa.

10

Otra modalidad es una terapia de combinación que comprende la administración de por lo menos una glicilciclina y nd por lo menos una warfarina sea secuencialmente o como mezcla. Por ejemplo, la warfarina puede ser warfarina sódica. Mediante un  
15 ejemplo adicional, la dosis de warfarina puede permanecer sustancialmente igual que la dosis antes de la terapia de combinación. En otra modalidad la terapia de combinación es adecuada para administración parenteral, específicamente intravenosa. Mediante un ejemplo adicional, la por lo menos  
20 una glicilciclina y la por lo menos una warfarina es administrada sustancialmente al mismo tiempo o son administradas, entre 12 horas antes y 12 horas después de la por lo menos una warfarina haya sido administrada, tal como por ejemplo 10, 8, 6, 4 o 2 horas. Por ejemplo, la warfarina  
25 puede ser administrada sustancialmente al mismo tiempo que la tigeciclina, con la administración subsiguiente de tigeciclina en por los menos, 6, 12, 24 o 48 horas de intervalo después para por lo menos un intervalo de

dosificación después de la administración inicial. Adicionalmente, por ejemplo, la warfarina puede ser administrada sustancialmente al mismo tiempo que la tigeciclina, con una administración subsiguiente de  
5 tigeciclina en un intervalo de 12 horas después de 4 días después de la administración inicial.

Otra modalidad de las descripciones un aparato medico que comprende por lo menos dos compartimientos separados, en  
10 donde un primer compartimiento comprende por lo menos una glicilciclina y un segundo compartimiento comprende por lo menos una warfarina, y en donde el primer y segundo compartimiento se están conectados a un conjunto de administración. Por ejemplo. El primero y segundo  
15 compartimiento pueden estar conectados al mismo conjunto de administración y los contenidos del primer y segundo compartimiento pueden ser mezclados antes de la administración. Mediante un ejemplo adicional, el conjunto de administración puede contener un ciclo Y en donde los  
20 contenidos del primero y segundo compartimiento son mezclados antes de la administración.

Otra modalidad es un método para administrar por lo menos un glicilciclina y por lo menos una warfarina, que comprende  
25 administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una glicilciclina, y administrar aun paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una warfarina. Por

.m<sup>10</sup> 00003

ejemplo, este método y otros métodos y composiciones descritos pueden permitir que la dosis de warfarina permanezca sustancialmente igual a la dosis antes de la administración con por lo menos una glicilciclina. Por ejemplo, la warfarina puede ser warfarina sodica. En otra modalidad la composición es adecuada para administración parenteral específicamente intravenosa. Mediante un ejemplo adicional la por lo menos una glicilciclina y la por lo menos una warfarina son administradas sustancialmente al mismo tiempo o son administradas con una diferencia de 12 horas antes y 12 horas después de la por lo menos de la administración de por lo menos una warfarina, tal como por ejemplo 10, 8, 6,4 o 2 horas. Por ejemplo, la warfarina puede ser administrada sustancialmente al mismo tiempo con la tigeciclina con una administración subsiguiente de glicilciclina en por ejemplo, un intervalo de 6,12,24 o 48 horas después de por lo menos un intervalo de dosificación después de la administración inicial. Adicionalmente, por ejemplo, la warfarina puede ser administrada sustancialmente al mismo tiempo que la tigeciclina con una administración subsiguiente de tigeciclina en un intervalo de 12 horas después de 4 días después de la administración inicial.

Una modalidad adicional es un método para administrar un antibiótico que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una glicilciclina, y administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo

00007

menos una warfarina. Mediante un ejemplo adicional, la por lo  
menos una glicilciclina y la por lo menos una warfarina son  
administradas sustancialmente al mismo tiempo o son  
administradas con intervalos de 12 horas antes y después de  
5 la administración de por lo menos una warfarina, tal como por  
ejemplo 10,8,6,4o 2 horas. Por ejemplo, la warfarina puede  
ser administrada sustancialmente al mismo tiempo que la  
tigeciclina, con una administración subsiguiente de  
tigeciclina en intervalos de 6,12,24, o 48 horas después para  
10 una dosis en el intervalo después de la administración  
inicial. Adicionalmente, por ejemplo, la warfarina puede ser  
administrada sustancialmente al mismo tiempo que la  
glicilciclina, con administración subsiguiente de tigeciclina  
12 horas después para durante 4 días después de la  
15 administración inicial.

Otra modalidad para tratar infecciones bacterianas, tal  
como infecciones intraabdominales complicadas (CIAI) e  
infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la  
20 piel (cSSSI), causadas por patógenos gram-negativos o gram-  
positivos, anaerobios, o tanto como cepas susceptibles a la  
metecilina y resistentes a la metecilina *Stafilococcus aureus*  
(MSSA y MRSA) que comprende administrar a un paciente que lo  
necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo  
25 menos una glicilciclina, y administrar a un paciente que lo  
necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo  
menos una warfarina. Como ejemplo adicional, en los métodos  
descritos, la por lo menos una glicilciclina y la por lo

menos una warfarina son administradas sustancialmente al mismo tiempo o son administradas entre intervalos entre 12 horas antes o 12 horas después de la administración de la por lo menos una warfarina, tal como por ejemplo 10,8,6,4 o 2 5 horas. Por ejemplo, la warfarina puede ser administrada sustancialmente al mismo tiempo que la tigeciclina, con administración subsiguiente de tigeciclina en como por ejemplos intervalos de 6, 12, 24 o 48 horas después de la dosis de la por lo menos una dosis de intervalo después de la 10 administración inicial. Adicionalmente, por ejemplo, la warfarina puede ser administrada sustancialmente al mismo tiempo que la tigeciclina, con administración subsiguiente de tigeciclina en intervalos de 12 horas durante 4 días después de la administración inicial.

15

Otra modalidad es un método para administrar un antibiótico a un paciente que recibe warfarina que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una glicilciclina. Otra modalidad es 20 un método

Administrar al menos una glicilciclina a un paciente que recibe warfarina que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de 25 al menos una glicilciclina.

Otra modalidad es un método para utilizar al menos una glicilciclina en el tratamiento de una infección bacteriana,

00000

tal como aquellas descritas aquí que comprenden suministrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una glicilciclina e informar al paciente y/o personal medico que atiende que la dosis de warfina puede permanecer  
5 sustancialmente igual como la dosis antes de administración con al menos una glicilciclina.

Otra modalidad es una composición que comprende al menos una glicilciclina, tal como una composición farmacéutica, o  
10 cualquier composición descrita aquí, que comprende empaçar la composición con información que al menos una glicilciclina, tal como tigeciclina, se puede administrar con warfarina. Por ejemplo, el empaque puede explicar que la dosis de warfarina puede permanecer sustancialmente igual como la dosis antes de  
15 administración con al menos una glicilciclina. También se describe un método para suministrar tal una composición al personal medico o un paciente en necesidad de este.

Otra modalidad es un método o composición descrita aquí  
20 que comprende adicionalmente un contenedor o compartimiento con etiquetas impresas que advierten que al menos una glicilciclina, tal como la tigeciclina se puede administrar con warfarina. Por ejemplo, advertir que la dosis de warfarina puede permanecer sustancialmente igual como la  
25 dosis antes de administración con al menos una glicilciclina. Por ejemplo, una composición o método descrito aquí puede suministrar adicionalmente información cuando una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una glicilciclina se

00100

administra con warfarina, la dosis de warfarina puede permanecer sustancialmente igual como la dosis antes de administración con al menos una glicilciclina. Mediante un ejemplo adicional, una composición o método descrito aquí  
5 puede suministrar adicionalmente información cuando una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una glicilciclina se administra con warfarina, la dosis de glicilciclina puede permanecer sustancialmente igual como la misma dosis antes de administración con al menos una  
10 warfarina.

Una modalidad es empacar una composición que comprende al menos una glicilciclina con información en la que al menos una glicilciclina se puede administrar con warfarina, en  
15 donde, por ejemplo, la dosis de warfarina puede permanecer sustancialmente igual como la dosis antes de administración con al menos una glicilciclina, y métodos para utilizar tal una composición.

20 En otra modalidad, al menos una glicilciclina se puede suministrar en kits, opcionalmente incluyen partes componentes que se pueden ensamblar para uso. Por ejemplo, al menos una glicilciclina en forma liofilizada y un diluyente adecuado se pueden administrar como componentes separados  
25 para combinación antes de uso. Un kit puede incluir una pluralidad de compartimentos, cada compartimiento aloja al menos una dosis unitaria de al menos una glicilciclina. Los compartimentos se adaptan preferiblemente a la forma deseada

00101

de administración, que incluye, por ejemplo, píldoras, comprimidos, capsulas, polvo, geles, o capsulas de gel, capsulas de liberación sostenida, o en forma de elixir, y/o combinaciones de estos, y similares para administración oral, productos de deposito, jeringas pre llenas, ampollas, frascos, y similares para administración, y parches, almohadillas medicas, cremas y similares para administración tópica.

10 Por ejemplo, un kit puede comprender (a) al menos una forma de dosificación de al menos una glicilciclina; (b) al menos un compartimiento en el que al menos se almacena una glicilciclina; y también puede comprender (c) un inserto de empaque que comprende: i) información relacionada con la cantidad de dosis y duración de exposición de una forma de dosificación de al menos una glicilciclina y /o ii) suministrar que la forma de dosis de al menos una glicilciclina se puede administrar con warfarina en donde la dosis de warfarina puede permanecer sustancialmente igual como la dosis antes de administración con al menos una glicilciclina.

En otra modalidad, un artículo de fabricación puede comprender un compartimiento que aloja al menos una glicilciclina en combinación con instrucciones en etiquetas impresas que suministran un texto que indica la compatibilidad de la warfarina y en al menos una alilciclina, por ejemplo, en oposición a otras tetraciclinas. Las

00102

instrucciones en etiquetas pueden ser consistentes por ejemplo, con los métodos de tratamiento como se describe aquí adelante. La etiqueta se puede asociar con el compartimiento por cualquier medio que mantenga una proximidad física de los dos, por vía de ejemplo no limitante, ellos pueden estar contenidos en un material de empaque tal como una caja o una envoltura plástica o se puede asociar con las instrucciones que se pegan al compartimiento tal como con pegante que no oscurece las instrucciones en la etiqueta u otros medios de pegado o soporte.

Por ejemplo, un artículo de fabricación puede comprender (a) una forma de dosificación de al menos una glicilciclina, (b) un inserto de empaque o etiqueta impresa que informa que una forma de dosificación de al menos unas glicilciclinas se puede coadministrar con warfarina en donde la dosis de warfarina puede permanecer sustancialmente igual como la dosis antes de administración con al menos una glicilciclina; y (c) al menos un compartimiento en el que al menos una glicilciclina se almacena.

Como un ejemplo no limitante, una cantidad efectiva de tigeciclina varia de 0.5mg/kg de peso corporal a 100.0mg/kg de peso corporal, por ejemplo, de 0.5 a 15 mg/kg de peso corporal, mediante ejemplo adicional, de 0.5 a 1mg/kg de peso corporal, se puede administra de uno a cinco veces por día. Por ejemplo, la tigeciclina se puede administrar como una dosis de carga de 100 mg seguido por administración posterior

de 50mg administrados al paciente por vía de infusión durante un periodo de 30-60 minutos. En el ejemplo anterior, la dosis de carga de 100mg se puede preparar al agregar dos frascos de tigeciclina reconstituida a 10ml de solución salina normal o 5% de dextrosa en agua ("D5W") los compartimientos intravenosos resultan en una concentración final de 1mg/ml, mientras la dosis posterior de 50mg se puede preparar al agregar un frasco de tigeciclina reconstituida a 100ml de salina normal o compartimientos intravenosos D5W que resultan en una concentración final de 0.5mg/ml. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y frecuencia de dosis para cualquier paciente particular se puede variar y dependerá de una variedad de factores que incluyen la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, severidad de la condición hacer tratada y similares.

La reconstitución de la tigeciclina se entendería por un experto en la técnica, por ejemplo, al seguir las instrucciones seguidas por el fabricante o distribuidor o al utilizar los procedimientos médicos comunes, que son incluso de uso solo de un medio de reconstitución estéril aceptable y compartimientos de administración estériles como se describe aquí y en la etiqueta del producto de tigeciclina, para reconstituir y administrar la tigeciclina liofilizada de base libre suministrada por el fabricante.

La dosificación y administración de la warfarina se relaciona con la respuesta del paciente a la droga según se

00102

medida por PT/INR. El tiempo de protombina (PT) refleja la depresión de vitamina K dependiente de los factores de coagulación VII, X y II y representa el grado de anticoagulación. Se presenta un sistema para estandarizar el PT en control anticoagulante oral por la organización mundial de la salud en 1983. World Health Organization Technical Report Series. 1983, 687:1-184.

Este se basa en la determinación de un índice normalizado internacional (INR) que suministra una base común para la comunicación de los resultados PT e interpretaciones de rangos terapéuticos. El sistema de reporte INR se basa en una relación logarítmica entre los índices PT de la preparación de referencia y ensayo. El INR es el índice PT que se obtendría si la preparación de referencia internacional (IRP), que tiene un ISI de 1.0, se utiliza para desarrollar la prueba. Recientes estudios clínicos de anticoagulantes orales, que forman la base de rangos terapéuticos recomendados de 1.5 a 2.5 veces de control medio normal PT, utilizan tromboblastina de cerebro humana sensible. El INR se puede calcular como:  $INR = \frac{\text{índice PT observado}}{\text{ISI}}$  el ISI (índice de sensibilidad internacional) es el factor de corrección en la ecuación que se relaciona con el índice PT del reactivo local con la preparación de referencia y es una medida de la sensibilidad de una tromboblastina dada para la reducción de factores de coagulación dependientes de vitamina K; el inferior es el ISI, el reactivo mas "sensibles" y el mas cercano al INR

00105

derivado será el índice PT observado. El American Collage of Chest Physicians (ACCP) reporta que el INR es: 2.0-3.0. Greetz, W.H.et al. 2004. Chest 126:338S-400S; monagle,P. ET al 2004. Chest 126:645S-687S; Rockson, S.G, and G.W. Albers.2004. Journal of the american collage of cardiology 43:929-35; Yim, J.M. et. al. 1996. Annals of pharmacotherapy 30:1390-5.

Con excepción de los ejemplos, y cuando se indique otra cosa, todos, los números utilizados en la especificación y reivindicaciones se entienden como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". De acuerdo con esto, al menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la especificación y reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas hacer obtenidas por la presente descripción. Por, lo menos, y no como un intento de limitar la solicitud de la doctrina de equivalentes para el alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico se debe constituir en claridad del número de dígitos significantes y métodos de redondeo ordinarios.

No obstante que los parámetros y rangos numéricos establecen el amplio alcance de la descripción son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se reportan como lo más precisamente posibles. Cualquier valor numérico, sin embargo, contienen inherentemente ciertos errores que resultan necesariamente de

00000

la desviación estándar encontrada en sus respectivas medicaciones de ensayo.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la  
5 invención en una forma no limitante.

Ejemplo 1 Estudio farmacocinético de la interacción de la droga potencial entre tigeciclina y warfarina.

10 Este es un estudio de etiqueta abierta, normalizado, en paciente /fuera del paciente, de dos periodos, dos tratamientos desarrollado con sujetos saludables en un único sitio de investigación.

15 **ADMINISTRACIÓN Y DOSIS:**

Se suministra polvo de tigeciclina estéril para inyección en frascos de vidrio flim de 5ml, cada uno contiene base libre liofilizada equivalente a 50mg de tigeciclina sin  
20 aditivos o preservantes. Los contenidos de los frascos se reconstituyen con salina normal estéril (inyección 0.09% NaCl USP). La warfarina sodica se suministra mediante tabletas de Coumadin® 10-mg y 5-mg.

25 Todos los sujetos reciben una dosis oral de 25mg de warfarina en el día 1 del periodo 1 de estudio. Ellas se descargan del sitio de estudio en el día de estudio 8 para empezar un intervalo de 5 días, durante el cual no se da un

00197

artículo de prueba. En los días de estudio 1 a 8 del periodo 2 los sujetos reciben una dosis de carga de 100mg de tigeciclina, seguido con 15 dosis de 50mg de tigeciclina IV, 1 dosis cada 12 horas. Todas las infusiones de tigeciclina se administran en un volumen de 100 ml de solución salina normal durante 30 minutos a 200 ml/h por vía de una bomba de infusión. En el día 5 del periodo 2 de estudio, los sujetos reciben una dosis oral de 25mg de warfarina inmediatamente antes de la administración de tigeciclina. Todos los sujetos consumen una comida con grasa media aproximadamente 1 hora antes de la administración de los elementos de prueba.

#### MÉTODOS FARMACOCINÉTICOS, FARMACODINÁMICOS, Y ESTADÍSTICOS

Se recolectan muestras de sangre en el día 1 del periodo 2 antes de infusión de tigeciclina y en el día 4 y 5 en el tiempo 0 (predosis) 0.5 (fin de infusión), 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, y 12 horas después del inicio de la infusión de tigeciclina para determinación de concentración de tigeciclina en suero. Adicionalmente, se recolecta muestra de sangre en el tiempo cero (predosis), 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas después de administración de warfarina en el día 1 del periodo 1 y el día 5 del periodo 2 para determinación de concentraciones R-warfarina y S-warfarina en plasma y para determinación del tiempo de protombina (PT) e índice normalizado internacional (INR). Se utilizan los métodos PK no compartimentales estándar para analizar los datos de concentración de tigeciclina en suero y los datos de

00198

concentración de R-warfarina y S-warfarina en plasma. Un análisis de 2 factores de varianza (ANOVA) se utilizan para comparar las concentraciones de tigeciclina e suero, las concentraciones de R-warfarina y S-warfarina en plasma, y los parámetros Pk entre la terapia de combinación y monoterapia, y un análisis de 2 factores de covarianza (ANCOVA) se utilizan para comparar el PT y el INR entre la monoterapia de warfarina y la terapia de combinación.

10 **RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE MUESTRAS DE SANGRE**

Se recolectan muestra de sangre venosa (3mL) para determinación de concentración de warfarina en suero en los días de estudio 1 a 8 del periodo 1 y los días de estudio 5 a 12 del periodo 2 en los siguientes momentos: dentro de 2 horas antes de la administración de dosis de warfarina sódica, y en las horas 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 después de administración de dosis de warfarina sódica.

20

Se recolectan muestra de sangre venosa (7mL) para determinación del PK en tigeciclina durante el periodo 2 del estudio en los siguientes momentos: Vía de estudio 1 (predosis-recolectado 2 horas antes de administración de tigeciclina), en la hora 12 (antes de la dosis nocturna de tigeciclina), y en los días de estudio 4 y 5 inmediatamente antes de la administración de tigeciclina en la mañana y en 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, y 12 horas después de dosis de 8 AM.

Se recolectan muestras de sangre tigeciclina de un catéter o por venipunción. Si se utiliza un catéter para la recolección de sangre, entonces aproximadamente 0.5mL de sangre se descarta antes de recolectar la muestra en un tubo que no contiene ningún anticoagulante.

La cantidad total de sangre recolectada de cada sujeto es de aproximadamente 640mL.

10

La sangre para análisis de warfarina se mezcla gentilmente con la warfarina en el tubo de recolección y el tubo se coloca en hielo inmediatamente. Los tubos se centrifugan dentro de 15 minutos de recolección aproximadamente 1000g durante aproximadamente 10 minutos. El plasma separado luego se transfiere a un tubo de polipropileno hermético al agua, etiquetado y se almacena congelado en una posición recta a -70°C o más frío hasta que se embarca.

Los tubos con sangre para análisis de tigeciclina se colocan inmediatamente en hielo hasta que se forman coágulos. Los tubos se centrifugan en aproximadamente 1000g durante aproximadamente 10 minutos en una centrifuga refrigerada. El suero se recolecta y se transfiere en tubos de polipropileno etiquetados y se almacena en una posición recta a menos de -70°C o más frío hasta que se embarca.

0010

ANÁLISIS DE MUESTRA

Se determinan las concentraciones de tigeciclina en suero mediante los métodos de cromatografía líquida específica y 5 sensitiva con detección de espectrómetro de masa en tandem (LC/MS/MS/), y se determinan las concentraciones de R(+)-warfarina y S(-)-warfarina en plasma mediante un procedimiento de LC/MS/MS separado. El desempeño de los 10 ensayos de tigeciclina y warfarina durante el análisis de las muestras de plasma y suero de ese estudio se resumen en las tablas 1,2 y 3.

Tabla 1: Ensayo de rango y sensibilidad

| Curva estándar | Tigeciclina/suero (ng/mL) | R-warfarina/plasma (ng/mL) | S-warfarina/plasma (ng/mL) |
|----------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Rango lineal   | 10.0-2000                 | 5.0-1000                   | 5.0-1000                   |
| Sensibilidad   | 10.0                      | 5.0                        | 5.0                        |

15 Tabla 2: Resumen del desempeño de ensayo para ensayos de tigeciclina en suero

| Analito     | Bajo QC (25ng/mL) |      |         | QC media (200ng/ml) |      |         | QC alto(1500ng/ml) |      |         |
|-------------|-------------------|------|---------|---------------------|------|---------|--------------------|------|---------|
|             | Media             | %CV  | % sesgo | Media               | %CV  | % sesgo | Media              | %CV  | % sesgo |
| Tigeciclina | 27.1              | 8.56 | +8.55   | 210.4               | 2.47 | +5.23   | 1585.6             | 1.62 | +5.71   |

20 Tabla 3 Resumen de el desempeño del ensayo para ensayos de warfarina en plasma

| Analito | Bajo QC (10.0µg/mL) |     |         | QC media (80.0µg/mL) |     |         | QC alto(800µg/mL) |     |         |
|---------|---------------------|-----|---------|----------------------|-----|---------|-------------------|-----|---------|
|         | Media               | %CV | % sesgo | Media                | %CV | % sesgo | Media             | %CV | % sesgo |

0011

|             |      |      | sesgo |      |      |       | sesgo |      |       | sesgo |  |
|-------------|------|------|-------|------|------|-------|-------|------|-------|-------|--|
| R-warfarina | 9.73 | 2.86 | -2.75 | 78.6 | 2.26 | -1.69 | 797   | 2.87 | -0.33 |       |  |
| S-warfarina | 9.69 | 3.12 | -3.08 | 78.4 | 2.02 | -1.94 | 798   | 3.32 | -0.19 |       |  |

# ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

Los datos para concentración de tigeciclina en suero de  
 5 estado constante para cada sujeto se analizan al utilizar  
 métodos Farmacocinéticos empíricos, de modelo independiente.  
 Así, el pico de concentración ( $C_{max}$ ) y el tiempo para el pico  
 de concentración ( $t_{max}$ ) se toman directamente de los datos  
 observados. El área bajo la curva de concentración-tiempo  
 10 sobre un intervalo de una dosis ( $AUC_{0-12h}$ ) se calcula al  
 utilizar la regla Log-trapezoidal para reducir  
 concentraciones y la regla lineal- trapezoidal para  
 incrementar concentraciones. Se calcula la claridad sistémica  
 (CI) como dosis/AUC, y se presenta corregida y no corregida  
 15 para peso corporal.

Los datos para concentración de R-warfarina y S-  
 warfarina de dosis única para cada sujeto también se analizan  
 mediante métodos Farmacocinéticos de modelo independiente  
 20 emperico. La constante de índice de disposición de fase  
 terminal evidente ( $\lambda_z$ ) se estima mediante una regresión Log-  
 lineal de al menos 2 a 5 concentraciones de suero observadas  
 que se determinan por estar en la fase de eliminación Log-  
 lineal mediante inspección visual. Se calcula la vida media  
 25 de la disposición de fase terminal evidente ( $t_{1/2}$ ) como  
 $t_{1/2}=0.693/(\lambda_z)$ . El área bajo la curva de concentración-tiempo

(AUC<sub>t</sub>) para la última concentración observable (C<sub>T</sub>) en el tiempo t se calcula al utilizar la regla log-trapezoidal para reducir concentraciones y la regla lineal-trapezoidal para incrementar concentraciones, y el AUC total se estima  
5 AUC=AUC<sub>T</sub> + C<sub>T</sub>/(?z). La claridad para dosis oral (CI/F) se calcula como la dosis/AUC, y el volumen de distribución de fase terminal evidente (v<sub>z</sub>/f) se estima como v<sub>z</sub>/f=[CI/F]?z.

#### ANÁLISIS FARMACODINÁMICO

10

Para evaluar la importancia clínica para cualquier efecto potencial de la tigeciclina sobre las concentraciones de plasma de R-warfarina y S-warfarina, el tiempo de protombina (expresado en segundos en INR) se mide en  
15 predosis y en 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas después de cada administración de warfarina de dosis única. El pico INR (INR<sub>max</sub>) y el tiempo para el pico INR se toman directamente de los datos observados. El área bajo la curva INR versus tiempo durante un intervalo de observación  
20 de 168 horas se calcula utilizando la regla trapezoidal lineal.

#### RESULTADOS Farmacocinéticos:

25

La siguiente tabla resume el perfil PK de tigeciclina.  
Parámetros Farmacocinéticos de estado constante de tigeciclina (media ± DE)

00110

| Tratamiento                       | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(n) | C <sub>12h</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-12h</sub><br>(ng-h/mL) | Cl<br>(L/h/kg) |
|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|----------------|
| Tigeciclina                       | 886±202                     | 0.50±0.00               | 109±28                      | 2097±514                          | 0.310±0.072    |
| Tigeciclina+<br>Warfarina         | 898±192                     | 0.50±0.00               | 114±32                      | 2192±494                          | 0.296±0.057    |
| Valor-p <sup>a</sup>              | 0.646                       |                         | 0.255                       | 0.004                             | 0.004          |
| Indice medio<br>geo. <sup>b</sup> | 102%                        |                         | 108%                        | 107%                              | 83%            |
| 90% CI <sup>b</sup>               | 94-112%                     |                         | 96-123%                     | 104-<br>111%                      | 90-96%         |

ABREVIATURAS:

- AUC<sub>0-12h</sub>=área bajo la curva de concentración tiempo durante el
- 5 intervalo de dosis 0 a 12 horas;
- C<sub>12h</sub>=concentración en 12 horas;
- C<sub>max</sub>=pico de concentración;
- CL=limite de confianza;
- CI=depuración intravenosa;
- 10 T<sub>max</sub>=tiempo para pico de concentración
- A: tratamiento de valor p de un factor 2 ANOVA de datos de log-transformados.
- B: índice medio geométrico y 90% de limites de confianza.
- Luego de la coadministración de warfarina, la exposición y
- 15 depuración sistémica de la tigeciclina en estado constante media (C<sub>max</sub>, C<sub>12h</sub> y AUC) están dentro del 10 % de los valores medios para monoterapia de tigeciclina. Adicionalmente, el 90% de los límites de confianza del índice de parámetro de media geométrico están todos dentro del criterio de intervalo
- 20 de bioequivalencia estricto del 80% a 125 %. Así, la coadministración de warfarina no altera el perfil PK de la tigeciclina.

00112

La siguiente tabla resume los perfiles farmacocinéticas de R-warfarina y S-warfarina.

Parámetros farmacocinéticas de dosis única para R-warfarina y

5 S-warfarina (media ± DE)

| tratamiento                   | C <sub>max</sub><br>(ng/ml) | R-warfarina<br>AUC<br>(μg.h/ml) | CI/F<br>(mL/h/kg) | C <sub>max</sub><br>(ng/ml) | S-warfarina<br>AUC<br>(μg.h/ml) | CI/F<br>(mL/h/kg) |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------|
| Warfarina                     | 1158±259                    | 73±18                           | 4.3±0.8           | 1104±282                    | 47±18                           | 7.0±1.9           |
| Tigeciclina+ Warfarina        | 1584±259                    | 122±28                          | 2.5±0.5           | 1555±236                    | 59±17                           | 5.4±1.2           |
| Valor p <sup>a</sup>          | 0.001                       | 0.001                           | 0.001             | 0.001                       | 0.001                           | 0.001             |
| Índice medio Geo <sup>b</sup> | 138%                        | 168%                            | 60%               | 143%                        | 129%                            | 77%               |
|                               | 126-151%                    | 150-                            | 54-               | 129-                        | 119-                            | 71-84%            |
| 90%CL <sup>b</sup>            |                             | 187%                            | 67%               | 158%                        | 140%                            |                   |
| Abreviaturas:                 |                             |                                 |                   |                             |                                 |                   |

AUC=área bajo la curva de tiempo de concentración;

CI/F=depuración de dosis oral

C<sub>max</sub>=pico de concentración;

10 A: tratamiento valor p de un factor 2 ANOVA de datos log transformados.

B: índice medio geométrico y 90% de limites de confianza.

La coadministración del régimen terapéutico de tigeciclina reduce significativamente la depuración de dosis oral de R-

15 warfarina y S-warfarina, incrementado por lo tanto el c<sub>max</sub> y el AUC de ambos compuestos.

# RESULTADOS FARMACODINÁMICOS

00115

La siguiente tabla resume el perfil farmacodinámico INR de la warfarina.

Parámetros farmacodinámicos INR (media ± DE)

| tratamiento             | INR <sub>max</sub> | t <sub>max</sub> (h) | AUC <sub>0-168h</sub> (h) |
|-------------------------|--------------------|----------------------|---------------------------|
| Warfarina               | 1.8±0.3            | 30±9                 | 216±14                    |
| Tigeciclina + warfarina | 1.6±0.2            | 39±6                 | 220±13                    |
| Valor p <sup>A</sup>    | 0.036              | 0.068                | 0.564                     |
| Índice medio            | 90%                | 136%                 | 102%                      |
| geo <sup>B</sup>        | 84-107%            | 104-179%             | 97-107%                   |
| 90% CL <sup>B</sup>     |                    |                      |                           |

5 Abreviaturas:

AUC<sub>0-168h</sub>=área bajo la curva de tiempo concentración para el intervalo 0 a 168 horas;

INR=índice normalizado internacional

t<sub>max</sub>=tiempo para valor INR máximo.

10 A: tratamiento valor p de un factor 2 ANOVA de datos log transformados.

B: índice medio geométrico y 90% de límites de confianza.

Aunque las concentraciones de R-warfarina y S-warfarina son  
 15 mayores de luego de la coadministración de tigeciclina ( ver figura 1: media (SE) concentraciones R-warfarina en sujetos saludables que reciben una dosis oral única de warfarina 25mg sola y con múltiples dosis concurrentes IV de tigeciclina 50mg cada 12 horas y figura 2: media (SE) concentraciones S-  
 20 warfarina en plasma en sujetos saludables que reciben una dosis oral única de warfarina 25mg sola con múltiples dosis IV concurrentes de tigeciclina 50mg cada 12 horas). Los valores medios INR<sub>max</sub> son 10% menores luego de la

00110

administración del tratamiento de combinación, y los valores medios INR  $AUC_{0-168h}$  no se cambian (ver figura 3: el tiempo de protrombina (SE) medio INR en sujetos saludables que reciben una dosis oral única de warfarina 25mg solo y con múltiples 5 dosis IV concurrentes de tigeciclina 50mg cada 12 horas). Adicionalmente, el  $INR_{max}$  y el INR  $AUC_{0-168h}$  cumple el criterio estricto de bioequivalencia para comparaciones entre la monoterapia de warfarina y la warfarina mas terapia de combinación con tigeciclina.

10

La coadministración de la warfarina no altera el perfil pK de la tigeciclina. Sin embargo, la administración del régimen terapéutico de tigeciclina incrementa la exposición (AUC) R-warfarina y S-warfarina al 68% y 29% , respectivamente, pero 15 este incremento en AUC no altera significativamente el perfil anticoagulante de la warfarina ( medido por INR). No se identifican aspectos relacionados con la seguridad en sujetos saludables después de la administración de una dosis oral única de 25,g de warfarina sola, múltiples dosis IV de 50mg 20 de tigeciclina y la administración de múltiples dosis combinadas de 50mg IV de tigeciclina y una dosis única oral de 25mg de warfarina. Por lo tanto, no se garantiza ajustes de dosis con la coadministración de tigeciclina y warfarina. Sin embargo, consistente con las buenas practicas medicas, el 25 nivel apropiado de actividad anticoagulante se debe monitorear siempre que se altere el tratamiento del paciente, tal como al iniciar el tratamiento con otra droga.

00017

- Este estudio solo evalúa el efecto de una dosis única de warfarina en el perfil farmacocinético de tigeciclina. Sin embargo, dada la ruta de eliminación principal de la tigeciclina de excreción biliar de tigeciclina no modificada, la excreción renal de la tigeciclina no modificada, y la glucuronidación, administración de dosis repetida de warfarina no se esperaría que produzca un efecto mayor en la depuración sistémica de la tigeciclina.
- 10 Mientras la invención sea descrito mediante la discusión de las modalidades de la invención y los ejemplos no limitativos de estos, un experto en la técnica puede, luego de leer la especificación y las reivindicaciones, prever otras modalidades y variaciones que también están dentro del
- 15 alcance propuesto de la invención y por lo tanto del alcance de la invención solo se debe constituir y definir por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

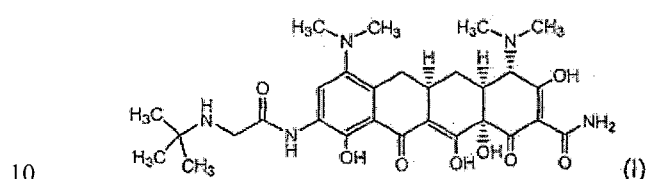


00119

6. Una composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende adicionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5

7. una terapia de combinación que comprende la administración de al menos una glicilciclina seleccionada de un compuesto de fórmula I.



- y sus sales farmacéuticamente aceptables al menos una warfarina, en donde la administración es simultanea, separada, o secuencial.

15

8. una terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la dosis de warfarina puede permanecer sustancialmente igual como la dosis antes de dicha terapia de combinación.

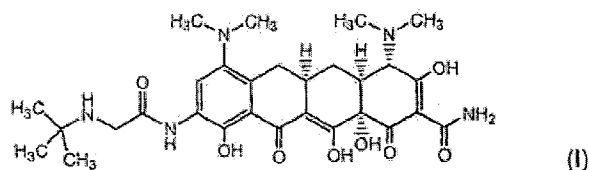
20

9. Una terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 7 o reivindicación 8, en donde la glicilciclina y la warfarina se administran entre 12 horas antes y 12 horas después que al menos se administre una warfarina.

25

00120

10. Un aparato médico que comprende al menos dos compartimientos separados, en donde un primer compartimiento comprende al menos una glicilciclina seleccionada de un compuesto de formula I.

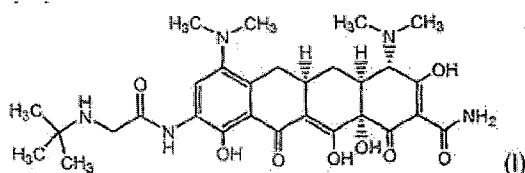


- Y sus sales farmacéuticamente aceptables y un segundo compartimiento que comprende por lo menos una warfarina, y en donde el primero y segundo compartimientos se conectan con al menos una conjunto de administración.
11. Un aparato médico de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el primero y segundo compartimientos se conectan al mismo conjunto de administración y se mezclados antes de administración.
12. Un aparato médico de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el primero y segundo compartimientos se conectan con el mismo conjunto de administración y se mezclan en un sitio Y antes de administración.

00021

13. Un aparato médico de acuerdo con una cualquiera de la  
reivindicaciones 10 a 12, en donde la dosis de  
warfarina puede permanecer sustancialmente igual como  
la dosis antes de administración con al menos una  
5 glicilciclina.

14. Un método para administrar al menos una glicilciclina  
y al menos una warfarina, que comprende administrar a  
un paciente en necesidad de este terapéuticamente  
10 efectiva de al menos una glicilciclina seleccionada de  
un compuesto de formula I.

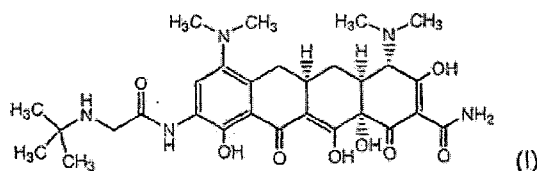


Y sus sales farmacéuticamente aceptables, y administrar a  
15 un paciente en necesidad de este una cantidad  
terapéuticamente efectiva de al menos una warfarina.

15. Un método para tratar infecciones intraabdominales  
complicadas (cIAI) e infecciones de estructura de piel  
20 y piel complicadas (cSSSI), originadas por patógenos  
gram-positivos y gram- negativos, anaerobios, y cepas  
resistentes a la metilicina y metilicina susceptible de  
Stafilococcus aureus (MSSA y MRSA) que comprende  
administrar a un paciente en necesidad de este una

B0122

cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una glicilciclina seleccionada de un compuesto de formula.



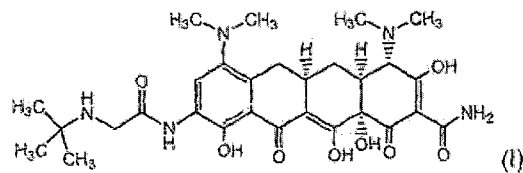
Y sus sales y administrar a una paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una warfarina.

16. Un método para tratar infecciones intraabdominales complicadas (cIAI) e infecciones de estructura de la piel y piel complicada (cSSSI), originadas por patógenos gram-positivos y gram- negativos, anaerobios, y cepas resistentes a la metilicina o metilicina susceptibles del *Stafilococcus aureus* (MSSA y MRSA) en un paciente en necesidad de este, que comprende suministrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una combinación que comprende una glicilciclina de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este y una warfarina o sal farmacéuticamente aceptable de este.

20

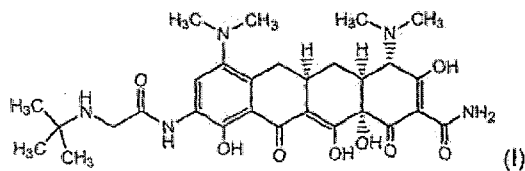
17. Un método para administrar un antibiótico que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una glicilciclina seleccionada de un compuesto de formula I.

25



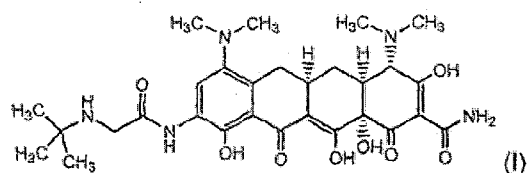
Y sus sales farmacéuticamente aceptables, y administrar a  
 5 un paciente en necesidad de este una cantidad  
 terapéuticamente efectiva de al menos una warfarina.

18. Un artículo de fabricación, que comprende (a) una  
 forma de dosificación de al menos una glicilciclina  
 10 seleccionada de compuesto de formula I



Y sus sales farmacéuticamente aceptables,  
 (b) un inserto de paquete o etiqueta impresa que una forma  
 de dosis de la glicilciclina se puede coadministrar con  
 warfarina en donde la dosis de warfarina puede  
 15 permanecer sustancialmente igual como la dosis antes de  
 administración con la glicilciclina; y (c) al menos un  
 compartimiento en el que se almacena la glicilciclina.

20 19. Un kit que comprende (a) al menos una forma de dosis  
 de al menos una glicilciclina seleccionada de un  
 compuesto de formula I



- Y sus sales farmacéuticamente aceptables; (b) al menos un compartimientos en el que se almacena; (c) un injerto
- 5 de paquete que comprende: I) información que se relaciona con la cantidad de dosis y duración de exposición de una forma de dosificación de la glicilciclina y II) suministrar que la forma de dosis de la glicilciclina se puede administrar con warfarina
- 10 en donde la dosis de warfarina puede permanecer sustancialmente igual como la dosis antes de administración con la may glicilciclina.
20. Uso de una glicilciclina de fórmula I o una sal
- 15 farmacéuticamente aceptable de esta en la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones intraabdominales (cIAI) e infecciones de estructura de la piel y piel complicadas (cSSSI), originadas por patógenos gram-positivos y gram-negativos, anaerobios,
- 20 y cepas resistentes a la metilicina y metilicina susceptible de *Stafilococcus aureus* (MSSA y MRSA) en un paciente en necesidad de este, cuyo tratamiento también comprende administración de una warfarina o una sal farmacéutica de esta.

00005

21. Uso de una warfarina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (clAI) e infecciones de estructura de la piel y de piel complicadas (cSSSI), originadas por patógenos Gram.-positivos y Gram.-negativos, anaerobios, y cepas resistentes a la meticilina y meticilina susceptible del *Stafilococcus aureus* (MSSA y MRSA) en el paciente en necesidad de este, cuyo tratamiento también comprende la administración de una glicilciclina de fórmula I o una sal farmacéutica de esta.
22. Un producto que comprende una glicilciclina de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y una warfarina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta como un preparación combinada para uso secuencial simultaneo o separado en el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (ciAI) e infecciones de la estructura de la piel y piel complicadas (cSSSI), originadas por patógenos Gram.-positivos y Gram.-negativos, anaerobios, y cepas resistentes a la meticilina y meticilinas susceptibles *Stafilococcus aureus* (MSSA y MRSA) en un paciente en necesidad de este.

00126

**RESUMEN**

La presente divulgación está dirigida a terapias de  
combinación de tigeciclina y warfarina y a métodos de  
5 administración de tigeciclina y warfarina.

00127

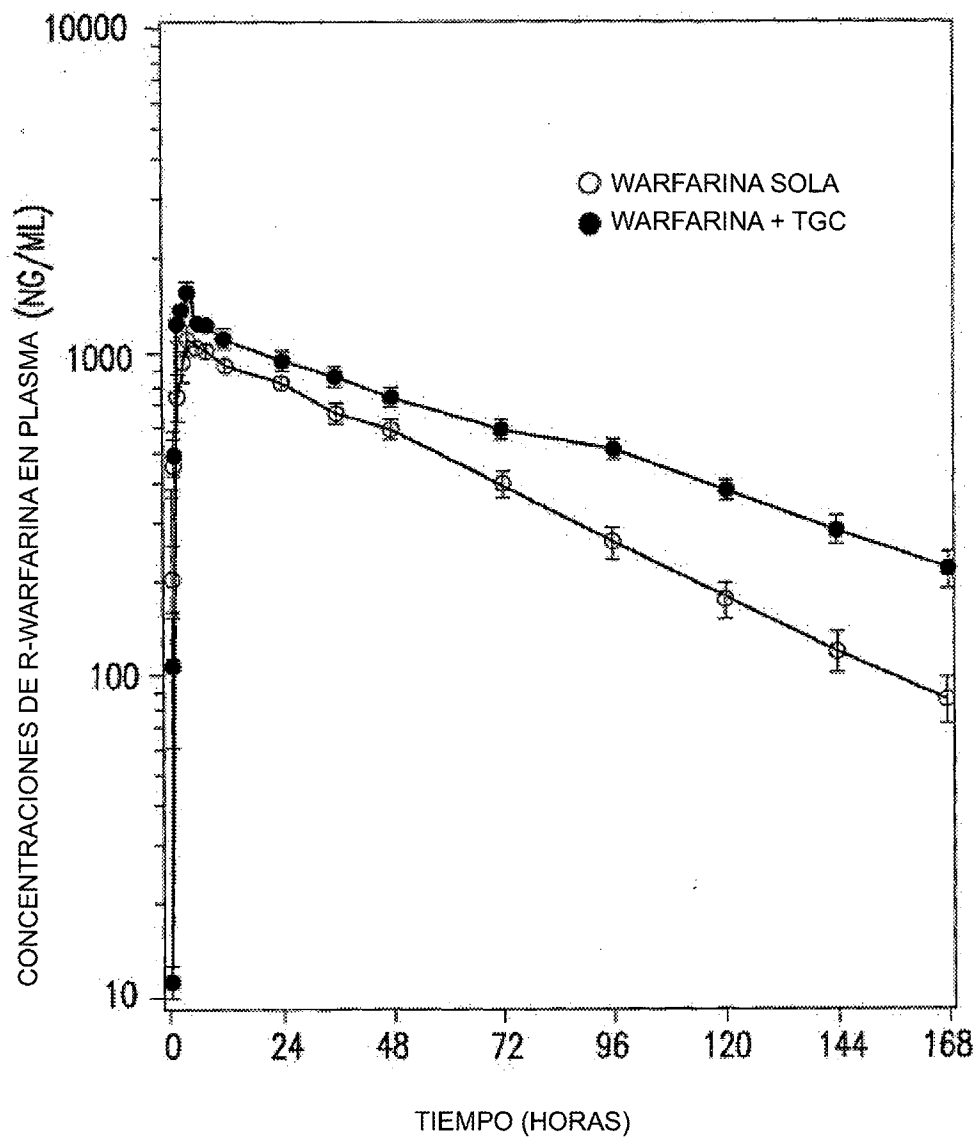


FIG.1

00128

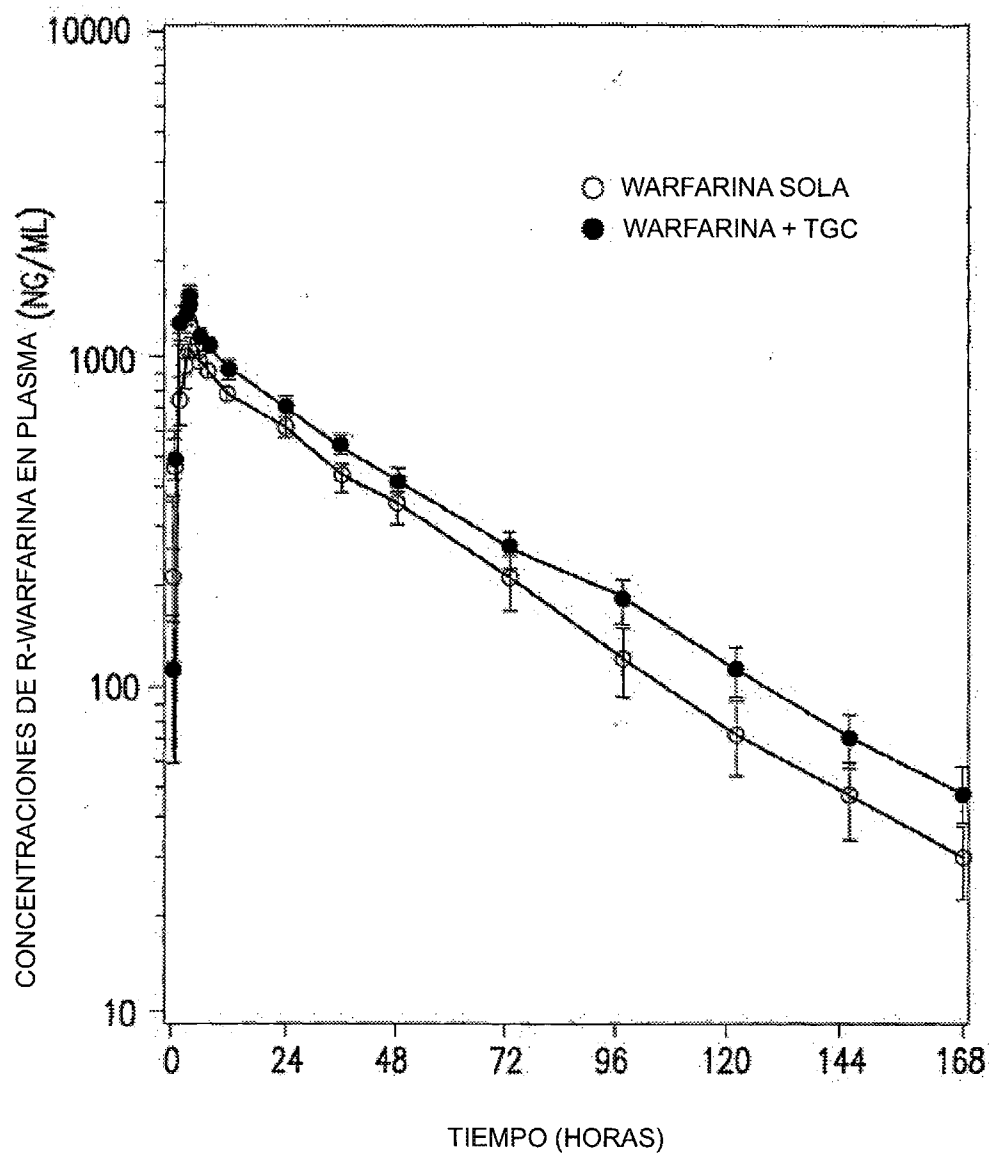


FIG.2

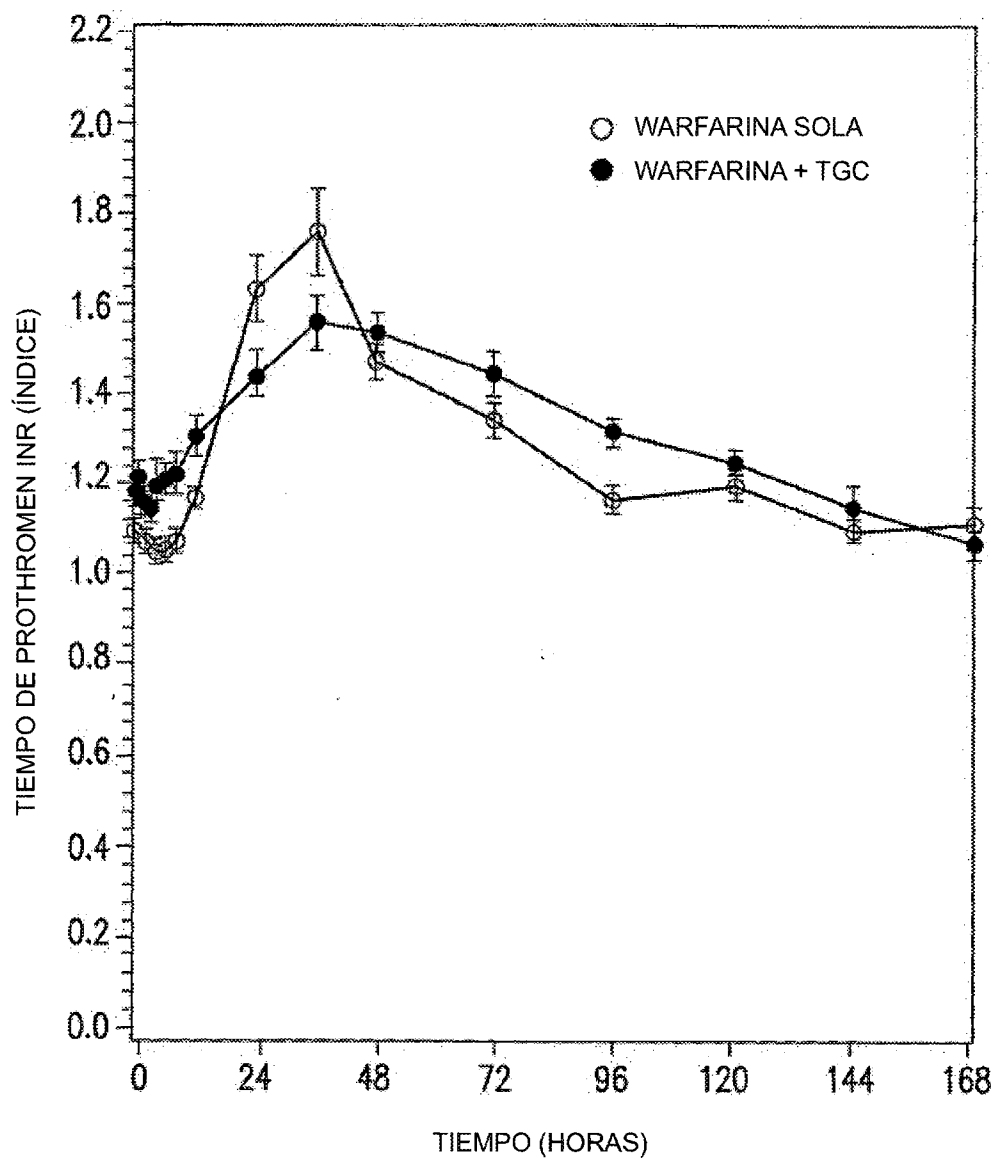


FIG.3

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

00130

To:

WYETH

Attn. Moran, Daniel B.

Patent Law Department

Five Giralda Farms

Madison, New Jersey 07940

ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND  
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL  
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing  
(day/month/year)

26/09/2006

Applicant's or agent's file reference

AM101972

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2006/016542

International filing date  
(day/month/year)

01/05/2006

Applicant

WYETH

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

**Filing of amendments and statement under Article 19:**

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

**When?** The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

**Where?** Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

**For more detailed instructions,** see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

**4. Reminders**

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

RECEIVED

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Joëlle Gerber

OCT 13 2006

SHEILA MOHRNIE

CC: PEARL RIVER

## NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

### INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

#### What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

#### When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

#### Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

#### How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

**The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.**

#### What documents must/may accompany the amendments?

##### Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

**The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                    |                                                                                                  |                                                         |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>AM101972  | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below. |                                                         |
| International application No.<br>PCT/US2006/016542 | International filing date (day/month/year)<br>01/05/2006                                         | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>06/05/2005 |
| Applicant<br><br>WYETH                             |                                                                                                  |                                                         |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

**1. Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed  
☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1  
☒ as suggested by the applicant  
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention  
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K45/06 A61K31/65 A61K31/37

00133

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                       | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | ZHANEL G G ET AL: "THE CYLCYLCYCLINES"<br>DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, AT,<br>vol. 64, no. 1, 2004, pages 63-88,<br>XP008066831<br>ISSN: 0012-6667     | 18, 19                |
| A         | pages 76,84-85                                                                                                                                           | 1-17,<br>20-22        |
| A         | -----<br>WO 2004/108091 A (BOARD OF REGENTS, THE<br>UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM)<br>16 December 2004 (2004-12-16)<br>pages 4,18,19; claims 1,2,4<br>----- | 1-3,6-8,<br>15-19     |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 September 2006

Date of mailing of the international search report

26/09/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kambier, Titia

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 14-17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date |    | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----|----------------------------|---------------------|
| WO 2004108091                             | A | 16-12-2004          | CA | 2528522 A1                 | 16-12-2004          |
|                                           |   |                     | EP | 1644024 A2                 | 12-04-2006          |
| -----                                     |   |                     |    |                            |                     |
| 00135                                     |   |                     |    |                            |                     |

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

00136

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY  
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing

(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference  
see form PCT/ISA/220

**FOR FURTHER ACTION**

See paragraph 2 below

International application No.  
PCT/US2006/016542

International filing date (day/month/year)  
01.05.2006

Priority date (day/month/year)  
06.05.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
INV. A61K45/06 A61K31/65 A61K31/37

Applicant  
WYETH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaag 2  
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas  
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl  
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of  
this opinion

see form  
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Kanbier, Titia

Telephone No. +31 70 340-3465



WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.  
PCT/US2006/016542

00137

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
  - ☒ the international application in the language in which it was filed
  - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
  - a. type of material:
    - ☐ a sequence listing
    - ☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material:
    - ☐ on paper
    - ☐ in electronic form
  - c. time of filing/furnishing:
    - ☐ contained in the international application as filed.
    - ☐ filed together with the international application in electronic form.
    - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 14-17 in part

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 14-17 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

**see separate sheet**

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13<sup>ter</sup>.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/US2006/016542

2006.09

---

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

---

1. Statement

|                               |             |                           |
|-------------------------------|-------------|---------------------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | 1-17, 20-22               |
|                               | No: Claims  | 18, 19                    |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | 1-17, 20-22               |
|                               | No: Claims  | 18, 19                    |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-13, 18-22               |
|                               | No: Claims  | 14-17; see separate sheet |

2. Citations and explanations

**see separate sheet**

**Re Item III**

Claims 14-17 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

**Re Item V**

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;  
citations and explanations supporting such statement**

For the assessment of the present claims 14-17 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Reference is made to the following documents:

- D1: ZHANEL G G ET AL: "THE CYLCYLCYCLINES" DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, AT, vol. 64, no. 1, 2004, pages 63-88, XP008066831 ISSN: 0012-6667  
D2: WO 2004/108091 A (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 16 December 2004

**NOVELTY**

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 18 and 19 is not new in the sense of Article 33(2) PCT in view of D1. On page 76, D1 discloses that tigecycline can be used successfully in CSSI or CIAI, thus disclosing, in combination, all limiting essential features of claims 18 and 19. In present claims 18 and 19, the kit of parts composition includes, as (known) technical feature, tigecycline; whereas the possible use of warfarin is referred to only in a non-technical feature constituting presentation of information (printed label or insert).

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING  
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/016542

**INVENTIVE STEP**

D1 is regarded as being the closest prior art to the application and discloses (the references in parentheses applying to this document) that tigecycline can be used successfully in CSSSI or CIAI (page 76), and that interactions between tigecycline (and indeed glycylicyclines in general) and other actives is expected to be similar to the ones known for the tetracyclines (pages 84-85). In view thereof, a skilled person would not expect the combination tigecycline + warfarin to lack such interactions, as demonstrated in the present application on pages 25-31 and in figures 1/3-3/3.

Thus claims that pertain clearly to combinations of tigecycline and warfarin are considered to be inventive (i.e. claims 1-17 and 20-22) (Art. 33(3) PCT).

Taking D2 as a starting point, several selections need to be made in claim 1 thereof to arrive at the presently claimed subject matter. Especially the fact that from the possible anti-coagulants listed on page 18, warfarin is not taken up into claim 12, would point towards warfarin not being preferred in such combinations (possibly because a skilled person would expect interactions between the antibacterial compound of claim 1 and warfarin).

It would therefore not be obvious from D2 to combine tigecycline with warfarin. Thus claims that pertain clearly to combinations of tigecycline and warfarin are considered to be inventive (i.e. claims 1-17 and 20-22) (Art. 33(3) PCT).

From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT**NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

MORAN, Daniel, B.  
Wyeth  
Patent Law Department  
Five Giralda Farms  
Madison, New Jersey 07940  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

|                                                                      |                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>07 July 2006 (07.07.2006)        |                                                                        |
| Applicant's or agent's file reference<br>AM101972                    | IMPORTANT NOTIFICATION                                                 |
| International application No.<br>PCT/US2006/016542                   | International filing date (day/month/year)<br>01 May 2006 (01.05.2006) |
| International publication date (day/month/year)<br>Not yet published | Priority date (day/month/year)<br>06 May 2005 (06.05.2005)             |
| Applicant<br>WYETH et al                                             |                                                                        |

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a **priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a **priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

| Priority date            | Priority application No. | Country or regional Office<br>or PCT receiving Office | Date of receipt<br>of priority document |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 06 May 2005 (06.05.2005) | 60/678,204               | US                                                    | 23 June 2006 (23.06.2006)               |

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Nora Lindner

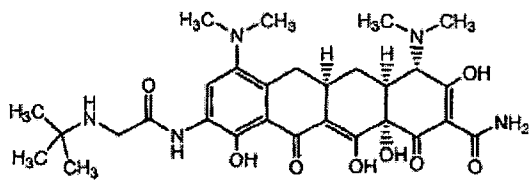
Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 89 65  
Telephone No. +41 22 338 97 20

|                                                                                                                                                        |                     |                                                                                                                                                                                    |              |                                                                      |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------|--|
| <div><div>Industria y Comercio</div><div>SUPERINTENDENCIA</div></div> |                     | <div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</div> <div>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</div> <div>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</div> <div>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT</div> |              | n° 143                                                               |  |
| (21) N° de solicitud:                                                                                                                                  |                     | (51) Int Cl: A61K 45/06, A61K 31/37, A61K 31/65                                                                                                                                    |              |                                                                      |  |
| 22) Fecha de solicitud:                                                                                                                                |                     | (71) Solicitante(s) WYETH                                                                                                                                                          |              |                                                                      |  |
| (30) Prioridad                                                                                                                                         | (31) No. 60/678,204 | (32) Fecha 06/05/05                                                                                                                                                                | (33) País US | (72) Inventor(es) SPETH, John Louis<br>HARPER, Dawn Maria<br>y otros |  |
|                                                                                                                                                        |                     |                                                                                                                                                                                    |              | (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ                                |  |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional: 06/12/07                                                                                                       |                     | (87) Publicación internacional                                                                                                                                                     |              |                                                                      |  |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                                                                                             |                     | Fecha: 16/11/06                                                                                                                                                                    |              |                                                                      |  |
| Fecha de presentación de la solicitud: 01/05/06                                                                                                        |                     | N° publicación: WO/2006/121666                                                                                                                                                     |              |                                                                      |  |
| No. de solicitud PCT/US2006/016542                                                                                                                     |                     |                                                                                                                                                                                    |              |                                                                      |  |
| (54) Titulo: SUMINISTRO DE TIGECICLINA EN LA PRESENCIA DE WARFARINA                                                                                    |                     |                                                                                                                                                                                    |              |                                                                      |  |

Reivindicación(es):

1. Una composición que comprende al menos una gliciliclina seleccionada de un compuesto de formula



(I)

Y sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos una warfarina



No. 07-116465-00000-0000

Fecha: 2007-11-02 16:02:58 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 145

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- Representación gráfica del esquema trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Fdo B  
Firma Responsable

Fecha 02-NOV-07

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [Info@sic.gov.co](mailto:Info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia