



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



QF

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

08-75084

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "MÉTODOS PARA TRATAR INFECCIONES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL CON TIGECICLINA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/61

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDÓÑEZ
T.P. 20.281

22. BOGOTÁ, D. C., Julio 21, 2008

202099

5

55

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-075084- -00000-0000

Fecha: 2008-07-21 15:56:27 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 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.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de

Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: SHAH, Syed, Muzafar y FAWZI, Mahdi, Bakir

Dirección: 1 Ora Court, East Hanover, NJ 07936, Estados Unidos de América y 1 Dukes Court, Morristown, NJ 07960, Estados Unidos de América, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/048617

Fecha 20-DIC-06

Publicación Internacional No. WO/2007/075792

Fecha 05-JUL-07

6

Título (54)

METODOS PARA TRATAR INFECCIONES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL CON TIGECICLINA

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/65, A61P 31/04

8

Prioridad

SI ☒ X

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

22-DIC-05

(31) Número de Solicitud

60/753,161

9

Comprobante de pago No.

08-50411

Fecha 24-JUN-08

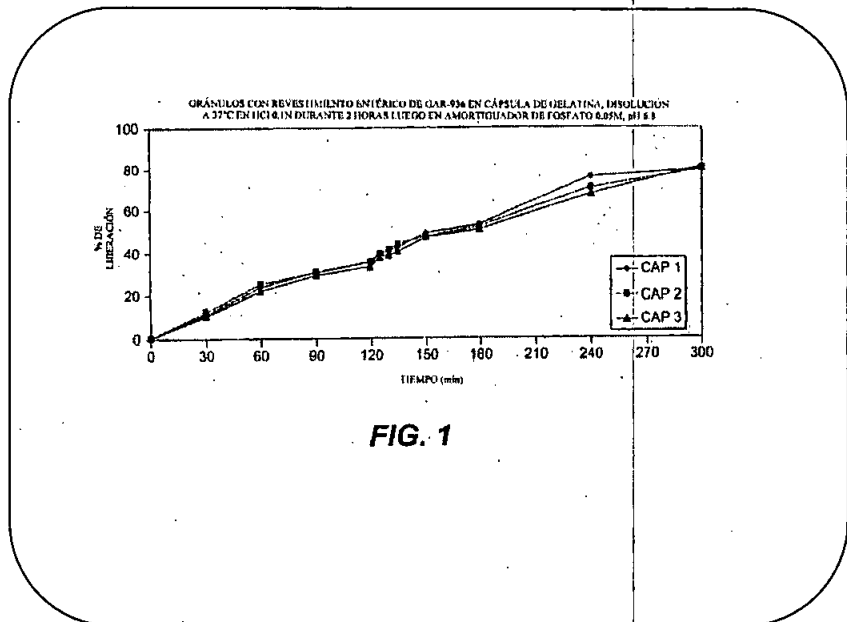
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE:

ALVARO CORREA ORDONEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366

T.P. 20.281

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

P2008/000241

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-075084- -00000-0000

Fecha: 2008-07-21 15:56:27 Dep. 2020 NUECREACIONI
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 50,411
 FECHA : JUNIO 24 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	7445885	23/06/2008	61,152,800.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2005081 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/US2006/048617 - "MÉTODOS PARA TRATAR INFECCIONES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL CON TIGECICLINA")

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 23 DE ABRIL DE 2008
7. POR: R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A325037
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (Firma ilegible)

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]

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

(Firmado) Michelle L. McGowan, Notario Público

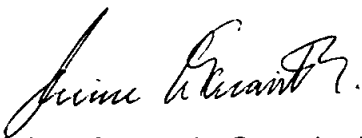
5

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2005081 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")

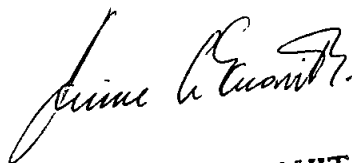
[Sello notarial realzado que dice: "Michelle L. McGowan, Notario Público, Nueva Jersey"]

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 # 112484



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

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 23RD DAY OF APRIL 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A325037
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



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

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

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

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

declares that it hereby grants to

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

all members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 – 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2006/048617 and entitled “METHODS OF TREATING GASTROINTESTINAL TRACT INFECTIONS WITH TIGECYCLINE” and to obtain patent protection thereof, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s), including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights.

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/US2006/048617 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 esta invención.

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 22nd day of April
2008, 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.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 22 días del mes de abril
de 2007 8, 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.

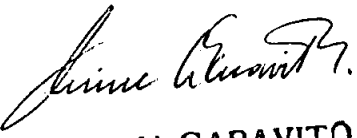
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 200508 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

**DECLARACIÓN JURAMENTADA SOBRE CESIÓN A WYETH
MÉTODOS PARA TRATAR INFECCIONES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL CON
TIGECICLINA**

APOSTILLA

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
BARBARA A. KIELY
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE

NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE
BARBARA A. KIELY, NOTARIO


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

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL DÍA 23 DE ABRIL DE 2008
7. POR: David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A325032
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (Firma ilegible)

AM102236

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. 60/753.161 y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para la invención titulada: "FORMULACIONES DE ESTRÓGENOS CONJUGADOS Y BAZEDOXIFENO") de fecha febrero 8, 2008

17

Fechado hoy 21 de abril de 2008 en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

PARA SER USADA EN COLOMBIA

Estado de Nueva Jersey)
)
Condado de Morris)

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

(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"]

(Aparece en el encabezamiento de las páginas referentes a las cesiones:
"Archivo No. AM102236L1 Patente")

(Aparece en el pie de página de las páginas referentes a las cesiones:
"Cesión/Nueva Solicitud-Provisional.dot - Rev. 8/06 - "Cesión de Invención.
Solicitud Provisional")

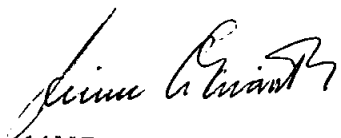
2

B
11

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 200508 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

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: Syed Muzafar Shah
Residencia: 1 Ora Court, East Hanover, NJ 07936
Ciudadanía: Estados Unidos de América
- (2) Nombre Completo del Inventor: Mahdi Bakir Fawzi
Residencia: 1 Dukes Court, Morristown, NJ 07960
Ciudadanía: Estados Unidos de América


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:

MÉTODOS PARA TRATAR INFECCIONES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL CON TIGECICLINA

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

Y la cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los EE.UU. N° 60/753.161 presentada el 22 de diciembre de 2005;

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

[Verificar también si se está(n) cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

9
12

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 200508 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

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

incluyendo el derecho de 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 o a través de 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 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

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 200508 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

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]

Febrero 8, 2007

Syed Muzafar Shah

Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York)

Declaración juramentada

Condado de Rockland)


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

El día 08 de febrero de 2007, Syed Muzafar Shah, compareció personalmente ante mí, a quien conozco como 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.

[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° 200508 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)
Mahdi Bakir Fawzi

Febrero 20, 2007
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)

Declaración juramentada

Condado de Montgomery)

El día 20 de febrero de 2007, Mahdi Bakir Fawzi, compareció personalmente ante mí, a quien conozco como 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.

[Firmado] Roxanne L. Kelly, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "Roxanne L. Kelly, Notario Público. Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 23 de noviembre de 2010"]

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 # 112478



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

12
15

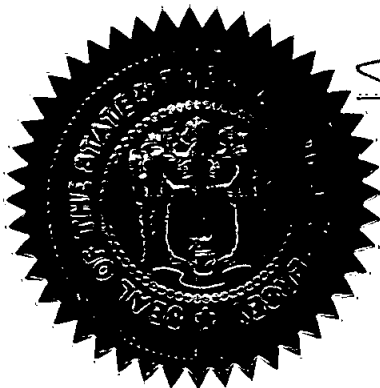
APOSTILLE

(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 23RD DAY OF APRIL 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A325032
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



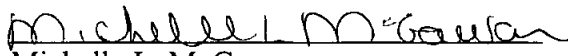
AM102236

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, International Filing Administrator of Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/753,161, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "METHODS OF TREATING GASTROINTESTINAL TRACT INFECTIONS WITH TIGECYCLINE") dated February 8, 2007 from Syed Muzafar Shah; and dated February 20, 2007 from Mahdi Bakir Fawzi to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 21st day of April, 2008, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

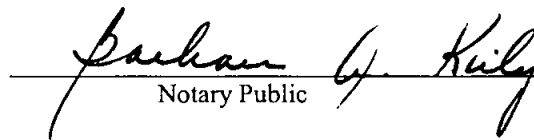

Michelle L. McGowan
International Filing Administrator

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 21st day of April, 2008, before me personally appeared Michelle L. McGowan, International Filing Administrator 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

4

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: Syed Muzafar Shah
Residence: 1 Ora Court, East Hanover, NJ 07936
Citizenship: United States of America

(2) Full Name of Inventor: Mahdi Bakir Fawzi
Residence: 1 Dukes Court, Morristown, NJ 07960
Citizenship: United States of America

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:
METHODS OF TREATING GASTROINTESTINAL TRACT INFECTIONS WITH TIGECYCLINE

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

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/753,161 filed on: December 22, 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.

Syed M Shah
Syed Muzafar Shah

Feb 8, 2007
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York
County of Rockland

ss:

On the 8 day of February 2007, Syed Muzafar Shah 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 12-26-2010~~

Janice A. White
Notary Public

Mahdi B. Fawzi
Mahdi Bakir Fawzi

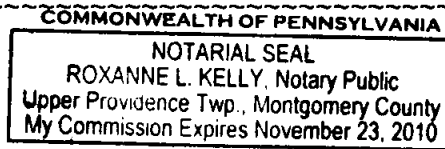
Feb 20, 2007
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of Pennsylvania
County of Montgomery ss:

On the 20th day of February 2007, Mahdi Bakir Fawzi 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.

Roxanne L. Kelly
Notary Public



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 July 2007 (05.07.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/075792 A1

(51) International Patent Classification:

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

(21) International Application Number:

PCT/US2006/048617

(22) International Filing Date:

20 December 2006 (20.12.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/753,161 22 December 2005 (22.12.2005) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SHAH, Syed, Muzafar** [US/US]; 1 Ora Court, East Hanover, NJ 07936 (US). **FAWZI, Mahdi, Bakir** [US/US]; 1 Dukes Court, Morristown, NJ 07960 (US).

(74) Agent: **MCDONELL, Leslie, A.**; Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett &, Dunner, L.L.P., 901 New York Avenue, Washington, DC 20001-4413 (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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

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.

(54) Title: METHODS OF TREATING GASTROINTESTINAL TRACT INFECTIONS WITH TIGECYCLINE

(57) Abstract: Disclosed herein are methods of treating at least one bacterial infection, such as lower gastrointestinal infections, comprising orally administering a pharmaceutical composition comprising tigecycline. The composition can take solid or liquid forms, such as solutions, dispersions, or solid forms comprising tigecycline having at least one enteric coating.

WO 2007/075792 A1

1/8

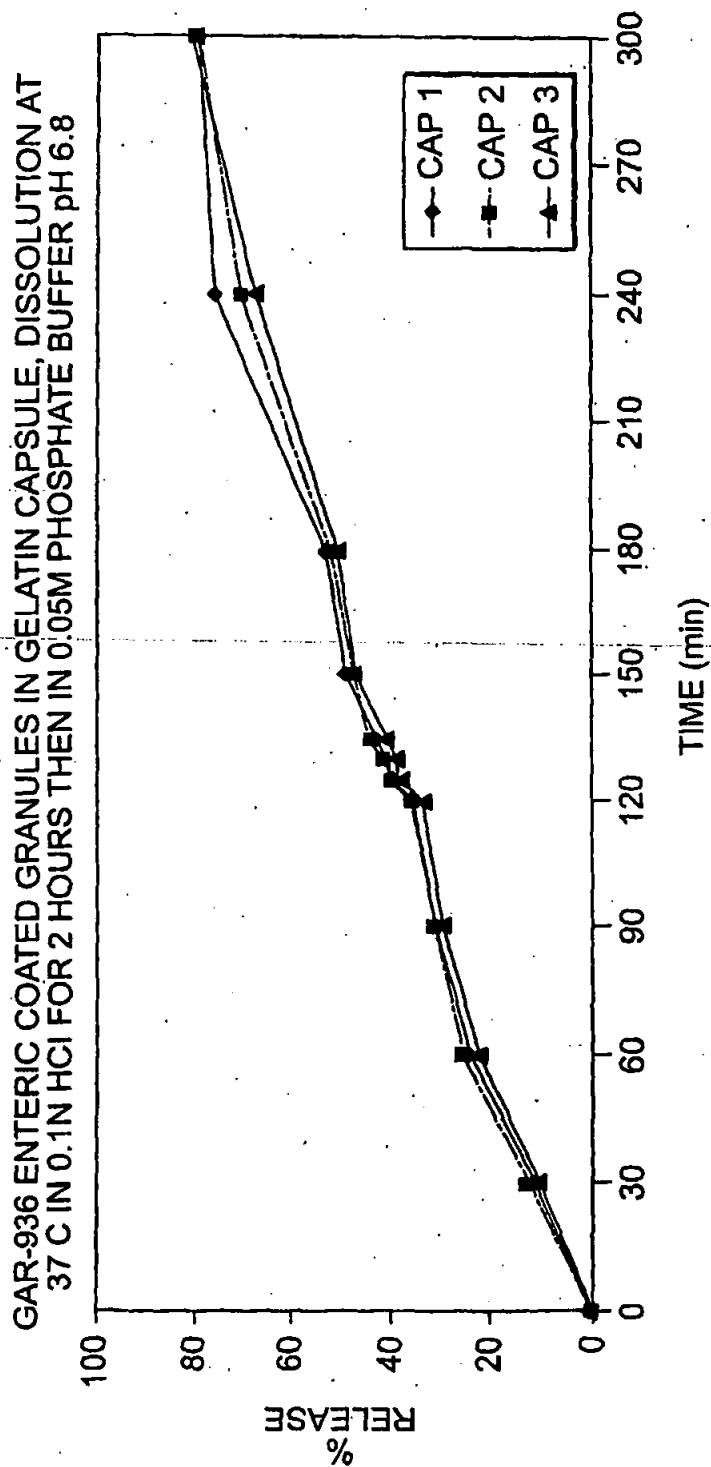
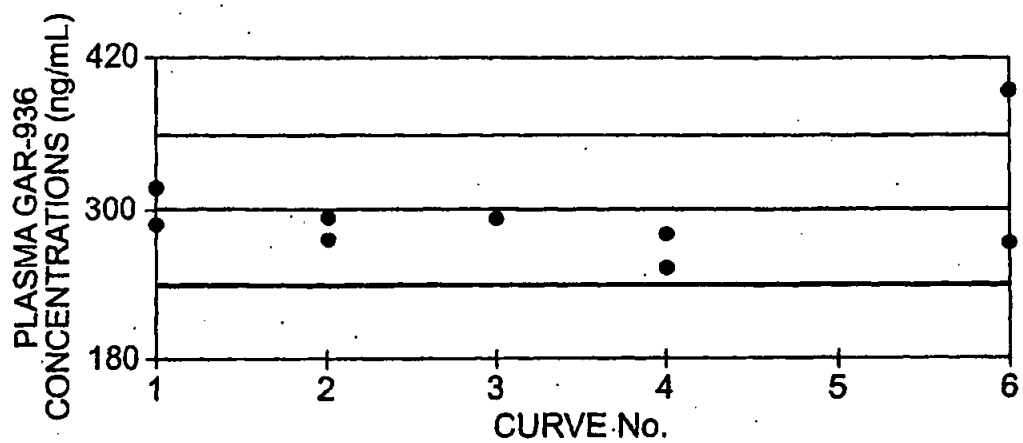
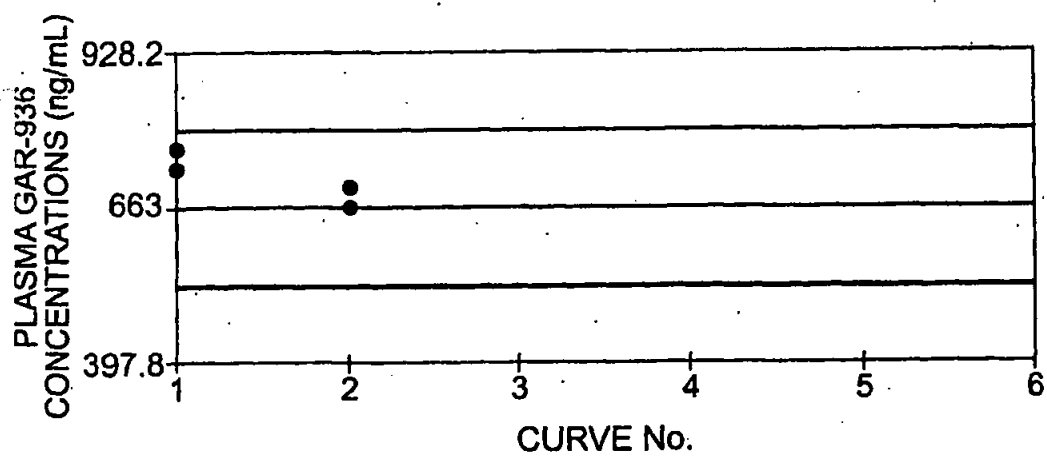


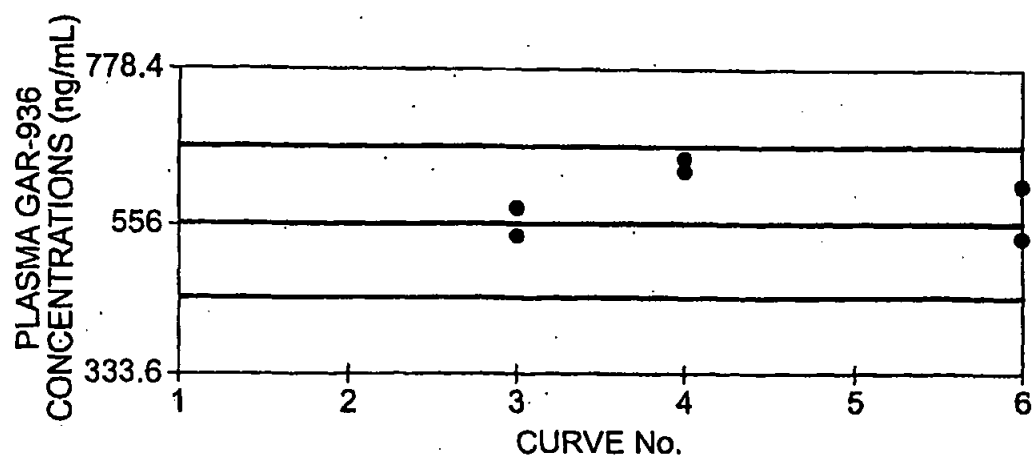
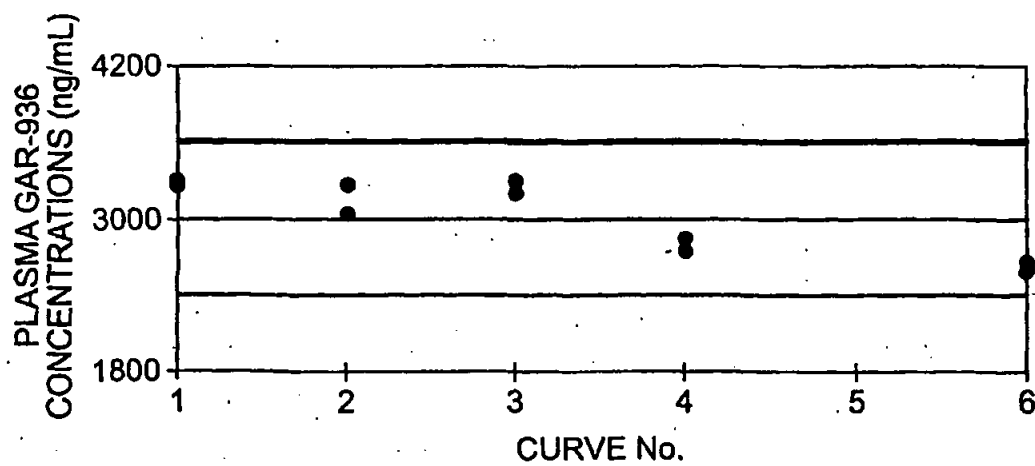
FIG. 1

19
22

2/8

**FIG. 2****FIG. 3**

3/8

**FIG. 4****FIG. 5**

4/8

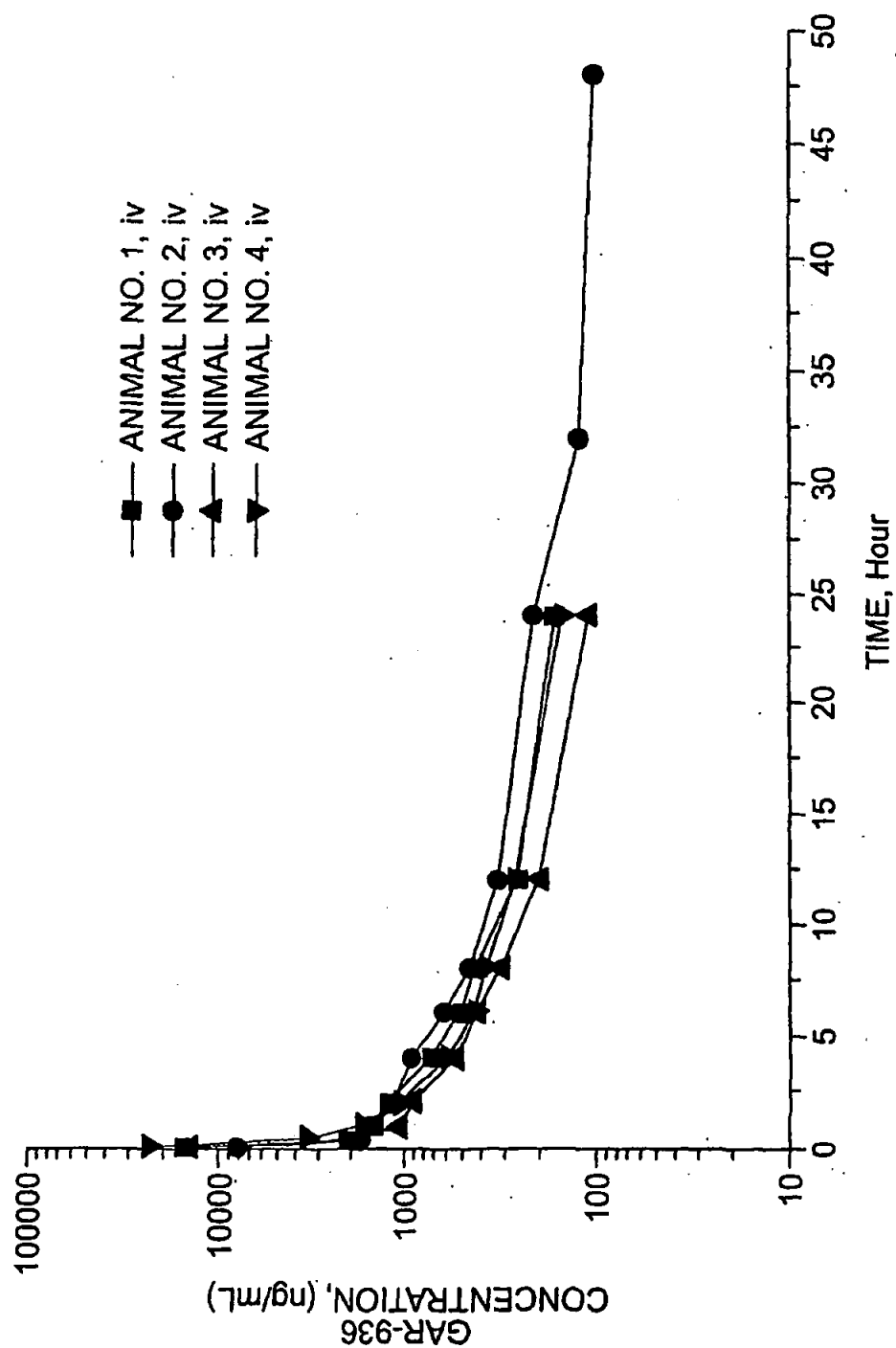


FIG. 6

5/8

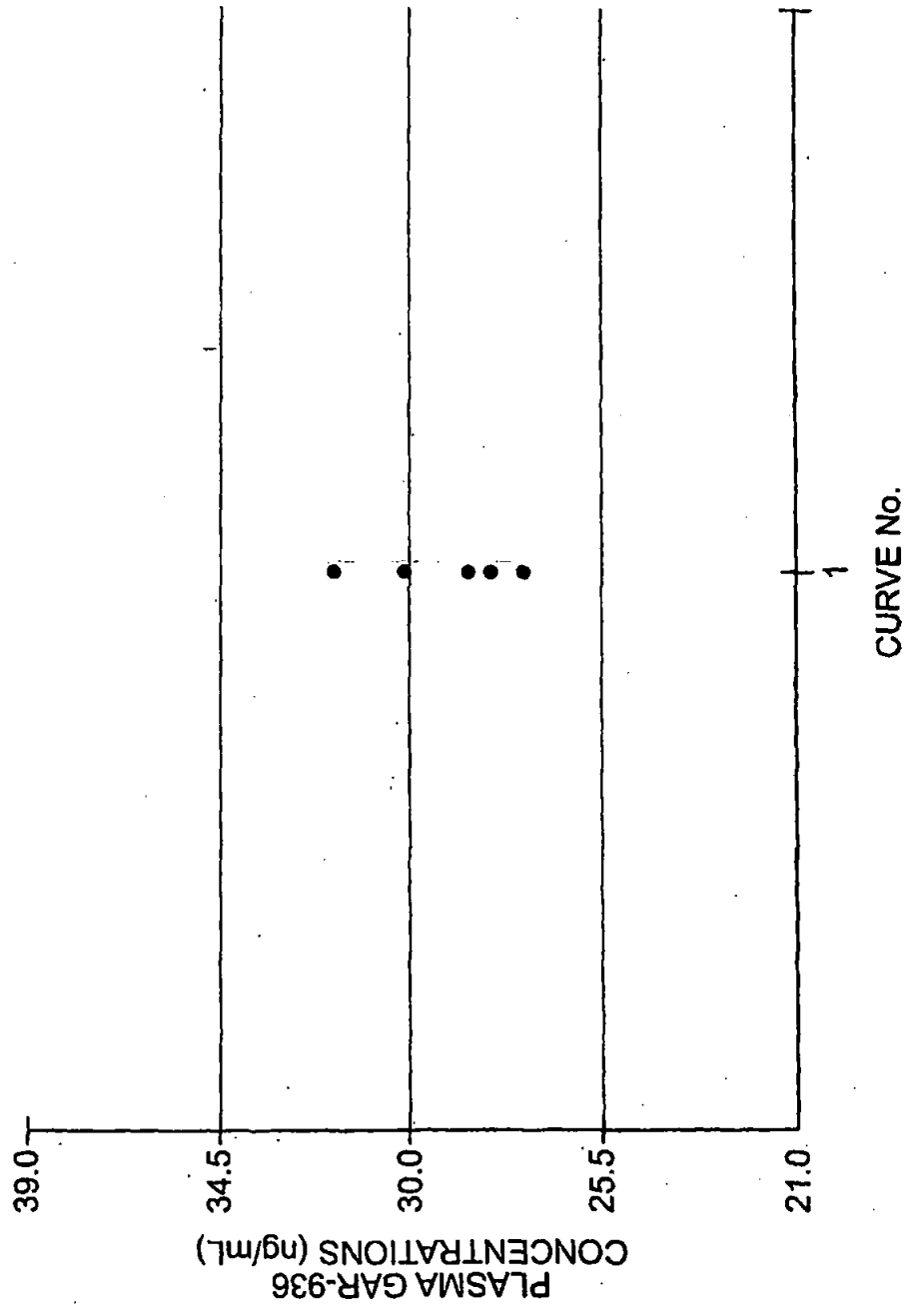


FIG. 7

6/8

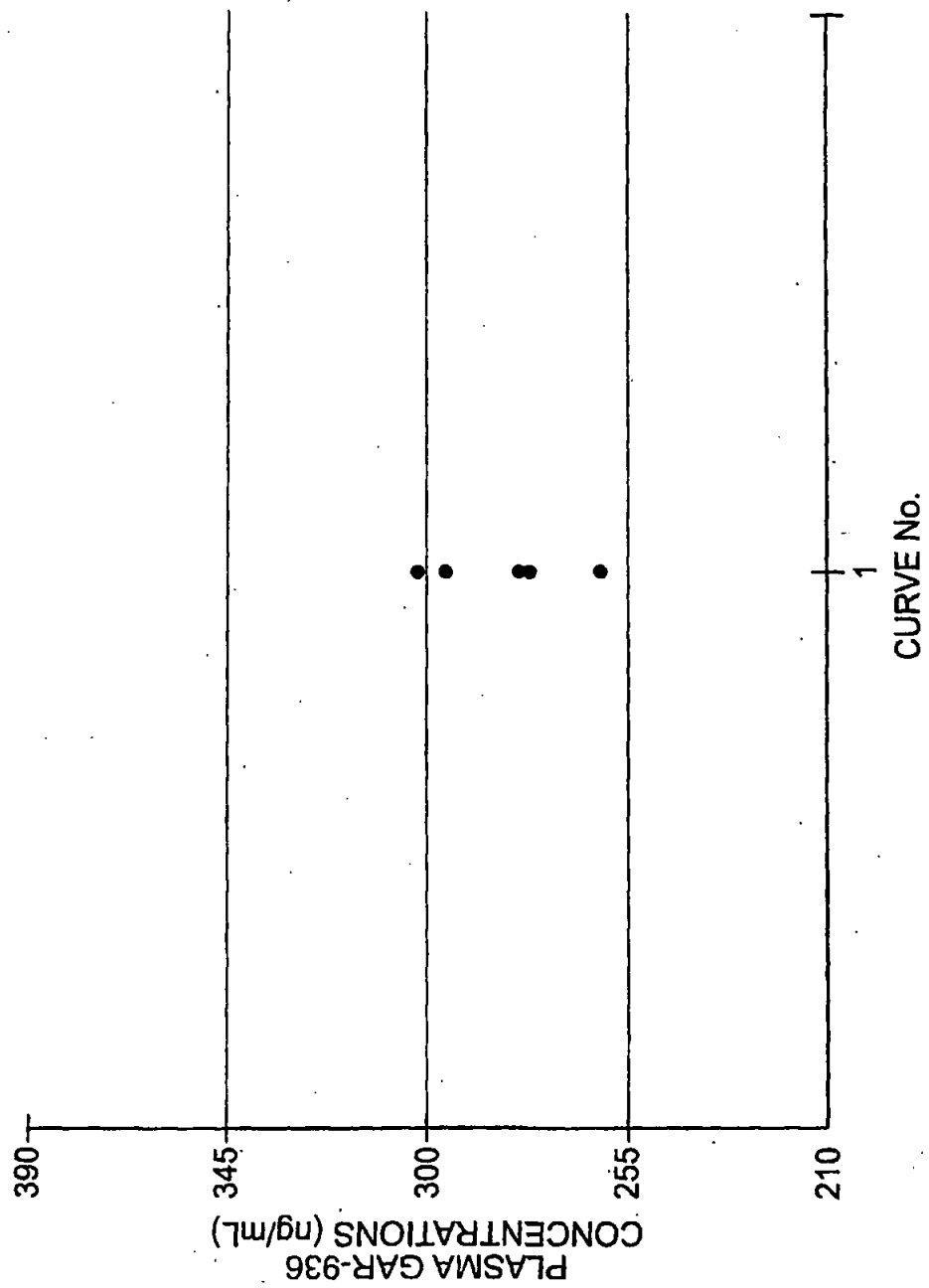
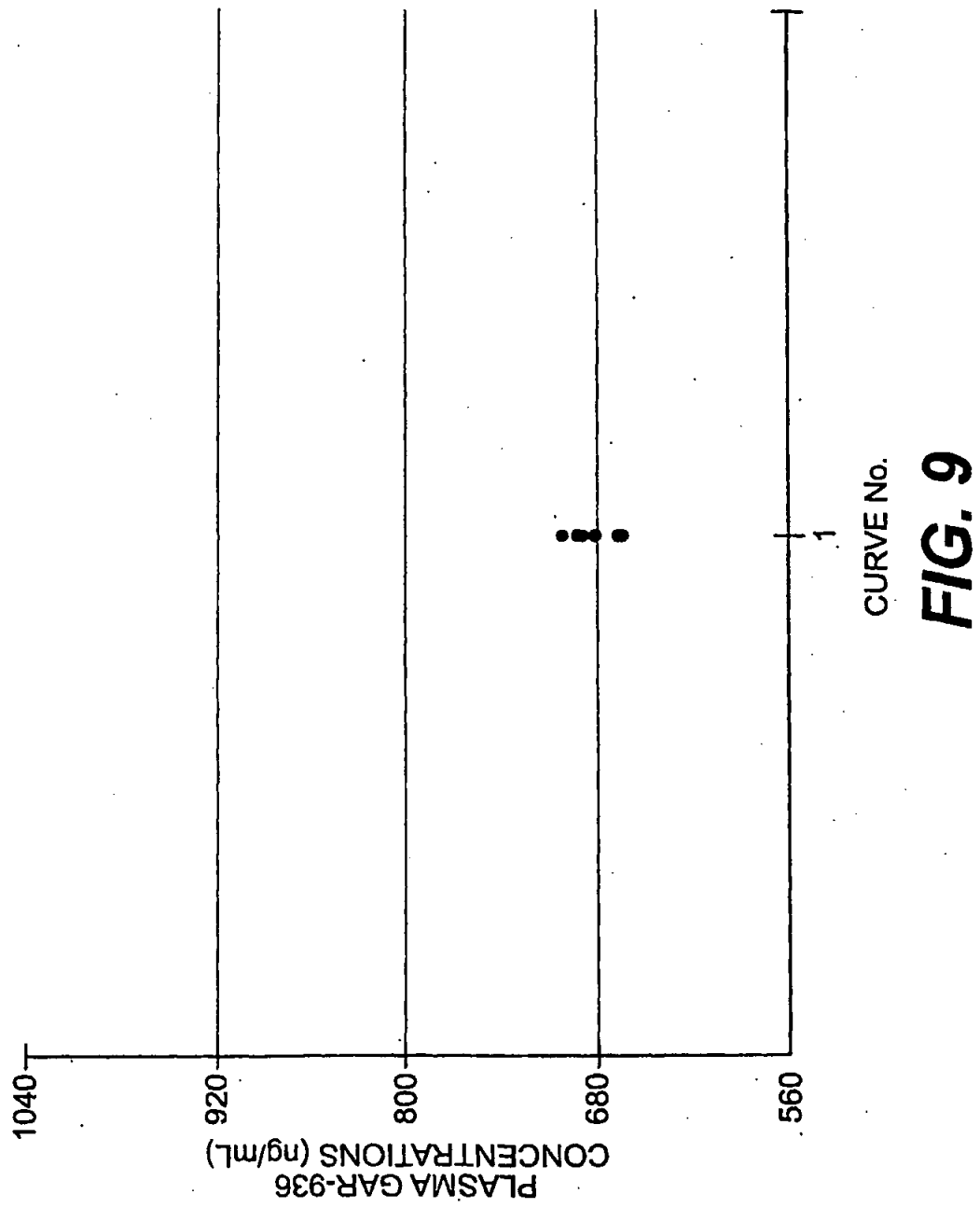


FIG. 8

7/8



8/8

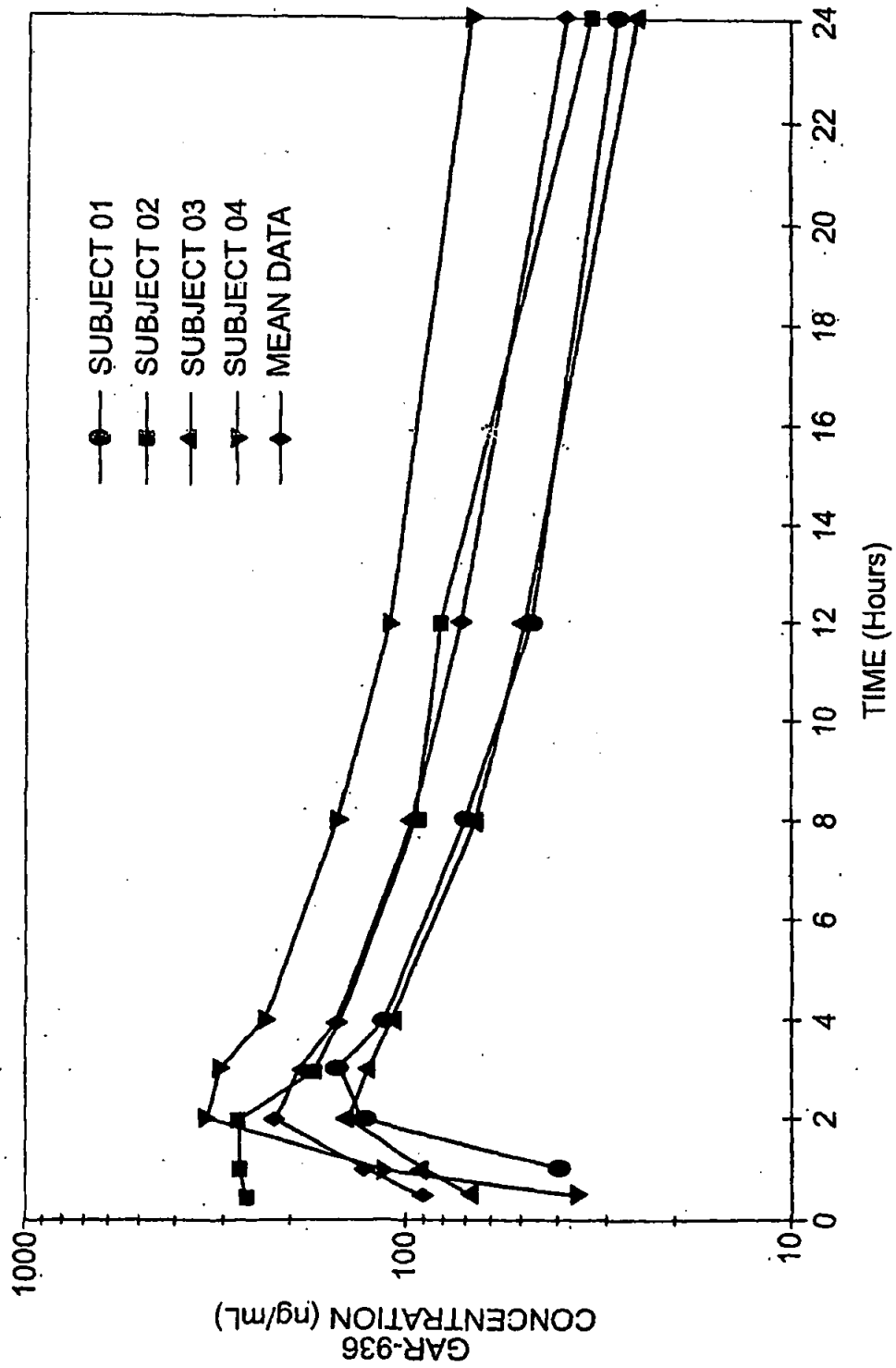


FIG. 10

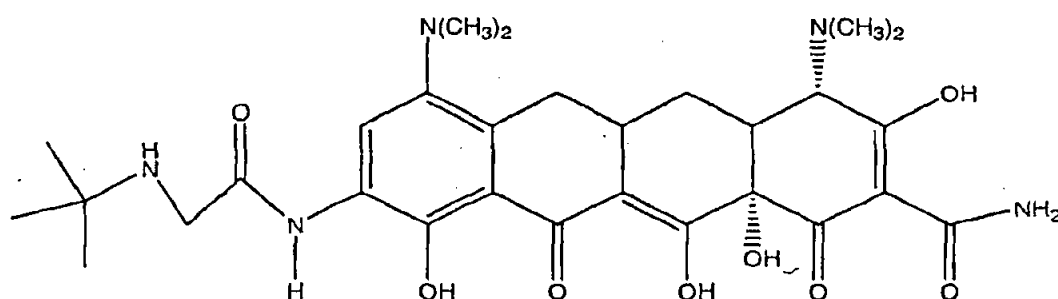
**METODOS PARA TRATAR INFECCIONES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL
CON TIGECICLINA**

CAMPO DE LA INVENCION

En una modalidad, esta invención se refiere a métodos para tratar infecciones del tracto gastrointestinal con formulaciones orales que comprenden tigeciclina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La tigeciclina es un antibiótico de glicilciclina, es decir, una base libre de naftacenocarboxamida sustituida con t-butilglicilo, y un análogo de la tetraciclina semisintética, la minociclina.



Tegeciclina

Las tetraciclinas tales como clorhidrato de clortetraciclina (Aueromicina) y oxitetraciclina (Terramicina) son seguras y se han usado terapéuticamente como antibióticos de amplio espectro desde 1948. Sin embargo, el surgimiento de

2A
30

resistencia a estos antibióticos ha limitado su uso extendido continuo. De esta manera se desarrolló tigeciclina como un agente para restituir potencialmente la utilidad terapéutica a las tetraciclinas al superar el mecanismo de resistencia a tetraciclina. La tigeciclina también puede proporcionar actividad contra patógenos emergentes resistentes a múltiples fármacos. Las glicilglicinas, que incluyen tigeciclina, son activas contra muchas bacterias patógenas gram-positivas, resistentes a antibióticos, tal como *Staphylococcus aureus*, resistente a meticilina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, y enterococo resistente a vancomicina (Weiss et al., 1995; Fraise et al., 1995). La tigeciclina también es activa contra cepas bacterianas que tienen las dos formas principales de resistencia a tetraciclina, efluvo y protección ribosómica (Schnappinger y Hillen 1995).

Ha habido investigaciones en el tratamiento de infecciones en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, Vancocin^{MR} es una forma de cápsula oral del fármaco I.V. vancomicina que se usa para tratar infecciones del colon y del intestino, incluyendo aquellas provocadas por las cepas del *Staphylococcus bacterium* o *Clostridium Difficile* que no responden a los antibióticos más comunes. *C. difficile* es una bacteria, que bajo ciertas circunstancias, típicamente después de terapia con antibióticos, puede colonizar el tracto gastrointestinal inferior donde puede producir toxinas que

pueden provocar inflamación del colón y diarrea, y posiblemente complicaciones asociadas de la enfermedad. La edad avanzada, cirugía/manipulación gastrointestinal, largas estancias en ambientes de cuidado de la salud, enfermedad subyacente, y condiciones inmunocomprometidas, se pueden asociar con riesgo incrementado de enfermedad. De acuerdo a la CDC, hay aproximadamente 3,000,000 de casos de diarrea asociada a antibióticos, por año, de los cuales de 15 a 25 por ciento, se provocan por *C. difficile*.

La vancomicina no se absorbe en el tracto gastrointestinal, cuando se dosifica de manera oral. Además, Vancocin^{MR} tiene actividad relativamente baja (M.I.C.) contra *Clostridium Difficile*, que puede dar por resultado la necesidad de altas dosis de vancomicina oral (125 mg ó 250 mg). Las altas dosis también puede tener el potencial de producir efectos secundarios indeseables.

Aunque se ha preparado una formulación intravenosa de tigeciclina, los prototipos de liberación inmediata oral simple que contiene tigeciclina han dado por resultado pobre biodisponibilidad en animales. (Petersen et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Abril 1999, Vol. 43, No. 4 p. 738-744). Sin embargo, la efectividad de estas formulaciones orales no se ha probado contra las condiciones de *Clostridium Difficile*.

La tigeciclina es muy soluble en agua con

solubilidad de más de 295 mg/mL sobre el intervalo completo de pH de 1 a 14. Sin embargo, los estudios de permeabilidad en monocapa celular de tigeciclina (1 mM en etanol y amortiguador, pH 6 a 6.4) muestran un bajo valor de 0.4 nm s^{-1} , sugiriendo una baja permeabilidad en GI, que es consistente con la baja biodisponibilidad oral encontrada en animales.

Por consiguiente, permanece la necesidad de desarrollar un método para tratar infecciones del tracto gastrointestinal con tigeciclina.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una gráfica del porcentaje de liberación de tigeciclina (eje y) versus tiempo (eje x, min);

La Figura 2 muestra el desempeño analítico de tigeciclina en plasma de mono, QC bajo (control de calidad) - 300 ng/mL como una gráfica de concentración en plasma de tigeciclina (eje y) versus número de curva (eje x);

La Figura 3 muestra el desempeño analítico de tigeciclina en plasma de mono, QC medio A-663 ng/mL como una gráfica de concentración en plasma de tigeciclina (eje y) versus número de curva (eje x);

La Figura 4 muestra el desempeño analítico de tigeciclina en plasma de mono, QC medio, B-556 ng/mL como una gráfica de concentración en plasma de tigeciclina (eje y) versus número de curva (eje x);

30
33

La Figura 5 muestra el desempeño analítico de tigeciclina en plasma de mono, QC alto, 3000 ng/mL como una gráfica de concentración en plasma de tigeciclina (eje y) versus número de curva (eje x);

5 La Figura 6 es una gráfica del perfil de concentración en plasma (eje y) versus tiempo (eje x) de tigeciclina en monos después de una dosis intravenosa individual de 5 mg/kg;

10 La Figura 7 es una gráfica de concentración en plasma de tigeciclina (eje y) versus número de curva (eje x), que muestra el desempeño analítico del ensayo de tigeciclina en plasma de mono; QC bajo (control de calidad) - 30 ng/mL;

15 La Figura 8 es una gráfica de concentración en plasma de tigeciclina (eje y) versus número de curva (eje x) que muestra el desempeño analítico del ensayo de tigeciclina en plasma de mono; QC medio - 300 ng/mL;

20 La Figura 9 es una gráfica de concentración en plasma de tigeciclina (eje y) versus número de curva (eje x), que muestra el desempeño analítico del ensayo de tigeciclina en plasma de mono; QC alto - 800 ng/mL; y

25 La Figura 10 es una gráfica de concentración en plasma de tigeciclina (ng/mL, eje y) versus tiempo (h, eje x) después de una dosis oral individual (capsula de micropartículas encapsulada de 100 mg) en mono cynomolgus macho, ayunado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Una modalidad de la presente invención proporciona un método para tratar al menos una infección bacteriana, que comprende:

5 administrar oralmente a un sujeto en necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de tigeciclina.

En otra modalidad, da por lo menos una infección bacteriana es una infección gastrointestinal (GI), es decir,
10 la infección se presenta en el tracto gastrointestinal. El tracto gastrointestinal incluye el tracto GI superior e inferior. El tracto GI superior incluye el estómago y esófago. En una modalidad, el "tracto gastrointestinal inferior" como se usa en la presente se refiere al íleo e intestino grueso.
15 El "íleo" como se usa en la presente se refiere a una tercera parte del intestino delgado que continua al duodeno y yeyuno. El "intestino grueso" como se usa en la presente comprende el intestino ciego, colón y recto. El "intestino ciego" se refiere a un saco ciego (cul-de-sac) que inicia desde el
20 intestino grueso y en un extremo del cual se abre el íleo.

En una modalidad, la por lo menos una infección bacteriana se provoca por bacterias anaeróbicas.

En una modalidad, la por lo menos una infección bacteriana se provoca por *Clostridium difficile*. *C. difficile*
25 es una bacteria, que bajo ciertas circunstancias puede

colonizar el tracto gastrointestinal inferior donde puede producir toxinas que pueden provocar inflamación del colón y diarrea. En una modalidad, el tratamiento puede dar por resultado tratamiento de la infección y/o complicaciones asociadas de enfermedad. Además, un genotipo emergente de *C. difficile* produce niveles de toxinas que son 16-23 veces mayores que en cepas anteriormente identificadas.

Aunque los estudios anteriores (Petersen et al.), han mostrado baja biodisponibilidad sanguínea de tigeciclina cuando se administró un prototipo de liberación inmediata oral simple, la alta bioactividad de la tigeciclina (por ejemplo, en comparación a la vancomicina) contra infecciones bacterianas, tal como *C. difficile*, puede dar por resultado sin embargo un tratamiento efectivo. En una modalidad, cuando se tratan infecciones del tracto gastrointestinal, la baja biodisponibilidad sanguínea indica que la biodisponibilidad en el tracto GI es alta, es decir, la mayoría de la formulación está presente en el estómago.

Otra modalidad proporciona un método para tratar colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos, provocada por *C. difficile* y enterocolitis provocada por *S. aureus* y cepas resistentes a meticilina, asociadas, que comprenden:

administrar oralmente a un sujeto en necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de tigeciclina.

33
26

En una modalidad, "administrada oralmente" comprende permitir que el paciente degluta la composición farmacéutica. En otra modalidad, la administración oral se realiza mediante un tubo nasal-gástrico para la distribución al intestino grueso.

5

La "composición farmacéutica" como se usa en la presente se refiere a una composición médica en forma sólida o líquida. La composición farmacéutica puede contener al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

10

En una modalidad, la composición comprende además al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable. El "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente se refiere a portadores o vehículos farmacéuticos adecuados para la administración de tigeciclina que incluyen cualquier portador conocido por aquellos expertos en la técnica que sea adecuado para administración oral.

15

20

En una modalidad, la formulación oral no libera una cantidad sustancial de tigeciclina en el estómago y se presenta una liberación sustancial cuando la formulación alcanza el tracto gastrointestinal, tal como el tracto gastrointestinal inferior. En una modalidad, la composición farmacéutica comprende tigeciclina que tiene un revestimiento entérico. En una modalidad, "que tiene un revestimiento entérico" se refiere a que circunda una masa de tigeciclina.

25

En otra modalidad, el revestimiento entérico circunda

34
37

sustancialmente cada partícula de tige ciclina. "Revestimiento" puede comprender ya sea un revestimiento o un revestimiento secundario. "Revestimiento", o "circunda" como se usa en la presente, puede variar, por ejemplo, de un revestimiento al menos parcial o que circunda hasta y que incluye un revestimiento completo o circundación completa. En una modalidad, el revestimiento o circundación se refiere a revestimiento sustancial, tal como 90 %, 95 %, y 99 % de revestimiento en peso. En una modalidad, el revestimiento entérico puede ser suficientemente uniforme para conferir estabilidad física a la tige ciclina, por ejemplo, al prevenir la degradación por cualquier método descrito en la presente.

En una modalidad, un "revestimiento entérico" puede permitir que al menos una porción sustancial de una formulación pase a través del estómago y se desintegre en los intestinos. Los materiales de ejemplo para la preparación de revestimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a, copolímero de éster ácido de dimetilaminoetil-metacrilato-metacrilato, resinas acrílicas aniónicas tal como copolímero de ácido metacrílicos/acrilato de metilo y copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAP), ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de acetato de carboximetilcelulosa

(CMCAP), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma laca, metilcelulosa, y etilcelolusa, y mezclas y copolímeros de los
5 mismos.

En una modalidad, el revestimiento entérico se puede formar por métodos conocidos en la técnica para formar películas poliméricas.

En una modalidad, la composición comprende además un
10 revestimiento de sello. En una modalidad, el revestimiento de sello se coloca por debajo del revestimiento entérico. En otra modalidad, la composición puede contener al menos un revestimiento adicional de sello que cubre el revestimiento entérico, que a su vez cubre un primer revestimiento de sello.

15 En una modalidad, el revestimiento de sello comprende cualquier material adecuado para formar revestimientos entéricos, tal como hidroxipropil-celulosa, polivinil-pirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, e hipromelosa, o cualquier otro material de revestimiento entérico descrito en
20 la presente.

En una modalidad, el por lo menos un revestimiento entérico puede proteger a la tigeciclina de degradación sustancial. La tigeciclina puede tener al menos dos mecanismos de degradación. A pH bajo, la epimerización del grupo
25 dimetilamino en la posición 4 se ha identificado como una ruta

principal de degradación. A pH mayor que 7.4, el mecanismo de degradación se desplaza a oxidación, puesto que los grupos fenólicos pueden llegar hacer desprotonados. Por ejemplo, la tigeciclina se puede estabilizar tanto en estados sólidos como en solución al eliminar oxígeno. Una vez que se elimina oxígeno, el pH de la estabilidad óptima cambia de 4.5 a 8 donde la epimerización está en su mínimo.

En una modalidad, la composición comprende además al menos un agente quelante. El calcio se une a tetraciclinas, lo que reduce su solubilidad en agua. Puede haber una pérdida de 30 a 40 % de tigeciclina debido a la precipitación del complejo de calcio a pH 7.4. De esta manera, la unión de calcio y la precipitación subsiguiente de la sal de calcio/tigeciclina puede ser al menos parcialmente responsable de la baja biodisponibilidad oral. Los agentes quelantes de ejemplo incluyen ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), ácido O,O'-bis(2-aminoetil)etilenglicol-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), citratos y tartratos.

En una modalidad, la composición comprende además al menos una base. En una modalidad, la por lo menos una base proporciona la composición con un microambiente que tiene un pH que varía de 4 a 8.5 cuando se libera, tal como un pH que varía de 7.8 a 8.5 cuando se libera. En una modalidad, el pH del microambiente se refiere al pH del área que circunda inmediatamente la composición. En otra modalidad, el

microambiente se refiere al área dentro del revestimiento de sello. Las bases de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, fosfatos, tal como al menos un fosfato de sodio, carbonatos tal como carbonato de sodio y potasio, bicarbonatos, tal como bicarbonatos de sodio y potasio, citratos, tal como citrato de sodio, y tartratos.

Adicionalmente, en algunas modalidades, las especies de amortiguador pueden afectar negativamente la estabilidad de la tige ciclina. En una modalidad, la por lo menos una base puede ser capaz de contrarrestar los efectos de estas especies amortiguadoras.

En una modalidad, la composición comprende además al menos un biopolímero. Por ejemplo, en modalidades donde la composición se usa para tratar infecciones en el tracto GI, tal como el tracto GI inferior o superior, el por lo menos un polímero puede actuar como un adhesivo al tracto GI interior y por lo tanto permitir la absorción mejorada de tige ciclina. Los biopolímeros de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hipromelosa y goma de xantano, y carbomero.

Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo (a) agentes de relleno o extendedores tal como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, mannitol, y ácido silícico; (b) aglutinantes tal como celulosa y derivados de celulosa (tal como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa), alginatos, gelatina,

polivinilpirrolidona, sacarosa y goma de acacia; (c) humectantes tal como glicerol; (d) agentes desintegrantes tal como almidón-glicolato de sodio, croscarmelosa, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido
5 algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; (e) agentes que retardan la solución tal como parafina; (f) aceleradores de absorción tal como compuestos de amonio cuaternario; (g) agentes humectantes, tal como alcohol cetílico y monoesterarato de glicerol, ésteres de ácidos grasos de
10 sorbitan, poloxámeros, y polietilenglicoles, (h) absorbentes tal como caolín y arcilla de bentonita; (i) lubricantes tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril-sulfato de sodio, y mezclas de los mismos; y (j) deslizantes (antiadherentes) tal como
15 talco, y dióxido de silicio. Otros excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, citrato de sodio o fosfato de dicalcio. Las formas de dosis también pueden comprender agentes amortiguadores.

Las formulaciones orales también pueden emplear
20 agentes de relleno en cápsulas de gelatina de relleno duro y blando que usan excipientes tal como lactosa o azúcar láctea así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

En una modalidad, la composición farmacéutica está en la forma líquida. Estas composiciones pueden comprender
25 soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o

no acuosas, farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles y/o polvos liofilizados para reconstitución en soluciones o dispersiones estériles justo antes del uso. Los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tal como glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol, y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tal como aceite de oliva), y ésteres orgánicos tal como oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, por el uso de materiales de revestimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño requerido de partícula en el caso de dispersiones, y por el uso de agentes tensioactivos.

En una modalidad, la forma líquida es una solución o suspensión que tiene un pH de menos de 7.5.

En una modalidad, la forma líquida se proporciona en frascos u otros recipientes adecuados.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tal como conservadores, agentes humectantes, agentes emulsionadores y agentes dispersantes. También pueden contener identificadores u otros agentes anti-falsificación, que son bien conocidos en la técnica. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar por la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifungoideos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, y ácido fenol-sórbico. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tal como

azúcares, y cloruro de sodio. La absorción prolongada de la forma farmacéutica líquida se puede dar por la inclusión de agentes, que retrasan la absorción tal como monoestearato de aluminio y gelatina.

5 Las formas líquidas de dosis incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas líquidas de dosis pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tal como agua u otros
10 solventes, agentes solubilizadores y emulsionadores tal como ciclodextrinas, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, aceites (en particular aceites de semilla de
15 algodón, de cacahuate, maíz, germen, oliva, ricino y ajonjolí), glicerol, alcohol tetrahidrofosforílico, polietilenglicoles, y ésteres de ácido graso de sorbitano, y mezclas de los mismos.

Las suspensiones además de los compuestos activos,
20 pueden contener al menos un agente de suspensión tal, por ejemplo, goma de xantano, goma de guar, goma arábiga, hidroxipropilmetilcelulosa, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa o derivados de celulosa (por ejemplo celulosa
25 microcristalina), metahidróxido de aluminio, bentonita, agar

agar, y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener opcionalmente agentes o pacificadores y colorantes. También pueden estar en una forma capaz de liberación controlada o sostenida. Los ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden usar para estos propósitos incluyen sustancias y ceras poliméricas.

Donde la composición sea una suspensión que contiene tigeciclina en polvo, la suspensión puede comprender además, por ejemplo, de aproximadamente 0.05 % a 5 % de agente de suspensión en peso, jarabes que contiene, por ejemplo, de aproximadamente 10 % a 50 % de azúcar en peso y elixires que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 20 % a 50 % de etanol en peso.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden contener, por ejemplo, una cantidad que varía de aproximadamente 25 a aproximadamente 90 % del ingrediente activo en peso con relación al peso total de la composición, o de aproximadamente 5 % y 60 % en peso.

La tigeciclina se puede proporcionar como una sal farmacéuticamente aceptable. Los términos "sal farmacéuticamente aceptable" pueden referirse a sales de adición de base o sales de adición de ácido de los compuestos de la presente descripción. Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal que retenga la actividad del

compuesto de origen y no imparta ningún efecto nocivo e indeseable en el sujeto a quien se administre y en el contexto en el cual se administre. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen complejos metálicos y sales tanto de ácidos inorgánicos como orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales tal como sales de aluminio, calcio, hierro, magnesio, manganeso y sales complejas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas tal como acético, aspártico, alquilsulfónico, arilsulfónico, axetil, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, bisulfúrico, bitartárico, butírico, edetato de calcio, camsílico, carbónico, clorobenzoico, cilexetil, cítrico, edético, edisílico, estólico, esilo, esílico, fórmico, fumárico, glucéptico, glucónico, glutámico, glicólico, glicolilarsanílico, hexámico, hexilresorcinoico, hidrabámico, hidrobrómico, clorhídrico, yodhídrico, hidronaftoico, isetionico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, metilnitríco, metilsulfúrico, mucico, mucónico, nafsílico, nítrico, oxálico, p-nitrometanosulfónico, pamoico, pantoténico, fosfórico, fosfórico monoácido, fosfórico diácido, ftálico, poligalactourónico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfónico, sulfúrico, tánico, tartárico, teoclico, toluensulfónico, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden derivar de

aminoácidos que incluyen pero no se limitan a cisteína. Otras sales aceptables se pueden encontrar, por ejemplo, en Stahl et al., *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, Wiley-VCH; 1st edition (June 15, 2002).

5 Otra modalidad proporciona un método para preparar una composición farmacéutica que comprende revestir tigeciclina con al menos un revestimiento entérico. El revestimiento se puede realizar usando cualquier proceso conocido en la técnica, tal como al introducir la tigeciclina en un procesador de lecho fluido (u otro dispositivo de
10 revestimiento, tal como un revestidor de placa) que contiene el material de revestimiento entérico. Antes de su introducción en el dispositivo de revestimiento, la tigeciclina se puede combinar con uno o más de al menos una
15 base/amortiguador, al menos un agente quelante, al menos un biopolímero, y otros ingredientes adecuados para formulación oral.

En una modalidad, la "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto que da por
20 resultado prevención o mejora de síntomas en un paciente o un resultado biológico deseado, por ejemplo, signos clínicos mejorados, comienzo retrasado de enfermedad, niveles reducidos/elevados de linfocitos y/o anticuerpos, etc. La cantidad efectiva se puede determinar por un experto en la
25 técnica. El intervalo seleccionado de dosis puede depender de

la severidad de la condición que se trate, y de la condición y de la historia médica anterior del paciente que se trate. Sin embargo, está dentro de la habilidad de la técnica e iniciar dosis del compuesto a niveles menores que los requeridos para
5 lograr el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosis hasta que se logre el efecto deseado.

En una modalidad, el sujeto tratado puede ser un mamífero, tal como un humano. En una modalidad, el sujeto se sospecha que tiene una infección bacteriana, por ejemplo,
10 muestra al menos un síntoma asociado con la infección. En otra modalidad, el sujeto es uno susceptible a tener la infección bacteriana, por ejemplo, un sujeto colocado genéticamente para tener la enfermedad.

"Tratamiento" como se usa en la presente se refiere
15 tanto a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas/preventivas. Aquellos en necesidad de tratamiento pueden incluir individuos y ya tienen una enfermedad médica particular así como aquellos en riesgo por la enfermedad (es decir, aquellos quienes probablemente
20 adquieran finalmente el trastorno). Un método terapéutico da por resultado la prevención o mejora de síntomas o un resultado biológico de otro modo deseado y se puede evaluar por signos clínicos mejorados, comienzo retrasado de enfermedad, niveles reducidos/elevados de linfocitos y/o
25 anticuerpos, etc.

Los niveles reales de dosis de tigeciclina en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar para obtener la cantidad terapéuticamente efectiva necesaria para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular.

En general, se pueden administrar niveles de aproximadamente 0.1 $\mu\text{g/kg}$ a aproximadamente 50 mg/kg , tal como un nivel que varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg de compuesto activo por kg de peso corporal por día, de forma tópica, oralmente o de manera intravenosa a un paciente mamífero. Otros niveles de dosis varían de aproximadamente 1 $\mu\text{g/kg}$ a aproximadamente 20 mg/kg de aproximadamente 1 $\mu\text{g/kg}$ a aproximadamente 10 mg/kg , de aproximadamente 1 $\mu\text{g/kg}$ a aproximadamente 1 mg/kg , de a 10 $\mu\text{g/kg}$ a 1 mg/kg , de 10 $\mu\text{g/kg}$ a 100 $\mu\text{g/kg}$, de 100 μg a 1 mg/kg , y de aproximadamente 500 $\mu\text{g/kg}$ a aproximadamente 5 mg/kg por día. Si se desea, la dosis diaria efectiva se puede dividir en múltiples dosis para propósitos de administración, por ejemplo, dos a cuatro dosis separadas por día. En una modalidad, la composición farmacéutica se puede administrar una vez o dos veces por día.

En una modalidad, la tigeciclina es de múltiples partículas. Como se usa en la presente, "tigeciclina de múltiples partículas" se refiere a una colección de partículas de tigeciclina. En una modalidad, la tigeciclina de múltiples partículas tiene un tamaño promedio de partícula que varía de

0.3 mm a 1.5 mm. La tigeciclina de múltiples partículas se puede proporcionar como un polvo, o se proporciona como una cápsula encerrada dentro de una cubierta, o cualquier otra forma de dosis descrita en la presente.

5 En una modalidad, las formas de dosis para administración oral incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, tabletas, píldoras, polvos (por ejemplo, polvos dispersables, suspensiones que contienen estos polvos (grageas), gránulos, y tortas y polvos liofilizados. Estas formas pueden incluir formas que se disuelven o desintegran rápidamente en el ambiente oral. En otra modalidad, la forma de dosis oral disminuye la disolución del fármaco inmediatamente después de la administración oral y permite una porción sustancial de la disolución para que se presente en el tracto GI, tal como el tracto GI inferior. En una modalidad, la forma de dosis (por ejemplo, polvos, toras) se proporciona en frascos u otros recipientes adecuados.

10

15

En una modalidad, la composición farmacéutica es una solución salina que contiene tigeciclina.

20 En otra modalidad, la composición es una dispersión que comprende tigeciclina.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende una tableta comprimida que contiene tigeciclina en una cantidad que varía de 100 mg a 300 mg.

25 En una modalidad, la composición farmacéutica

comprende gránulos de múltiples partículas, con revestimiento entérico incorporados en una cápsula de gelatina dura, y cada gránulo comprende tigeciclina celulosa microcristalina, y una combinación de uno o más de lo siguiente: al menos una base/amortiguador (por ejemplo, al menos un fosfato de sodio), al menos un agente quelante (por ejemplo, EDTA), y al menos un biopolímero (por ejemplo, goma de xantano).

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende una tableta con revestimiento entérico que comprende tigeciclina y celulosa microcristalina, y comprende además uno o más de lo siguiente: al menos una base/amortiguador (por ejemplo, al menos un fosfato de sodio), al menos un agente quelante (por ejemplo, EDTA), y al menos un biopolímero (por ejemplo, goma de xantano).

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende gránulos de múltiples partículas incorporados en una cápsula de gelatina blanda con revestimiento entérico, y cada gránulo comprende tigeciclina y/o celulosa microcristalina, y uno o más de lo siguiente: al menos una base/amortiguador (por ejemplo, al menos un fosfato de sodio), al menos un agente quelante (por ejemplo, EDTA), y al menos un biopolímero (por ejemplo, goma de xantano).

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende una cápsula de gel líquido, blanda, con revestimiento entérico, y además que comprende una solución no

acuosa de tigeciclina, y comprende además uno o más de lo siguiente: al menos una base/amortiguador (por ejemplo, al menos un fosfato de sodio), al menos un agente quelante (por ejemplo, EDTA), y al menos un biopolímero (por ejemplo, goma de xantano).

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende una tableta de bi-capa o cápsula que comprende tanto una porción de liberación inmediata como una porción de liberación prolongada. En una modalidad, "liberación prolongada" comprende liberación de sustancialmente toda la tigeciclina durante un periodo de tiempo de al menos 4 horas, tal como un periodo de tiempo de al menos 6 horas, al menos 12 horas, al menos 24 horas, o al menos 48 horas.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende tigeciclina en forma sólida, la composición que comprende además lactosa y al menos un agente acidificante. El por lo menos un agente acidificante puede incluir cualquiera de los ácidos orgánicos o inorgánicos descritos en la presente. En una modalidad, el por lo menos un agente acidificante es HCl.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende una suspensión, en donde la suspensión comprende gránulos y al menos un agente de suspensión. Los agentes de suspensión de ejemplo se eligen de goma de xantano, goma de guar, goma arábiga, e hidroxipropilmetilcelulosa, y cualquier

56

otro agente de suspensión descrito en la presente.

En una modalidad, la composición farmacéutica se puede usar como un tratamiento contra bacterias resistentes a fármacos. Por ejemplo, puede ser activa contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, enterococcus resistente a vancomicina (D. J. Beidenbach et al., *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 40: 173-177 (2001); H. W. Boucher et al., *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 44: 2225-2229 (2000); P. A. Bradford *Clin. Microbiol. Newslett.* 26: 163-168 (2004); D. Milatovic et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 47: 400-404 (2003); R. Patel et al., *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 38: 177-179 (2000); P. J. Patersen et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:2595-2601 (2002); y P. J. Petersen et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 43:738-744 (1999), y contra organismos que tienen cualquiera de las formas principales de resistencia a tetraciclina: efluviio y protección ribosómica (C. Betriu et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 48:323-325 (2004); T. Hirata et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48: 2179-2184 (2004); y P. J. Petersen et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 43:738-744 (1999).

En una modalidad, la composición farmacéutica se puede usar en el tratamiento de muchas infecciones bacterianas, tal como infección intra-abdominal complicada (ciAI), infecciones complicadas de piel y estructura de piel

(cSSSI), Neumonía Adquirida en Comunidad (CAP), y Neumonía Adquirida en Hospital (HAP), que se pueden provocar por patógenos gram-negativos y gram-positivos, anaerobios, y cepas tanto resistentes a meticilina como susceptibles a meticilina de *Staphylococcus aureus* (MSSA y MRSA). Adicionalmente, la composición farmacéutica se puede usar para tratar o controlar infecciones bacterianas en animales de sangre caliente provocadas por bacterias que tienen determinantes resistentes de TetM y TetK. También, la composición farmacéutica se puede usar para tratar infecciones de huesos y articulaciones, neutropenia relacionada a catéter, infecciones obstétricas y ginecológicas, o para tratar otros patógenos resistentes, tal como VRE, ESBL, entéricos, micobacteria de crecimiento rápido, y similares.

Ejemplos

Ejemplo 1

En este ejemplo, el comportamiento de disolución de gránulos de tigeciclina con revestimiento entérico en cápsulas se investigó en una solución de HCl 0.1N, luego en amortiguador de fosfato, pH 6.8 a 37°C. Estas condiciones imitan el sistema gástrico (0.1N) y el tracto intestinal inferior (pH 6.8).

La formulación usada se describe en el Ejemplo 3, posterior.

Se adicionaron cápsulas de gelatina de gránulos con revestimiento entérico de 100 mg de tigeciclina a tres

recipientes separados (Cápsulas 1, 2 y 3). Las cápsulas se disolvieron en un Aparato USP 2 (paletas) a 100 rpm en 750 mL de HCl 0.1N a 37°C. La disolución se dejó que se presente durante 2 horas, seguido por la adición de 250 mL de Na₃PO₄ 0.2M. El pH de esta mezcla se ajustó a 6.8. La Tabla I a

5 continuación lista los datos de disolución.

Tabla I.- Por ciento de liberación de cápsulas de gelatina de gránulos de tigeciclina de 100 mg con revestimiento entérico

10

15

20

Tiempo (min)	Cap 1	Cap 2	Cap 3
0	0	0	0
30	11.14271	12.56791	11.28477
60	24.17531	25.30732	22.83157
90	30.8192	30.66811	29.8502
120	35.07275	35.47755	33.74161
125	39.30319	38.94879	37.98354
130	40.70022	40.81831	38.93004
135	42.28829	43.52615	41.04458
150	49.00615	47.11648	47.38426
180	52.64652	51.85096	51.09949
240	75.78954	70.31774	67.92135
300	79.53955	79.71117	81.44953

25

La Figura 1 es una gráfica de los datos de la Tabla I del por ciento de liberación (eje x) versus tiempo (min). La relación de AUC a mg/mL es de acuerdo a la ecuación $y = 16279x - 58.773$.

5 Este ejemplo demuestra que la formulación libera sustancialmente la mayoría de la tigeciclina a pH mayor, por ejemplo, después de 2 horas.

Ejemplo 2

10 Este ejemplo demuestra la biodisponibilidad oral de tigeciclina en monos cynomolgus cuando se administra como una formulación oral (cebadura). La farmacocinética de la tigeciclina después de la administración intravenosa y oral individual también se presenta en este ejemplo.

15 Primero se administraron monos machos con una dosis oral (cebadura) de 15 mg/kg de tigeciclina y luego una dosis intravenosa de 5 mg/kg de tigeciclina después de un periodo de limpieza de una semana.

20 Materiales y Métodos

Diseño de Estudio

25 Se usaron cuatro monos cynomolgus machos en este estudio. En un primer periodo de dosificación, cada mono se administró con una dosis oral (cebadura) de 15 mg/kg individual de tigeciclina en solución salina al 0.9 %. El

volumen de dosificación fue de 10 mL/kg. Se obtuvieron muestras sanguíneas (2 mL por muestra) antes de la dosificación (0 horas) y a 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 32 y 48 horas después de la dosis oral. Después de un periodo de limpieza de una semana, a cada mono se le administró una dosis intravenosa individual de 5 mg/kg de tigeciclina en solución salina al 0.9 %. Se obtuvieron muestras sanguíneas (2 mL) antes de la dosis (0 horas) y a 5 minutos, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 32 y 48 horas después de la dosis. Se recolectaron muestras sanguíneas usando una aguja de acero inoxidable y un tubo Vacutainer que contiene heparina sódica como el anticoagulante. Las muestras sanguíneas se colocaron en hielo después de la recolección y se centrifugaron a aproximadamente 4°C. Las muestras de plasma se separaron, se congelaron y almacenaron a aproximadamente -70°C antes del análisis.

Cuantificación de Tigeciclina en Plasma de Mono

Se determinaron las concentraciones de tigeciclina usando un método de CLAR que se validó anteriormente en plasma de rata y perro, aunque este método se modificó para ser usado en plasma de mono. En este método, se extrajo tigeciclina en 0.2 mL de muestras de plasma de mono por precipitación de proteína con acetonitrilo y las proteínas precipitadas se separaron por centrifugación. El sobrenadante se evaporó y el

extracto se reconstituyó en HCl 0.05N para análisis de CLAR. Se realizó el análisis de regresión en la curva de calibración usando un ajuste cuadrático con un factor de ponderación de $1/(\text{concentración})^2$. Al usar 0.2 mL de muestra de plasma de mono, el límite del ensayo de cuantificación (LOQ) fue de 100 ng/mL y el intervalo de la curva estaba entre 100 y 6400 ng/mL.

Cálculos Farmacocinéticos

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos usando el programa de análisis farmacocinético WinNonlin, versión 2.1 (Scientific Consulting Inc.), de los perfiles de concentración versus tiempo de animales individuales. Este programa analiza los datos usando un planteamiento independiente del modelo y los métodos estándar descritos por Gibaldi y Perrier (Gibaldi M, Perrier D., Pharmacokinetics, 2nd ed., Marcel Dekker, Inc., NY, 1982). Para el propósito de este análisis, no se hizo intento de retro-extrapolar la concentración inmediatamente después de la dosis de bolo IV, más bien la concentración a 0 horas (C_0 , inmediatamente después de la dosificación) se asumió que es igual a la primera concentración medida (a 5 minutos, $C_{5\text{min}}$). Para determinar las concentraciones promedio en plasma del fármaco, todos los valores por abajo del límite inferior de cuantificación (LOQ = 100 ng/mL) se trataron como cero. La vida media ($t_{1/2}$) terminal se determinó por 0.693λ ,

donde λ es la constante de velocidad terminal y se determina por un ajuste logarítmico-lineal de la porción terminal de la curva de concentración-tiempo. Se calculó AUC_{0-4} por $AUC_{0-t} + C_t/\lambda$, donde AUC_{0-t} fue la AUC desde el tiempo 0 a t, el último punto de tiempo cuantificable y C_t fue la última concentración cuantificable. El área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo desde el tiempo 0 a t (AUC_{0-t}) se calculó usando el método trapezoidal lineal. La depuración sistémica (CL_T) después de la dosis iv se calculó usando la fórmula $Dosis/AUC_{0-4}$. El volumen de distribución en estado estable (Vd_{ss}) se calculó usando la fórmula de $MRT_{iv} \times CL_T$, en donde MRT_{iv} es el tiempo promedio de residencia después de la dosificación iv y es igual a $AUMC_{0-4}/AUC_{0-4}$. Para la dosis oral, los valores de C_{max} y t_{max} se obtuvieron por inspección de las curvas de concentración versus tiempo. Debido a la escasez de concentraciones cuantificables después de la administración oral, no se puede calcular la AUC_{0-4} .

Realización Analítica del Método de CLAR para Tigeciclina en Plasma de Mono

Se realizaron cinco corridas analíticas para el análisis de las muestras. Los valores retro-calculados de las curvas de calibración se presentan en la Tabla II. La CV de las normas de calibración de tigeciclina estuvieron entre 2.1 y 6.3 % y los valores de desviación variaron desde -5.4 a 3.8 %.

Tabla II.- Realización Analítica de Ensayo de Tigeciclina en Plasma de Mono: Valores retro-Calculados de Normas de Calibración de Tigeciclina

		-----Concentración nominal de tigeciclina, ng/ML-----									
	No.	100	200	400	500	800	1600	3200	4000	5000	6400
		-----Concentración de tigeciclina encontrada, ng/ML-----									
	1	97.7	205	418	494	825	1604	3070	3861	4848	6709
	2	100	194	429	NA	763	1581	3284	3851	5158	6335
	3	100	202	416	478	724	1549	3510	4377	4829	6069
	4	103	189	404	NA	736	1653	3259	4300	5109	5996
	6	98.0	216	409	447	779	1512	3403	4297	5120	5968
	Media	99.7	201	415	473	765	1580	3305	4137	5013	6215
	SD	2.12	10.4	9.52	23.9	39.8	53.3	165	259	160	312
	% CV	2.1	5.2	2.3	5.1	5.2	3.4	5.0	6.3	3.2	5.0
	% desviación	-0.3	0.5	3.8	-5.4	-4.4	-1.3	3.3	3.4	0.3	-2.9
	n	5	5	5	3	5	5	5	5	5	5

NA: no aplicable

Los parámetros de la curva de calibración se muestran en la Tabla III.

Tabla III.- Realización Analítica de Ensayo de Tigeciclina en Plasma de Mono: Parámetros de Curva de Calibración

	No.	Constante de	Constante de	Intercepción	R ²
	de	regresión de	regresión de		
	curva	2 ^{do} orden	1 ^{er} orden		
	1	0.0000	0.0000699	-0.000908	0.9975
	2	0.0000	0.0000793	-0.001800	0.9981
	3	0.0000	0.0000738	-0.00262	0.9928
	4	0.0000	0.0000860	-0.00348	0.9956
	6	0.0000	0.0000846	-0.00274	0.9933
	Media	0.0000	0.0000787	-0.00231	0.9955
	SD	0.0000	0.0000069	0.000984	0.0024
	n	5	5	5	5

Se realiza el análisis de regresión con la siguiente ecuación: $y = ax^2 + bx + c$

en donde:

a = Constante de línea de regresión de 2^{do} orden.

b = Constante de línea de regresión de 1^{er} orden.

c = Intercepción

y = Relación de altura pico de norma interna de tigeciclina.

x = Concentración de tigeciclina (ng/mL).

En todas las corridas analíticas, los coeficientes de determinación (R^2) fueron >0.99 . En todas las corridas analíticas, se analizaron junto con las muestras de estudio dos réplicas de muestras de QC de intervalo bajo, medio y alto. El QC bajo y el QC alto tienen concentraciones nominales de 300 y 3000 ng/mL, respectivamente. Para el QC de intervalo medio, la concentración nominal objetivo fue de 900 ng/mL. Se prepararon dos lotes separados de QC de intervalo medio y ambos tuvieron concentraciones por abajo del objetivo (aproximadamente 600 ng/mL). Las concentraciones objetivo de los lotes de QC de intervalo medio se determinaron al analizar cuatro (lote A) u ocho (lote B) réplicas de cada lote de QC de intervalo medio. El lote A de QC de intervalo medio (concentración determinada de 663 ng/mL) se analizó con curvas 1 y 2. El lote B de QC de intervalo medio (concentración determinada de 556 ng/mL) se analizó con curvas 3, 4 y 6. El resultado de las muestras de QC para todas las corridas analíticas se muestran en la Tabla IV.

Tabla IV.- Realización Analítica de Ensayos de Tigeciclina en
Plasma de Mono: Resultados de Muestras de QC

	No. de curva	Bajo (300 ng/mL)	A medio (663 ng/mL)	B medio (556 ng/mL)	Alto (3000 ng/mL)
5	1	288	729	NA	3310
		319	762	NA	3281
	2	294	664	NA	3273
10		276	699	NA	3037
	3	293	NA	538	3211
		295	NA	578	3302
	4	280	NA	632	2743
		252	NA	650	2828
15	6	273	NA	535	2628
		395	NA	610	2579
	Media	297	714	591	3019
	SD	38.8	41.8	48.2	297
20	% CV	13.1	5.9	8.2	9.8
	% desviación	-1.0	7.7	6.3	0.6
	n	10	4	6	10

NA: No aplicable; este lote de QC no se analizó en esta
corrida.

La CV de las muestras de QC estuvieron entre 5.9 y 13.1 % y las desviaciones estaban entre -1.0 y 7.7 %. Los resultados de QC también se representan en las gráficas de QC y se presentan en las Figuras 2 a 5.

5

Farmacocinética de Tigeciclina en Monos Cynomolgus

Las concentraciones de tigeciclina después de una dosis oral individual de 15 mg/kg en monos se presentan en la Tabla V.

10

Tabla V.- Concentraciones en Plasma (ng/mL) de Tigeciclina en Monos Después de una Dosis Oral Individual (cebadura) de 15 mg/kg

15

20

Animal No.	Horas	0	0.5	1	2	4	6	8	12	24	32	48
1	<100	<100	114	131	<100	<100	<100	<100	<100	<100	<100	<100
2	<100	101	128	191	<100	<100	<100	<100	<100	<100	<100	<100
3	<100	121	178	<100	<100	<100	<100	<100	<100	<100	<100	<100
4	<100	<100	105	150	<100	<100	<100	<100	<100	<100	<100	<100
Media	0	55.5	131	118	0	0	0	0	0	0	0	0
SD	0	64.6	32.6	82.6	0	0	0	0	0	0	0	0
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

25

6a

Las concentraciones de tigeciclina después de una dosis iv individual de 5 mg/kg se muestran en la Tabla VI.

Tabla VI.- Concentraciones en Plasma (ng/mL) de Tigeciclina en Monos Después de una Dosis Intravenosa Individual de 5 mg/kg

Animal No.	H	0	0.083	0.5	1	2	4	6	8	12	24	32	48
1		<100	15096	2030	1449	1228	721	517	429	264	167	<100	<100
2		<100	8136	1724	1449	1193	938	630	457	325	216	127	108
3		<100	14002	1890	1056	909	539	419	308	200	110	<100	<100
4		<100	23050	3340	1661	1013	588	431	372	265	155	<100	<100
Media		0	15071	2246	1404	1086	697	499	392	264	162	31.8	27.0
SD		0	6135	740	252	151	178	97.5	66.0	51.0	43.6	63.5	54.0
n		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Los perfiles de concentraciones en plasma versus tiempo después de una dosis iv individual de tigeciclina en monos se representan en la Figura 6. Los parámetros farmacocinéticos de animales individuales se tabulan en la Tabla VII.

Tabla VII.- Parámetros Farmacocinéticos Individuales y Medios (± SD) de Tigeciclina en Monos Después de una Dosis Oral Individual (cebadura) de 15 mg/kg o Después de una Dosis Intravenosa individual de 5 mg/kg

Dosis (mg/ kg)	Ruta	Animal No.	C _{max} ^a (ng/ mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (ng·hr/ mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr / mL)	t _{1/2} (hr)	Cl _T (L/kg/hr)	Vd _{ss} (L/ kg)	MRT _{iv} (hr)
15	Oral	1	131	2.0	151 ^b	nc	nc	NA	NA	NA
		2	191	2.0	242 ^b	nc	nc	NA	NA	NA
		3	178	1.0	105 ^c	nc	nc	NA	NA	NA
		4	150	2.0	154 ^b	nc	nc	NA	NA	NA
		Media	163	1.8	163	-	-	-	-	-
		SD	27.1	0.5	57.2	-	-	-	-	-
		n	4	4	4					
5	iv	1	15096	NA	NA	18220	12.8	0.274	3.13	11.4
		2	8136	NA	NA	20662	19.1	0.242	5.02	20.7
		3	14002	NA	NA	14007	11.4	0.357	3.28	9.1
		4	23050	NA	NA	20178	13.2	0.248	2.45	9.8
		Media	15071	-	-	18267	14.1	0.280	3.47	12.8
		SD	61.35	-	-	3030	3.4	0.053	1.09	5.4
		n	4			4	4	4	4	4

^aC_{max} = C_{5min} después de dosis iv.

^bt = 2 horas para determinación de AUC.

^ct = 1 hora para determinación de AUC.

NA = No aplicable.

5

nc: AUC₀₋₄ o valor de t_{1/2} no calculado debido a datos insuficientes en la fase terminal aparente.

10

15

20

Después de una dosis oral individual de 15 mg/kg (cebadura), se detectó tigeciclina en muestras hasta 2 horas después de la dosis. El valor de C_{max} media (± SD) fue 163 ± 27.1 ng/mL y los valores de t_{max} estuvieron entre 1 y 2 horas. Debido a la escasez de concentraciones cuantificables en la fase terminal de las curvas de concentración versus tiempo después de la dosificación oral, los valores de AUC₀₋₄ y t_{1/2} no se estimaron después de la dosis oral. También, debido al número limitado de puntos de tiempo con concentración cuantificable de tigeciclina y los valores parciales de AUC estimados, no se puede determinar la biodisponibilidad absoluta de tigeciclina después de la dosificación oral.

25

Es adecuada una biodisponibilidad sanguínea de 0.5 % para tratar infecciones del tracto GI puesto que el sitio deseado de acción está en el tracto GI y no en la sangre. De esta manera, una biodisponibilidad sanguínea de 0.5 % puede traducirse a aproximadamente 99 % de biodisponibilidad en el

tracto GI.

Después de una dosis intravenosa individual de 5 mg/kg en los monos, las concentraciones en plasma de tigeciclina declinaron de forma poliexponencial. El valor medio de $t_{1/2}$ estimado de la fase terminal de las curvas de concentración en plasma versus tiempo fue de 14.1 ± 3.4 horas, que fue similar a MRT_{iv} de 12.8 ± 5.4 horas. El valor medio de AUC_{0-4} ($\pm$ SD) de tigeciclina fue 18267 ± 3030 ng•hr/mL. La Cl_T media de tigeciclina fue 0.280 ± 0.053 L/kg/hora y el Vd_{ss} medio fue 3.47 ± 1.09 L/kg.

Análisis

Los resultados de este estudio mostraron que la biodisponibilidad sanguínea de tigeciclina fue baja después de la administración oral. La baja biodisponibilidad sanguínea se desea debido a que el fármaco se mantiene dentro del estómago para acción local contra los organismos en el tracto GI. La biodisponibilidad absoluta no se puede estimar después de una dosis oral individual de 15 mg/kg debido a datos insuficientes en la fase terminal para la estimación de valores de AUC_{0-4} . Después de una dosis iv individual en monos, declinaron de forma poliexponencial las concentraciones en plasma de tigeciclina. Las vidas medias terminales estimadas de la fase terminal de las curvas de concentración en plasma versus tiempo estuvieron entre 11.4 y 19.1 (media 14.1) horas y

fueron similares al MRT_{iv} (media 12.8 horas). La depuración sistémica (Cl_T) de GAR-93 6 en monos fue relativamente baja (media 0.280 L/kg/hora) pero similar a aquélla en perros (aproximadamente 0.26 L/kg/hora después de una dosis individual de 5 mg/kg). El volumen de distribución (Vd_{ss}) en estado estable de tigeciclina en monos fue mayor (3.47 L/kg) y en exceso del volumen del agua corporal total en esta especie (ver Davies B. Morris T. "Physiological parameters in laboratory animals and humans.," Pharm. Res. 1993; 10: 1093-95), sugiriendo que la tigeciclina se debe distribuir a varios tejidos y órganos.

Ejemplo 3

Este ejemplo demuestra la biodisponibilidad oral en monos cynomolgus machos ayunados de una formulación de microcápsulas (100 mg) encapsulada, administrada como una formulación oral individual con revestimiento entérico. Se determinaron las concentraciones en plasma de tigeciclina para el tipo de formulación por un método de LC/MS/MS.

Materiales y Métodos

Formulación

La formulación de tigeciclina fue una formulación de múltiples partículas, encapsulada, de 100 mg, que tiene los componentes listados en la Tabla VIII a continuación:

Tabla VIII

	<u>Granulación</u>	<u>% p/p</u>	<u>Mg/250 mg</u>
	Tigeciclina, 98 % de potencia	30.00	76.53
5	Celulosa microcristalina (Avicel PH101) ^a	22.00	53.47
	Manitol grado DC	30.00	75.00
	HPMC K100 (Dow)	5.00	12.50
	Fosfato de sodio (dibásico)	8.00	20.00
	Estearilfumarato de sodio (Pruv)	1.50	3.75
10	EDTA	0.50	1.25
	Almidón glicolato de sodio	3.00	7.50

^aPotencia de tigeciclina se ajusta contra celulosa microcristalina (MCC)

15

El revestimiento entérico comprendió Revestimiento de Sello, YS-1-7006, y REVESTIMIENTO entérico (Acril-EZE). La potencia final para tigeciclina de revestimiento entérico fue 209 mg/g. Cada cápsula de 100 mg contuvo 478.5 mg de gránulos con revestimiento entérico.

20

Diseño Experimental y Recolección de Muestras

25

Se investigó la biodisponibilidad de tigeciclina con cuatro monos cynomolgus machos, cada uno que tiene pesos corporales que varían de 5.5 a 7.1 kg. Los monos se alojaron en un vivario de Bioresources con acceso libre a agua y

alimento. Los cuatro monos recibieron la formulación oral descrita anteriormente (1 x cápsula de múltiples partículas de 100 mg). La formulación se administró con 10 mL de agua. Todos los monos se ayunaron durante la noche antes de la dosificación (con acceso libre a agua) y se alimentaron 4 horas después de la administración de la dosis.

Se extrajeron muestras sanguíneas de la vena safenosa a 0 (pre-dosis), 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12 y 24 horas después de la dosificación. Se retiraron aproximadamente 3 mL de sangre en tubos Vacutainer^{MR} que contienen heparina sódica como el anticoagulante. Se separó plasma en una centrífuga refrigerada y se almacenó a -70°C. Se distribuyeron muestras de plasma al sitio de ensayo empacado en hielo seco.

Se determinaron las concentraciones en plasma de tigeciclina por un método de LC/MS/MS descrito anteriormente. En base a un volumen de muestra de 0.5 mL, el método tiene un límite de cuantificación de 10 ng/mL.

Determinación de Concentraciones de Tigeciclina en Plasma de Mono

Las concentraciones de tigeciclina se determinaron por un método de LC/MS/MS. Usando 0.50 mL de plasma de mono con heparina sódica, el límite inferior de cuantificación (LLOQ) fue 10.0 ng/mL y el intervalo de ensayo fue de 10.0 a 1000 ng/mL. Para monitorizar el desempeño del ensayo, todas las corridas analíticas se analizaron con muestras de control de calidad (QC) de concentración en intervalo bajo, medio y alto (concentraciones

nominales de 30, 300 y 800 ng/mL) en quintupletos.

Realización Analítica del Ensayo de LC/MS/MS de Tigeciclina en Plasma de Mono

Hubo una corrida analítica para la cuantificación de tigeciclina en muestras de plasma de mono de este estudio. Los valores retro-calculados de las normas de calibración de tigeciclina preparadas en plasma de mono y las constantes de regresión de la curva de calibración se muestran en la Tabla IX.

Tabla IX.- Realización Analítica de Ensayo de Tigeciclina en Plasma de Mono: Concentraciones Retro-Calculadas de Normas de Calibración y Constantes de Regresión de Curva de Calibración

(A) Concentraciones retro-Calculadas de Normas de Calibración de Tigeciclina en Plasma de Mono

	Concentración Nominal de Tigeciclina, ng/mL							
Curva No.	10	25	50	100	200	400	900	1000
	Concentración observada de tigeciclina, ng/mL							
1	9.72	25.3	51.9	113	221	384	796	895
Media	9.72	25.3	51.9	113	221	384	796	895
% desviación	-2.8	1.2	3.8	13.0	10.5	-4.0	-11.6	-10.5
n	1	1	1	1	1	1	1	1

5

(B) Constantes de Regresión de Curva ^a de Calibración para Ensayo de Tigeciclina en Plasma de Mono				
	Curva No.	Pendiente	Intercepción	R ²
	1	0.00190	0.00917	0.9895
Media		0.00190	0.00917	0.9895
n		1	1	1

10

^aSe usó un método de regresión lineal con 1/concentración² como el factor de ponderación.

15

Se realizó regresión lineal usando un factor de ponderación de 1/(concentración)². Las desviaciones promedio de las normas de calibración retro-calculadas variaron de - 11.6 % a 13.0 %. El valor R² de la curva de calibración fue 0.9895.

20

Los resultados de las muestras de control de calidad (QC) de tigeciclina, preparadas en plasma de mono y analizadas con las muestras de estudio, se resumen en la Tabla X.

Tabla X.- Realización Analítica de Ensayo de Tigeciclina en Plasma de Mono: Resultados de Muestras de Control de Calidad (QC)

Muestras de QC de Tigeciclina

25

	No. de curva	QC bajo (30 ng/mL)	QC medio (300 ng/mL)	QC alto (800 ng/mL)
		28.1	279	702
		27.3	277	682
5		28.6	261	690
		30.1	302	666
		31.8	296	691
	Media	29.2	283	686
10	Desviación estándar	1.79	16.3	13.3
	% CV	6.1	5.8	1.9
	% Desviación	-2.7	-5.7	-14.3
	n	5	5	5

El CV de las muestras de QC varió de 1.9 % a 6.1 % y las desviaciones promedio variaron de -14.3 % a -2.7 %. Los resultados de QC también se representan gráficamente en las Figuras 7 a 9.

Concentraciones en Plasma de Tigeciclina en Monos

En la Tabla XI se presentan concentraciones en plasma (ng/mL) de tigeciclina en monos ayunados después de una dosis oral individual (cápsula de 100 mg) de tigeciclina de una formulación encapsulada de micropartículas, y se muestran gráficamente en la Figura 10.

24

Tabla XI.- Concentraciones en Plasma (ng/mL) de Tigeciclina Después de una Dosis Oral Individual (cápsula de Micropartículas, Encapsulada, de Tigeciclina, de 100 mg) en Monos Cynomolgus Machos Ayunados

5

SAN*	0 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	8 hr	12 hr	24 hr
	Concentración de Tigeciclina, ng/mL								
1	<10.0	<10.0	39.9	130	152	113	69.6	48.1	28.1
2	<10.0	261	270	273	174	151	95.3	81.6	33.1
3	<10.0	67.4	90.9	143	126	110	66.6	48.8	25.4
4	<10.0	35.6	113	331	304	230	153	111	68.2
Media	0	91.0	128	219	189	151	96.1	72.4	38.7
Desv.	0	117	99.2	98.6	79.1	55.9	40.0	30.1	19.9
Estándar									
% CV	0	128.6	77.5	45.0	41.9	37.0	41.6	41.6	51.4
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4

10

15

*SAN: Número de animal de estudio

20

Análisis de Datos de Concentración en Plasma-Tiempo

El análisis sin división de los perfiles de concentración en plasma de tigeciclina-tiempo de monos individuales se realizó usando WinNonlin, Modelo 200. El área bajo las curvas de concentración en plasma de tigeciclina-tiempo (AUC) se calcularon por la regla trapezoidal de

25

25

logaritmo/lineal. Las concentraciones pico en plasma de tigeciclina (C_{max}) y el momento para alcanzar C_{max} (t_{max}) se perciben directamente de los perfiles de concentración en plasma de tigeciclina-tiempo.

5 El valor de AUC (ng.hr/mL, media $\pm$ desviación estándar) para la formulación fue 2830 ± 1111 . El valor de C_{max} (ng/mL, media $\pm$ desviación estándar) para la formulación fue 225 ± 92.4 .

Farmacocinéticas

10 Los parámetros farmacocinéticos de monos, individuales y promedio se reportan en la Tabla XII.

Tabla XII.- Parámetros Farmacocinéticos Individuales y Promedio de Tigeciclina Después de una Dosis Individual (Cápsula de Micropartículas, Encapsulada de 100 mg, lote L23290-29B) de Mono Cynomolgus Machos Ayunados

15

20

SAN de Mono	Dosis (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng/hr/mL)	AUC ₀₋ (ng/hr/mL)	T1/2 (hr)	AUC/Dosis	Cmax/Dosis
01	14.1	152	3.0	1430	1950	12.8	138	10.8
02	14.9	273	2.0	2390	2840	9.48	191	18.3
03	16.7	143	2.0	1460	1890	11.8	113	8.56
04	18.2	331	2.0	3220	4640	14.4	255	18.2
Media	16.0	225	2.25	21.30	2830	12.1	174	14.0

25

Desv. estándar	1.83	92.4	0.5	855	1111	2.06	62.7	5.04
% CV	11.4	41.1	22.2	40.2	39.2	17	36.0	36.1
n	4	4	4	4	4	4	4	4

5

La Tabla XIII compara los parámetros farmacocinéticos promedio y la biodisponibilidad absoluta y relativa de tigeciclina en la formulación encapsulada de micropartículas a la solución salina de tigeciclina al 0.9 % administrada IV y oralmente (cebadura), como se describe en el Ejemplo 2 anterior.

10

Tabla XIII.- Comparación de Parámetros Farmacocinéticos [Media (n=4)] en Monos Cynomolgus Macho Después de una Administración de Dosis Individual de Tigeciclina

15

Parámetro	Cápsula oral de 100 mg, 16 mg/kg	15 mg/kg, solución salina 0.9%, cebadura I	15 mg/kg, cebadura IV
UAC _{0-t} o 0-∞	2830	163	18267
AUC/Dosis	174	10.9	3653
C _{max} (ng/mL)	225	163	15071
C _{max} /Dosis	14.0	10.9	3014
t _{max} (hr)	2.25	1.8	No aplicable
t _{1/2} (hr)	12.1	No calculado	14.1
Biodisponibilidad	4.8%	-	-

20

25

¹Ver Ejemplo 2

El valor de AUC (ng.hr/mL, media $\pm$ desviación estándar) para la formulación fue 2830 ± 1111 . Los valores de C_{max} (ng/mL, media $\pm$ desviación estándar) para la formulación fue 225 ± 92.4 .

Se ha llevado a cabo un estudio de biodisponibilidad de una formulación de tigeciclina de mono cynomolgus para valorar la biodisponibilidad de una formulación de dosis oral, de micropartículas, encapsulada, mejorada.

Los resultados de este estudio mostraron que la biodisponibilidad absoluta de tigeciclina en la sangre fue 5 % después de la administración oral. La formulación de cápsula (16 mg/kg) demostró valores significativamente mayores de exposición oral (AUC) en comparación a los estudios anteriores llevados a cabo a 15 mg/kg. De esta manera, 95 % del fármaco está presente en el tracto GI.

Ejemplo 4

Este Ejemplo describe un proceso de estratificación de polvo seco para la preparación de una formulación oral. La Tabla XIV lista los ingredientes de la formulación.

Tabla XIV

	Ingrediente	% p/p	Mg/250 mg
5	Tigeciclina (98 % de potencia)	60.0	150.00
	lactosa	31.5	78.75
	Fosfato de sodio (dibásico)	5.0	12.5
	EDTA	0.5	1.25
10			
	Solución de hipromelosa	Solución al 5-10%	
15	Revestimiento entérico (acril-EZE), 93018429	10-30 % de ganancia de peso en gránulos estratificados, secos	

En este ejemplo, se mezclaron tigeciclina, lactosa, fosfato de sodio y EDTA conjuntamente y se alimentaron a través de una alimentación de tornillo en un granulador de rotor de lecho fluido que contiene sacarosa o esferoides microcristalinos. Una solución aglutinante al 5-10 % de hipromelosa se roció simultáneamente en el lecho giratorio de los esferoides en tanto que se adicionó lentamente la mezcla de tigeciclina. Después de que la cantidad deseada de mezcla de tigeciclina se adicionó a las esferas, se secaron y

descargaron para revestimiento entérico. Se aplicó revestimiento entérico mediante un procesador de lecho fluido usando polimetacrilatos. También se pueden usar otros polímeros entéricos normalmente usados en la industria.

5 Otras modalidades de la invención serán evidentes para aquellos expertos en la técnica a partir de la consideración de la especificación y de la práctica de la invención descrita en la presente. Se propone que la especificación y los ejemplos se consideren como sólo de
10 ejemplo, con un alcance y espíritu verdadero de la invención que se indica por las siguientes reivindicaciones.

A menos que se indique de otro modo, todos los números que expresan cantidades e ingredientes, condiciones de reacción, y demás usados en la especificación y
15 reivindicaciones se van a entender como que se modifican en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la siguiente especificación y reivindicaciones anexas son aproximaciones que pueden variar
20 dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener por la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Método para tratar al menos una infección bacteriana, caracterizado porque comprende:

5 administrar oralmente a un sujeto en necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de tigeciclina.

2. Método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la por lo menos una infección bacteriana
10 es una infección gastrointestinal.

3. Método de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la por lo menos una infección bacteriana es una infección del tracto gastrointestinal inferior.

15 4. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la por lo menos una infección bacteriana se provoca por bacterias anaerobias.

20 5. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la por lo menos una infección bacteriana se provoca por *Clostridium difficile*.

25 6. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la composición farmacéutica está en forma líquida.

7. Método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque la forma líquida comprende una solución o suspensión.

5 8. Método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la solución o suspensión tiene un pH de menos de 7.5

9. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado porque la composición farmacéutica es una solución salina que contiene tigeciclina.

10 10. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado porque la composición farmacéutica es una suspensión que comprende tigeciclina.

15 11. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la composición farmacéutica está en forma sólida.

12. Método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque la forma líquida se elige de tabletas, cápsulas, polvos y tortas y polvos liofilizados.

20 13. Método de conformidad con la reivindicación 11 o 12, caracterizado porque la composición farmacética comprende tigeciclina que tiene al menos un revestimiento entérico.

25 14. Método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el revestimiento entérico se elige de copolímero de éster ácido de dimetilaminoetil-metacrilato-metilacrilato, resinas acrílicas aniónicas tal como copolímero

de ácido metacrílico/acrilato de metilo y copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de acetato de carboximetilcelulosa (CMCAP), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma laca, metilcelulosa, y etilcelulosa, y mezclas y copolímeros de los mismos.

15. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y 10-14, caracterizado porque la tige ciclina está en múltiples partículas.

15 16. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la forma de dosis oral se elige de cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos.

20 17. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque además comprende al menos una base.

18. Método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque al menos una base se elige de fosfatos, carbonatos, bicarbonatos, citratos y tartratos.

25 19. Método de conformidad con cualquiera de las

63

reivindicaciones anteriores, caracterizado porque además comprende un agente quelante.

20. Método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque al menos un agente quelante se elige de
5 EDTA, EGTA, tartratos, y citratos.

21. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque al menos un biopolímero.

22. Método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque al menos un biopolímero se elige de
10 hipromelosa, goma de xantano, y carbómero.

23. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 11-22, caracterizado porque la composición farmacéutica comprende gránulos de múltiples
15 partículas, con revestimiento entérico, incorporados en una cápsula de gelatina dura, cada gránulo que comprende tigeciclina y celulosa microcristalina, y al menos un componente elegido de al menos una base, al menos un agente quelante, y al menos un biopolímero.

20 24. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizado porque la composición farmacéutica comprende tigeciclina y celulosa microcristalina, y que comprende además al menos un componente elegido de al menos una base, al menos un agente quelante, y al menos un
25 biopolímero.

24

25. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 11-22, caracterizado porque la composición farmacéutica comprende gránulos de múltiples partículas incorporados en una cápsula de gelatina blanda con revestimiento entérico, cada gránulo que comprende tigeciclina y celulosa microcristalina, y que comprende además al menos un componente elegido de al menos una base, al menos un agente quelante, y al menos un biopolímero.

26. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 11-22, caracterizado porque la composición farmacéutica comprende una cápsula de gel líquido, blanda, con revestimiento entérico, y que comprende además una solución no acuosa de tigeciclina y al menos un componente elegido de al menos una base, al menos un agente quelante, y al menos un biopolímero.

27. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende además al menos una base, al menos un agente quelante, y al menos un biopolímero.

28. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la tigeciclina está en forma sólida, y la composición farmacéutica comprende además lactosa y al menos un agente acidificante.

29. Método de conformidad con la reivindicación 28,

caracterizado porque el agente acidificante es HCl.

30. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la administración oral comprende la administración a través de una tubo gástrico nasal.

31. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y 10, caracterizado porque la composición farmacéutica comprende una suspensión, en donde la suspensión comprende gránulos y al menos un agente de suspensión.

32. Método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque el agente de suspensión se elige de goma de xantano, goma de guar, goma arabiga, e hidroxipropilmetilcelulosa.

33. Método para tratar colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos provocada por *C. difficile* y enterocolitis provocada por *S. aureus* y cepas resistentes a meticilina asociadas, caracterizado porque comprende:

administrar oralmente a un sujeto en necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de tigeciclina.

RESUMEN DE LA INVENCION

En la presente se describen métodos para tratar al
menos una infección bacteriana, tal como infecciones
5 gastrointestinales inferiores, que comprenden administrar
oralmente una composición farmacéutica que comprende
tigeciclina. La composición puede tomar formas sólidas o
líquidas, tal como soluciones, dispersiones o formas sólidas
que comprenden tigeciclina que tiene al menos un revestimiento
10 entérico.

15

20

25

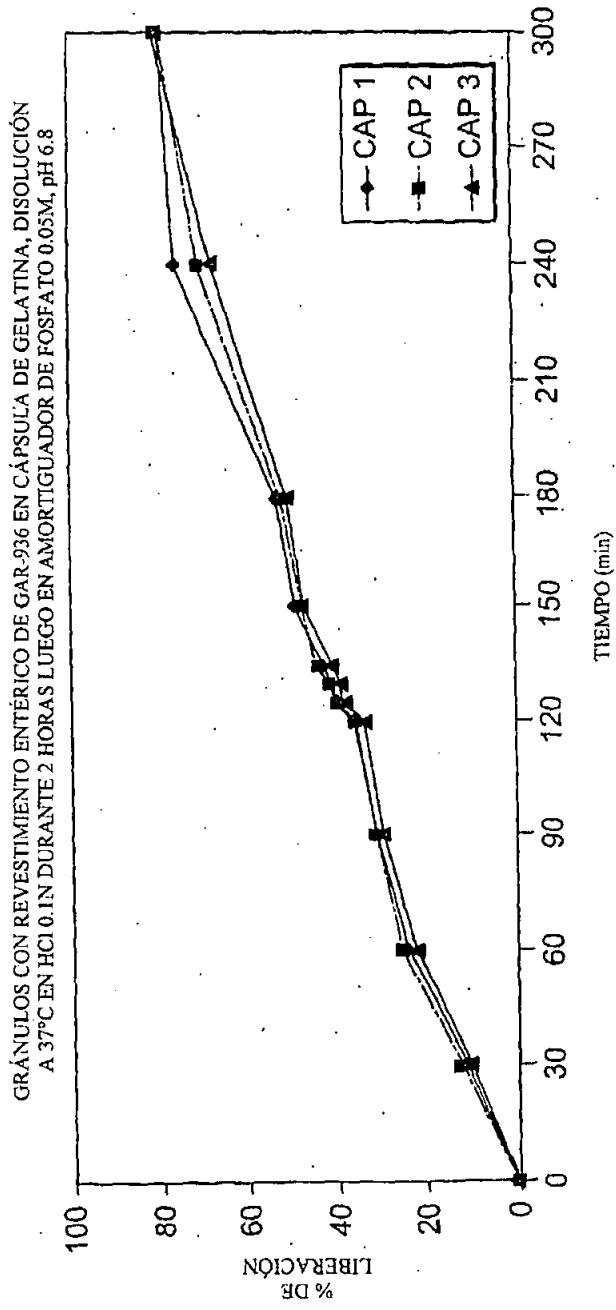


FIG. 1

000

2/8

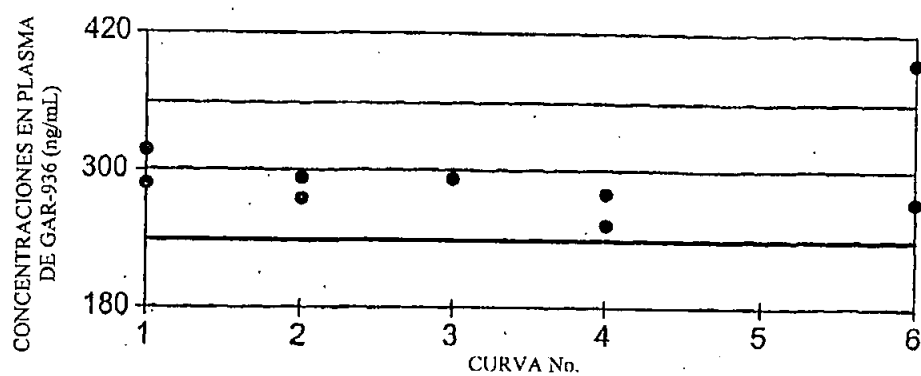


FIG. 2

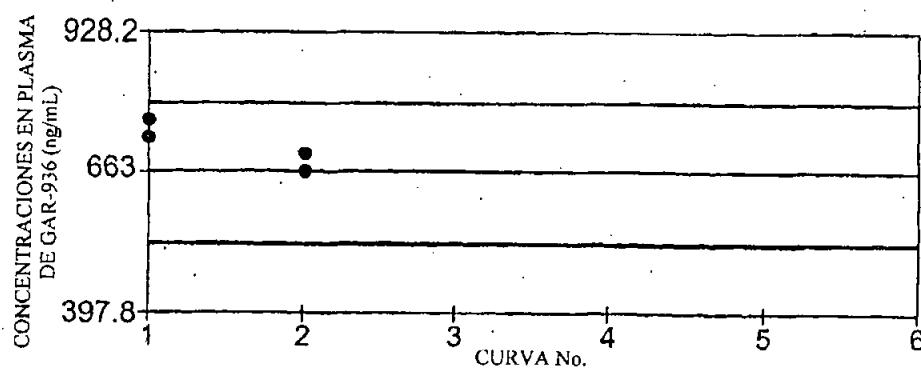


FIG. 3

3/8

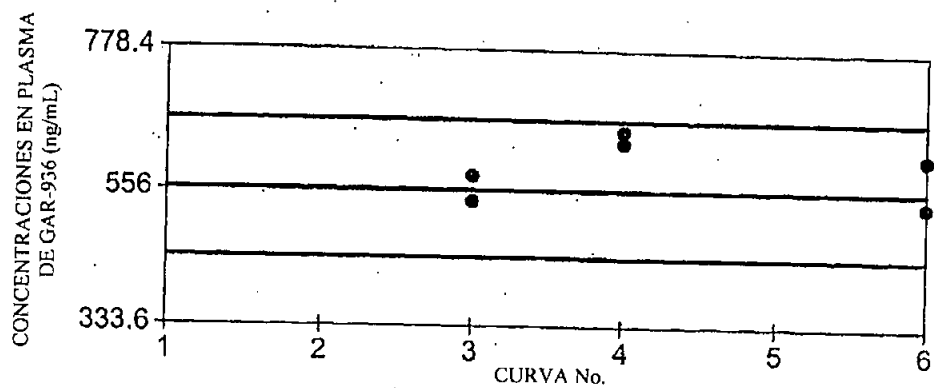


FIG. 4

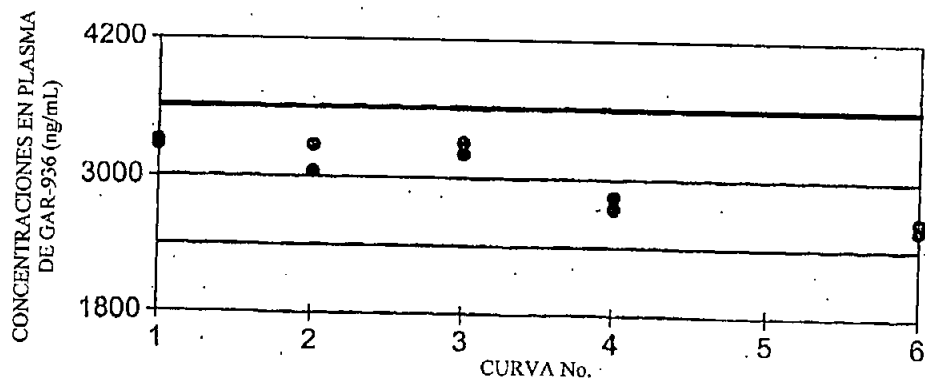


FIG. 5

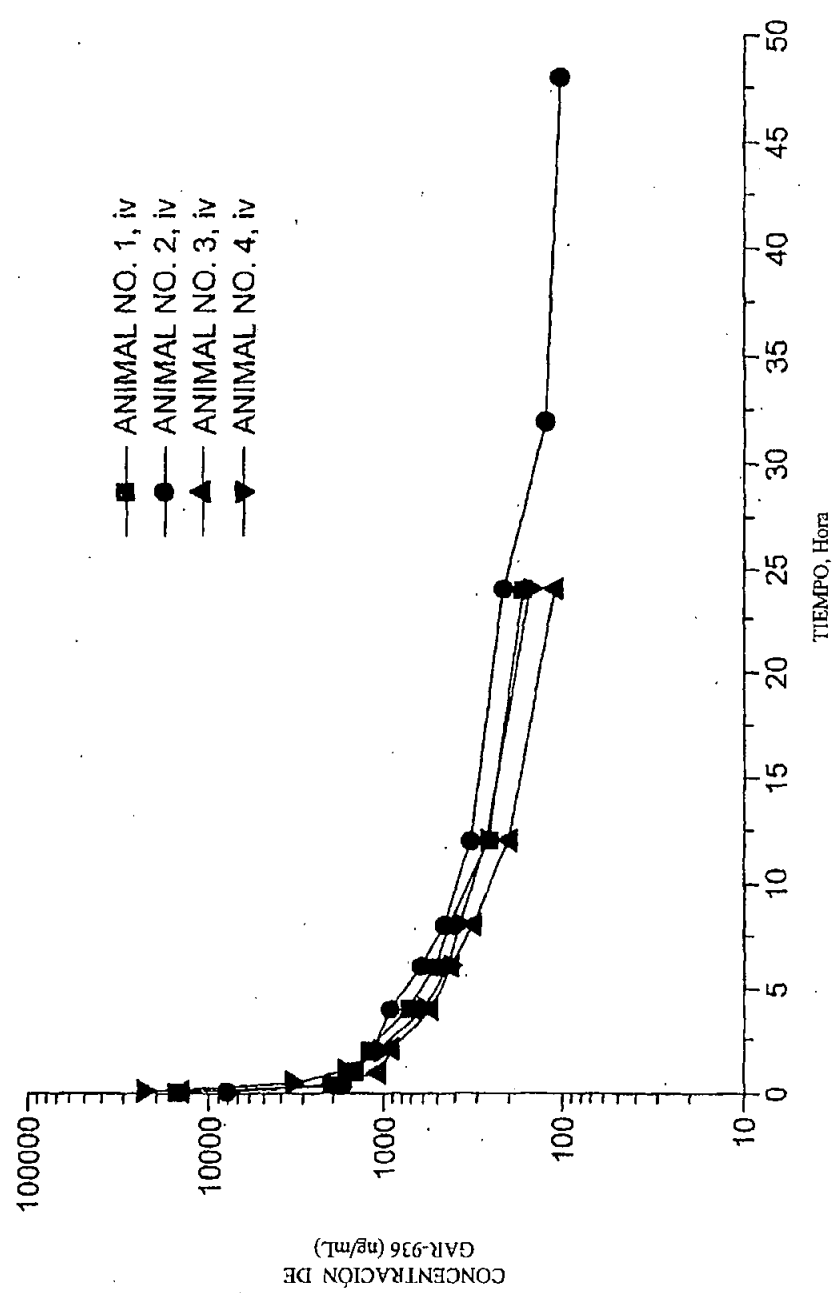
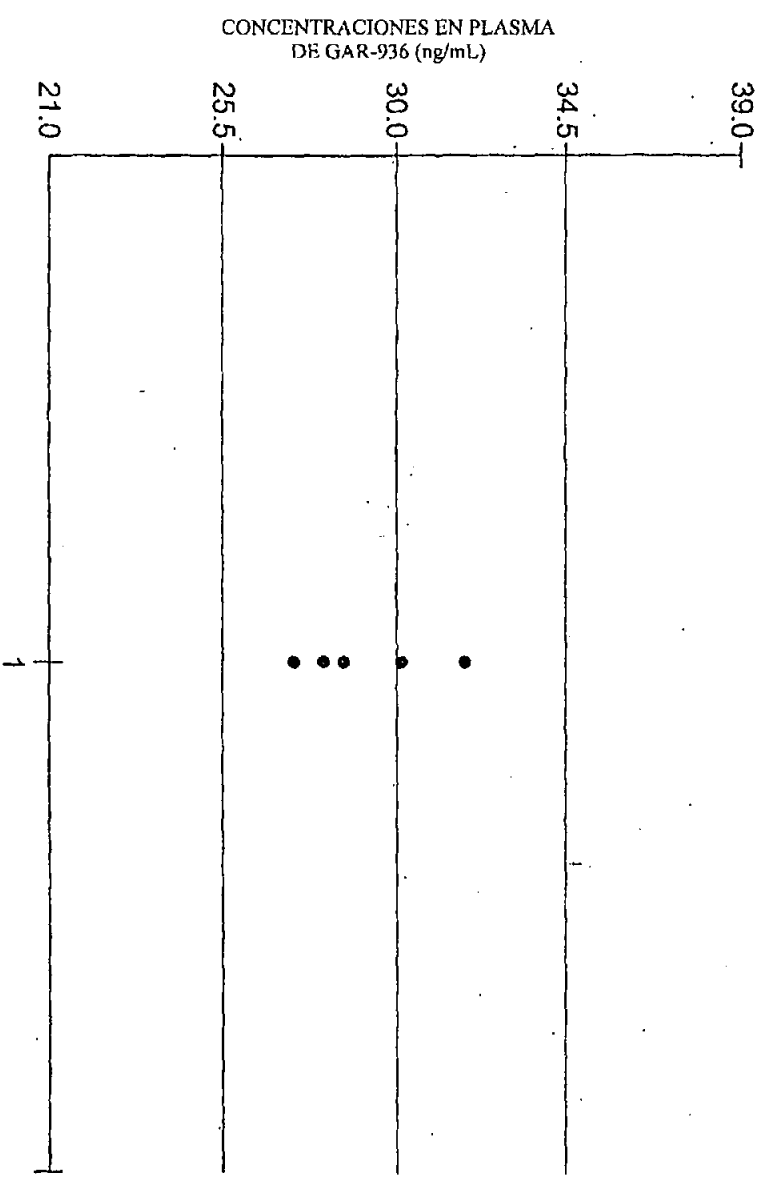


FIG. 6



CURVA No.

1

FIG. 7

6/8

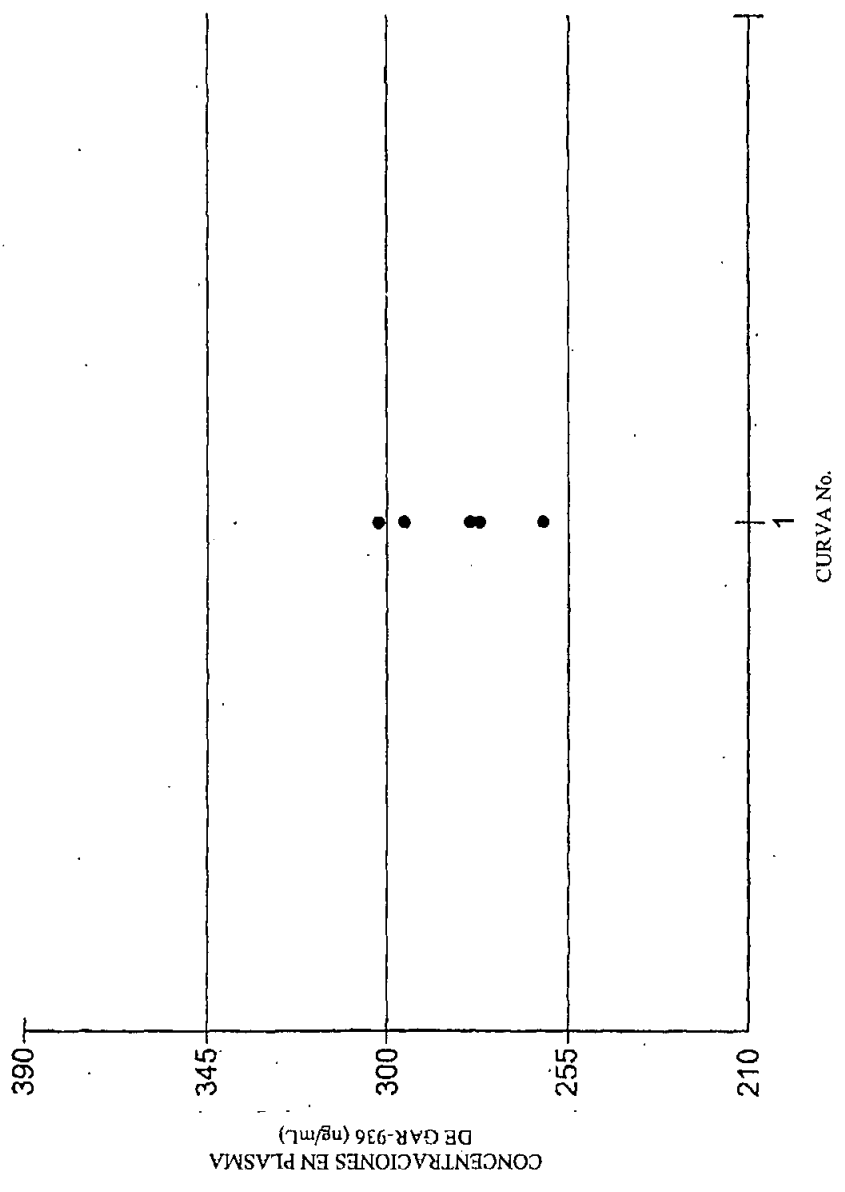


FIG. 8

7/8

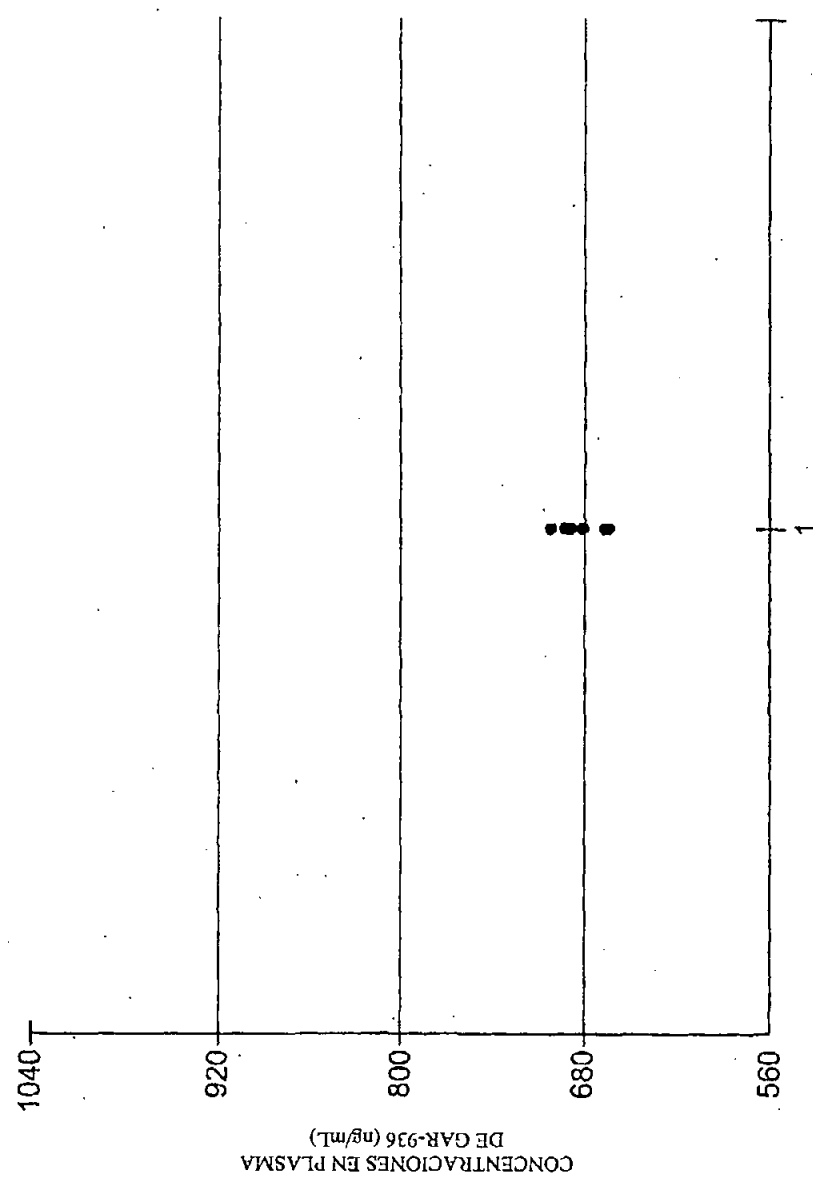


FIG. 9

8/8

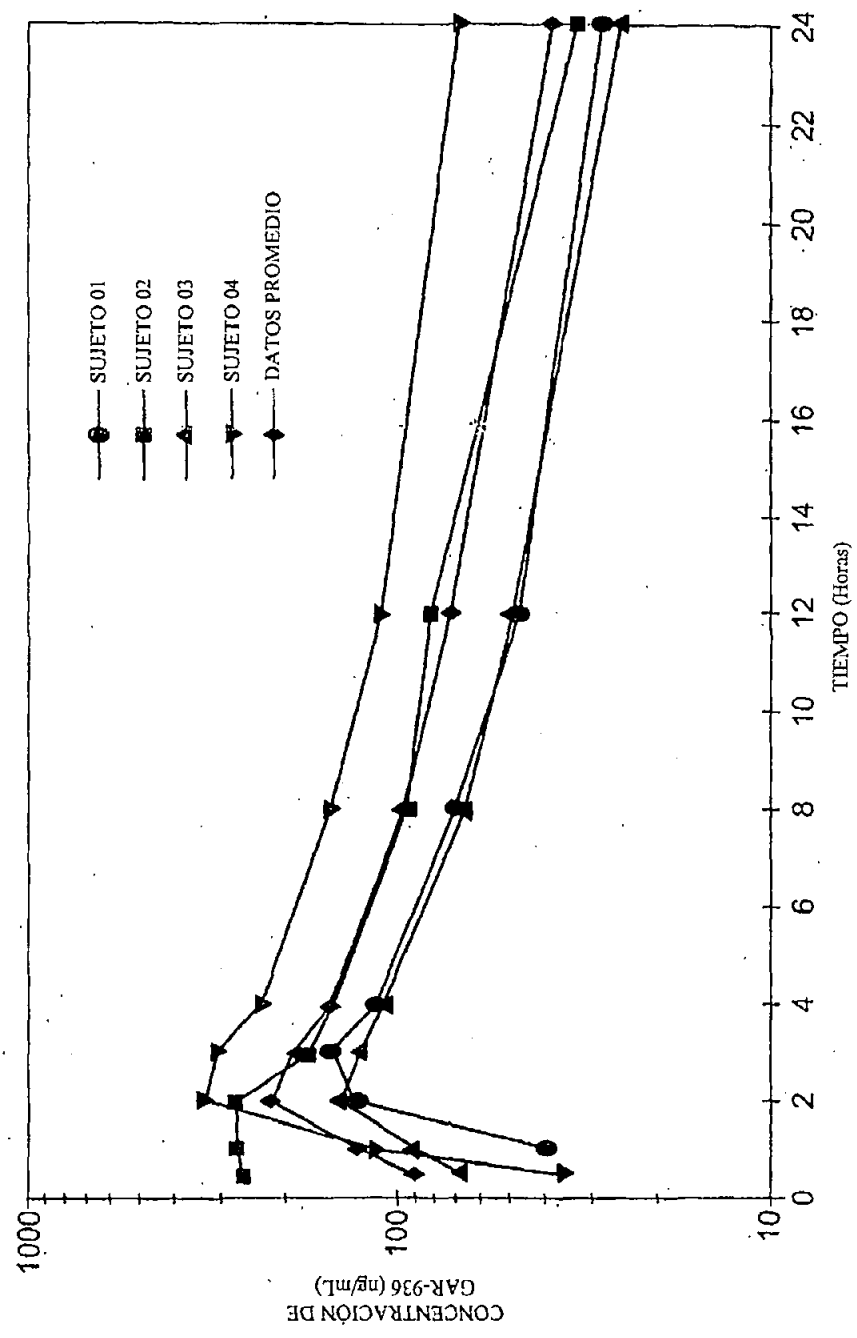


FIG. 10

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		95
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 31/65, A61P 31/04		
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) WYETH		
(30) Prioridad	(31) No. 60/753,161	32) Fecha 22/12/05	(33) País US	(72) Inventor(es) SHAH, Syed, Muzafar FAWZI, Mahdi, Bakir
				(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 22/07/08			(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 05/07/07
	Fecha de presentación de la solicitud: 20/12/06			N° publicación: WO/2007/075792
	No. de solicitud PCT/US2006/048617			
(54) Titulo: METODOS PARA TRATAR INFECCIONES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL CON TIGECICLINA				

Reivindicaciones

1. Método para tratar al menos una infección bacteriana, caracterizado porque comprende:
administrar oralmente a un sujeto en necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de tigeciclina.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

96

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : A61K 31/65, A61P 31/04

(71) Solicitante(s)

WYETH

(72) Inventor(es) SHAH, Syed, Muzafar y FAWZI, Mahdi, Bakir

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad** 32)

Fecha

(33) **País**

60/753,161

22/12/05

US

(85) Fecha inicio fase nacional: 22/07/08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 05/07/07

Fecha de presentación de la solicitud: 20/12/06

N° publicación: WO/2007/075792

No. de solicitud PCT/US2006/048617

(54) Título:

MÉTODOS PARA TRATAR INFECCIONES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL CON TIGECICLINA



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

97

SUPERINTENDENCIA **PATENTE DE INVENCION** **PCT** **X** **MODELO DE UTILIDAD** **DISEÑO INDUSTRIAL**

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : A61K 31/65, A61P 31/04

(71) Solicitante(s)

WYETH

(72) Inventor(es) SHAH, Syed, Muzafar y FAWZI, Mahdi, Bakir

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad (31) No. Prioridad 32) Fecha (33) País
60/753,161 22/12/05 US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 22/07/08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

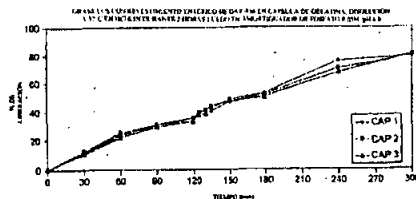
Fecha de presentación de la solicitud: 20/12/06

No. de solicitud **PCT/US2006/048617**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 05/07/07

No. Publicación : **WO/2007/075792**



(54) Titulo: **METODOS PARA TRATAR INFECCIONES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL CON TIGECICLINA**

(57) Resumen: En la presente se describen métodos para tratar al menos una infección bacteriana, tal como infecciones gastrointestinales inferiores, que comprenden administrar oralmente una composición farmacéutica que comprende tigeciclina. La composición puede tomar formas sólidas o líquidas, tal como soluciones, dispersiones o formas sólidas que comprenden tigeciclina que tiene al menos un revestimiento entérico.



No. 08-075084- -00000-0000

Fecha: 2008-07-21 15:56:27 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(X)	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(X)	()
-Descripción de la invención.	(X)	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	(X)	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(X)	()
COMPLETA (X) INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

Julio 21, 2008