



**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

**PCT**

DVN  
NOX

**PATENTE DE INVENCION**

**07-116471**

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "SOMINISTRO DE TIGECICLINA EN  
LA PRESENCIA DE HEPARINA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AGIK 31/65

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDOÑEZ  
TP. 20281

22. BOGOTÁ, D. C., 2 DE NOVIEMBRE DE 2007

(FORMA P-10)

## PETITORIO

cccc1

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-116471- -00000-0000

Espaci

Fecha: 2007-11-02 16:07:25 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159FORMULARIO 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: EUDWIG, Stephen A.; VENCL-JONCIC, Maja; GANDHI, Pooja; GROSS, Joseph y KOCZONE, Julianna

Dirección: 2 Renfrew Road, Chestnut Ridge, New York 10977, Estados Unidos de América; 11 Cliffside Court, Highland Mills, New York 10930, Estados Unidos de América; 1 Ash Court, Highland Mills, New York 10930, Estados Unidos de América; 712 Woodhills Drive, Goshen, New York 10924, Estados Unidos de América y 241 Parkside Drive, Suffern, New York 10901, Estados Unidos de América, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense, Yugoslavo, Estadounidense, Estadounidense y Estadounidense.

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/016860

Fecha 02-MAY-06

Publicación Internacional No. WO/2006/121713

Fecha 16-NOV-06

⑥

Título (54)

SUMINISTRO DE TIGECICLINA EN LA PRESENCIA DE HEPARINA

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/65, A61K 31/727, A61P 31/04

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

US

06-MAY-05

60/678,203

⑨

Comprobante de pago No. 07-76784

Fecha 21-SEP-07

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

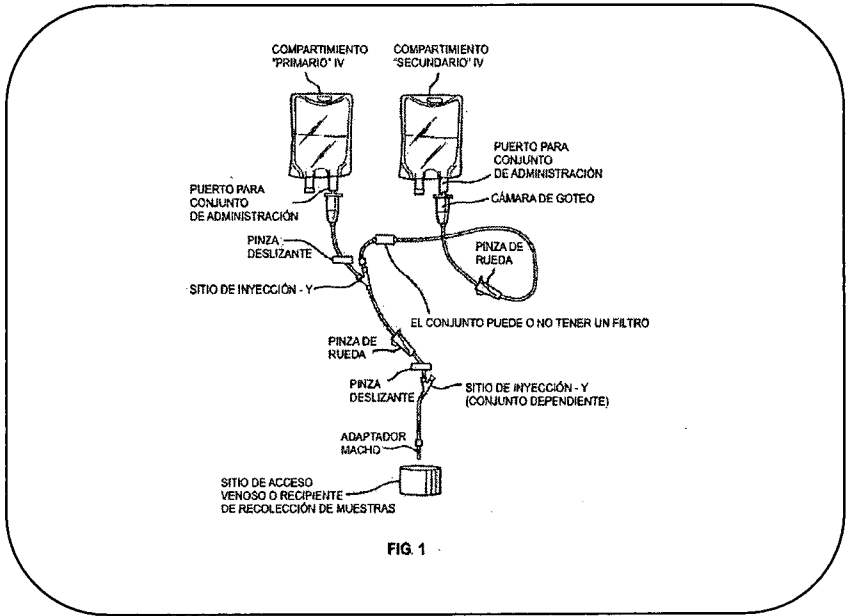
10

ANEXOS

00002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita 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 ORDONEZ

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

00000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 76,784  
FECHA : SEPTIEMBRE 21 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-116471- -00000-0000

Fecha: 2007-11-02 16:07:25 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

## \*\*\*\*\* 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  |

SUN: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2006/121713 A3**

- (51) International Patent Classification:  
A61K 31/65 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)  
A61K 31/727 (2006.01)
- (21) International Application Number:  
PCT/US2006/016860
- (22) International Filing Date: 2 May 2006 (02.05.2006)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
60/678,203 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): **LUDWIG, Stephen A.** [US/US]; 2 Renfrew Road, Chestnut Ridge, New York 10977 (US). **VENCL-JONCIC, Maja** [YU/US]; 11 Cliffside Court, Highland Mills, New York 10930

(US). **GANDHI, Pooja** [US/US]; 1 Ash Court, Highland Mills, New York 10930 (US). **GROSS, Joseph** [US/US]; 712 Woodhills Drive, Goshen, New York 10924 (US). **KOCZONE, Julianna** [US/US]; 241 Parkside Drive, Suffern, New York 10901 (US).

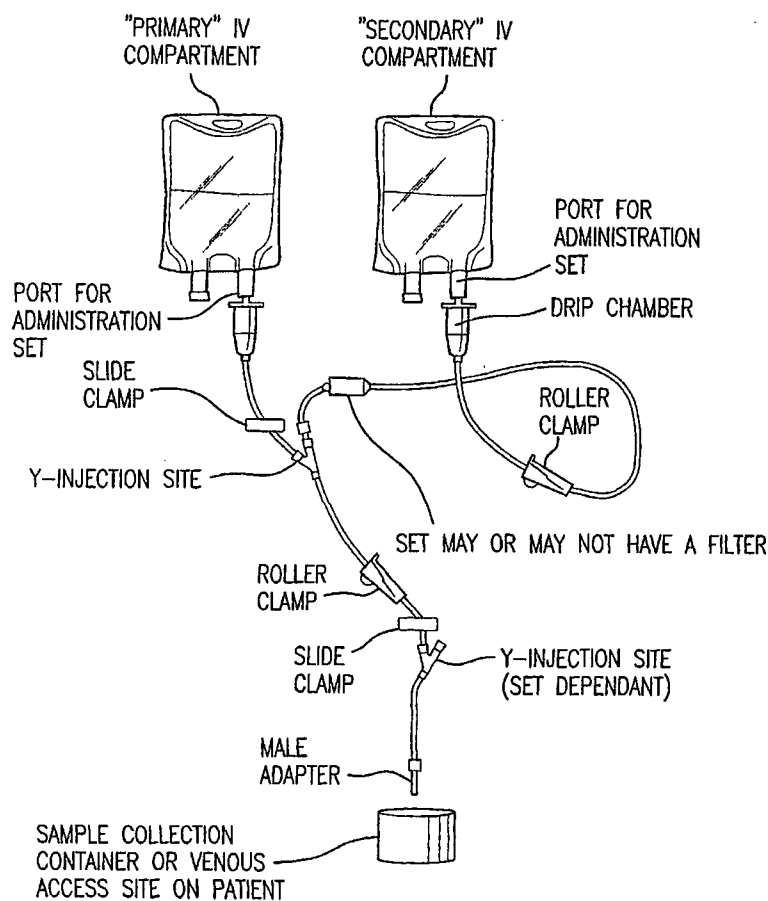
(74) Agent: **MORAN, Daniel, B.**; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 (US).

(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,

[Continued on next page]

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



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

WO 2006/121713 A3

00005

WO 2006/121713 A3



GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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).

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:  
22 March 2007

**Published:**

— with international search report

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.

00000

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2006/121713 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 31/65 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)  
A61K 31/727 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/016860

(22) International Filing Date: 2 May 2006 (02.05.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/678,203 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): LUDWIG, Stephen  
A. [US/US]; 2 Renfrew Road, Chestnut Ridge, New  
York 10977 (US). VENCL-JONCIC, Maja [YU/US];  
11 Cliffside Court, Highland Mills, New York 10930

(US). GANDHI, Pooja [US/US]; 1 Ash Court, Highland  
Mills, New York 10930 (US). GROSS, Joseph [US/US];  
712 Woodhills Drive, Goshen, New York 10924 (US).  
KOCZONE, Julianna [US/US]; 241 Parkside Drive,  
Suffern, New York 10901 (US).

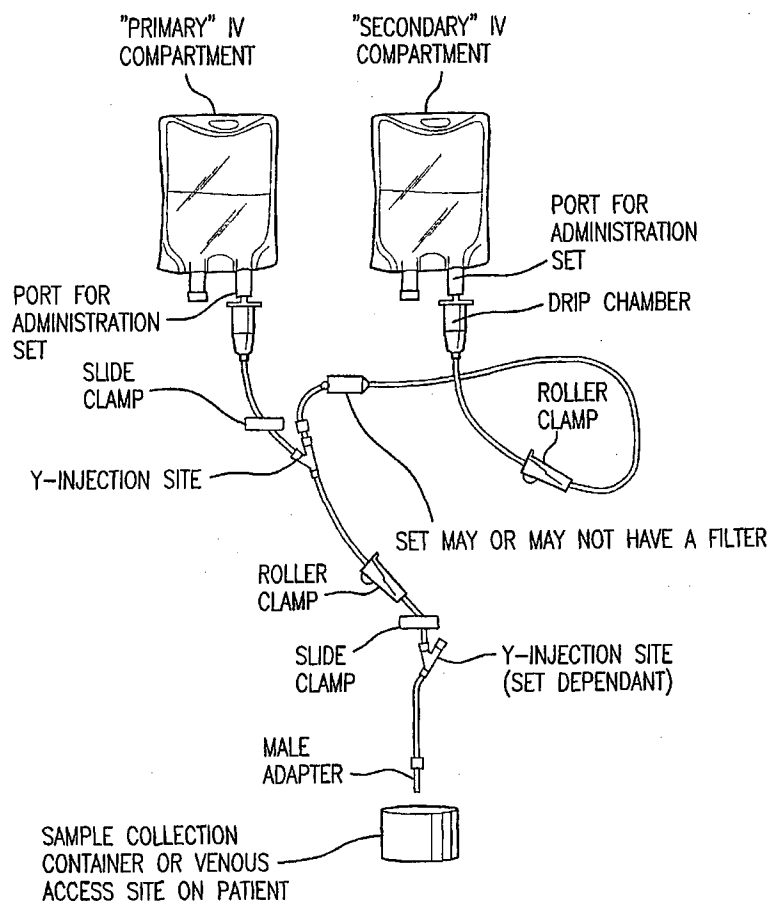
(74) Agent: MORAN, Daniel, B.; Wyeth, Patent Law Depart-  
ment, Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940  
(US).

(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,

[Continued on next page]

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



(57) Abstract: The present disclosure is directed to combination therapies of tige-  
cycline and heparin and methods of admin-  
istration of tigecycline and heparin.

WO 2006/121713 A2

00007

WO 2006/121713 A2



GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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:**

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

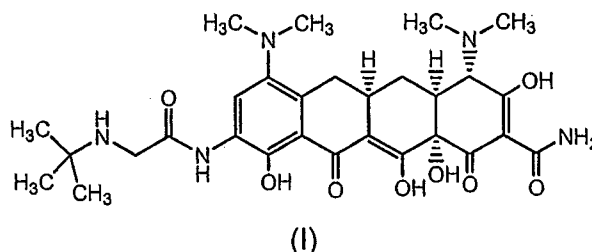
*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

## DELIVERY OF TIGECYCLINE IN THE PRESENCE OF HEPARIN

## CO-ADMINISTRATION OF TIGECYCLINE AND HEPARIN

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

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  
10 semisynthetic tetracycline, minocycline. Tigecycline is a 9-t-butylglycylamido derivative  
of minocycline, formula (I):



Tigecycline, developed in response to the worldwide threat of emerging  
15 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.

Tigecycline is active against many antibiotic-resistant gram-positive pathogenic  
bacteria, such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, penicillin-resistant  
20 *Streptococcus pneumoniae*, and vancomycin-resistant enterococci (Eliopoulos, G. M. et  
al. 1994. *Antimicrob Agents Chemother* 38:534-41; Fraise, 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,  
25 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 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  
10 strains of *Staphylococcus aureus* (MSSA and MRSA). Additionally, tigecycline may be 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,  
15 enterics, rapid growing mycobacteria, and the like.

Hlavaka, et al., U.S. Patent 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.  
20 Patent No. 5,529,990 also discloses a method of treating or controlling bacterial infections in warm-blooded animals caused by bacteria 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  
25 incorporated herein by reference in its entirety.

Tigecycline may be manufactured 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. Since the tigecycline and the other diluents or drugs are often contained in separate infusion  
30 "bags", the Y-sites on the administration set allow for the two solutions to be mixed together prior to using a common intravenous access point on the patient. Thus, in one

embodiment, the tigecycline should be compatible with the other diluents or drugs when the two solutions are mixed together.

Heparin ("heparin"), an anticoagulant, is a heterogeneous group of straight-chain anionic mucopolysaccharides, called, glycosaminoglycans having anticoagulant properties. Injectable heparin sodium, for example, is indicated for anticoagulant therapy in prophylaxis and treatment of venous thrombosis and its extension; in a low-dose regimen for prevention of postoperative deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients undergoing major abdomino-thoracic surgery or who for other reasons are at risk of developing thromboembolic disease; prophylaxis and treatment of pulmonary embolism; atrial fibrillation with embolization; diagnosis and treatment of acute and chronic consumption coagulopathies (disseminated intravascular coagulation); prevention of clotting in arterial and heart surgery; prophylaxis and treatment of peripheral arterial embolism; and as an anticoagulant in blood transfusions, extracorporeal circulation, and dialysis procedures and in blood samples for laboratory purposes.

The tetracycline class (e.g., tetracycline, chlortetracycline, demeclocycline, minocycline, oxytetracycline, methacycline, and doxycycline) is a widely used antibiotic class. Some antibiotics in this class are known to be incompatible with the administration of heparin. Misgen, R., American Journal of Hospital Pharmacy (1965), 22(2), 92-4; Monnier, H. et al. ASHP Midyear Clinical Meeting, (Dec 1990) Vol. 25, p. P-186E. This incompatibility results in drawbacks in the administration of tetracyclines and heparin, such as, administration at the same site of a patient.

For example, minocycline, of which tigecycline is an analog, has a demonstrated incompatibility with heparin. See Minocin Prescribing Information, p. 14, <http://www.wyeth.com/content/ShowLabeling.asp?id=118>, revised May 5, 2005, (stating that "Minocin IV should not be mixed before or during administration with any solutions containing...heparin sodium...")

The incompatibility between heparin and some previously known tetracyclines and tetracycline derivatives is often manifested as a visual incompatibility indicated by precipitation of solids. For example, when some tetracyclines and heparin chloride are administered on the same administration set, a precipitation is observed. This

incompatibility usually requires a saline or other flush of the equipment prior to or after a heparin dose or requires a separate site of administration to the patient.

It has surprisingly been found here, however, that tigecycline may be administered with heparin. For example, tigecycline and heparin may be administered  
5 through a single administration site, such as through a Y-site mixing site, without a saline flush. In one embodiment, tigecycline and heparin do not have at least one of the incompatibilities of tetracyclines or tetracycline derivatives and heparin.

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

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 heparin, and wherein the first and second compartments are connected by a line. For example, the first and second  
20 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.

## 25 BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG 1 illustrates a common, clinical situation, where the admixed tigecycline is in the "Secondary" IV compartment, and the other diluents or drugs are in the "Primary" IV compartment.

### Definitions

30 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 "a compound" includes a mixture of two or more compounds. It should also be noted  
5 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 and stereoisomers. See Sum P.E. et al. J Med Chem 1993;37:184-188. Glycylcycline,  
10 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. By way of non-limiting example, tigecycline may be optionally combined with one or  
15 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  
20 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.

25 "Heparin" as used herein includes heparin and its derivatives, including low and ultra-low molecular weight heparins and pharmaceutically acceptable salts, such as chlorine and sodium salts. Heparin may also be formulated according to methods known in the art.

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

30 "Pharmaceutically acceptable excipient" as used herein refers to pharmaceutical 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 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) 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, polypropyleneglycol, and the like, and mixtures thereof.

"Administration set" as used herein refers to a device used to administer fluids from a compartment to a patient's vascular system through a needle or catheter inserted into a vein. The device may include a needle or catheter, port(s) for administration set, roller clamps, slide clamps, "primary" and "secondary" IV fluid compartments or containers, Y-injection sites, adapters, sample collection container or venous access site on a patient, tubing, flow regulators, drip chambers, in-line filters, IV set stopcocks, fluid delivery tubing, infusion pump, connectors between parts of the set, 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 compartments.

"Y-site" as used herein refers to a mixing site of an administration set. A non-limiting example is shown in FIG 1.

"Incompatibility" as used herein refers to unsuitability for use of two drugs or diluents together because of chemical or other physical interaction.

"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 heparin sodium.

“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  
5 tigecycline and drug B is heparin sodium.

“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),  
10 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  
15 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  
20 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, benzoic, bicarbonic, bisulfuric, bitartaric, butyric, calcium edetate, camsylic, carbonic, chlorobenzoic, cilexetil, citric, edetic, edisylic, estolic, esyl, esylic, formic, fumaric,  
25 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,  
30 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  
5 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 heparin, such as a compartment with a label. The label can be associated with the article of manufacture in a variety of ways including, for example, the  
10 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  
15 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 heparin. 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,  
20 needles, syringes, and/or package inserts with instructions for use.

“SWFI” is sterile water for injection.

“NS” is normal saline.

#### Detailed Description of the Invention

Tigecycline is an antibiotic that may be used in the treatment of many bacterial  
25 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  
30 may be 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.

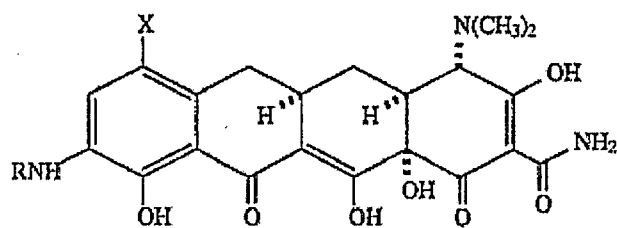
Other glycylicycline antibiotics may be used in place of tigecycline or in  
5 combination with tigecycline in the practice of the disclosure. Examples of other glycylicyclines include (9-(N,N-dimethylglycylamido)-6-demethyl-6-deoxytetracycline), (9-(N,N-dimethylglycylamido)-minocycline), and compounds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

In addition to tigecycline, patients may be receiving other diluents or drugs at the  
10 same site of administration. FIG. 1 illustrates a common, clinical situation, where the admixed tigecycline would be in the "Secondary" IV compartment, and the other diluents or drugs are in the "Primary" IV compartment. Mixing of the two fluids occurs at the Y-site, and the period that the two fluids are together is related to a number of variables (e.g. flow rates of each fluid, location of Y-site, and fluid volume in administration set  
15 from the Y-site to the venous access site).

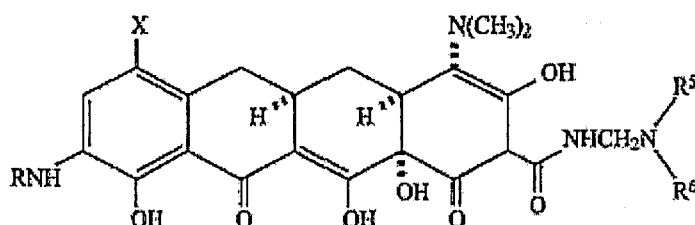
In one embodiment, since there may be a common point of administration and thus mixing of tigecycline and one or more diluent or drug, the diluent or drug should be compatible with tigecycline.

It has been discovered that tigecycline is compatible with the administration of  
20 heparin, and, for example, can be administered to a patient at a common point of administration. In one embodiment, tigecycline and heparin may be administered through a single common point administration site, such as through a Y-site mixing point, without a saline flush. In one embodiment, tigecycline and heparin do not have at least one of the incompatibilities of tetracyclines or tetracycline derivatives with heparin.

25 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  $\text{R}^1$  =hydrogen,

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

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

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

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

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

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

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

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

$\text{R}^2$  =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  $n=0-4$ ;

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, piperidinyl, 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>)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 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>)aroyle selected from benzoyl or naphthoyl, halo substituted (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aroyle, (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 allylthio; C<sub>6</sub>-arylthio group selected from phenylthio or substituted phenylthio 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>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>

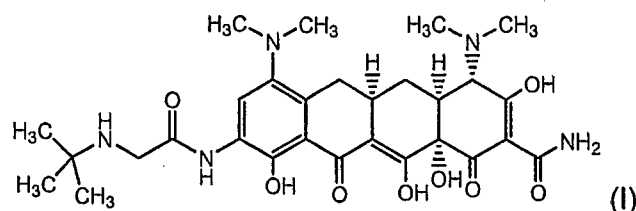
- W(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - wherein W is selected from -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, O, S, -NH, -NOB and B is selected from hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, and when R=R<sup>4'</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> SO<sub>2</sub>- and n=0
- R<sup>4'</sup> is selected from 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, piperidinyl, 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; halo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl group; a heterocycle as defined hereinabove;
- 10 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-methyl-ethyl, 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-methyl-propyl, or 2-methyl-propyl 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, -NY, -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> SO<sub>2</sub> - and n=1-4,
- 15 R<sup>4'</sup> is selected from (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carboxyalkyl; 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; (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>3</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; R<sup>a</sup>R<sup>b</sup> amino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, 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, -NY, or 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, 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
- 20
- 25
- 30

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

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 heparin.

- 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 heparin. For example, the heparin may be heparin 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 heparin and at least one pharmaceutically acceptable excipient. For example, the heparin may be heparin 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 heparin either sequentially or as a mixture. For example, the combination therapy may produce no incompatibility as determined by at least one test chosen from color change, gas formation, visible particulate formation, turbidity and sub visible particulate formation. For example, the heparin may be heparin sodium. 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 heparin are administered at substantially the same time or are administered between two hours before and two hours after the at least one heparin is administered, such as for example 15 minutes, 30 minutes, 1 hour or 2 hours. For example, the heparin 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 heparin 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.

5           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 at least one heparin, 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  
10 administration set and the contents of the first and second compartments may be mixed prior to administration. Optionally each compartment may be separate IV bags. 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. In another embodiment, the flushing of the administration set or mixing point is not required.

15           Another embodiment is a method for administering at least one glycylicycline and at least one heparin, comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of the at least one glycylicycline, and administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one heparin. For example, the at least one glycylicycline and the heparin may be administered through the  
20 same site of administration. For example, this method and other methods and compositions disclosed may produce no incompatibility as determined by at least one test chosen from color change, gas formation, visible particulate formation, turbidity and sub visible particulate formation. For example, the heparin may be heparin sodium. In another embodiment the composition is suitable for parenteral, specifically intravenous,  
25 administration. By further example, the at least one glycylicycline and the at least one heparin are administered at substantially the same time or are administered between two hours before and two hours after the at least one heparin is administered, such as for example 15 minutes, 30 minutes, 1 hour or 2 hours. For example, the heparin may be administered at the substantially the same time as tigecycline, with subsequent  
30 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 heparin

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.

5 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 one glycylicycline, and administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one heparin. For example, the glycylicycline and the heparin are administered through the same site of administration. By further example, the at least one glycylicycline and the at least one heparin are administered at substantially the same time or are administered between two hours before and two hours after the at least one heparin is administered, such as for example 15 minutes, 30 minutes, 1 hour or 2 hours. For example, the heparin 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 heparin 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 glycylicycline, and administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one heparin. By further example, in the methods disclosed, the at least one glycylicycline and the at least one heparin are administered at substantially the same time or are administered between two hours before and two hours after the at least one heparin is administered, such as for example 15 minutes, 30 minutes, 1 hour or 2 hours. For example, the heparin 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 heparin 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 heparin comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one glycylicycline. Another embodiment is a method of administering at least one glycylicycline to a patient receiving heparin comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one glycylicycline.

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 therapeutic amount of at least one glycylicycline and informing the patient and/or administering medical personnel that the at least one glycylicycline is compatible with heparin, for example the glycylicycline will not produce an incompatibility with heparin at a common point of administration.

Another embodiment is a composition comprising at least one glycylicycline, such as a pharmaceutical composition, or any composition disclosed herein comprising packaging with information that the at least one glycylicycline, such as tigecycline, may be administered with heparin. For example, the packaging may explain that there is no incompatibility at a common point of administration. Also disclosed in a method of supplying 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 heparin. For example, advising that there is incompatibility at a common point of administration or that a composition disclosed herein can be administered with heparin, for example, at a common point of administration. For example, a composition or method disclosed here may further provide information that the administration of a therapeutically effective amount of at least one glycylicycline with heparin does not produce an incompatibility at a common point of administration.

One embodiment is packaging a composition comprising at least one glycylicycline with information at the at least one glycylicycline may be administered with heparin at a common point of administration without flushing the common point of administration, and methods of using such a composition.

5 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  
10 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  
15 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 (c) a package insert comprising at least one of: i) information regarding the dosage amount and duration of exposure of a dosage form of at least one glycylicycline and ii)  
20 providing that the dosage form of at least one glycylicycline may be administered with heparin at a common point of administration.

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 heparin and the at least one  
25 glycylicycline, for example, as opposed to other tetracyclines. The labeling instructions may be consistent, for example, with the methods of treatment as described herein before. 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  
30 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 glycylicycline, (b) a package insert or printed labeling providing that a dosage form of the at least one glycylicycline may be co-administered with heparin without flushing of a common administration site; and (c) at least one compartment in which the  
5 at least one glycylicycline is stored.

Compatibility of two or more compounds or compositions, such as tigecycline and heparin, are tested using at least one of color change, gas formation, visible particle formation, turbidity and sub-visible particle formation.

For example, color change, gas formation, visible particulate formation, and  
10 turbidity may be measured using a Black and White background light box with a fluorescent lamp capable of producing intensity of illumination between 2000 and 3750 lux.

Sub-visible particulate formation may be measured by light obscuration (HIAC) as per United States Pharmacopeia USP Chapter 788 Particulate Matter in Injections.

15 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  
20 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  
25 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.

30 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.

5           Therapeutically affective amounts of heparin and formulations of heparin are well known in the art. For example, for continuous intravenous administration, an initial dose of 5,000 Units by IV injection followed by continuous dosing of 20,000 to 40,000 Units/24 hours in 1,000 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection USP (or in any compatible solution for infusion.) As one of skill in the art would know, the dosage of heparin should  
10   be adjusted according to the patient's coagulation test results. For example, when heparin sodium is given by continuous intravenous infusion, the coagulation time should be determined approximately every four hours in the early stages of treatment. When the drug is administered intermittently by intravenous injection, coagulation tests should be performed before each injection during the early stages of treatment and at appropriate  
15   intervals thereafter. Dosage may be considered adequate when the activated partial thromboplastin time (APTT) is 1.5 to 2 times normal or when the whole blood clotting time is elevated approximately 2.5 to 3 times the control value. After deep subcutaneous (intrafat) injections tests for adequacy of dosage are best performed on samples drawn four to six hours after the injections.

20           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.  
25   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  
30   examples are reported as precisely as possible. Any numerical value, however,

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

A study is performed to determine the compatibility of tigecycline solutions with heparin. Heparin is prepared for this study as per the directions given in the package insert. The compatibility testing is performed using a "simulated Y-site" technique developed and published by Trissel et. al. "Compatibility of Fenoldopam Mesylate with other Drugs during Simulated Y-site Administration, Am. J. Health-System Pharmacy, Vol. 60, 80-85, 2003; Trissel, et. al. "Physical Compatibility of Antithymocyte Globulin (Rabbit) with Heparin Sodium and Hydrocortisone Sodium, Vol. 60, 1650-1652, 2003; Trissel et. al. "Compatibility Screening of Bivalirudin during Simulated Y-site Administration with Other Drugs, and Trissel et. al. " Compatibility of piperacillin sodium plus tazobactam with selected drugs during simulated Y-site injection, Am. J. Hosp. Pharm., Vol. 51, 672-678, 1994.

To "simulate" the Y-site, solutions of both tigecycline and heparin are mixed in a 1:1 ratio, and the compatibility of the common solution is evaluated for Appearance and Description (i.e. color, visible particulates or turbidity), subvisible particulates by light obscuration (i.e. HIAC), and pH over a four hour, room temperature period. This time period has become standard when performing these "simulated Y-site" studies, although the actual residence time for the two solutions in the administration set may not exceed eight minutes prior to entering the venous system. The tigecycline test solution, before and after mixing with the counter test solution, is protected from atmospheric oxygen using a nitrogen overlay which mimics the actual "closed" system of an administration set.

The acceptance criteria of "no incompatibility indicating change" over the four hour evaluation period is being applied to the Appearance and Description assay as well as the HIAC subvisible particulate assay. Thus, for instance, formation of visible particulates or increase of subvisible particulates would indicate an incompatibility and

would result in a "Y-site incompatible" classification for that diluent or drug. In addition to the Appearance and Description and HIAC testing, the pH of the solutions are monitored "for information only." Before mixing of the two test solutions together, Appearance and Description, HIAC subvisible particulate testing, and pH are determined on each as controls.

#### Preparation of the Test Solutions

Preparation of Tigecycline Solution, 1 mg/ mL, in Normal Saline ("NS".) For reconstitution and admixing of the tigecycline, 0.9 % Sodium Chloride Injection, USP, 100 ml, is used.

1. Two x 5.3 mL of NS is withdrawn from a 100 mL IV solution bag.
2. Two x tigecycline 50 mg vials are each reconstituted with 5.3 ml of NS. The vials are mixed with gentle shaking, avoiding excessive or vigorous shaking of the vial.
3. Two x 5.0 ml of reconstituted tigecycline is transferred to the 100 mL NS IV solution bag used for the reconstitution. The solution is gently mixed to obtain homogeneity.
4. One hundred (100) ml of the 1 mg/ml tigecycline solution is transferred to a 250 ml beaker, flushed with nitrogen, and covered with Parafilm®

#### Preparation of Heparin

1. To prepare heparin in the usual dosage of 10 unit bolus in 1 ml, 10 ml are transferred from 10 vials of 10 units/ml to a clean beaker to result in 10 units/ml.
2. To prepare heparin in the usual dosage of 0.75 – 2 units/hour continuously, 10 ml of solution is removed from a 100 ml bag of 0.9 % Sodium Chloride Injection, USP. 10 ml of heparin solution is transferred from one 1,000 units/ml x 10 ml vial to the volume depleted bag of NS to result in 100 units/ml.

#### Testing of Controls

1. Approximately 30 ml of the tigecycline and of the heparin solution are transferred to separate beakers and evaluated for Appearance and

Description, subvisible particulates by HIAC and pH testing before the two test articles are mixed together.

2. The remaining volumes of the two test articles are used immediately.

#### Preparation and Testing of Combined Solutions

- 5           1. Seventy (70) ml of the heparin solution is transferred to the beaker containing the approximate 70 ml of the tigecycline solution, combined, and mixed creating the initial sample. Approximately 30 ml of the combined solution is immediately removed for 0 hour Appearance and Description, subvisible particulates by HIAC and pH testing. The beaker with the remaining solution  
10           is then recovered with Parafilm and the headspace flushed with nitrogen.
2. The sampling and testing of 30 ml aliquots is repeated after one and four hours.

#### Testing Performed

- 15   The following tests are performed immediately after sampling:
    1. Appearance and Description for color, visible particulates, and turbidity measured using a Black and White background light box with a fluorescent lamp capable of producing intensity of illumination between 2000 and 3750 lux.
    2. Sub visible particulates are measured by light obscuration (HIAC) as per United  
20       States Pharmacopeia USP Chapter 788 Particulate Matter in Injections.
- pH is measured using a potentiometric meter capable of measuring pH values reproducibly within 0.02 pH units and having electrodes suitable for pH meter use.

00033

| Table 1. Test Results for "Simulated Y-site" Compatibility Study of Tigecycline, 1 mg/mL, in NS and Heparin, 10 Units/mL, in NS |                                            |                                      |             |                                                                       |                                                                                              |                                                                          |                                                                          |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--|--|
| Assay                                                                                                                           | Units                                      | Acceptance Criteria                  |             | Before mixing                                                         | Time after mixing, room temperature, ambient light, nitrogen flush of test sample head space |                                                                          |                                                                          |  |  |
| Appearance and Description                                                                                                      | --                                         | No incompatibility indicating change | Tigecycline | 0 Hours                                                               | 0 Hours                                                                                      | 1 Hour                                                                   | 4 Hours                                                                  |  |  |
|                                                                                                                                 |                                            |                                      | Heparin     | Clear, colorless solution, essentially free from visible particulates | Clear, yellow solution, essentially free from visible particulate matter                     | Clear, yellow solution, essentially free from visible particulate matter | Clear, yellow solution, essentially free from visible particulate matter |  |  |
| HIAC                                                                                                                            | ≥10 μm particles/mL<br>≥25 μm particles/mL | No incompatibility indicating change | Tigecycline | 39.3<br>1.4                                                           | 29.9<br>0.6                                                                                  | 22.2<br>0.4                                                              | 12.8<br>0.2                                                              |  |  |
|                                                                                                                                 |                                            |                                      | Heparin     | 12.5<br>0.6                                                           |                                                                                              |                                                                          |                                                                          |  |  |
| pH                                                                                                                              | --                                         | For information only                 | Tigecycline | 7.78                                                                  | 7.78                                                                                         | 7.74                                                                     | 7.80                                                                     |  |  |
|                                                                                                                                 |                                            |                                      | Heparin     | 6.59                                                                  |                                                                                              |                                                                          |                                                                          |  |  |

| Table 2. Test Results for "Simulated Y-site" Compatibility Study of Tigecycline, 1 mg/mL, in NS and Heparin, 100 Units/mL, in NS |                     |                                      |             |                                                                       |                                                                                              |                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                  |                     |                                      |             | Before mixing                                                         | Time after mixing, room temperature, ambient light, nitrogen flush of test sample head space |                                                                          |
| Assay                                                                                                                            | Units               | Acceptance Criteria                  |             | 0 Hours                                                               | 0 Hours                                                                                      | 1 Hour                                                                   |
| Appearance and Description                                                                                                       | --                  | No incompatibility indicating change | Tigecycline | Clear, yellow solution, essentially free from visible particulates    | Clear, yellow solution, essentially free from visible particulate matter                     | Clear, yellow solution, essentially free from visible particulate matter |
|                                                                                                                                  |                     |                                      | Heparin     | Clear, colorless solution, essentially free from visible particulates |                                                                                              |                                                                          |
| HIAC                                                                                                                             | ≥10 μm particles/mL | No incompatibility indicating change | Tigecycline | 69.1                                                                  |                                                                                              |                                                                          |
|                                                                                                                                  | ≥25 μm particles/mL |                                      | 6.2         | 27.0                                                                  | 35.5                                                                                         |                                                                          |
| pH                                                                                                                               | --                  | For information only                 | Heparin     | 30.3                                                                  | 0.7                                                                                          | 1.5                                                                      |
|                                                                                                                                  |                     |                                      | Tigecycline | 7.82                                                                  | 7.76                                                                                         | 7.74                                                                     |
|                                                                                                                                  |                     |                                      | Heparin     | 5.79                                                                  |                                                                                              | 7.71                                                                     |

### Example 2

A study is performed to determine the compatibility of tigecycline solutions with various other diluents and drugs.

All drug products are prepared per package insert directions; some drugs having  
5 wide therapeutic ranges are tested at multiple concentrations, and some drugs with  
different formulations are tested. A simulation of the mixing which would occur at an  
intravenous administration set Y-site is used, and the period for evaluation of  
compatibility exaggerated the generally short time that the two agents would be together  
prior to venous circulation. Test solutions before and after mixing are measured by  
10 visual observation, by light obscuration for subvisible particulates (HIAC), and by  
potentiometry over a four hour period.

The acceptance criteria of "no incompatibility indicating change" is used in  
assessing the data. The results are categorized into the following four classifications, as  
influenced by package insert statements:

15

1. "Compatible", i.e. mixtures of tigecycline with diluents or  
other drug show no incompatibility indicating changes.
2. "Compatible with manufacture's restrictions", i.e. mixtures of  
tigecycline with drug B show no incompatibility indicating  
20 changes, but the manufacturer of drug B indicates that Y-site  
administration should not be performed with their drug.
3. "Incompatible", i.e. mixtures of tigecycline with diluents or  
other drug show incompatibility indicating changes.
- 25 4. "Incompatible with manufacture's restrictions", i.e. mixtures  
of tigecycline with other drugs show incompatibility indicating  
changes, and the manufacturer of other drugs indicates that  
Y-site administration should not be performed with their  
drug.

30 The compatibility results are listed in Table 3 and are summarized as follows:

Table 3  
Compatibility Classifications and Concentrations of Intravenous Diluents and Drugs  
Tested under Simulated Y-site Conditions  
with Tigecycline for Injection

| Diluent                                                                               | Usual Dose    | Compounding Directions<br>as Per Manufacture's<br>Package Insert | Compatibility<br>Classification | Comments |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------|
| 5 % Dextrose Injection                                                                | Continuous IV | Used as is                                                       | Compatible                      | none     |
| 5 % Dextrose and 0.9 %<br>Sodium Chloride Injection                                   | Continuous IV | Used as is                                                       | Compatible                      | none     |
| 5 % Dextrose in Lactated<br>Ringers Injection                                         | Continuous IV | Used as is                                                       | Compatible                      | none     |
| 5 % Dextrose, 0.45 %<br>Sodium Chloride and 0.15<br>% Potassium Chloride<br>Injection | Continuous IV | Used as is                                                       | Compatible                      | none     |
| Lactated Ringers Injection                                                            | Continuous IV | Used as is                                                       | Compatible                      | none     |
| Plasma-Lyte 56/5 %<br>Dextrose Injection                                              | Continuous IV | Used as is                                                       | Compatible                      | none     |

| Intravenous Drugs Frequently Administered with Tigecycline by Continuous Infusion |                                  |                                                                                                                                             |                     |                              |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------|-------------|
| Drug                                                                              | Usual Dose                       | Compounding Directions as Per Manufacturer's Package Insert                                                                                 | Final Concentration | Compatibility Classification | Comments    |
| Amikacin                                                                          | 1 g over 30 minutes              | Removed 2 ml each from 5 vials of 100 mg/2 ml Amikacin and added to the volume depleted 100 ml NS container                                 | 5 mg/ml             | Compatible                   | No comments |
| Dobutamine                                                                        | 2.5 mcg/kg/minute continuously   | Removed 1.6 ml from a 250 mg/20ml vial and diluted with 98.4 ml NS to result in 0.2 mg/ml                                                   | 0.2 mg/ml           | Compatible                   | No comments |
|                                                                                   | 10 mcg/kg/minute continuously    | Removed 8.0 ml from a 250 mg/20ml vial and diluted with 92 ml NS to result in 1.0 mg/ml                                                     | 1.0 mg/ml           | Compatible                   | No comments |
| Dopamine                                                                          | 0.5-3 mcg/kg/minute continuously | Transferred 4 ml of 40 mg/ml to a 100 ml NS bag to result in 1.6 mg/ml                                                                      | 1.6 mg/ml           | Compatible                   | No comments |
| Epinephrine                                                                       | 1 to 10 µg/min                   | Transferred 0.4 ml each from one 1mlx1mg/ml ampoule and ad to a 100 ml of NS to result in 4 mcg/ml                                          | 4 mcg/ml            | Compatible                   | No comments |
| Gentamycin                                                                        | 350 mg over 30 minutes           | Removed 50 ml each from 2 x 50 ml bags of 1.4 mg/ml Gentamycin and used as is                                                               | 1.4 mg/ml           | Compatible                   | No comments |
| Lidocaine                                                                         | 1 – 2 mg/minute continuously     | Transferred 20 ml from each of five 20 ml vials of 2% lidocaine to a clean beaker to result in 2 % lidocaine.                               | 2%                  | Compatible                   | No comments |
| Potassium (as potassium chloride)                                                 | 20 – 40 mEq/L continuously       | Removed 15 ml NS from a 100 ml bag. Transfer 15 ml of 2 mEq/ml Potassium chloride from one 20 ml vial to the NS bag to result in 0.3 mEq/L. | 0.3mEq/L            | Compatible                   | No comments |

| Intravenous Drugs Frequently Administered with Tigecycline by Continuous Infusion |                                         |                                                                                                                 |           |            |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|-------------|
| Ranitidine                                                                        | 6.5 mg/hour continuously                | Transferred 2.4 ml of 25 mg/ml, 2 ml vials, from two vials to 100 ml of NS to result in 0.6 mg/ml.              | 0.6 mg/ml | Compatible | No comments |
| Theophylline                                                                      | 0.4 to 4 mg/ml, not to exceed 20 mg/min | Used as is, as 1.6 mg/ml in D5W.                                                                                | 1.6 mg/ml | Compatible | No comments |
| Tobramycin                                                                        | 350 mg over 30 minutes                  | Removed 2 ml each from 12.5 vials of 20 mg/2 ml Tobramycin and added to the volume depleted 100 ml NS container | 2.5 mg/ml | Compatible | No comments |

| Intravenous Drugs Potentially Administered with Tigecycline by Intermittent Infusion |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                     |                              |                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Drug                                                                                 | Usual Dose               | Compounding Directions as Per Manufacturer's Package Insert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Final Concentration | Compatibility Classification | Comments                                                                      |
| Amphotericin B for Injection                                                         | 2 mg/mL over 120 minutes | Two 50 mg vials are reconstituted as follows: "An initial concentrate of 5 mg per ml is first prepared by rapidly expressing 10 ml SWFI directly into the lyophilized cake, using a sterile needle (minimum diameter 20 gauge) and syringe. Shake the vial immediately until the colloidal solution is clear." The infusion solution is then obtained by transferring the two 10 ml reconstituted volumes to the 80 ml of 5% Dextrose Injection, USP to result in 2 mg/ml. | 2 mg/mL             | Incompatible                 | Cloudy solution formed immediately and HIAC particulates formed within 1 hour |

\* Test sample is not protected from light, higher concentration are used

| Intravenous Drugs Potentially Administered with Tigecycline by Intermittent Infusion |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |         |                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amphotericin B Lipid Complex Injection                                               | 2 mg/mL over 120 minutes | Performed simulated Y-site testing despite the following PI statement: "DO NOT DILUTE WITH SALINE SOLUTIONS OR MIX WITH OTHER DRUGS OR ELECTROLYTES as the compatibility of ABELCET with these materials has not been established. An existing intravenous line should be flushed with 5 % Dextrose Injection before infusion of ABELCET, or a separate infusion line should be used." Diluted 20 ml of 5 mg/ml with 80 ml of D5W to result in 2 mg/ml. | 2 mg/mL | Incompatible with manufacturer's restrictions                                                                                                                                                           |
|                                                                                      |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |         | By nature of the lipid complex of this formation resulting in high HIAC counts, sub visible particulate matter formation cannot be excluded and therefore an incompatible classification is appropriate |

00011

| Intravenous Drugs Potentially Administered with Tigecycline by Intermittent Infusion |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |          |            |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------|-------------|
| Azithromycin                                                                         | 500 mg over 60 minutes    | "Zithromax is supplied under vacuum. It is recommended that a standard 5 ml (non-automated syringe be used to ensure that the exact amount of 4.8 ml of SWFI is dispensed." Added 4.8 ml of SWFI to the 500 mg vial and shake until all the drug is dissolved. Transfer 2 ml of the reconstituted solution to a 100 ml bag of NS to result in 2 mg/ml. | 2 mg/ml  | Compatible | No comments |
| Aztreonam                                                                            | 20 mg/mL                  | Reconstituted two 1 gram vials with "at least 3 ml of SWFI" and transfer contents to a 100 ml bag of NS.                                                                                                                                                                                                                                               | 20 mg/ml | Compatible | No comments |
| Cefepime                                                                             | 2 g/50 mL over 20 minutes | Removed four x 10 ml volumes from a 100 ml bag NS. Add 10 ml to each of four 1 g vials, and transfer contents (11.3 ml) to volume depleted NS bag to result in 40 mg/ml in NS.                                                                                                                                                                         | 40 mg/ml | Compatible | No comments |

| Intravenous Drugs Potentially Administered with Tigecycline by Intermittent Infusion |                           |                                                                                                                                                                                                                                        |          |                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------|
| Cefotaxime                                                                           | 2 g/50 mL over 20 minutes | Removed four x 10 mL volumes from a 100 mL bag of NS. Add 10 mL to each of four 1 g vials, shake to dissolve. Transfer 10.4 mL from each of the four reconstituted vials to the volume depleted bag of NS to result in 40 mg/mL in NS. | 40 mg/mL | Compatible<br><br>No comments |
| Ceftazidime                                                                          | 2g/50 mL over 20 minutes  | Removed four 10 mL volumes from a 100 mL bag NS. Add 10 mL to each of four 1 g vials, and transfer contents to volume depleted NS bag to result in 40 mg/mL in NS.                                                                     | 40 mg/mL | Compatible<br><br>No comments |

| Intravenous Drugs Potentially Administered with Tigecycline by Intermittent Infusion |                                          |                                                                                                                                                                   |          |              |                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Ceftriaxone                                                                          | 2g/50 mL over 20 minutes                 | Removed four x 9.6 ml volumes from a 100 ml bag NS. Add 9.6 ml to each of four 1 g vials, and transfer contents to volume depleted NS bag to give 40 mg/ml in NS. | 40 mg/ml | Compatible   | No comments                                                               |
| Chlorpromazine                                                                       | 25 – 50 mg (1mg/mL) over 25 – 50 minutes | Removed 1.0 ml from each of four x 25 mg/1 ml ampoules and dilute with 96 ml of NS to result in 1 mg/ml.                                                          | 1 mg/ml  | Incompatible | Visual particulates formed immediately and HIAC particulates after 1 hour |
| Cimetidine                                                                           | 300 mg/50mL over 20 minutes              | Removed 2.0 ml from each of two x 300 mg/2 ml vials and dilute with 96 ml of NS to result in 6 mg/ml.                                                             | 6 mg/ml  | Compatible   | No comments                                                               |

\* Test sample is not protected from light

| Intravenous Drugs Potentially Administered with Tigecycline by Intermittent Infusion |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |         |                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------|
| Ciprofloxacin                                                                        | 1 mg/mL | Performed simulated Y-site testing despite the following PI statement: "If the Y-type or "piggyback" method of administration is used, it is advisable to discontinue temporarily the administration of any other solutions during the infusion of Ciprofloxacin (CIPRO) IV If the concomitant use of CIPRO IV and another drug is necessary each drug should be given separately in accordance with the recommended dosage and route of administration for each drug.." Removed 10 ml from one vial of 400 mg/40 ml and dilute with 90 ml of NS to result in 1 mg/mL. | 1 mg/ml | Compatible with manufacturer's restrictions |
|                                                                                      |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |         | No comments                                 |

| Intravenous Drugs Potentially Administered with Tigecycline by Intermittent Infusion |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                                             |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------|-------------|
| Etrapenem                                                                            | 1 g/50 mL                         | Performed simulated Y-site testing despite the following PI statement:<br>"DO NOT MIX OR CO-INFUSE INVANZ WITH OTHER MEDICATIONS." Reconstituted two 1 g vials with 10 ml of NS, shake well to dissolve, and immediately transfer to approximately 80 ml of NS to result in 20 mg/ml. | 20 mg/ml  | Compatible with manufacturer's restrictions | No comments |
| Fluconazole                                                                          | 400 mg (2 mg/mL) over 120 minutes | Used "as is" as a 2 mg/ml solution.                                                                                                                                                                                                                                                   | 2 mg/ml   | Compatible                                  | No comments |
| Haloperidol                                                                          | 0.2 mg/mL                         | Transferred 1 ml from four 1 ml vials of 5 mg/ml to a 100 ml bag of NS to result in 0.2 mg/ml.                                                                                                                                                                                        | 0.2 mg/ml | Compatible                                  | No comments |

| Intravenous Drugs Potentially Administered with Tigecycline by Intermittent Infusion |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |         |            |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|-------------|
| Imipenem/<br>cilastatin                                                              | 500 mg/100mL<br>over 15-30<br>minutes | Removed 40 ml NS from a 100 ml bag of NS. Add 10 ml of NS to each of two 250 mg vials, "shake well and transfer the resulting suspension to the infusion solution container."<br><br>"Repeat with an additional 10 ml of infusion solution to ensure complete transfer of vial contents to the infusion solution. The resulting mixture should be agitated until clear." The resulting solution is 5 mg/ml. | 5 mg/ml | Compatible | No comments |

| Intravenous Drugs Potentially Administered with Tigecycline by Intermittent Infusion |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |         |                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------|
| Linezolid                                                                            | 600 mg/300 mL<br>over 30 -- 120<br>minutes | Performed simulated Y-site testing<br>despite the following PI statement:<br>"Do not use this intravenous infusion<br>bag in series connections. If Zyvox<br>IV is to be given concomitantly with<br>another drug, each drug should be<br>given separately in accordance with<br>the recommended dosage and route<br>of administration." Use as is as<br>2 mg/ ml. | 2 mg/ml | Compatible with<br>manufacturer's<br>restrictions |
|                                                                                      |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |         | No comments                                       |

| Intravenous Drugs Potentially Administered with Tigecycline by Intermittent Infusion |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |          |               |                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Methylprednisolone                                                                   | 30 mg/kg/50mL over 30 minutes | Removed approximately 32 ml from a 100 ml bag of NS. "Activate" 16 "ACT-O-VIALS" by pressing down on plastic activators. Gently agitate to effect solution. Remove plastic tab., invert, and transfer 2 ml from each of the 16 vials to the volume depleted bag to result in 20 mg/ml. | 20 mg/ml | Incompatible* | By the nature of this formulation resulting in high HIAC counts, sub visible particulate matter formation cannot be excluded and therefore an incompatible classification is appropriate |
| Metoclopramide                                                                       | 5 mg/mL                       | Removed two ml each from 50 vials of 10 mg/2ml metoclopramide and transfer to a clean 100 ml beaker for the 5 mg/ml solution.                                                                                                                                                          | 5 mg/ml  | Compatible    | No comments                                                                                                                                                                              |

\* Test sample is not protected from light.

00009

| Intravenous Drugs Potentially Administered with Tigecycline by Intermittent Infusion |                           |                                                                                                                                                                                                         |             |            |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|-------------|
| Piperacillin/<br>tazobactam                                                          | 3/0.375 g q6h             | Removed 15 ml of NS from a 100 ml bag and reconstitute one 3.375 g vial of Piperacillin/tazobactam (Zosyn). Transfer the reconstituted Zosyn to the volume depleted bag of NS to result in 33.75 mg/ml. | 3.375 mg/ml | Compatible | No comments |
| Vancomycin                                                                           | 1g/200 mL over 60 minutes | Reconstituted by adding 10 ml of SWFI to a 500 mg vial, and dilute with 100 ml NS to result in 5 mg/ml. "Vancomycin solution has a low pH and may cause physical instability of other compounds."       | 5 mg/ml     | Compatible | No comments |

| Intravenous Drugs Potentially Administered with Tigecycline by Intermittent Infusion |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |         |                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Voriconazole                                                                         | 3-6 mg/kg (2 mg/ml) over 120 minutes | Performed simulated Y-site testing despite the following PI statement: "VFEND IV must not be infused into the same line or canula concomitantly with other drug infusions, including parenteral nutrition. Reconstituted one 200 mg vial with 19 ml NS, shook until all of the powder is dissolved, and added to the volume depleted 100 ml NS container to result in a 2 mg /ml. | 2 mg/ml | Incompatible with manufacturer's restrictions<br><br>By the nature of this formulation resulting in high HIAC counts, sub visible particulate matter formation cannot be excluded and therefore an incompatible classification is appropriate. |

Table 4

Example of Tigecycline - higher pH solution plus Dobutamine - lower pH solution, resulting in higher pH (after mixing) without change in Appearance and Description and Subvisible Particulates counts

| Assay                          | Units                                      | Acceptance Criteria                  | Components  | Before Mixing                                                        |                                                                   | After Mixing                                                      |                                                                   |                                                                   |
|--------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                                |                                            |                                      |             | 0 hours                                                              | 0 hours                                                           | 0 hours                                                           | 1 hour                                                            | 4 hours                                                           |
| Appearance and Description     | -                                          | No incompatibility indicating change | Tigecycline | Clear, yellow solution essentially free from visible particulates    | Clear, yellow solution essentially free from visible particulates | Clear, yellow solution essentially free from visible particulates | Clear, yellow solution essentially free from visible particulates | Clear, yellow solution essentially free from visible particulates |
|                                |                                            |                                      | Dobutamine  | Clear, colorless solution essentially free from visible particulates |                                                                   |                                                                   |                                                                   |                                                                   |
| Subvisible Particulates (HIAC) | ≥10 μm particles/ml<br>≥25 μm particles/ml | No incompatibility indicating change | Tigecycline | 35.8<br>0.9                                                          | 22.2<br>0.8                                                       | 13.4<br>0.2                                                       | 26.2<br>0.4                                                       |                                                                   |
|                                |                                            |                                      | Dobutamine  | 5.9<br>0.6                                                           |                                                                   |                                                                   |                                                                   |                                                                   |
| pH                             | -                                          | For information only                 | Tigecycline | 7.81                                                                 | 7.52                                                              | 7.63                                                              | 7.59                                                              |                                                                   |
|                                |                                            |                                      | Dobutamine  | 4.18                                                                 |                                                                   |                                                                   |                                                                   |                                                                   |

00052

Table 5  
Example of Tigecycline - higher pH solution plus Dopamine - lower pH solution, resulting in lower pH (after mixing) without change in Appearance and Description and Subvisible Particulates counts

| Assay                          | Units                                      | Acceptance Criteria                  | Components  | Before Mixing                                                        |                                                                   | After Mixing                                                      |                                                                   |                                                                   |
|--------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                                |                                            |                                      |             | 0 hours                                                              |                                                                   | 0 hours                                                           | 1 hour                                                            | 4 hours                                                           |
| Appearance and Description     | -                                          | No incompatibility indicating change | Tigecycline | Clear, yellow solution essentially free from visible particulates    | Clear, yellow solution essentially free from visible particulates | Clear, yellow solution essentially free from visible particulates | Clear, yellow solution essentially free from visible particulates | Clear, yellow solution essentially free from visible particulates |
|                                |                                            |                                      | Dopamine    | Clear, colorless solution essentially free from visible particulates |                                                                   |                                                                   |                                                                   |                                                                   |
| Subvisible Particulates (HIAC) | ≥10 μm particles/ml<br>≥25 μm particles/ml | No incompatibility indicating change | Tigecycline | 82.3                                                                 | 25.5<br>0.1                                                       | 37.4<br>0.6                                                       | 13.3<br>0.4                                                       |                                                                   |
|                                |                                            |                                      | Dopamine    | 2.2<br>3.1<br>0.1                                                    |                                                                   |                                                                   |                                                                   |                                                                   |
| pH                             | -                                          | For information only                 | Tigecycline | 7.84                                                                 | 4.76                                                              | 4.69                                                              | 4.72                                                              |                                                                   |
|                                |                                            |                                      | Dopamine    | 3.59                                                                 |                                                                   |                                                                   |                                                                   |                                                                   |

00000

Table 6

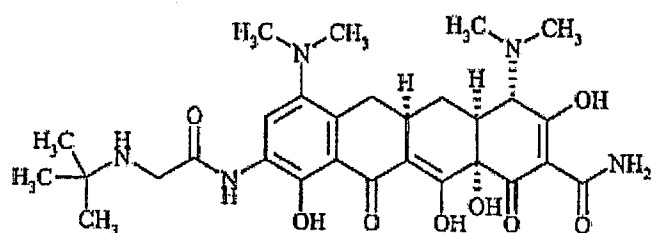
Example of Tigecycline - higher pH solution plus Chlorpromazine - lower pH solution, resulting in higher pH (after mixing) with change in Appearance and Description and Subvisible Particulates counts

| Assay                          | Units                                                                    | Acceptance Criteria                  | Components     | Before Mixing                                                        |  |                           |  | After Mixing            |  |                           |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------|--|---------------------------|--|-------------------------|--|---------------------------|
|                                |                                                                          |                                      |                | 0 hours                                                              |  | 1 hour                    |  | 0 hours                 |  | 4 hours                   |
| Appearance and Description     | -                                                                        | No incompatibility indicating change | Tigecycline    | Clear, yellow solution essentially free from visible particulates    |  | Turbid, yellow suspension |  | Hazy, yellow suspension |  | Turbid, yellow suspension |
|                                |                                                                          |                                      | Chlorpromazine | Clear, colorless solution essentially free from visible particulates |  |                           |  |                         |  |                           |
| Subvisible Particulates (HIAC) | $\geq 10 \mu\text{m}$ particles/ml<br>$\geq 25 \mu\text{m}$ particles/ml | No incompatibility indicating change | Tigecycline    | 27.4<br>1.3                                                          |  |                           |  | 42.5<br>1.2             |  | 17070.0<br>0.2            |
|                                |                                                                          |                                      | Chlorpromazine | 21.9<br>2.9                                                          |  |                           |  |                         |  |                           |
| pH                             | -                                                                        | For information only                 | Tigecycline    | 7.74                                                                 |  |                           |  | 7.01                    |  | 7.10                      |
|                                |                                                                          |                                      | Chlorpromazine | 4.61                                                                 |  |                           |  |                         |  | 7.15                      |

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  
5 only be construed and defined by the scope of the appended claims.

**WHAT IS CLAIMED IS:**

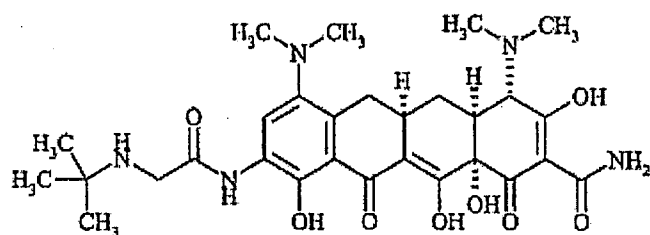
1. A composition comprising at least one glycylicycline chosen from a  
 5 compound of formula I



(I)

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

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 heparin is  
 heparin 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  
 15 composition is suitable for intravenous administration.
6. A pharmaceutical composition as claimed in any one of claims 1 to 3,  
 further comprising at least one pharmaceutically acceptable excipient.
7. A combination therapy comprising administration of at least one  
 glycylicycline chosen from a compound of formula I



(I)

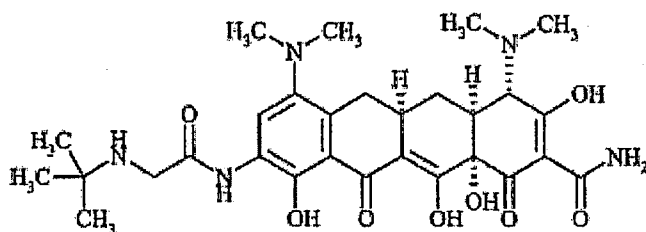
and pharmaceutically acceptable salts thereof, and at least one heparin, wherein administration is simultaneous, separate or sequential.

8. A combination therapy according to claim 7, wherein there is no incompatibility as determined by at least one test chosen from color change, gas formation, visible particulate formation, sub-visible particle formation and turbidity.

9. A combination therapy according to claim 7 or claim 8, wherein the glycylicycline is administered between two hours before and two hours after the heparin is administered.

10

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

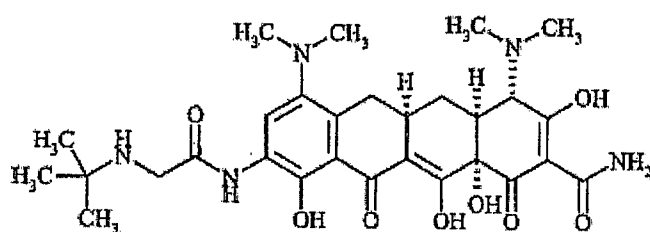


15

(I)

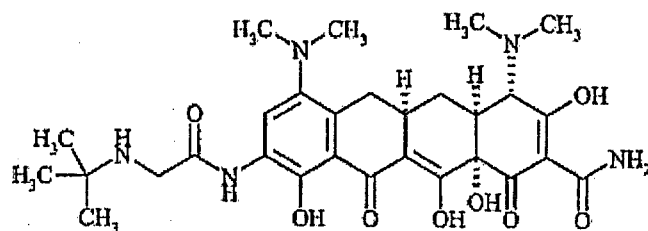
and pharmaceutically acceptable salts thereof and a second compartment comprising at least one heparin, and wherein the first and second compartments are connected to at least one administration set.

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 flushing of an administration set is not required.
14. A method for administering at least one glycylicycline and at least one heparin, comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of the at least one glycylicycline chosen from a compound of formula I



(I)

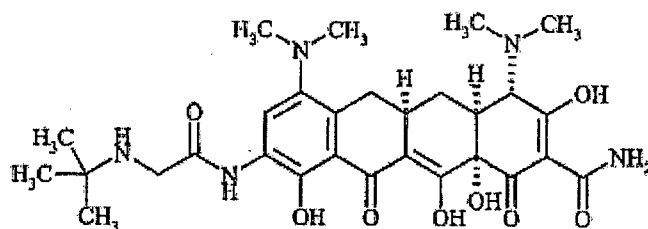
- and its pharmaceutically acceptable salts, and administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of the at least one heparin.
15. A method for administering glycylicycline and heparin, comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one glycylicycline chosen from a compound of formula I



(I)

and its pharmaceutically acceptable salts, and administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one heparin, wherein the glycycline and the heparin are administered through the same site of administration.

- 5           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) comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one  
10 glycycline chosen from a compound of formula I



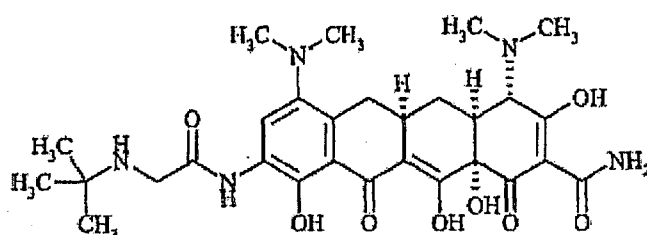
(I)

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

- 15           17. 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 a heparin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

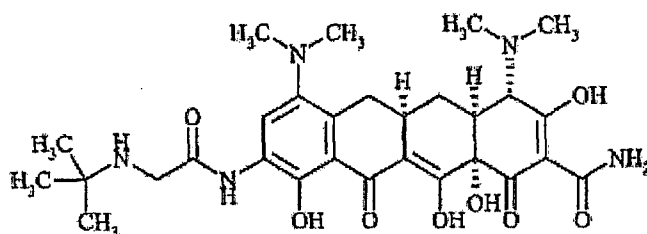
18. A method of administering an antibiotic comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one glycylicycline  
5 chosen from a compound of formula I



(I)

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

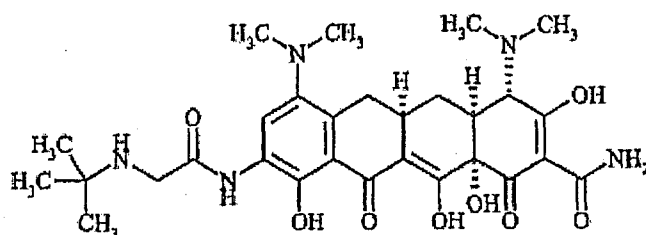
19. An article of manufacture, comprising (a) a dosage form at least one  
10 glycylicycline chosen from a compound of formula I



(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 heparin without flushing of a common administration site;  
15 and  
(c) at least one compartment in which the glycylicycline is stored.

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



(I)

and its pharmaceutically acceptable salts; (b) at least one compartment in which the glycyclcycline is stored; and (c) a package insert comprising: i) information regarding the dosage amount and duration of exposure of a dosage form of the glycyclcycline and ii) providing that the dosage form of the glycyclcycline may be administered with Heparin at a common point of administration.

21. Use of a glycyclcycline 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-susceptible and methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MSSA and MRSA) in a patient in need thereof, which treatment also comprises administration of a heparin of a pharmaceutical salt thereof.

22. Use of a heparin 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-susceptible and methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MSSA and MRSA) in a patient in need thereof, which treatment also comprises administration of a glycyclcycline of formula I or a pharmaceutical salt thereof.

23. A product comprising a glycyclcycline of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a heparin 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,

and both methicillin-susceptible and methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MSSA and MRSA) in a patient in need thereof.

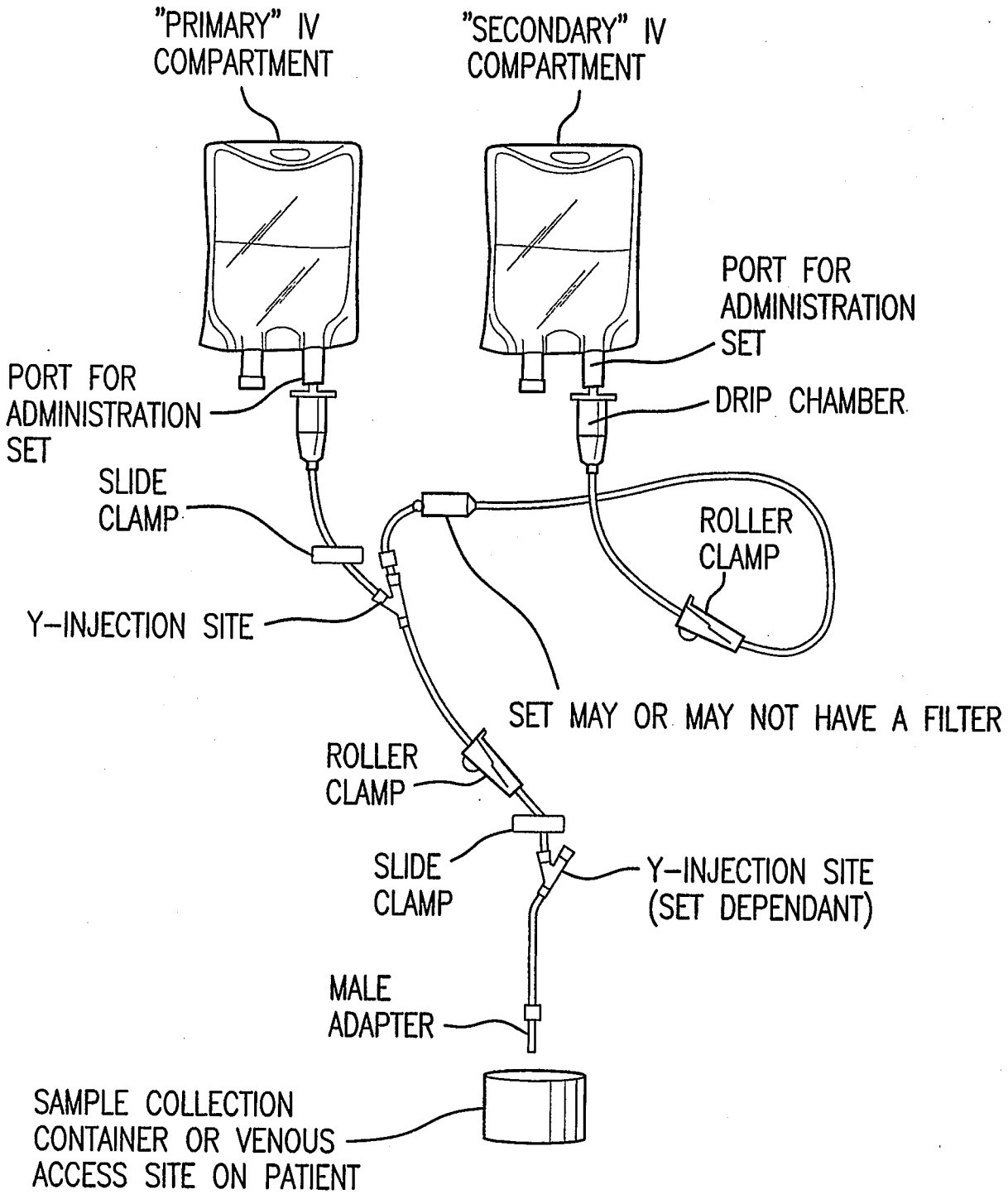


FIG. 1

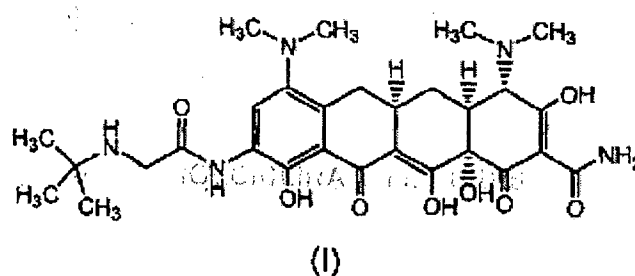
00003

## SUMINISTRO DE TIGECICLINA EN LA PRESENCIA DE HEPARINA

## CO-ADMINISTRACIÓN DE TIGECICLINA Y HEPARINA

5 En una modalidad, la presente divulgación está dirigida a las terapias de combinación de tigeciclina y heparina y a los métodos de administración de tigeciclina y heparina.

10 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-naftacenecarboxamida, 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):



20 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.

25 La tigeciclina es activa contra muchas bacterias patogénicas gram-positivas 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; Fraise, A. P. et al. 1995. Journal de unantimicrobial Chemotherapy. 35:877-81. [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

00064

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 tanto por las cepas de *Staphylococcus aureus* susceptibles a la meticilina y resistentes a la meticilina (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 tigeciclina puede ser usada para tratar infecciones en hueso y articulaciones, 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 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 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-(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.

65

La tigeciclina puede ser manufacturada por liofilización y formulada, por ejemplo, mezclada en farmacia de hospital, para su reconstitución como una solución IV. La tigeciclina frecuentemente se administra simultáneamente con otros diluyentes y drogas. En razón a que la tigeciclina y los otros diluyentes o drogas están contenidos frecuentemente en "bolsas" de infusión separadas, los sitios y en el conjunto de administración permite para las dos soluciones ser mezcladas antes de utilizar un punto de acceso intravenoso común en el paciente. Así, en una modalidad, la tigeciclina debe ser compatible con los otros diluyentes o drogas cuando se mezclan las dos soluciones.

La heparina ("heparina"), un anticoagulante, es un grupo heterogéneo de mucopolisacáridos aniónicos de cadena recta, llamados, glicosaminoglicanos que tienen propiedades anticoagulantes. La heparina sodio inyectable, por ejemplo, se indica para terapia anticoagulante en la profilaxis y tratamiento de trombosis venosa y su extensión; en un régimen de dosis baja para evitar embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda post-operatoria en pacientes que experimentan cirugía abdomino-torácica mayor o quienes por otras razones están en riesgo de desarrollar enfermedades tromboembólicas; la profilaxis y el tratamiento del embolismo pulmonar; fibrilación auricular con embolización; diagnóstico y tratamiento de coagulopatías de consumo crónico y agudo (coagulación intravascular diseminada); prevención de coagulación en cirugía de corazón y arterial; profilaxis y tratamiento de embolismo arterial periférico; y como un anticoagulante en transfusiones sanguíneas, circulación extra corpórea, y procedimientos de diálisis y en muestras sanguíneas para propósitos de laboratorio.

La clase tetraciclina (por ejemplo, tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, metaciclina, y doxiciclina) es una clase de antibióticos ampliamente utilizados. Algunos antibióticos en esta clase se conocen por ser incompatibles con la administración de heparina. Misgen, R., American Journal de Hospital Pharmacy (1965), 22(2), 92-4; Monnier, H. et al. ASHP Midyear Clinical Meeting, (Dec 1990) Vol. 25, p. P-186E. Esta incompatibilidad resulta en desventajas en la administración de tetraciclinas y heparina, tal como, administración en el mismo sitio de un paciente.

Por ejemplo, la minociclina de la que la tigeciclina es un análogo, ha demostrado incompatibilidad con heparina. Ver Información Preescrita de Minocin, P. 14,

000 66

<http://www.wyeth.com/content/ShowLabeling.asp?id=118>, revisado Mayo 5, 2005, (establece que "Minocin IV no se debería mezclar antes o durante la administración con cualquier solución que contenga ... heparina sodio...").

5 La incompatibilidad entre la heparina y algunas tetraciclinas y derivados de tetraciclina se manifiestan frecuentemente como una incompatibilidad visual indicada por la precipitación de sólidos. Por ejemplo, cuando algunas tetraciclinas y el cloruro de heparina se administran en el mismo conjunto de administración, se observa una precipitación. Esta incompatibilidad requiere usualmente una salina u otro tipo de lavado  
10 por descarga del equipo antes de o después de una dosis de heparina o requiere un sitio de administración se parado al paciente.

Se ha encontrado sorprendentemente aquí, sin embargo, que la tigeciclina se puede administrar con heparina. Por ejemplo, la tigeciclina y la heparina se pueden  
15 administrar a través de un sitio de administración único, tal como a través del sitio de mezcla Y sin un tipo de descarga de solución salina. En una modalidad, la tigeciclina y la heparina no tienen por lo menos una de las incompatibilidades de la tigeciclina o derivados de tigeciclina y heparina.

20 Se describe una composición que comprende por lo menos una glicilciclina, tal como tigeciclina y heparina. Otra modalidad es una terapia de combinación que comprende administración de por lo menos una glicilciclina y heparina. Una modalidad adicional es la co-administración de al menos una glicilciclina y heparina. Otra modalidad es una composición farmacéutica que comprende por lo menos una glicilciclina y  
25 heparina 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 métodos para usar por lo menos una glicilciclina y heparina.

30 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 glicilciclina y un segundo compartimiento comprende heparina, 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

00067

conjunto de administración y los contenidos del primero y 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.

5

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1: ilustra una situación clínica común, en donde la tigeciclina mezclada está en el compartimiento IV "secundario", y los otros diluyentes o drogas están en el compartimiento IV "primario".

10

#### Definiciones

A través de la especificación y reivindicaciones, que incluyen la descripción detallada adelante, aplican las siguientes definiciones.

15

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

20

"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. Glicilciclina, como se usa aquí, puede ser formulada de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

25

30

"La tigeciclina" como se usa aquí incluye tigeciclina en una forma de base libre y en formas de sal, tal como 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

20068

puede opcionalmente ser combinada con uno o más excipientes 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, 5 entre cerca de 10 a 50% 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 un medio isotónico. Tales preparaciones farmacéuticas pueden contener, por ejemplo, desde cerca de 25 a cerca 90% del ingrediente activo en combinación con 10 el vehículo, más usualmente entre cerca de 5% y 60% en peso. Otras formulaciones se discuten en las Patentes Estadounidenses Nos. 5,494,903 y 5,529,990, que se incorporan aquí como referencia.

“Heparina” como se usa aquí incluye heparina y sus derivados incluyendo 15 heparinas de bajo y ultra bajo peso molecular y sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de cloro y sodio. La heparina también puede ser formulada de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

“Composición farmacéutica” como se usa aquí se refiere a una composición 20 medicinal.

“Excipiente farmacéuticamente aceptable” como se usa aquí se refiere a vehículos farmacéuticos o portadores adecuados para la administración de los compuestos suministrados aquí incluyendo cualesquier portadores conocidos por 25 aquellos versados en la técnica que sean adecuados para el modo particular de administración. Por ejemplo, las soluciones o suspensiones usadas para aplicación 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, aceite de coco aceite de maní, 30 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); agentes antimicrobiales (por ejemplo, alcohol bencilo, metil parabenos, y similares); antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, bisulfito de sodio, y similares); agente quelantes (por ejemplo, ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) y

00069

similares); amortiguadores (por ejemplo, acetatos, citratos, 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 amortiguada con fosfato (PBS), y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes tales como glucosa, polietilenglicol, polipropilenglicol, y similares, y mezclas de ellos.

“Conjunto de administración” como se usa aquí se refiere a un dispositivo usado para administrar fluidos desde un compartimiento 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, puertos para conjunto de administración, pinza de rueda, pinzas deslizantes, contenedores o compartimientos para fluido IV “primario” y “secundario”, sitios de inyección U, adaptadores, contenedores de recolección de muestras o sitios de acceso venoso en un paciente, tubería, 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, o tubos laterales con una tapa para que sirvan como sitio de inyección, puntas huecas para penetrar y conectar la tubería a bolsas de IV u otros compartimientos de fluidos por infusión.

“Sitio Y” como se utiliza aquí se refiere a un sitio de mezcla de un conjunto de administración. Un ejemplo no limitante se muestra en la Figura 1.

“Incompatibilidad” como se utiliza aquí se refiere a la forma no adecuada de uso de dos drogas o diluyentes en razón a la interacción física o química

“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 tigeciclina y la droga B es heparina.

“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 tigeciclina y la droga B es heparina sodio.

00000

"Administración" como se usa aquí se refiere a suministrar una composición oralmente, parenteralmente (vía inyección intravenosa (IV), inyección intramuscular (IM), 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 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.

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 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 como acético, aspártico, axétilo, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, bisulfúrico, bitartarico, butírico, edetato de calcio, camsílico, carbónico, clorobenzoico, cilexetilo, cítrico, edético, edisílico, estólico, esilo, esílico, fórmico, fumárico, glucéptico, glucónico, glutámico, glicolilarsanílico, hexámico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroxinaftóico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanesulfónico, metilnítrico, metilsulfúrico, mícico, mucónico, napsílico, nítrico, oxálico, p-nitrometanesulfónico, pamoico, pantoténico, fosfórico, monohidrógeno fosfórico, dihidrógeno fosfórico, naftálico, poligalactourónico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfónico, sulfúrico, tánico, tartárico, teóclico, 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).

“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.

5

“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 heparina, tal como un compartimiento con marca. 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 de dosificación y para los métodos de administración incluyendo la compatibilidad con la heparina. El artículo de manufactura puede comprender adicionalmente múltiples compartimientos, también referidos con un kit. Este puede 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

15

20

25

“SWFI” es agua estéril para inyección

“NS” es solución salina normal.

#### Descripción Detallada de la Invención

30

La tigeciclina es un antibiótico que puede ser usado 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), 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 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.

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

10 Otros antibióticos de glicilciclina pueden ser usados en 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 Estadounidense No. 5,494,903, que se incorpora aquí como referencia.

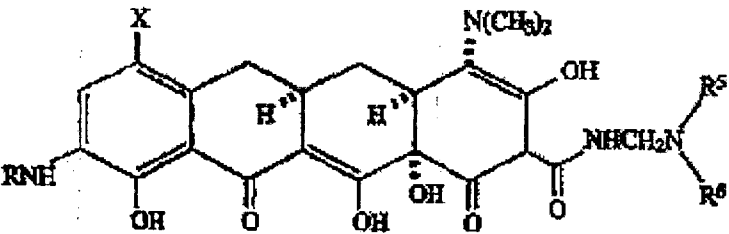
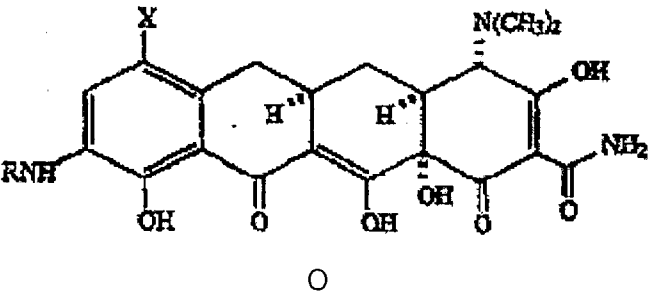
15 En adición a la tigeciclina, los pacientes pueden recibir otros diluyentes o drogas en el mismo sitio de administración. La Figura 1 ilustra una situación clínica común, en donde la tigeciclina mezclada puede estar en el compartimiento IV "secundario", y los otros diluyentes o drogas están el compartimiento IV "primario". La mezcla de los dos fluidos ocurre en el sitio Y y en el periodo que los dos fluidos están juntos se libera para un número de variables (por ejemplo índice de flujo de cada fluido, ubicación del sitio Y, y volumen del fluido en e conjunto de administración a parir del sitio Y al sitio de acceso venoso).

25 En una modalidad ya que puede haber un punto común de administración y mezcla de tigeciclina y uno o más diluyentes o drogas, el diluyente o droga debe ser compatible con tigeciclina.

30 Se ha descubierto que la tigeciclina es compatible con la administración de heparina, y por ejemplo, se puede administrar a un paciente en un punto común de administración. En una modalidad, la tigeciclina y la heparina se pueden administrar a través de un sitio de administración de punto común único, tal como a través del punto de mezcla del sitio Y, sin un tipo de descarga de solución salina. En una modalidad, la

30073  
tigeciclina y la heparina no tienen por lo menos una de las incompatibilidades de las tetraciclinas o derivados de tetraciclina con heparina.

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



20 Y sales farmacéuticamente aceptables de estas, en donde:

X se selecciona de amino, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, o halógeno; el halógeno se selecciona de bromo, cloro, flúor o yodo; R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo y 1-metilpropilo; R<sup>2</sup> se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, y 1,1-dimetiletilo tal como cuando X=NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> y R<sup>1</sup>=hidrógeno,

R<sup>2</sup>=metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo; y cuando R<sup>1</sup>=metilo o etilo,  
30 R<sup>2</sup>=metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo o 2-metilpropilo; y cuando R<sup>1</sup>=n-propilo,  
R<sup>2</sup>=n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo o 2-metilpropilo; y cuando R<sup>1</sup>=1-metiletilo,  
R<sup>2</sup>=n-butilo, 1-metilpropilo o 2-metilpropilo; y cuando R<sup>1</sup>=n-butilo,



00025

Alcoxicarbonilo con 1 a 4 carbonos seleccionado de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxilcarbonilo recto o ramificado, butoxycarbonilo recto o ramificado o aliloxycarbonilo; 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  
5 seleccionada de halo, alcoxi con 1 a 4 carbonos, trihalo alquilo con 1 a 3 carbonos, nitro, amino, 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  
10 sustituido con la sustitución 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 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  
15 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  $(CH_2)_2W(CH_2)_2$ -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 seleccionado de metilo,  
20 etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, o 1,1-dimetiletilo o  $R^aR^b$  es  $(CH_2)_m$ ,  $m=2-6$ , o  $-(CH_2)_2W(CH_2)_2$ -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;

25 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 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  
30 carbonos, nitro, amino, ciano, alcoxicarbonilo con 1 a 4 carbonos, alquilamino con 1 a 3 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

00076

halo, alquilbenzoilo con 1 a 4 carbonos, o (heterociclo)-carbonilo, el heterociclo es según se definió anteriormente;

- 5 alcoxi con 1 a 4 carbonos; ariloxi con 6 carbonos seleccionado de fenoxi o fenoxi sustituido con la sustitución seleccionado de halo, alquilo con 1 a 4 carbonos, nitro, ciano, tiol, amino, carboxi, dialquilamino con 1 a 3 carbonos; aralquilo con 7 a 10 carbonos; grupo alquiltio con 1 a 3 carbonos seleccionado de metiltio, etiltio, 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 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, alcoxycarbonilo con 1 a 4 carbonos, alquilamino con 1 a 3 carbonos o carboxi; grupo aralquiltio con 7 a 8 carbonos; un heterociclo según se definió anteriormente aquí; 10 hidroxil; 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-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 20 azacicloalquilo con 2 a 5 carbonos; un 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; -hidroxil alquilo con 1 a 3 carbonos seleccionado de hidroximetilo, -hidroxietilo o -hidroxil-1-metiletilo o -hidroxipropilo; grupo halo alquilo con 1 a 3 carbonos; acilo o haloacilo seleccionado de acetilo, propionilo, 25 cloroacetilo, 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, el heterociclo es según se definió anteriormente;
- 30 alcoxycarbonil amino con 1 a 4 carbonos, grupo seleccionado entre terc-butoxycarbonilamino, allyloxycarbonilamino, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino o propoxycarbonilamino; grupo alcoxycarbonilo con 1 a 4 carbonos seleccionado de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo recto o ramificado, aliloxycarbonilo o butoxycarbonilo recto o ramificado; grupo R<sup>a</sup>R<sup>b</sup> -amino alcoxi con 1 a 4 carbonos en

donde  $R^a R^b$  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  $R^a R^b$  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

5  $R^a R^b$  aminoxi, en donde  $R^a R^b$  es un alquilo con 1 a 4 carbonos recto o ramificado seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo 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 y B se selecciona de hidrógeno o alquilo con 1 a 3 carbonos y cuando  $R=R^4$   $(CH_2)_n$   $SO_2$ -y  $n=0$

10

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

15 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;

20

El grupo  $R^a R^b$  amino alcoxi con 1 a 4 carbonos, en donde  $R^a R^b$  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  $R^a R^b$  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 y B se selecciona de hidrógeno o alquilo con 1 a 3 carbonos o el grupos grupo  $R^a R^b$  aminoxi, en donde  $R^a R^b$  es un alquilo con 1 a 4 carbonos recto o ramificado seleccionado de metilo,

25 etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metil-propilo, o 2-metil-propilo 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, -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  $n=1-4$ ,

30

$R^4$  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 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 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, -NY, o NOB y B se selecciona de

5 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 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

10 seleccionado de metiltio, etiltio o n-propiltio; ariltio con 6 carbonos seleccionado de feniltio o feniltio sustituido con la 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; hidroxi; mercapto; un grupo mono- o di-alquil con 1 a 6 carbonos amino el recto po ramificado el alquilo

15 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, 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

20 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; alcoxicarbonilo con 1 a 4 carbonos seleccionado de metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo recto o ramificado, alliloxicarbonilo o butoxicarbonilo recto o ramificado;

25  $R^5$  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  $R^7$  se selecciona de hidrógeno; grupo alquilo con 1 a 3 carbonos recto o ramificado seleccionado de metilo,

30 etilo, n-propilo o 1-metiletilo; o grupo arilo con 6 a 10 carbonos seleccionado de fenilo, -naftilo o -naftilo;

$R^6$  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



como una mezcla. Por ejemplo, la terapia de combinación no produce incompatibilidad como determinó por lo menos un ensayo escogido de cambio de color, formación de gas, formación de particulado visible, turbidez y sub formación de particulado visible. Por ejemplo, la heparina puede ser heparina sodio. En otra modalidad la terapia de combinación es adecuada para la administración parenteral, específicamente intravenosa. Mediante un ejemplo adicional, la por lo menos una glicilciclina y la por lo menos una heparina se administran sustancialmente al mismo tiempo o se administran en dos horas antes y dos horas después de que la por lo menos una heparina se haya administrado, tal como por ejemplo 15 minutos, 30 minutos, 1 hora o 2 horas. Por ejemplo, la heparina se puede administrar sustancialmente al mismo tiempo con la tigeciclina, con la administración subsiguiente de tigeciclina en, por ejemplo, 6, 12, 24 o 48 horas de intervalo después durante por lo menos un intervalo de dosificación después de la administración inicial. Adicionalmente, por ejemplo, la heparina se puede administrar sustancialmente al mismo tiempo con tigeciclina, con la administración subsiguiente de tigeciclina en 12 horas de intervalo de ahí en adelante durante 4 días después de la administración inicial. 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 glicilciclina y un segundo compartimiento comprende por lo menos una heparina, y en donde el primero y segundo compartimientos se conectan a un conjunto de administración. Por ejemplo, el primero y segundo compartimientos se pueden conectar al mismo y los contenidos del primero y segundo compartimientos se pueden mezclar antes de la administración. Opcionalmente cada compartimiento puede estar en bolsas de IV separadas. Mediante un ejemplo adicional, el conjunto de administración puede contener un sitio Y en donde los contenidos del primero y segundo compartimientos se mezclan antes de la administración. En otra modalidad, el enjuague del conjunto de administración o el punto de mezclado no se requiere. Otra modalidad es un método para administrar por lo menos una glicilciclina y por lo menos una heparina, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de la por lo menos una glicilciclina, y administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una heparina. Por ejemplo, la por lo menos una glicilciclina y la heparina se puede administrar por el mismo sitio de administración. Por ejemplo, este método y otros métodos y composiciones descritas no producen incompatibilidad como se determinó por lo menos un ensayo escogido entre cambio de color, formación de gas,

20081  
formación de particulado visible, turbidez y sub formación de particulado visible. Por ejemplo, la heparina puede ser heparina sodio. En otra modalidad la composición es adecuada para la administración parenteral, específicamente intravenosa. Mediante un ejemplo adicional, la por lo menos una glicilciclina y la por lo menos una heparina se administran sustancialmente al mismo tiempo o se administran entre dos horas antes y dos horas después de que la por lo menos una heparina se haya administrado, tal como por ejemplo 15 minutos, 30 minutos, 1 hora o 2 horas. Por ejemplo, la heparina se puede administrar sustancialmente al mismo tiempo como tigeciclina, con la administración subsiguiente de tigeciclina en, por ejemplo, 6, 12, 24 o 48 horas de intervalo de ahí en adelante durante por lo menos un intervalo de dosificación después de la administración inicial. Adicionalmente, por ejemplo, la heparina se puede administrar sustancialmente al mismo tiempo como tigeciclina, con la administración subsiguiente de tigeciclina durante 12 horas de intervalo de ahí en adelante durante 4 días después the 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 menos una heparina. Por ejemplo, la glicilciclina y la heparina se administran por el mismo sitio de administración. Mediante un ejemplo adicional, la por lo menos una glicilciclina y la por lo menos una heparina se administran sustancialmente al mismo tiempo o se administran entre dos horas antes y dos horas después de que la por lo menos una heparina se haya administrado, tal como por ejemplo 15 minutos, 30 minutos, 1 hora o 2 horas. Por ejemplo, la heparina se puede administrar sustancialmente al mismo tiempo como tigeciclina, con la administración subsiguiente de tigeciclina en, por ejemplo, 6, 12, 24 o 48 horas de intervalo de ahí en adelante durante por lo menos un intervalo de dosificación después de la administración inicial. Adicionalmente, por ejemplo, la heparina se puede administrar sustancialmente al mismo tiempo como tigeciclina, con la administración subsiguiente de tigeciclina a 12 horas de intervalo de ahí en adelante durante 4 días después de la administración inicial.

Otra modalidad es un método para tratar infecciones bacterianas, tal como infecciones intra abdominales complicadas (cIAI) y infecciones de piel complicadas e infecciones de la estructura de la piel (cSSSI), causadas por patógenos gram-negativos y

p0082

gram-positivos, anaerobos, y tanto cepas susceptibles a la metilicina y resistentes a la metilicina del *Staphylococcus aureus* (MSSA y MRSA) que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una glicilicilina, y administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una heparina. Mediante un ejemplo adicional, en los métodos descritos, la por lo menos una glicilicilina y la por lo menos una heparina se administran sustancialmente al mismo tiempo o se administran entre dos horas antes y dos horas después de que la por lo menos una heparina se haya administrado, tal como por ejemplo 15 minutos, 30 minutos, 1 hora o 2 horas. Por ejemplo, la heparina se puede administrar sustancialmente al mismo tiempo con la tigeicilina, con la administración subsiguiente de tigeicilina en, por ejemplo, 6, 12, 24 o 48 horas de intervalo de ahí en adelante durante por lo menos un intervalo de dosificación después de la administración inicial. Adicionalmente, por ejemplo, la heparina se puede administrar sustancialmente al mismo tiempo como tigeicilina, con la administración subsiguiente de tigeicilina a 12 horas de intervalo de ahí en adelante durante 4 días después de la administración inicial.

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

Otra modalidad es un método para usar por lo menos una glicilicilina en el tratamiento de una infección bacteriana, tal como aquella descrita aquí que comprende suministrar a un paciente con una cantidad terapéutica de por lo menos una glicilicilina e informar al paciente y/o al personal de administración médico que la por lo menos una glicilicilina es compatible con la heparina, por ejemplo la glicilicilina no producirá ninguna incompatibilidad con la heparina en un punto común de la administración.

Otra modalidad es una composición que comprende por lo menos una glicilicilina, tal como una composición farmacéutica, o cualquier composición descrita aquí que comprende empacar con información la por lo menos una glicilicilina, tal como tigeicilina, se puede administrar con heparina. Por ejemplo, el empaque puede explicar

83

que no hay incompatibilidad en un punto común de la administración. También se ha descrito en un método de suministro tal una composición al personal médico o un paciente que lo necesita.

- 5 Otra modalidad es un método o composición descritas aquí que adicionalmente comprende un contenedor o compartimiento con una etiqueta impresa que avisa que la por lo menos una glicilciclina, tal como tigeciclina, se puede administrar con heparina. Por ejemplo, se avisa que existe incompatibilidad en un punto común de la administración o que una composición descrita aquí se puede administrar con heparina,
- 10 por ejemplo, en un punto común de la administración. Por ejemplo, una composición o método descritos aquí puede adicionalmente suministrar información que the la administración de a therapeutically effective amount de por lo menos una glicilciclina con heparina no produce una incompatibilidad en un punto común de la administración.
- 15 Una modalidad es empacar una composición que comprende por lo menos una glicilciclina con información en que la por lo menos una glicilciclina se puede administrar con heparina en un punto común de la administración sin enjuague del punto común de la administración, y métodos para usar tal una composición. En otra modalidad, por lo menos una glicilciclina se puede suministrar en kits, opcionalmente que incluye partes
- 20 componentes que se pueden ensamblar para su uso. Por ejemplo, por lo menos una glicilciclina en forma liofilizada y un diluyente adecuado se puede suministrar como componentes separados para la combinación antes del uso. Un kit puede incluir una pluralidad de compartimientos, cada compartimiento sostiene por lo menos una dosis unitaria de por lo menos una glicilciclina. Los compartimientos se adaptan
- 25 preferiblemente para el modo deseado de administración, que incluye, por ejemplo, píldoras, tabletas, cápsulas, polvos, geles o cápsulas de gel, cápsulas de liberación sostenida, o forma de elixir, y/o combinaciones de estos, y similares para administración oral, productos de deposición, jeringas pre-llenas, ampollas, frascos, y similares para administración parenteral, y parches, almohadillas médicas, cremas, y similares para
- 30 administración tópica.

Por ejemplo, un kit puede comprender (a) por lo menos una forma de dosificación de por lo menos una glicilciclina; (b) por lo menos un compartimiento en el cual por lo menos una glicilciclina se almacena; y (c) un inserto de empaque que comprende por lo

00084

menos uno entre: i) información con respecto a la cantidad de dosificación y duración de la exposición de una forma de dosificación de por lo menos una glicilciclina y ii) suministrar que la forma de dosificación de por lo menos una glicilciclina se puede administrar con heparina en un punto común de la administración.

5

En otra modalidad, un artículo de manufactura puede comprender un compartimiento sostiene por lo menos una glicilciclina en combinación con instrucciones de etiqueta impresa que suministran una discusión que indica la compatibilidad de heparina y la por lo menos una glicilciclina, por ejemplo, en oposición a otras tetraciclinas. Las instrucciones en la etiqueta pueden ser consistentes, por ejemplo, con los métodos del tratamiento como se describió aquí antes. La marcación se puede asociar con el compartimiento mediante cualquier medio que mantenga una proximidad física de los dos, mediante un ejemplo no limitativo, ellos pueden estar contenidos en un material de empaque tal como una caja, una envoltura encogible plástica o se puede asociar con las instrucciones unidas al compartimiento tal como con goma que no oscurezca las instrucciones en la etiqueta u otros medios de pegado o medios de sujeción.

10

15

Por ejemplo, un artículo de manufactura puede comprender(a) una forma de dosificación de por lo menos una glicilciclina, (b) un inserto de empaque o una etiqueta impresa que suministra una forma de dosificación de la por lo menos una glicilciclina puede ser co-administrada con heparina sin enjuague de un sitio de administración común; y (c) por lo menos un compartimiento en el cual la por lo menos una glicilciclina se almacena.

20

25

La compatibilidad de dos o más compuestos o composiciones, tal como tigeciclina y heparina, se ensayan usando por lo menos un de cambio de color, formación de gas, formación de partículas visibles, turbidez y sub-formación de partículas visibles.

30

Por ejemplo, el cambio de color, formación de gas, formación de particulado visible, y turbidez se pueden medir usando una caja de luz de fondo negro y blanco con una lámpara fluorescente capaz de producir una intensidad de iluminación entre 2000 y 3750 lux.

00085

La Sub-formación del particulado visible se puede medir mediante oscurecimiento de luz (HIAC) como por La farmacopeia de los Estados Unidos USP capítulo 788 Materia particulada en Inyecciones. Como un ejemplo no limitante, una cantidad efectiva de tigeciclina varia entre 0.5 mg/kg del peso del cuerpo a 100.0 mg/kg del peso del cuerpo, por ejemplo, entre 0.5 a 15 mg/kg del peso del cuerpo, mediante un ejemplo adicional, entre 0.5 a 1 mg/kg del peso del cuerpo, se puede administrar desde una a cinco veces por día. Por ejemplo, la tigeclina se puede administrar como una dosis de carga de 100 mg seguida por la administración subsiguiente de 50 mg tanto administrado al paciente vía infusión durante un periodo de 30 a 60 minutos. En el ejemplo anterior, la dosis de carga de 100 mg se puede preparar mediante agregar dos frascos de tigeclina reconstituida a una salina normal de 100 ml o dextrosa al 5% en agua ("D5W") en compartimientos intravenosos resultando en una concentración final de 1mg/ml, mientras que la dosis subsiguiente de 50 mg se puede preparar mediante agregar un frasco de tigeclina reconstituida a 100 mL de Salina normal o D5W en compartimientos intravenosos resultando en una concentración final de 0.5 mg/mL. Se podrá entender, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier paciente particular puede ser variada y dependerá de una variedad de factores que incluyen la edad, peso del cuerpo, la salud general, el sexo, la dieta, la severidad de la condición que va a ser tratada, y similares. La reconstitución de la tigeclina podría entenderse por aquellos versados en la técnica, por ejemplo, mediante seguir instrucciones incluidas por el fabricante o el distribuidor o mediante usar procedimientos médicos comunes, que son inclusivos de usar solamente un medio de reconstitución estéril aceptable y compartimientos de administración estériles como se describió aquí y en la etiqueta del producto de tigeclina, para reconstituir y administrar la tigeclina liofilizada con base libre suministrada por el fabricante.

Las Cantidades terapéuticamente efectivas de heparina y las formulaciones de heparina son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, para administración intravenosa continua, una dosis inicial de 5,000 Unidades por inyección IV seguida por una dosificación continua de 20,000 a 40,000 Unidades/ 24 horas en 1,000 mL de 0.9% Inyección USP de cloruro de sodio (o en cualquier solución compatible por infusión.) como una persona versada en la técnica podría saber, la dosis de heparina debería ser ajustada de acuerdo con los resultados del ensayo de coagulación de los pacientes. Por

000086

ejemplo, cuando la heparina sodio se da mediante infusión intravenosa continua, el tiempo de coagulación debería ser determinado aproximadamente cada cuatro horas en las etapas tempranas del tratamiento. Cuando la droga se haya administrado intermitentemente mediante inyección intravenosa, los ensayos de coagulación se deben  
5 llevar a cabo antes de cada inyección durante las etapas tempranas del tratamiento y en intervalos apropiados de ahí en adelante. La dosificación se debe considerar adecuada cuando el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) es 1.5 a 2 veces de lo normal o cuando el tiempo de formación de coágulos de sangre completa es elevado aproximadamente de 2.5 a 3 veces el valor de control. Después de inyecciones  
10 subcutáneas profundas (intrafat) para la adecuación de la dosificación se lleva a cabo de manera mejor sobre muestras tomadas cuatro a seis horas después las inyecciones.

A diferencia de los ejemplos, y en donde se indique de otra manera, todos los números usados en la especificación y en las reivindicaciones son entendidos como  
15 modificados en todas las instancias por el término "cerca de." De acuerdo con lo anterior, a menos que se indique lo contrario, el conjunto de parámetros numéricos establecidos en esta especificación y ligados a las reivindicaciones son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas buscadas para ser obtenidas por la presente divulgación. Por lo menos, y no como un intento de limitar la solicitud de la  
20 doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debería ser construido a la luz del número de dígitos significativos y aproximaciones redondeadas ordinarias.

Sin importar que los rangos numéricos y parámetros establecidos para el amplio  
25 alcance de la divulgación son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se han reportado como precisamente posibles. Cualquier valor numérico, sin embargo, inherentemente contiene ciertos errores que resulta necesariamente de la desviación estándar encontrada en sus mediciones de ensayo respectivos.

30 Los siguientes ejemplos tienen el propósito de ilustrar la invención de una manera no limitativa.

#### Ejemplo 1

00087

Un estudio se desarrolla para determinar la compatibilidad de las soluciones de tigeclina con la heparina. La Heparina se prepara para este estudio de acuerdo con las directrices dadas en el inserto del empaque. El ensayo de compatibilidad se lleva a cabo utilizando una técnica de "sitio Y simulado" desarrollado y publicado por Trissel et. al. "compatibility of Fenoldopam Mesylate with other Drogas during Simulate Y-site Administración, AM. J. CALT-Sistema Parachí, Vol. 60, 80-85, 2003; Trissel, et. al. "Physical compatibility of Antithymocyte Globulin (Rabbit) with Heparin sodium and Hydrocortisone Sodium, Vol. 60, 1650-1652, 2003; Trissel et. al. "compatibility Screening of Bivalirudin during Simulated Y-site administration with Others Drogas, y Trissel et. al. "compatibility of piperacillin sodium plus tazobactam with selected drogas during simulated Y-site injection, Am. J. Hosp.Pharm., Vol. 51, 672-678, 1994.

Para "simular" el sitio Y, las soluciones de tanto la tigeclina como la heparina se mezclan en una proporción de 1:1, y la compatibilidad de la solución común se evalúa en cuanto a apariencia y descripción (es decir, color, particulados visibles o turbidez), los particulados subvisibles mediante oscurecimiento de luz (es decir, HIAC), y el pH sobre un periodo de cuatro horas, a temperatura ambiente. Este periodo de tiempo se ha vuelto estándar cuando se lleva a cabo estos estudios de "sitio Y simulado", aunque el tiempo de residencia actual para las dos soluciones en el conjunto de administración no puede exceder 8 minutos antes de entrar al sistema venoso. La solución de ensayo de tigeclina, antes y después mezclar con la solución de ensayo del contador, se protege del oxígeno atmosférico usando una sobre capa de nitrógeno la cual mimetiza el sistema "cerrado" real de un conjunto de administración.

El criterio de aceptación de "cambio que indica la no incompatibilidad" durante el periodo de 4 horas de evaluación se ha aplicado al ensayo de apariencia y descripción lo mismo que al ensayo de particulado subvisible HIAC. Así, por ejemplo., la formación de particulado visible o el incremento de particulado subvisible indicaría una incompatibilidad y resultaría en una clasificación de "sitio Y incompatible" para ese diluyente o droga. En adición a los ensayos de apariencia y descripción y el HIAC, el pH de las soluciones es monitoreado "solamente para información". Antes de mezclar las dos soluciones de ensayo juntas, los ensayos de apariencia y descripción, y de particulado subvisible HIAC y el pH son determinados en cada uno como controles.

88

Preparación de las soluciones de ensayo

La Preparación de la solución de Tigeciclina, 1 mg/ ml, en Salina normal ("NS".)  
5 Para la reconstitución y mezclado de la tigeciclina, 0.9 % de la Inyección de cloruro de sodio, USP, 100 ml, es usó.

1. dos x 5.3 mL de NS es retirado de una bolsa de solución IV de 100 mlg.
2. dos x frascos de 50 mg de tigeciclina se reconstituyen cada uno con 5.3 ml de  
10 NS. Los frascos se mezclan con agitación suave, evitando la agitación excesiva o vigorosa del frasco.
3. dos x 5.0 ml de tigeciclina reconstituida se transfiere a la bolsa de solución IV de NS de 100 mL NS utilizada para la reconstitución. La solución se mezcla suavemente hasta obtener homogeneidad.
- 15 4. cien (100) ml de la solución de 1 mg/ml de tigeciclina se transfiere a un baker de 250 ml, lavado con nitrógeno, y cubierto con Parafilm®

Preparación de la Heparina

- 20 1. Para preparar la heparina en la dosificación usual de bolo de 10 unidades en 1 ml, 10 ml se transfieren desde 10 frascos de 10 unidades/ml a un baker limpio para resultar en 10 unidades/ml.
2. para preparar la heparina en la dosificación usual de 0.75 - 2  
25 unidades/hora continuamente, 10 ml de solución se remueven de una bolsa de 100 ml de la inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP. 10 ml de la solución de heparina se transfiere desde 1 ,000 unidades/ml x 10 ml del frasco a una bolsa de volumen vaciado NS lo que resulta en 100 unidades/ml.

30 Ensayos de Controles

1. Aproximadamente 30 ml de la tigeciclina y de la solución de heparina se transfieren a bakers separados y se evalúan en cuanto a apariencia y

000 89

descripción, particulados subvisibles por HIAC y ensayo de pH ensayos antes que los dos artículos de ensayo sena mezclados.

- 5 2. Los volúmenes restantes de los dos artículos de ensayo son usados inmediatamente.

#### Preparación y Ensayo de soluciones combinadas

- 10 1. Setenta (70) ml de la solución de heparina se transfiere al baker que contiene los aproximados 70 ml de la solución de tigeclina, combinados y mezclados creando la muestra inicial. Aproximadamente 30 ml de la solución combinada es removida inmediatamente para los ensayos de la hora 0 de apariencia y descripción, particulados subvisibles mediante HIAC y pH. El baker con la solución restante es entonces rcubierta con Parafilm y el espacio de cabeza se
- 15 llena con nitrógeno.

2. El muestreado y el ensayo de alícuotas de 30 ml es repetido después de 1 y 4 horas.

#### Desempeño del ensayo

- 20 Los siguientes ensayos se llevaron a cabo inmediatamente después del muestreado:

- 25 1. Apariencia y descripción en cuanto al color, particulados visibles, y turbidez medidos usando una caja de luz de fondo negro y blanco con una lámpara fluorescente capaz de producir una intensidad de iluminación entre 2000 y 3750 lux.
- 30 2. Los particulados subvisibles se miden mediante oscurecimiento de luz (HIAC) como por La farmacopeia de los Estados Unidos USP capítulo 788 Materia particulada en Inyecciones. L PH se mide usando un medidor potenciométrico capaz de medir valores de pH reproduciblemente dentro de 0.02 pH y que tienen electrodos adecuados para uso con el medidor de pH.

| Tabla 1. Resultados del ensayo para el estudio de compatibilidad del "sitio Y simulado" de Tigeciclina, 1 mg/ml en NS y Heparina, 10 unidades/ml, en NS |                          |                                             |             |                                                                        |  |                                                                                                                                     |  |                                                                             |                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Ensayo                                                                                                                                                  | Unidades                 | Criterio de aceptación                      |             | Antes del mezclado                                                     |  | Tiempo después de mezclado, temperatura ambiente, luz ambiente, enjuague de nitrógeno de la cabeza superior de la muestra de ensayo |  |                                                                             |                                                                             |
|                                                                                                                                                         |                          |                                             |             | 0 horas                                                                |  | 0 horas                                                                                                                             |  | 1 hora                                                                      | 4 horas                                                                     |
| Apariencia y descripción                                                                                                                                | --                       | No hay cambios que indique incompatibilidad | Tigeciclina | Solución clara amarilla, esencialmente libre de particulados visibles  |  | Solución clara amarilla, esencialmente libre de materia particulada visible                                                         |  | Solución clara amarilla, esencialmente libre de materia particulada visible | Solución clara amarilla, esencialmente libre de materia particulada visible |
|                                                                                                                                                         |                          |                                             | Heparina    | Solución clara sin color, esencialmente libre de particulados visibles |  | Solución clara sin color, esencialmente libre de materia particulada visible                                                        |  | Solución clara amarilla, esencialmente libre de materia particulada visible | Solución clara amarilla, esencialmente libre de materia particulada visible |
| HIAC                                                                                                                                                    | ? 10 µm de partículas/ml | No hay cambios que indique incompatibilidad | Tigeciclina | 39.3                                                                   |  |                                                                                                                                     |  |                                                                             |                                                                             |
|                                                                                                                                                         | ? 25 µm de partículas/ml |                                             |             | 1.4                                                                    |  |                                                                                                                                     |  |                                                                             |                                                                             |
| pH                                                                                                                                                      | --                       | Para información solamente                  | Heparina    | 12.5                                                                   |  | 29.9                                                                                                                                |  | 22.2                                                                        | 12.8                                                                        |
|                                                                                                                                                         |                          |                                             |             | 0.6                                                                    |  | 0.6                                                                                                                                 |  | 0.4                                                                         | 0.2                                                                         |
|                                                                                                                                                         |                          |                                             | Tigeciclina | 7.78                                                                   |  | 7.78                                                                                                                                |  | 7.74                                                                        | 7.80                                                                        |
|                                                                                                                                                         |                          |                                             | Heparina    | 6.59                                                                   |  |                                                                                                                                     |  |                                                                             |                                                                             |

5

10

15

20

| Tabla 2. Resultados del ensayo para el estudio de compatibilidad del "sitio Y simulado" de Tigeciclina, 1 mg/ml en NS y Heparina, 100 unidades/ml, en NS |                          |                                             |             |                                                                        |                                                                             |                                                                             |                                                                             |                                                                                                                                     |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Ensayo                                                                                                                                                   | Unidades                 | Criterio de aceptación                      |             | Antes del mezclado                                                     | 0 horas                                                                     | 1 hora                                                                      | 4 horas                                                                     | Tiempo después de mezclado, temperatura ambiente, luz ambiente, enjuague de nitrógeno de la cabeza superior de la muestra de ensayo |  |
| Apariencia y descripción                                                                                                                                 | --                       | No hay cambios que indique incompatibilidad | Tigeciclina | Solución clara amarilla, esencialmente libre de particulados visibles  | Solución clara amarilla, esencialmente libre de materia particulada visible | Solución clara amarilla, esencialmente libre de materia particulada visible | Solución clara amarilla, esencialmente libre de materia particulada visible |                                                                                                                                     |  |
|                                                                                                                                                          |                          |                                             |             |                                                                        |                                                                             |                                                                             |                                                                             |                                                                                                                                     |  |
|                                                                                                                                                          |                          |                                             | Heparina    | Solución clara sin color, esencialmente libre de particulados visibles |                                                                             |                                                                             |                                                                             |                                                                                                                                     |  |
|                                                                                                                                                          |                          |                                             |             |                                                                        |                                                                             |                                                                             |                                                                             |                                                                                                                                     |  |
| HIAC                                                                                                                                                     | ? 10 µm de partículas/ml | No hay cambios que indique incompatibilidad | Tigeciclina |                                                                        |                                                                             |                                                                             |                                                                             |                                                                                                                                     |  |
|                                                                                                                                                          | ? 25 µm de partículas/ml |                                             |             |                                                                        |                                                                             |                                                                             |                                                                             |                                                                                                                                     |  |
|                                                                                                                                                          |                          |                                             |             |                                                                        |                                                                             |                                                                             |                                                                             |                                                                                                                                     |  |
| pH                                                                                                                                                       | --                       | Para información solamente                  | Heparina    | 69.1                                                                   | 27.0                                                                        | 35.5                                                                        | 17.7                                                                        |                                                                                                                                     |  |
|                                                                                                                                                          |                          |                                             |             | 6.2                                                                    | 0.7                                                                         | 1.5                                                                         | 0.4                                                                         |                                                                                                                                     |  |
|                                                                                                                                                          |                          |                                             |             | 30.3                                                                   |                                                                             |                                                                             |                                                                             |                                                                                                                                     |  |
|                                                                                                                                                          |                          |                                             | Tigeciclina | 7.82                                                                   |                                                                             |                                                                             |                                                                             |                                                                                                                                     |  |
|                                                                                                                                                          |                          |                                             | Heparina    | 5.79                                                                   | 7.76                                                                        | 7.74                                                                        | 7.71                                                                        |                                                                                                                                     |  |

5

10

15

20

1600

00092

## Ejemplo 2

Un estudio se desarrolla para determinar la compatibilidad de las soluciones de tigeciclina con varios otros diluyentes y drogas.

5

Todos los productos de droga se preparan de acuerdo con las direcciones del inserto del empaque; algunas drogas, que tienen rangos terapéuticos amplios son ensayadas en concentraciones múltiples, y algunas drogas con formulaciones diferentes son ensayadas. Una simulación del mezclado que ocurriría en un sitio Y de un conjunto de administración intravenoso se utiliza, y el periodo para la evaluación de la compatibilidad exageró el tiempo generalmente corto que los dos agentes tendrían juntos antes de la circulación venosa. Las soluciones de ensayo antes y después del mezclado son medidas por observación visual, mediante oscurecimiento de luz para partículas subvisibles (HIAC), y mediante potenciometría durante un periodo de 4 horas.

15

El criterio de aceptación de "no hay cambio que indique incompatibilidad" se usa para determina los datos. Los resultados son categorizados en las siguientes 4 clasificaciones de acuerdo con la influencia por lo que se dice en los insertos de los empaques:

20

1. "Compatible", es decir, mezclas de tigeciclina con diluyentes u otras drogas no muestran cambios que indiquen incompatibilidad.
2. "Compatible con las restricciones del fabricante", es decir, mezclas de tigeciclina con droga B que no muestra cambios que indiquen incompatibilidad. Pero el fabricante de la droga B indica que el sitio Y de la administración no debería ser usado con su droga.
- 25 3. "Incompatible", es decir, mezclas de tigeciclina con diluyentes u otras drogas que muestran cambios que indican incompatibilidad.
- 30 4. "Incompatible con las restricciones del fabricante", es decir, es decir, mezclas de tigeciclina con otras drogas que muestran cambios que indiquen incompatibilidad. Pero el fabricante de las otras drogas indica que el sitio Y de la administración no debería ser usado con su droga.

Los resultados de compatibilidad se dan en la tabla 3 y se resumen como sigue:

Tabla 3

Clasificaciones de compatibilidad y concentraciones de diluyentes y drogas intravenosas ensayadas bajo condiciones de sitio Y simulado con Tigeciclina para inyección

5

| Diluyente                                                                            | Dosis usual | Direcciones de formación de compuesto según el inserto del empaque del fabricante | Clasificación de compatibilidad | Comentarios |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------|
| 5% de inyección de dextrosa                                                          | IV continua | Se usa como está                                                                  | Compatible                      | Ninguno     |
| Inyección de 5% de dextrosa y 0.9% de cloruro de sodio                               | IV continua | Se usa como está                                                                  | Compatible                      | Ninguno     |
| Inyección de 5% de dextrosa en Ringers lactados                                      | IV continua | Se usa como está                                                                  | Compatible                      | Ninguno     |
| Inyección de 5% de dextrosa, 0.45% de cloruro de sodio y 0.15% de cloruro de potasio | IV continua | Se usa como está                                                                  | Compatible                      | Ninguno     |
| Inyecciones de Ringers Lactadas                                                      | IV continua | Se usa como está                                                                  | Compatible                      | Ninguno     |
| Inyección de plasma-lyte 56/5% de dextrosa                                           | IV continua | Se usa como está                                                                  | Compatible                      | Ninguno     |

10

15

20

93

| Drogas intravenosas administradas frecuentemente con Tigeciclina mediante infusión continua |                                   |                                                                                                                                                                               |                     |                                 |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|--------------------|
| Droga                                                                                       | Dosis usual                       | Direcciones de mezclado según los insertos del empaque del fabricante                                                                                                         | Concentración final | Clasificación de compatibilidad | comentarios        |
| Amicacin                                                                                    | 1 g durante 30 minutos            | Removidos 2 ml de cada uno de cinco frascos de 100 mg/2ml de amicacin y se agregó al volumen completo al contenedor de 100 ml de NS                                           | 5 mg/ml             | Compatible                      | No hay comentarios |
|                                                                                             | 2.5 mcg/kg/minuto continuamente   | Removido 1.6 ml de un frasco de 250 mg/20ml y se diluyó con 98.4 ml de NS para resultar en 0.2 mg/ml.                                                                         | 0.2 mg/ml           | Compatible                      | No hay comentarios |
| Dobutamine                                                                                  | 10 mcg/kg/minuto continuamente    | Se removió 8.0 ml de un frasco de 250 mg/20 ml y se diluyó con 92 ml de NS para resultar en 1.0 mg/ml                                                                         | 1.0 mg/ml           |                                 |                    |
|                                                                                             | 0.5-3 mcg/kg/minuto continuamente | Se transfirieron 4 ml de 40 mg/ml a una bolsa de NS de 100 ml para resultar en 1.6 mg/ml                                                                                      | 1.6 mg/ml           | Compatible                      | No hay comentarios |
| Epinefrina                                                                                  | 1 a 10 µg/min                     | Se transfirió 0.4 ml cada uno de una ampolla de 1 ml por 1g/ml y se agregó a 100 ml de NS para resultar en 4mcg/ml                                                            | 4 mcg/ml            | Compatible                      | No hay comentarios |
| Gentamicina                                                                                 | 350 mg durante 30 minutos         | Se removieron 50 ml cada uno de 2 por 50 ml bolsas de 1.4 mg/ml de gentamicina y se usó como está                                                                             | 1.4 mg/ml           | Compatible                      | No hay comentarios |
| Lidocaina                                                                                   | 1 a 2 mg/minuto continuamente     | Se transfirieron 20 ml de cada uno de 5 frascos de 20 ml de 2% de lidocaina a un baker limpio para resultar en 2% de lidocaina.                                               | 2%                  | Compatible                      | No hay comentarios |
| Potasio (como cloruro de potasio)                                                           | 20 a 40 mEq/L continuamente       | Se removieron 15 ml de NS de una bolsa de 100 ml. Se transfirieron 15 ml de 2 mEq/ml de cloruro de potasio de un frasco de 20 ml a la bolsa de NS para resultar en 0.3 mEq/L. | 0.3 mEq/L           | Compatible                      | No hay comentarios |

5

10

15

20

00094

5

| Drogas intravenosas administradas frecuentemente con Tigeciclina mediante infusión continua |                                        |                                                                                                                                              |           |            |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|--------------------|
| Ranitidina                                                                                  | 6.5 mg/hora continuamente              | Se transfirieron 2.4 ml de 25 mg/ml, de frascos de 2 ml, desde dos frascos a 100 ml de NS para resultar en 0.6 mg/ml                         | 0.6 mg/ml | Compatible | No hay comentarios |
| Teofilina                                                                                   | 0.4 a 4 mg/ml, no exceder de 20 mg/min | Se usó como está, como 1.6 mg/ml en D5W                                                                                                      | 1.6 mg/ml | Compatible | No hay comentarios |
| tobramicina                                                                                 | 350 mg durante 30 minutos              | Se removieron 2 ml cada uno de frascos de 12.5 de 20 mg/2 ml de tobramicina y se agrega al volumen completado del contenedor de 100 ml de NS | 2.5 mg/ml | Compatible | No hay comentarios |

10

15

20

000 45

| Drogas intravenosas administradas potencialmente con tigeiciclina mediante infusión intermitente |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                     |                                 |                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Droga                                                                                            | Dosis usual                 | Direcciones de formación del compuesto según el inserto del empaque del fabricante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Concentración final | Clasificación de compatibilidad | comentarios                                                                         |
| Amfotericina B para inyección                                                                    | 2 mg/ml durante 120 minutos | Dos frascos de 50 mg son reconstituidos como sigue. "Un concentrado inicial de 5 mg por ml es preparado primero mediante expresar rápidamente 10 ml de SWFI directamente en el ponqué liofilizado, usando una aguja estéril (diámetro mínimo calibre 20) y jeringa. Agitar el frasco inmediatamente hasta que la solución coloidal sea clara. La solución de infusión se obtiene entonces mediante transferir los dos volúmenes de 10 ml reconstituidos a la inyección de dextrosa de 80 ml de 5% de dextrosa, USP para resultar en 2 mg/ml | 2 mg/ml             | incompatible                    | La solución nubosa formada inmediatamente y se formaron particulados HIAC en 1 hora |

\*La muestra de ensayo no está protegida de la luz, concentraciones mayores son usadas.

96

| Drogas intravenosas administradas potencialmente con tigeicilina mediante infusión intermitente |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |         |                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amfotericin<br>a<br>inyección<br>en complejo<br>de lípido                                       | 2 mg/ml durante 120<br>B<br>minutos | Se llevó a cabo el ensayo del sitio Y simulado a pesar de la<br>siguiente información de PI. "NO DILUIR CON SOLUCIONES<br>SALINAS O MEZCLAR CON OTRAS DROGAS O<br>ELECTROLITOS ya que la compatibilidad de ABELCET con estos<br>materiales no ha sido establecida. Una línea intravenosa existente<br>debería ser enjuagada con inyección de 5% de dextrosa antes de<br>la infusión de ABELCET, o una línea de infusión separada debería<br>ser usada. Se diluyó 20 ml de 5 mg/ml con 80 ml de D5W para<br>resultar en 2 mg/ml. | 2 mg/ml | Incompatible<br>con<br>las<br>restricciones<br>del fabricante                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                 |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |         | Por la naturaleza del<br>complejo lípido de esta<br>formación resultó en<br>cuentas de HIAC altas,<br>la formación de materia<br>particulada subvisible<br>no puede ser excluida y<br>por lo tanto una<br>clasificación de<br>incompatible es lo<br>apropiado. |

5

10

15

20

2009

| Drogas intravenosas administradas potencialmente con tigeiciclina mediante infusión intermitente |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |          |            |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------|----------------|
| Azitromicina                                                                                     | 500 mg durante 60 minutos    | "Zitromax se suministra bajo vacío. Se recomienda que una jeringa estándar de 5 ml (no automatizada sea usada para asegurar que la cantidad exacta de 4.8 ml de SWFI sea dispensada". Se agregó 4.8 ml de SWFI al frasco de 500 mg y se agitó hasta que toda la droga fue disuelta. Se transfirieron 2 ml de la solución reconstituida a una bolsa de 100 ml de NS para resultar en 2 mg/ml | 2 mg/ml  | Compatible | No comentarios |
| Aztreonam                                                                                        | 20 mg/ml                     | Se reconstituyeron dos frascos de un gramo con "por lo menos 3 ml de SWFI" y se transfirieron los contenidos a una bolsa de 100 ml de NS.                                                                                                                                                                                                                                                   | 20 mg/ml | Compatible | No comentarios |
| Cefepima                                                                                         | 2 g/50 ml durante 20 minutos | Se removieron 4 por 10 ml volúmenes de una bolsa de 100 ml de NS. Se agregó 10 ml a cada uno de 4 frascos de 1 g, y se transfirieron los contenidos (11.3 ml) a una bolsa con volumen completo de NS para resultar en 40 mg/ml en NS.                                                                                                                                                       | 40 mg/ml | Compatible | No comentarios |

5

10

15

20

00098

| Drogas intravenosas administradas potencialmente con tigeciclina mediante infusión intermitente |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |          |            |                |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------|----------------|-----|
| Cefotaxima                                                                                      | 2 g/50 ml durante 20 minutos | Se removieron 4 por 10 ml volúmenes de una bolsa de 100 ml de NS. Se agregó 10 ml a cada uno de cuatro frascos de 1 g, se agitó para disolver. Se transfirieron 3.4 ml de cada uno de los cuatro frascos reconstituídos al volumen completo de la bolsa de NS para resultar en 40 mg/ml en NS. | 40 mg/ml | Compatible | No comentarios | hay |
| Ceftazidima                                                                                     | 2 g/50 ml durante 20 minutos | Se removieron 4 por 10 ml volúmenes de una bolsa de 100 ml de NS. Se agregó 10 ml a cada uno de cuatro frascos de 1 g, se agitó para disolver. Se transfirieron 3.4 ml de cada uno de los cuatro frascos reconstituídos al volumen completo de la bolsa de NS para resultar en 40 mg/ml en NS. | 40 mg/ml | Compatible | No comentarios | hay |

5

10

15

20

9.9

5

| Drogas intravenosas administradas potencialmente con tigeclina mediante infusión intermitente |                                 |          |                                                                                                                                                                                                                           |          |              |                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Ceftriaxona                                                                                   | 2 g/ml durante 20 minutos       | 20       | Se removieron 4 por 9.6 ml volúmenes de una bolsa de 100 ml de NS. Se agregaron 9.6 ml a cada uno de cuatro frascos de 1 g, y se transfirieron los contenidos al volumen completo de la bolsa NS para dar 40 mg/ml en NS. | 40 mg/ml | Compatible   | No hay comentarios                                                                      |
| Clorpromazina                                                                                 | 25-50 mg durante 20-50 minutos  | (1mg/ml) | Se removieron 1.0 ml de cada uno de 4 por 25 mg/ 1 ml ampollas y se diluyó con 96 ml de NS para resultar en 1 mg/ml.                                                                                                      | 1 mg/ml  | Incompatible | Particulados visuales formados inmediatamente y particulados HIAC después de unan hora. |
| cimetidina                                                                                    | 300 mg/50 ml durante 20 minutos |          | Se removieron 2.0 ml de cada uno de 2 por 300 mg/ml frascos y se diluyó con 96 ml de NS para resultar en 6 mg/ml                                                                                                          | 6 mg/ml  | Compatible   | No hay comentarios                                                                      |

\* La Muestra de ensayo no está protegida de la luz

10

15

20

100

5

| Drogas intravenosas administradas potencialmente con tigeciclina mediante infusión intermitente |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                 |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|
| ciprofloxacina                                                                                  | 1 mg/ml | 1 mg/ml                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Compatible con las restricciones del fabricante | No hay comentarios |
|                                                                                                 |         | Se llevó a cabo el ensayo de sitio Y simulado a pesar de la siguiente afirmación PI. "Si el método tipo Y o "plataforma" de administración se usa, es aconsejable discontinuar temporalmente la administración de cualquier otras soluciones durante la infusión de ciprofloxacina (CIPRO) IV si el uso concomitante de CIPRO IV y otra droga es necesaria cada droga debería ser dada separadamente de acuerdo con la dosificación recomendada y la vía de administración para cada droga". Se removieron 10 ml de un frasco de 400 mg/40 ml y se diluyó con 90 ml de MS para resultar en 1 mg/ml. |                                                 |                    |

10

15

20

2010

5

| Drogas intravenosas administradas potencialmente con tigeciclina mediante infusión intermitente |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |           |                                                 |                |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------|----------------|-----|
| Etrapienem                                                                                      | 1g/50 ml                             | Se llevó a cabo el ensayo de sitio Y simulado a pesar de la siguiente afirmación PI. "NO MEZCLAR O CO-INFUNDIR INVAZ CON OTROS MEDICAMENTOS". Se reconstituyeron dos frascos de g con 10 ml de NS, se agitó para disolver, e inmediatamente se transfirió a aproximadamente 80 ml de NS para resultar en 20 mg/ml. | 2 mg/ml   | Compatible con las restricciones del fabricante | No comentarios | hay |
| Fluconazol                                                                                      | 400 mg (2 mg/ml) durante 120 minutos | Usado "como está" como una solución de 2 mg/ml                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2 mg/ml   | Compatible                                      | No comentarios | hay |
| Halopendol                                                                                      | 0.2 mg/ml                            | Se transfirió 1 ml de cuatro frascos de 1 ml de 5 mg/ml a una bolsa de 100 ml de NS para resultar en 0.2 mg/ml.                                                                                                                                                                                                    | 0.2 mg/ml | Compatible                                      | No comentarios | hay |

10

15

20

5

| Drogas intravenosas administradas potencialmente con tigeciclina mediante infusión intermitente |                                   |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------|
| Imipenem/cilasta<br>tina                                                                        | 500<br>durante 15 a 30<br>minutos | ml | Se removieron 40 ml de NS de una bolsa de 100 ml de NS. Se<br>agregó 10 ml de NS a cada uno de dos frascos de 250 mg, "se<br>agitó bien y se transfirió a suspensión resultante al recipiente de la<br>solución de la infusión". "Se repitió con una solución de infusión de<br>10 ml adicional para asegurar la transferencia completa de los<br>contenidos del frasco a la solución de infusión. La mezcla<br>resultante debería ser agitada hasta que fuera clara". La solución<br>resultante es 5 mg/ml. | 5 mg/ml | Compatible        |
|                                                                                                 |                                   |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         | No<br>comentarios |
|                                                                                                 |                                   |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         | hay               |

10

15

20

00103

5

| Drogas intravenosas administradas potencialmente con tigeciclina mediante infusión intermitente |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |         |                                                 |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------|--------------------|
| Linezolid                                                                                       | 600 mg/300 ml durante 30 a 120 minutos | Se desarrolla ensayo en sitio Y simulada a pesar de la siguiente declaración PI: "no utilice esta bolsa de infusión intravenosa en conexiones en serie. Si el Zyvox IV se suministra concomitantemente con otra droga, cada droga se debe dar por separado de acuerdo con la dosificación recomendada y la ruta de administración". Use como es para 2 mg/ml. | 2 mg/ml | Compatible con las restricciones del fabricante | No hay comentarios |

10

15

20

| Drogas intravenosas administradas potencialmente con tigeciclina mediante infusión intermitente |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |              |                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| metilprednisolona                                                                               | 30 mg/kg/50 ml durante 30 minutos | Se removieron aproximadamente 20 ml de una bolsa de 100 ml de NS. "Activar" 16 "ACT-O-VIALS" mediante presionar sobre los activadores plásticos. Agitar suavemente para efectuar la solución. Remover la lengüeta plástica, invertir y transferir 2 ml de cada uno de los 16 frascos al volumen completo de la bolsa para resultar en 20 mg/ml. | 20 mg/ml | Incompatible | Por la naturaleza de esta formulación que resultó en cuentas altas de HIAC, particulado subvisible, la formación de materia no puede ser excluida y por lo tanto una clasificación de incompatible es lo apropiado. |
| metoclopramida                                                                                  | 5 mg/ml                           | Se removieron 2 ml de cada uno de 50 frascos de 10 mg/2 ml de metoclopramida y se transfirieron a un baker limpio de 100 ml para la solución de 5 mg/ml.                                                                                                                                                                                        | 5 mg/ml  | Compatible   | No hay comentarios                                                                                                                                                                                                  |

\*La muestra de ensayo no está protegida de la luz

105

| Drogas intravenosas administradas potencialmente con tigeciclina mediante infusión intermitente |                                  |  |                                                                                                                                                                                                                                      |                |                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------|
| Piperacilina/tazo<br>bactam                                                                     | 3/0, 375 g q6h                   |  | Se removieron 15 ml de NS de una bolsa de 100 ml y se reconstituyó un frasco de 3.375 g de piperacilina/tazobactam (Zosyn). Se transfirió el zosyn reconstituido al volumen completo de la bolsa de NS para resultar en 33.75 mg/ml. | 3.375<br>mg/ml | Compatible<br><br>No hay comentarios |
| Vancomicina                                                                                     | 1 g/200 ml durante<br>60 minutos |  | Se reconstituyó mediante agregar 10 ml de SWFI a un frasco de 500 mg, y se diluyó con 100 ml de NS para resultar en 5 mg/ml. "La solución de vancomicina tiene un pH bajo y puede causar inestabilidad física de otros compuestos".  | 5 mg/ml        | Compatible<br><br>No hay comentarios |

5

10

15

20

106

Ejemplo de tigeciclina-solución con pH mayor más Dobutamina-solución con pH menor, resultante en un pH mayor (después de mezclado) sin cambio en la apariencia y descripción y las cuentas de particulados subvisibles

Tabla 4

| Ensayo                           | Unidades                                                                       | Criterio de aceptación                       | Componentes | Antes de mezclado                                     |             | Después de mezclado                                                  |                                                                      |                                                                      |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
|                                  |                                                                                |                                              |             | Hora 0                                                |             | 0 horas                                                              | 1 hora                                                               | 4 horas                                                              |
| Apariencia y descripción         | -                                                                              | No hay cambios que indiquen incompatibilidad | Tigeciclina | Solución esencialmente libre de particulados visibles | amarilla de | Solución clara amarilla esencialmente libre de particulados visibles | Solución clara amarilla esencialmente libre de particulados visibles | Solución clara amarilla esencialmente libre de particulados visibles |
|                                  |                                                                                |                                              | Dobutamina  | Solución clara sin color                              | libre de    | libre de particulados visibles                                       | libre de particulados visibles                                       | libre de particulados visibles                                       |
| Particulados sub visibles (HIAC) | $\geq 10 \mu\text{m}$ de partículas/m<br>$\geq 25 \mu\text{m}$ de partículas/m | No hay cambios que indiquen incompatibilidad | Tigeciclina | 35.8                                                  |             | 22.2                                                                 | 13.4                                                                 | 26.2                                                                 |
|                                  |                                                                                |                                              | Dobutamina  | 0.9                                                   |             | 0.8                                                                  | 0.2                                                                  | 0.4                                                                  |
| pH                               | -                                                                              | Solo para información                        | Tigeciclina | 7.81                                                  |             | 7.52                                                                 | 7.63                                                                 | 7.59                                                                 |
|                                  |                                                                                |                                              | Dobutamina  | 4.18                                                  |             |                                                                      |                                                                      |                                                                      |

Tabla 5

Ejemplo de tigeciclina-solución con pH mayor más Dopamina-solución con pH menor, resultante en un pH menor (después de mezclado) sin cambio en la apariencia y descripción y las cuentas de particulados subvisibles

| Ensayo                           | Unidades                                          | Criterio de aceptación                       | Componentes | Antes de mezclado                                                     |                            | Después de mezclado                                                  |                                                                      |                                                                      |  |
|----------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--|
|                                  |                                                   |                                              |             | Hora 0                                                                |                            | 0 horas                                                              | 1 hora                                                               | 4 horas                                                              |  |
| Apariencia y descripción         | -                                                 | No hay cambios que indiquen incompatibilidad | Tigeciclina | Solución esencialmente libre de particulados visibles                 | Solución clara amarilla de | Solución clara amarilla esencialmente libre de particulados visibles | Solución clara amarilla esencialmente libre de particulados visibles | Solución clara amarilla esencialmente libre de particulados visibles |  |
|                                  |                                                   |                                              | Dopamina    | Solución clara sin color esencialmente libre de particulados visibles |                            |                                                                      |                                                                      |                                                                      |  |
| Particulados sub visibles (HIAC) | ≥10 µm de partículas/m<br>≥ 25 µm de partículas/m | No hay cambios que indiquen incompatibilidad | Tigeciclina | 82.3                                                                  |                            | 37.4                                                                 | 25.5                                                                 | 13.3                                                                 |  |
|                                  |                                                   |                                              | Dopamina    | 3.1<br>0.1                                                            |                            | 0.6                                                                  | 0.01                                                                 | 0.4                                                                  |  |
| pH                               | -                                                 | Solo para información                        | Tigeciclina | 7.84                                                                  |                            |                                                                      |                                                                      |                                                                      |  |
|                                  |                                                   |                                              | Dopamina    | 3.59                                                                  |                            | 4.69                                                                 | 4.76                                                                 | 4.72                                                                 |  |

20108

Tabla 6

Ejemplo de tigeciclina-solución con pH mayor más clorpromazina-solución con pH menor, resultante en un pH menor (después de mezclado) sin cambio en la apariencia y descripción y las cuentas de particulados subvisibles

5

| Ensayo                           | Unidades                | Criterio de aceptación                       | Componentes   | Antes de mezclado                                                     |      | Después de mezclado         |                            |                            |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                  |                         |                                              |               | Hora 0                                                                |      | 0 horas                     | 1 hora                     | 4 horas                    |
| Apariencia y descripción         | -                       | No hay cambios que indiquen incompatibilidad | Tigeciclina   | Solución clara esencialmente libre de particulados visibles           |      | Suspensión amarilla brumosa | Suspensión amarilla turbia | Suspensión amarilla turbia |
|                                  |                         |                                              | clorpromazina | Solución clara sin color esencialmente libre de particulados visibles |      |                             |                            |                            |
| Particulados sub visibles (HIAC) | ≥10 µm de partículas/m  | No hay cambios que indiquen incompatibilidad | Tigeciclina   | 27.4                                                                  | 42.5 | 7465.3                      | 17070.0                    |                            |
|                                  | ≥ 25 µm de partículas/m |                                              | 1.3           | 1.3                                                                   |      |                             |                            | 0.2                        |
| pH                               | -                       | Solo para información                        | clorpromazina | 21.9                                                                  | 1.2  | 7.0                         | 7.10                       | 7.15                       |
|                                  |                         |                                              | Tigeciclina   | 2.9                                                                   |      |                             |                            |                            |
|                                  |                         |                                              | Tigeciclina   | 7.74                                                                  |      |                             |                            |                            |
|                                  |                         |                                              | clorpromazina | 4.61                                                                  |      |                             |                            |                            |

10

15

20

109

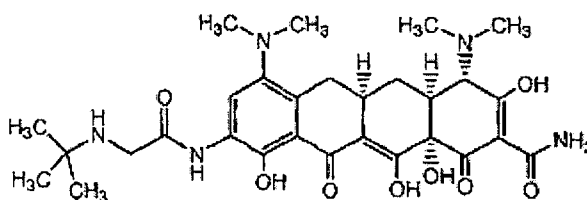
110

Aunque la invención ha sido descrita mediante la discusión de las modalidades de la invención y los ejemplos no limitativos de ella, una persona versada en la técnica puede, luego de la lectura de la especificación y las reivindicaciones, visualizar otras modalidades y variaciones que también están dentro del alcance propuesto de la invención y por lo tanto el alcance de la invención solo deberá construirse y ser definido mediante el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

2006-111

## LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Una composición que comprende al menos una glicilciclina seleccionada de un compuesto de fórmula I

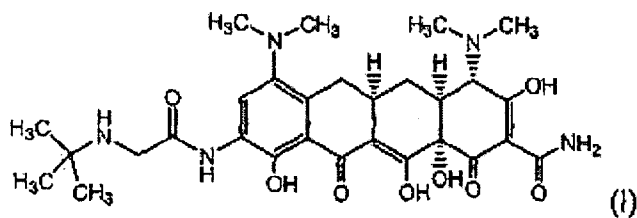


(I)

Y sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos una heparina

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la glicilciclina es una base libre.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde la heparina es heparina sodio.
4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición es adecuada para administración parenteral.
5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición es adecuada para administración intravenosa.
6. Una composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende adicionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. una terapia de combinación que comprende la administración de al menos una glicilciclina seleccionada de un compuesto de fórmula I.

112



5

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

10

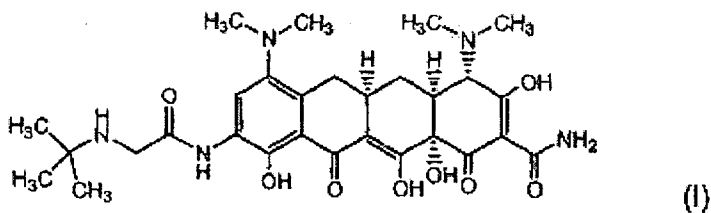
8. una terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 7, en donde no hay incompatibilidad según de determinó por lo menos un ensayo escogido entre cambio de color, formación de gas, formación de particulado visible, formación de particulado sub visible y turbidez.

15

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

20

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.



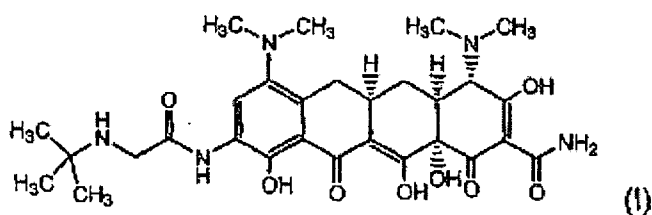
25

Y sus sales farmacéuticamente aceptables y un segundo compartimiento que comprende por lo menos una heparina, y en donde el primero y segundo compartimientos se conectan con al menos un conjunto de administración.

30

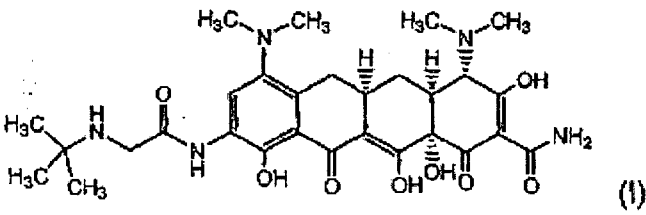


22914



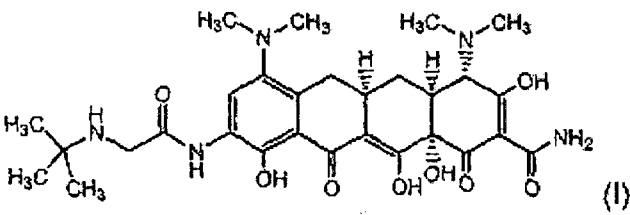
115

18. 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 escogida de un compuesto de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una heparina.

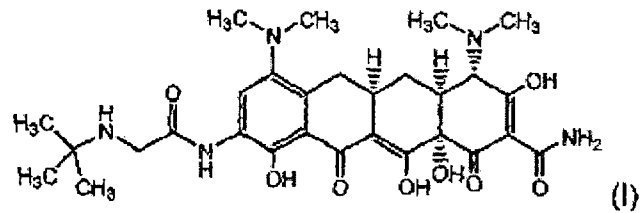
19. Un artículo de fabricación, que comprende (a) una forma de dosificación de al menos una glicilciclina seleccionada de compuesto de formula I



Y sus sales farmacéuticamente aceptables,

(b) un inserto de paquete o etiqueta impresa que suministra que una forma de dosificación de la glicilciclina se puede coadministrar con heparina sin lavar o enjugar el sitio de administración común; y  
(c) por lo menos un compartimiento en el cual se almacena la glicilciclina

20. 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 la glicilciclina; y (c) un inserto de paquete que comprende: I) información que se relaciona con la cantidad de dosis y duración de exposición de una forma de dosis de la glicilciclina y II) suministrar que la forma de dosis de la glicilciclina se puede administrar con heparina en un punto común de administración.

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

p. 1A

intraabdominales complicadas (ciAI) e infecciones de la estructura de la piel y piel complicadas (cSSSI), originadas por patógenos Gram.-positivos y Gram.-negativos, anaerobos, y cepas resistentes a la meticilina y meticilinas susceptibles *Stafilococcus aureus* (MSSA y MRSA) en un paciente en necesidad de este.

## Resumen:

2011-8

La presente divulgación está dirigida a terapias de combinación de tigeciclina y heparina y a métodos para la administración de la tigeciclina y la heparina.

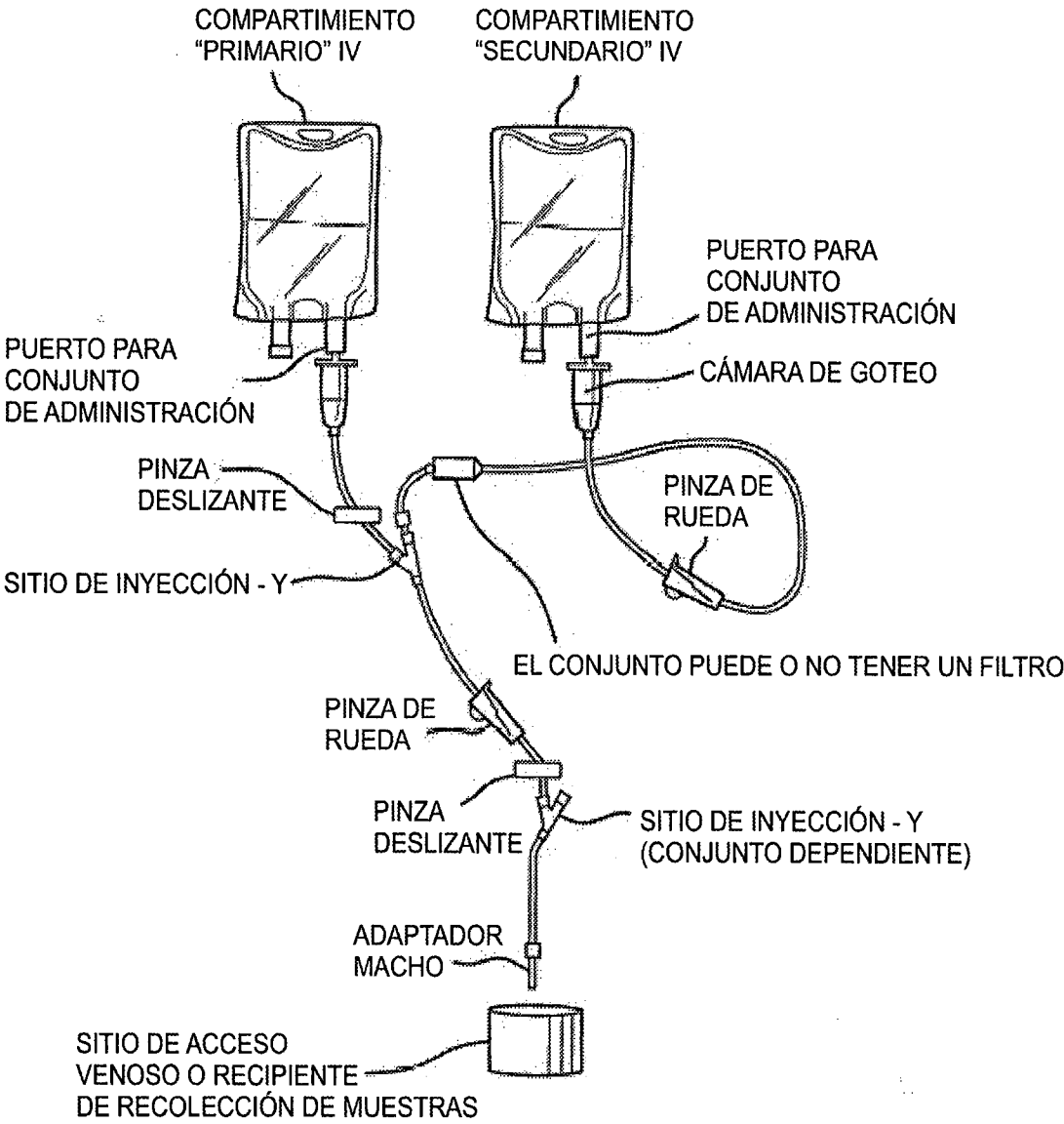


FIG. 1

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

|                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| To:                                                                                                                             |
| MORAN, Daniel, B.<br>Wyeth<br>Patent Law Department<br>Five Giralda Farms<br>Madison, New Jersey 07940<br>ETATS-UNIS D'AMERIQUE |

|                                                                      |                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>31 July 2006 (31.07.2006)        |                                                                        |
| Applicant's or agent's file reference<br>AM101974                    | IMPORTANT NOTIFICATION                                                 |
| International application No.<br>PCT/US2006/016860                   | International filing date (day/month/year)<br>02 May 2006 (02.05.2006) |
| 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                                             |                                                                        |

1. 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).

2. (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.

3. (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) | 60/678,203               | US                                                    | 06 July 2006 (06.07.2006)               |

|                                                                                               |                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br>Dorothee Mülhausen                         |
| Facsimile No. +41 22 338 82 70                                                                | Facsimile No. +41 22 338 87 40<br>Telephone No. +41 22 338 96 72 |

# PATENT COOPERATION TREATY

00021

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

## PCT

To:

WYETH

Attn. Moran, Daniel B.

Patent Law Department

Five Giralda Farms

Madison, New Jersey 07940

ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

DEC 20 2006

BY:

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)

19/12/2006

Applicant's or agent's file reference

AM101974

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2006/016860

International filing date

(day/month/year)

02/05/2006

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.

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

Dominique Hundt

CC: CARL RIVER

# PATENT COOPERATION TREATY

00102

# PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                        |                                                                                                      |                                                             |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><br>AM101974  | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below. |                                                             |
| International application No.<br><br>PCT/US2006/016860 | International filing date (day/month/year)<br><br>02/05/2006                                         | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br><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 3 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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. application No  
PCT/US2006/016860

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/65 A61K31/727 A61P31/04

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 A61P

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, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | <p>DATABASE MEDLINE [Online]<br/>US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM),<br/>BETHESDA, MD, US; March 1989 (1989-03),<br/>CHONABAYASHI N ET AL: "[Successful<br/>treatment of a patient with fulminant<br/>psittacosis]"<br/>XP002400821<br/>Database accession no. NLM2693784<br/>abstract<br/>&amp; NIHON KY BU SHIKKAN GAKKAI ZASSHI. MAR<br/>1989,<br/>vol. 27, no. 3, March 1989 (1989-03),<br/>pages 357-366,<br/>ISSN: 0301-1542</p> <p style="text-align: center;">-----<br/>-/--</p> | 1-23                  |

☒ 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

28 September 2006

Date of mailing of the international search report

19/12/2006

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

Baumgärtner, Heike

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. .ional application No  
PCT/US2006/016860

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                          | Relevant to claim No. |
| P,A                                                  | <p>ANONYMOUS: "TYGACIL Scientific Discussion"<br/>EUROPEAN MEDICINES AGENCY, [Online] 2006, XP002400822<br/>Retrieved from the Internet:<br/>URL: <a href="http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/tygacil/tygacil.htm">http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/tygacil/tygacil.htm</a><br/>page 28, paragraph 4</p> <p>-----</p> | 1-23                  |
| A                                                    | <p>MISGEN RICHARD: "COMPATIBILITIES AND INCOMPATIBILITIES OF SOME INTRAVENOUS SOLUTION ADMIXTURES"<br/>AMERICAN JOURNAL OF HOSPITAL PHARMACY, AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS, BETHESDA, MD, US,<br/>vol. 22, no. 2, February 1965 (1965-02), pages 92-94, XP009072841<br/>ISSN: 0002-9289<br/>page 93; table 2</p> <p>-----</p>   | 1-23                  |
| A                                                    | <p>ZHANEL G G ET AL: "THE CYLCYLCYCLINES" DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, AT,<br/>vol. 64, no. 1, 2004, pages 63-88, XP008066831<br/>ISSN: 0012-6667<br/>page 66; figure 1<br/>page 67, right-hand column, last paragraph<br/>paragraph bridging page 84 right-hand column - page 85, left-hand column</p> <p>-----</p>                      | 1-23                  |

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

## PCT

### 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/US2006/016860

International filing date (day/month/year)  
02.05.2006

Priority date (day/month/year)  
06.05.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
INV. A61K31/65 A61K31/727 A61P31/04

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  
D-80298 Munich  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of  
this opinion

see form  
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Baumgärtner, Heike  
Telephone No. +49 89 2399-8480



**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

00120  
International application No.  
PCT/US2006/016860

---

**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:

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/US2006/016860

**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. 14-18

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 14-18 with regard 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~~ter~~.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/US2006/016860

---

**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 | 1-23                                            |
|                               | No: Claims  |                                                 |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims |                                                 |
|                               | No: Claims  | 1-23                                            |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims |                                                 |
|                               | No: Claims  | 1-13, 19-23 for claims 14-18 cf. separate sheet |

**2. Citations and explanations**

**see separate sheet**

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

International application No.

PCT/US2006/016860

**Re Item I**

**Basis of the report**

*Subject-matter of claims*

Cl. 1 composition comprising at least one **glycylcycline**  
from a compound of formula I  
and pharm. acc. salts thereof  
and at least one **heparin**

Cl. 7 **combination therapy** comprising administration of  
at least one **glycylcycline**  
from a compound of formula I  
and pharm. acc. salts thereof  
  
and at least one **heparin**

Cl. 10 **medical apparatus** comprising at least  
two separate compartments  
**1st compartment** at least one **glycylcycline**  
and pharm. acc. salts thereof

**2nd compartment** at least one **heparin**

connected to at least one administration set

d 11-12 mxd prior to admin./mixed at Y-site prior to admin.

Cl. 14 **method for administering** at least  
one **glycylcycline** and at least one **heparin**  
comprising ....  
administering therapeutically effective amount of ....

Cl. 15 **method for administering** at least  
one **glycylcycline** and at least one **heparin**

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

International application No.

PCT/US2006/016860

comprising ....  
administering therapeutically eff. amount of ....  
through the same site of administration

- Cl. 16 **method of treating complicated intra-abdominal infections (cIAI)**  
and  
**complicated skin and skin structure infections (cSSSI)**  
caused by gram-negative/positive pathogens ...  
both methicillin- susceptible/resistant strains of  
Staph. aureus (MSSA and MRSA)  
comprising administering at least  
one **glycylcycline** and at least one **heparin**
- ..
- Cl. 17 **method of treating complicated intra-abdominal infections (cIAI)**  
and  
**complicated skin and skin structure infections (cSSSI)**  
caused by gram-negative/positive pathogens ...  
both methicillin- susceptible/resistant strains of  
Staph. aureus (MSSA and MRSA)  
comprising administering an effect. amount of  
a **combination of glycylcycline and at least one heparin**
- Cl. 18 **method of administering an antibiotic**  
comprising administering at least  
one **glycylcycline** and at least one **heparin**
- Cl. 19 **article of manufacture**  
(a) dosage form of ... **glycylcycline**  
(b) package insert or printed labelling ...providing  
dosage for of glycylcycline **may be co-administered**  
with heparin without flushing of common  
administration site

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

International application No.

PCT/US2006/016860

(c) min. 1 compartment in which **glycylcycline** is stored

**Cl. 20 a kit comprising**

- (a) dosage form of ... **glycylcycline**
- (b) min. 1 compartm. in which **glycylcycline** is stored
- (c) package insert with
  - i. dosage amount /duration
  - ii. **co-adminst. with heparin** at common point

**Cl. 21 use of **glycylcycline**...**

in the prep of a medicament for the  
**treatment of complicated intra-abdominal  
infections (cIAI)**  
and  
**complicated skind and skin structure infections  
(cSSSI)**  
caused by gran-negative/positive pathogens ...  
both methicillin- susceptible/resistant strains of  
Staph. aureus (MSSA and MRSA)

**also comprising heparin**

**Cl. 22 use of **heparin**..**

in the prep of a medicament for the  
**treatment of complicated intra-abdominal  
infections (cIAI)**  
and  
**complicated skind and skin structure infections  
(cSSSI)**  
caused by gran-negative/positive pathogens ...  
both methicillin- susceptible/resistant strains of  
Staph. aureus (MSSA and MRSA)

**also comprising glycylcycline of formul I**

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

International application No.

PCT/US2006/016860

Cl. 23 **product comprising**  
**glycylcycline...**  
**and heparin**  
**combined**  
simultaneous, separate or sequential use

in the **treatment of complicated intra-abdominal**  
**infections (cIAI)**  
and  
**complicated skind and skin structure infections**  
**(cSSSI)**  
caused by gran-negative/positive pathogens ...  
both methicillin- susceptible/resistent strains of  
Staph. aureus (MSSA and MRSA)

**Re Item III**

**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

Claims 14-18 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**

*Reference is made to the following documents:*

D1 XP002400821 PREV198937100925 CHONABAYASHI et. al. [X/IS]  
Successful treatment of a patient with fulminant psittacosis  
Treatment with intravenous minocycline, heparin for D.I.C. and corticosteroid.

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

International application No.

PCT/US2006/016860

- D2** XP002400822 EMEA - Tygacil® paper - scientific discussion [P,A]  
On p. 28/4th para it is mentioned that drug-drug interactions were not reported. Three patients received anticoagulants as concomitant treatment. No bleeding was associated and none required treatment/intervention.
- D3** XP009072841 Misgen et. al. - cited in application - [A]  
Incompatibility of heparin solution and tetracyclin (cf. p.83/Tab 2)
- D4** XP8066831 Zhanel et al. [A]  
General background on glycylicyclines, in particular tigecycline and DMG-MINO (cf. p.66/Fig 1 and p. 67/r-h col./last para).  
Drug interaction with anticoagulants for tetracyclines (cf. para bridging p.84 r-h col - p. 85/l-h col.).

*Novelty (i), Inventive Step (ii) and Industrial Applicability (iii) - Art. 33 (1)-(4)*

*i.*

None of the cited prior art documents anticipates the subject-matter claimed.

*ii.*

The objective problem is to provide a further antimicrobial combination treatment.

The solution is the specific combination of glycylicyclines and heparin.

D1 is considered to represent the closest prior art document.

In this publication minocyclin (from which the glycylicyclines are derived) is used already in combination with heparin.

This teaching is considered to have guided the skilled person to combine any derivative similarly. So far it has not been shown that the combination of heparin with all glycylicyclines (formula I) and in particular tigecycline is superior to the combination with minocyclin.

00001

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

International application No.

PCT/US2006/016860

Hence, at present the claims appear not to fulfil the requirements of inventive step.

*iii.*

For the assessment of the present claims 14-18 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.

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

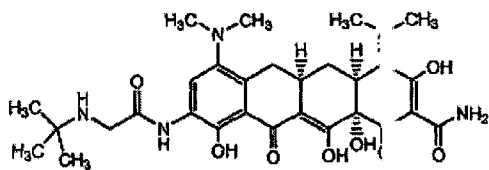
Veillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

|                                                                    |                                                   |                              |                                                     |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------|
| (21) N° de solicitud:                                              |                                                   | (51) Int Cl:                 | A61K 31/65, A61K 31/727, A61P 31/04                 |
| 22) Fecha de solicitud:                                            |                                                   | (71) Solicitante(s)          | WYETH                                               |
| (30) Prioridad                                                     | (31) <b>No.</b><br>60/678,203                     | 32) <b>Fecha</b><br>06/05/05 | (33) <b>País</b><br>US                              |
|                                                                    |                                                   | (72) Inventor(es)            | LUDWIG, Stephen A.<br>VENCL-JONCIC, Maja<br>y otros |
|                                                                    |                                                   | (74) Apoderado:              | ALVARO CORREA ORDOÑEZ                               |
| (85)                                                               | Fecha limite inicio fase nacional:                | 06/12/07                     |                                                     |
| (86)                                                               | Datos relativos a la presentación de la solicitud | PCT                          |                                                     |
|                                                                    | Fecha de presentación de la solicitud:            | 02/05/16                     |                                                     |
|                                                                    | No. de solicitud                                  | PCT/US2006/016860            |                                                     |
|                                                                    |                                                   | (87)                         | Publicación internacional                           |
|                                                                    |                                                   | Fecha:                       | 16/11/06                                            |
|                                                                    |                                                   | N° publicación:              | WO/2006/121713                                      |
| (54) Título: SUMINISTRO DE TIGECICLINA EN LA PRESENCIA DE HEPARINA |                                                   |                              |                                                     |

Reivindicación(es):

1. Una composición que comprende al menos una glicilciclina seleccionada de un compuesto de fórmula I



(1)

Y sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos una heparina

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 021107 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 – PCT/US2006/016860  
“ENTREGA DE TIGECICLINA EN LA PRESENCIA DE HEPARINA”)**

**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**

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 05 DE JULIO DE 2007
7. PO: Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A296284
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) Bradley Abelow

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

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

[Firmado el 02 de julio de 2007 por William H. Calnan, Subsecretario]

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

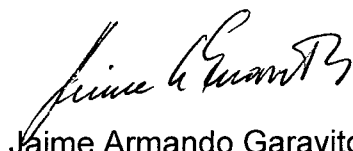
(Firmado) Michelle L. McGowan, Notario Público

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 021107 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: "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")

[Sello notarial realzado 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 # 93968



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

00141

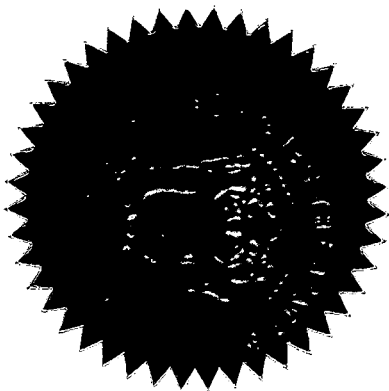
APOSTILLE

(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. A296284
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



*Bradley Abelow*

NIT: 860.068.840-3  
Tel: +57 1 634 1500  
Fax: +57 1 376 2211  
[www.bakernet.com](http://www.bakernet.com)

**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/US2006/016860 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**

William H. Calnan  
Assistant Secretary

*Theresa*

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 2nd day of 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.

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

**Subsecretario**

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

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

El Notario Público

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0211071 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

**DECLARACIÓN JURAMENTADA SOBRE CESIÓN A WYETH  
ENTREGA DE TIGECICLINA EN LA PRESENCIA DE HEPARINA**

-----  
**APOSTILLA**

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. 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 05 DE JULIO DE 2007
7. Por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A296291
9. Sello (Aparece adherido sello dorado)
10. Firma (firmado) Bradley Abelow

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

-----  
**AM101974**

**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 (para U.S.S.N. 60/678.203 y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para la invención titulada: "ENTREGA DE TIGECICLINA EN LA PRESENCIA DE HEPARINA") de fecha abril 03, 2006 de Maja Vencel-Joncic, Joseph Gross y Julianna Koczona y de fecha abril 05, 2006 de Pooja Gandhi y

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0211071 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

de fecha abril 13, 2006 de Stephen A. Ludwig a Wyeth y que la mencionada copia es una copia auténtica del original.

Fechada 27 de junio de 2007 en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth  
(Firmado) Michelle L. McGowan  
Asociado de Legalizaciones

PARA SER USADA EN COLOMBIA

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

# RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey )  
 )  
Condado de Morris )

Hoy, 27 de junio de 2007, compareció personalmente ante mí Michelle L. McGowan, Asociado de Legalizaciones de Wyeth, a quien conozco como la persona descrita en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo y reconoció haberlo suscrito.

(Firmado) Barbara A. Kiely, Notario Público

[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 realzado que dice: "Barbara A. Kiely - Notario Público - Nueva Jersey"]

-----  
(Aparece en el encabezamiento pie de las páginas referentes a las cesiones:  
"Archivo No. AM101974. Patente y al pie de página: Cesión de Invención;  
Solicitud No Provisional")

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0211071 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

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: Stephen A. LUDWIG  
Residencia: 2 Renfrew Road, Chestnut Ridge, NY 10977  
Ciudadanía: Estados Unidos de América
- (2) Nombre Completo del Inventor: Maja VENCL-JONCIC  
Residencia: 11 Cliffside Court, Highland Mills, NY 10930  
Ciudadanía: Serbia y Montenegro
- (3) Nombre Completo del Inventor: Pooja GANDHI  
Residencia: 1 Ash Court, Highland Mills, NY 10930  
Ciudadanía: Estados Unidos de América
- (4) Nombre Completo del Inventor: Joseph GROSS  
Residencia: 712 Woodhills Drive, Goshen, NY 10924  
Ciudadanía: Estados Unidos de América
- (5) Nombre Completo del Inventor: Julianna KOCZONE  
Residencia: 241 Parkside Drive, Suffern, NY 10901  
Ciudadanía: Estados Unidos de América
- (6) Nombre Completo del Inventor:  
Residencia:  
Ciudadanía:

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

por medio del presente venden, ceden y transfieren 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:

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0211071 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

## ENTREGA DE TIGECICLINA EN LA PRESENCIA DE HEPARINA

E inventada por la (los) CEDENTE(s) y los siguientes inventores adicionales, si los hubiere:

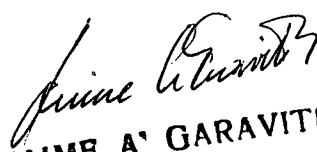
Y la cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los EE.UU. N° 60/678.203 presentada el 06 de mayo de 2005.

[ ] Yo/nosotros los CEDENTES que abajo firmamos, por medio del presente autorizamos y solicitamos que se inserte arriba el número de la solicitud y la fecha de presentación cuando se conozcan.

☒ y cualquier equivalente legal de la misma 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 que se obtengan para la mencionada invención a través de la anterior solicitud y cualquier solicitud provisional, no 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 la mencionada invención en cualquiera de los

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

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0211071 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

mencionados países en su propio nombre, o en el nombre de los CEDENTES 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 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 la mencionada invención, que resulte de cualquiera de las solicitudes a su CESIONARIA.

(Firmado)

Abril 13, 2006

5

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

Fecha

## RECONOCIMIENTO

Estado de New York            )  
Condado de Rockland        )

Declaración juramentada

El 13 de abril de 2006, Stephen A. LUDWIG, compareció personalmente ante mí, quien demostró mediante evidencia satisfactoria, a saber, su licencia de conducción, ser la persona descrita 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

[Sello en tinta que dice: "TinaMarie Campolo, Notario Público, Estado de Nueva York. Registro # 01CA6040475. Calificado en el Condado de Rockland. Mi comisión vence el 24 de abril de 2006"]

(firmado)  
Maja VENCL-JONCIC

Abril 13, 2006  
Fecha

## RECONOCIMIENTO

Estado de New York            )  
Condado de Rockland        )

Declaración juramentada

  
**JAIME A. GARAVITO B**  
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
 Bos 034 de Enero 11 de 1963  
 MINISTERIO DE JUSTICIA

El 3 de abril de 2006, Maja VENCL-JONCIC, compareció personalmente ante mí, quien demostró mediante evidencia satisfactoria, a saber, su licencia de conducción, ser la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribió

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0211071 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

el mismo y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea para los fines consignados en él.

[Firmado] Janice A. White, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "Janice A. White. Notario Público. Estado de Nueva York. N° 01-WH6052604. Calificado en el Condado de Rockland. Mi comisión vence el 26 de diciembre de 2006"]

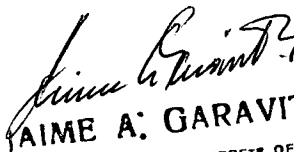
(firmado)  
Pooja GANDHI

Abril 5, 2006  
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de New York       )  
Condado de Rockland    )

Declaración juramentada

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

El 5 de abril de 2006, Pooja GANDHI, compareció personalmente ante mí, quien demostró mediante evidencia satisfactoria, a saber, su licencia de conducción, 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.

[Firmado] Janice A. White, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "Janice A. White. Notario Público. Estado de Nueva York. N° 01-WH6052604. Calificado en el Condado de Rockland. Mi comisión vence el 26 de diciembre de 2006"]

(firmado)  
Joseph GROSS

Abril 03, 2006  
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de New York       )

Declaración juramentada

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0211071 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

Condado de Rockland )

El 3 de abril de 2006, Joseph GROSS, compareció personalmente ante mí, quien demostró mediante evidencia satisfactoria, a saber, su licencia de conducción, 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.

[Firmado] Janice A. White, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "Janice A. White. Notario Público. Estado de Nueva York. N° 01-WH6052604. Calificado en el Condado de Rockland. Mi comisión vence el 26 de diciembre de 2006"]

(firmado)  
Julianna KOCZONE

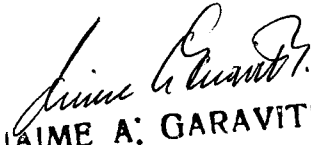
Abril 3, 2006  
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de New York )

Declaración juramentada

Condado de Rockland )

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

El 3 de abril de 2006, Julianna KOCZONE, compareció personalmente ante mí, quien demostró mediante evidencia satisfactoria, a saber, su licencia de conducción, 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.

[Firmado] Janice A. White, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "Janice A. White. Notario Público. Estado de Nueva York. N° 01-WH6052604. Calificado en el Condado de Rockland. Mi comisión vence el 26 de diciembre de 2006"]

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0211071 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)  
Julianna KOCZONE

Abril 3, 2006  
Fecha

### RECONOCIMIENTO

Estado de )  
Declaración juramentada  
Condado de )

El de de 2006, , compareció personalmente ante mí, quien demostró mediante evidencia satisfactoria, a saber, su licencia de conducción, 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.

\_\_\_\_\_  
Notario Público

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 # 93971



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

CC153

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. A296291
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



*Bradley Abelow*

00154

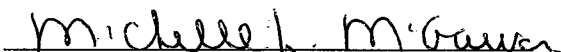
AM101974

**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. 60/678,203 entitled: "DELIVERY OF TIGECYCLINE IN THE PRESENCE OF HEPARIN") dated April 3, 2006 from Maja Vencel-Joncic, Joseph Gross and Julianna Koczona; and dated April 5, 2006 from Pooja Gandhi; and dated April 13, 2006 from Stephen A. Ludwig 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

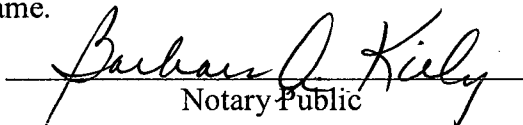
  
Michelle L. McGowan  
Legalization Associate

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**

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: Stephen A. LUDWIG  
Residence: 2 Renfrew Road, Chestnut Ridge, NY 10977  
Citizenship: United States of America

---

(2) Full Name of Inventor: Maja VENCL-JONCIC  
Residence: 11 Cliffside Court, Highland Mills, NY 10930  
Citizenship: Serbia and Montenegro

---

(3) Full Name of Inventor: Pooja GANDHI  
Residence: 1 Ash Court, Highland Mills, NY 10930  
Citizenship: United States of America

---

(4) Full Name of Inventor: Joseph GROSS  
Residence: 712 Woodhills Drive, Goshen, NY 10924  
Citizenship: United States of America

---

(5) Full Name of Inventor: Julianna KOCZONE  
Residence: 241 Parkside Drive, Suffern, NY 10901  
Citizenship: United States of America

---

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

---

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth  
Five Giralda Farms  
Madison, New Jersey 07940

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 HEPARIN**

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

and which is found in U.S. Application No. 60/678,203 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.

Stephen A. Ludwig  
Stephen A. LUDWIG

13. April - 2006  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }  
County of Rockland } ss:

On the 13<sup>th</sup> day of April 2006, Stephen A. LUDWIG 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.

TinaMarie Campolo  
Notary Public, State of New York  
Registration #01CA6040475  
Qualified in Rockland County  
My Commission Expires April 24, 2009

TinaMarie Campolo  
Notary Public

Maja Vencl-Joncic  
Maja VENCL-JONCIC

03-Apr-2006  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }  
County of Rockland } ss:

On the 3 day of April 2006, Maja VENCL-JONCIC 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.

JANICE A. WHITE  
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK  
NO. 01-WH6052604  
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY  
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-20 06

Janice A. White  
Notary Public

Pooja Gandhi      05 Apr 2006  
Pooja GANDHI      Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }  
County of Rockland } ss:

On the 5 day of April 2006, Pooja GANDHI 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.

JANICE A. WHITE  
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK  
NO. 01-WH6052604  
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY  
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-20 06

Janice A. White  
Notary Public

Joseph Gross      03- April, 2006  
Joseph GROSS      Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }  
County of Rockland } ss:

On the 3 day of April 2006, Joseph GROSS 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.

JANICE A. WHITE  
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK  
NO. 01-WH6052604  
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY  
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-20 06

Janice A. White  
Notary Public

Julianna Koczne  
Julianna KOCZONE

03-Apr-2006  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }  
County of Rockland } ss:

On the 3 day of April 2006, Julianna KOCZONE 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.

JANICE A. WHITE  
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK  
NO. 01-WH6052604  
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY  
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-20 06

Janice A. White  
Notary Public

\_\_\_\_\_  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of \_\_\_\_\_ }  
County of \_\_\_\_\_ } ss:

On the \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_ 2006, \_\_\_\_\_ 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.

\_\_\_\_\_  
Notary Public



No. 07-116471- -00000-0000

Fecha: 2007-11-02 16:07:25 Dep. 2020 NUECREACION  
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

## 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 [ ]

---

 Firma Responsable

---

 Fecha

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

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Folio 161

2020  
Bogotá D.C.,

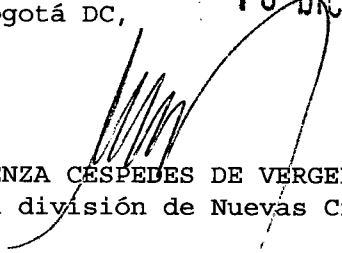
Doctor(a)  
CORREA ORDOÑEZ ALVARO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
WYETH

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 7 116471          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2006/016860 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 06/12/2007        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 416               |
|            | Oficio No.                 | 4704              |
|            | Folios                     | 1                 |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC,

18 DIC. 2007

  
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11