



Industria y Comercio

SUPERINTENDENTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-186153-00000-0000

Fecha: 2013-08-05 16:25:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: TRATAMIENTO DE INFECCIONES BACTERIANAS

SOLICITANTE: OPTIMER PHARMACEUTICALS, INC.

DIRECCIÓN: 10110 Sorrento Valley Road, Suite C, San Diego, CA 92121,
Estados Unidos de América

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 05 de agosto de 2013

P2013/000145



PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000145

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: OPTIMER PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 10110 Sorrento Valley Road, Suite C, San Diego, CA 92121, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1)Yoshi ICHIKAWA; (2) Scherwood GORBACH

Dirección: 10110 Sorrento Valley Road, Suite C, San Diego, CA 92121, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/024005

Fecha Febrero 06, 2012

Publicación Internacional No. WO 2012/106722 A2

Fecha Agosto 09, 2012

6

Título (54) TRATAMIENTO DE INFECCIONES BACTERIANAS

Clasificación Internacional (51) A61K 31/35; A61K 31/70; A61P 31/12; A61P 29/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Febrero 04, 2011

Octubre 27, 2011

(31) Número de Solicitud

61/439,673

61/552,383

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha _____

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones. Bajo la regla 4.17. (ii) del PCT.

☒

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.

☐

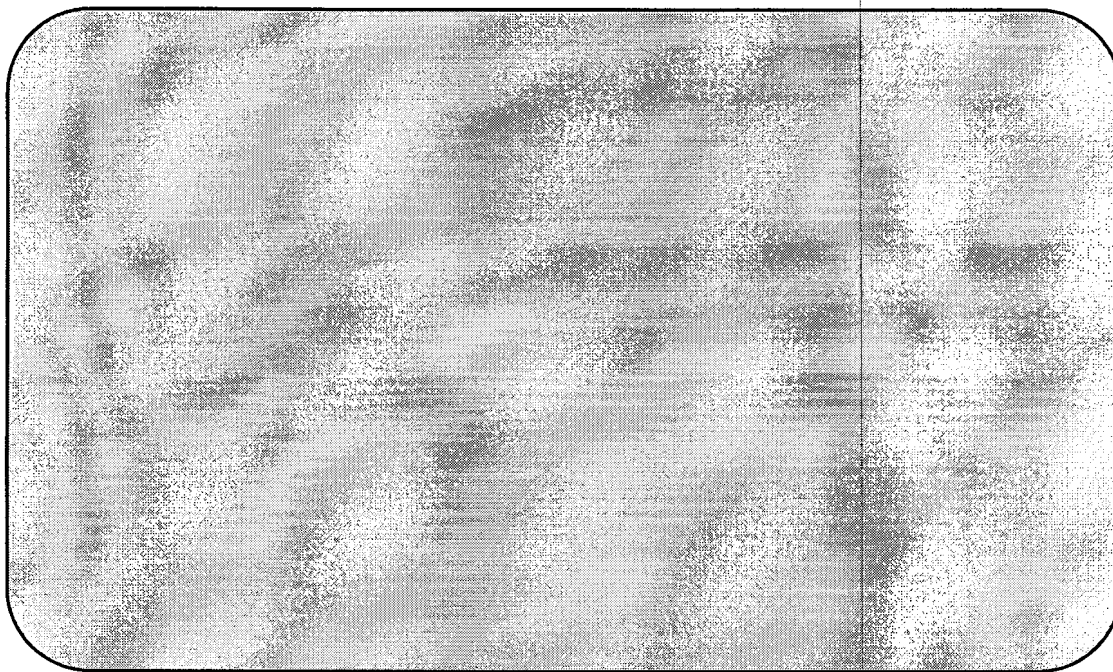
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79. 782.747Bta T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0075343

Bogotá D.C., Julio 29 de 2013 - 16:26:14

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	532446283	25/07/2013	8.925.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-186153- -00000-0000

Fecha: 2013-08-05 16:25:53 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 29 de 2013 - 16:26:16



No. 13-186153- -00000-0000

Fecha: 2013-08-05 16:25:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTIL

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta: ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: 13 / 08 / 05 AAAA MM DD	Recorrido: 3	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-186153-	0	2
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
☒	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
Anexa 1 CD

CR

PODER

OPTIMER PHARMACEUTICALS, INC., domiciliada en 10110 Sorrento Valley Road, Suite C, San Diego, CA 92121, Estados Unidos de América, representada por su apoderada Karen MESSERER (DNI 25.670.178), domiciliada en Av. del Libertador 5954, Ciudad de Buenos Aires, ARGENTINA,, confiere poder a Carlos Reinaldo Olarte y/o Juan Guillermo Moure, para que recaben ante las autoridades de COLOMBIA que correspondan, la obtención de sus patentes de invención, el registro y la renovación de sus marcas y modelos, a cuyo efecto los facultan para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte, les confiere mandato, para que en su nombre y representación puedan defender el nombre, las marcas, patentes y modelos, haciendo las protestas del caso. Al efecto podrán presentarse con escritos, pedidos y lo que fuere necesario, ante cualquier autoridad administrativa, presentar documentos y demás justificativos, comprometer en árbitros, hacer renunciaciones, prestar juramentos, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Deseo sujetarme a Ley del Estado en que ha de ejercerse el mandato, dado que dicha Ley extranjera admite la forma adoptada.

Buenos Aires, 24 de Enero de 2013



Karen MESSERER



(51) International Patent Classification:

A61K 31/35 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2012/024005

(22) International Filing Date:

6 February 2012 (06.02.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/439,673 4 February 2011 (04.02.2011) US
61/552,383 27 October 2011 (27.10.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **OPTIMER PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 10110 Sorento Valley Road, Suite C, San Diego, CA 92121 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ICHIKAWA, Yoshi** [US/US]; 10110 Sorento Valley Road, Suite C, San Diego, CA 92121 (US). **GORBACH, Sherwood** [US/US]; 10110 Sorento Valley Road, Suite C, San Diego, CA 92121 (US).

(74) Agents: **OHARA, Toyomi** et al.; Morgan, Lewis & Bockius LLP, 1111 Pennsylvania Avenue, NW, Washington, DC 20004 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, 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, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: TREATMENT OF BACTERIAL INFECTIONS

(57) Abstract: The present invention relates to methods of treating a bacterial infection in a subject in need thereof comprising administering to the subject an effective amount of the compound of Formula (I) and an anti-inflammatory agent. The present invention provides pharmaceutical compositions comprising an effective amount of the compound of Formula (I) and an anti-inflammatory agent.



WO 2012/106722 A2

Treatment of Bacterial Infections

Field of the Invention

[0001] The present invention relates to the use of an effective amount of a compound of Formula I and an anti-inflammatory agent to treat a bacterial infection in a subject in need thereof. The present invention also relates to pharmaceutical compositions comprising an effective amount of the combination of compound of Formula I and an anti-inflammatory agent.

Background of the Invention

[0002] Many antibiotics alter the balance among the types and quantity of bacteria in the intestine, thus allowing certain disease-causing bacteria to multiply and replace other bacteria. Such bacteria include *Clostridium spp.*, *Staphylococcus spp.* and *Enterococcus spp.* One particular bacterium that commonly results in infection is *Clostridium difficile* (*C. difficile*). The colonized *C. difficile* releases two toxins (toxin A and toxin B) that can cause inflammation of the protective lining of the large intestine (colitis) leading to diarrhea, which results in *C. difficile* infections (also referred to as *C. difficile*-associated diarrhea or *C. difficile*-induced colitis). *C. difficile* is responsible for approximately 20% of the cases of antibiotic-associated diarrhea (AAD) and the majority of the cases of antibiotic-associated colitis (AAC).

[0003] There are currently two dominant therapies for *C. difficile*-associated diarrhea (CDAD): vancomycin and metronidazole. Vancomycin is not recommended for first-line treatment of CDAD mainly because it is the only antibiotic active against several serious life-threatening multi-drug resistant bacteria. Therefore, in an effort to minimize the emergence of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) or vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA), the medical community discourages the use of vancomycin except when absolutely necessary.

[0004] Metronidazole is recommended as initial therapy out of concern for the promotion and selection of vancomycin resistant gut flora, especially *enterococci*. Despite reports that the frequency of *C. difficile* resistance may be >6% in some countries, metronidazole remains nearly as effective as vancomycin, is considerably less expensive, and can be used either orally or intravenously. Metronidazole is associated with significant adverse effects including nausea, neuropathy, leukopenia, seizures, and a toxic reaction to alcohol. Furthermore, it is not safe for use in children or pregnant women.

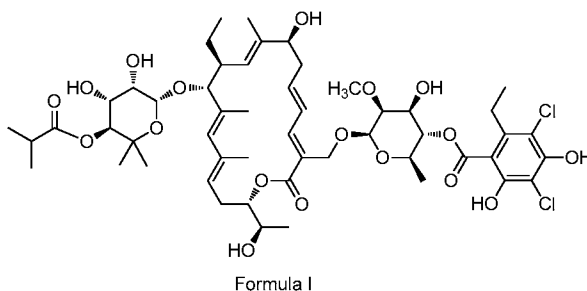
[0005] Tiacumicins, specifically Tiacumicin B, show activity against a variety of bacterial pathogens and in particular against *C. difficile* (Antimicrob. Agents Chemother. 1991, 1108-1111). Tiacumicin B shows promising activity against *C. difficile*, and is expected to be useful in the treatment of bacterial infections, especially those of the gastrointestinal tract, in mammals. Examples of such treatments include, but are not limited to, treatment of colitis and treatment of irritable bowel syndrome.

[0006] Tiacumicin antibiotics are described in U.S. Pat. No. 4,918,174 (issued April 17, 1990), J. Antibiotics 1987, 40: 575-588, J. Antibiotics 1987, 40: 567-574, J. Liquid Chromatography 1988, 11: 191-201, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1991, 35: 1108-1111, U.S. Pat. No. 5,583,115 (issued December 10, 1996), and U.S. Pat. No. 5,767,096 (issued June 16, 1998), which are all incorporated herein by reference. Related compounds are the Lipiarmycin antibiotics (c.f., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1987, 1353-1359 and J. Antibiotics 1988, 41: 308-315) and the Clostomicin antibiotics (J. Antibiotics 1986, 39: 1407-1412), which are all incorporated herein by reference.

[0007] *C. difficile* is a leading cause of hospital acquired diarrhea, which exhibits a high mortality among elderly and immunocompromised patients. It is therefore desirable for any therapy directed to treating these antibiotic-associated infections to exhibit the following two properties: antibacterial activity against the bacterium (*e.g.*, *C. difficile*) and anti-inflammatory activity to shorten the symptoms and reduce the fluid loss resulting from the diarrhea.

Summary of the Invention

[0008] The present invention relates to a method of treating bacterial infections in a subject in need thereof comprising administering to the subject an effective amount of a compound of Formula I and an anti-inflammatory agent.



[0009] In an exemplary embodiment, the infection is due to a gram-positive bacterium.

[0010] In an exemplary embodiment, the infection is due to a gram-negative bacterium.

[0011] In an exemplary embodiment, the infection is due to *Clostridium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.* or combinations thereof.

[0012] In an exemplary embodiment, the *Staphylococcus spp.* is methicillin-resistant *Staphylococcus spp.*

[0013] In an exemplary embodiment, the infection is due to *Clostridium spp.*

[0014] In an exemplary embodiment, the infection is due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* or *Staphylococcus aureus*.

[0015] In an exemplary embodiment, the infection appears as a disease or disorder selected from the group consisting of *C. difficile*-associated diarrhea, *C. difficile*-associated colitis and inflammatory bowel disease.

[0016] In an exemplary embodiment, the compound of Formula I is administered as a pharmaceutical composition.

[0017] In an exemplary embodiment, the pharmaceutical composition of Formula I further comprises butylated hydroxy toluene.

[0018] In an exemplary embodiment, the pharmaceutical composition of Formula I is administered orally.

[0019] In an exemplary embodiment, the therapy for treatment of inflammation comprises administration of an anti-inflammatory agent by an intramuscular, intraperitoneal, intranasal, oral, sublingual, intravaginal or rectal route.

[0020] In an exemplary embodiment, the anti-inflammatory agent is delivered rectally.

[0021] In an exemplary embodiment, the combination of the compound of Formula I with an anti-inflammatory agent is administered as a solid dosage formulation.

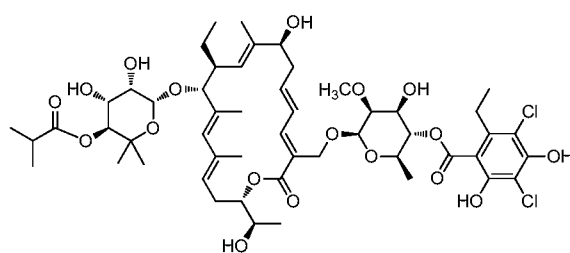
[0022] In an exemplary embodiment, the anti-inflammatory agent is mesalamine (5-aminosalicylic acid (5-ASA), Asacol®, Pentasa®, Rowasa), sulfasalazine (Azulfidine®), balsalazide (Colazal®), infliximab (Remicade®), olsalazine (Dipentum®), or budesonide (Entocort EC®).

[0023] In an exemplary embodiment, the anti-inflammatory is administered as a pharmaceutical composition comprising an excipient.

[0024] In an exemplary embodiment, the compound of Formula I contains at least 93% of the R-stereoisomer.

[0025] In an exemplary embodiment, the subject is a mammal. In a particular embodiment, the mammal is a human.

[0026] The present invention also relates to pharmaceutical compositions comprising an effective amount of a combination of a compound of Formula I



Formula I

; and an anti-inflammatory agent.

[0027] In an exemplary embodiment, the anti-inflammatory agent is selected from the group consisting of mesalamine, sulfasalazine, balsalazide, infliximab, olsalazine, and budesonide.

[0028] In an exemplary embodiment, the anti-inflammatory agent is mesalamine.

[0029] In an exemplary embodiment, the anti-inflammatory agent is budesonide.

[0030] In an exemplary embodiment, the anti-inflammatory agent is a 5-aminosalicylic acid compound.

Brief Description of Drawings

[0031] Figure 1 shows the X-ray power diffraction patterns of a first polymorph of the compound of Formula I produced from methanol and water.

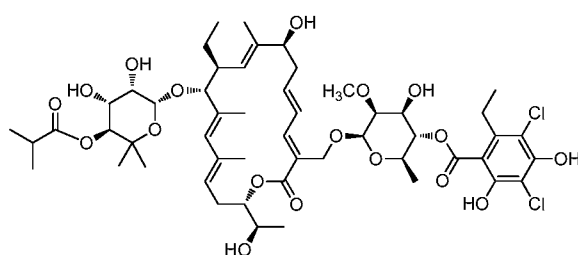
[0032] Figure 2 shows the X-ray power diffraction patterns of a second polymorph of the compound of Formula II produced from ethyl acetate.

[0033] Figure 3 shows the Kaplan-Meier survival plots for mice with different doses of *C. difficile* VPI1063 (2×10^2 , 10^3 , 10^4 , 10^5 cfu) after 3 days of antibiotic pretreatment and a single dose of clindamycin (n=12 per group except n=24 for the 10^5 group).

[0034] Figure 4 shows the histologic features of colonic tissues obtained from antibiotic-treated mice exposed to *C. difficile*.

Detailed Description of the Invention

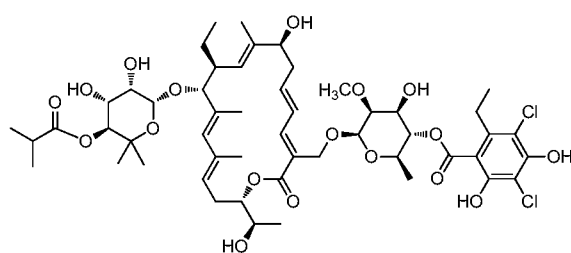
[0035] The present invention relates to a method of treating a bacterial infection in a mammal comprising administering to the mammal an amount of a compound of Formula I



Formula I

and an anti-inflammatory agent.

[0036] The present invention also relates to pharmaceutical compositions comprising an effective amount of a combination of a compound of Formula I



Formula I

; and an anti-inflammatory agent.

[0037] As used herein, “fidaxomicin” refers to the therapeutically active composition tested in the Examples described herein that comprises the compound of Formula I. HPLC analysis showed fidaxomicin to contain about >93% of compound of Formula I as a major component and a mixture of tiacumicins as the minor component.

[0038] As used herein, the term “treatment” indicates a procedure which is designed ameliorate one or more causes, symptoms, or untoward effects of a bacterial infection in a subject. Likewise, the term “treat” is used to indicate performing a treatment. The treatment can, but need not, cure the subject, *i.e.*, remove the cause(s), or remove entirely the symptom(s) and/or untoward effect(s) of the bacterial infection in the subject. Thus, a treatment may include treating a subject to inhibit the growth or proliferation of bacteria or protozoa, *e.g.*, *C. difficile*, in the subject, or it may attenuate symptoms such as, but not limited to, diarrhea, fever, cramps, dehydration and peritonitis, or may include removing or decreasing the severity of the root cause of the bacterial infection in the subject. Treatment of a bacterial infection also includes treating after-arising symptoms that are related to the initial infection, such as diarrhea, fever, cramps, dehydration and peritonitis.

[0039] As used herein, the term “subject” is used interchangeably with the term “patient,” and is used to mean an animal, in particular a mammal, and even more particularly a non-human or human primate.

[0040] As used herein, the term “5-aminosalicylic acid (5-ASA) compound” refers to a compound which incorporates all or a part of the structure of 5-ASA while still retaining the anti-inflammatory effects of 5-ASA.

[0041] A “bacterial infection” is used herein as it is used in the art, and the phrase is also used herein to include protozoal infections as well as disorders, conditions or symptoms associated with the bacterial infection and/or protozoal infections. In one embodiment, the bacterial infection is an infection of *Clostridium difficile* (*C. difficile*), *Staphylococcus spp.*, including but not limited to methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Enterococcus spp.* including but not limited to vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE) or *Clostridium perfringens* (*C. perfringens*). The bacterial infection can be in any system, organ, tissue or area of the subject, such as but not limited to, gastrointestinal including upper and/or lower portions thereof, urinary, skin, ocular, auditory, blood, and respiratory to name a few.

[0042] Other bacterial infections and disorders related to such infections include but are not limited to disorders associated with the use of antibiotics, chemotherapies, or antiviral therapies, including, but not limited to, colitis, for example, pseudo-membranous colitis, antibiotic associated diarrhea. More specifically, antibiotic-associated diarrhea caused by toxin producing strains of *C. difficile*, *S. aureus* including methicillin-resistant *S. aureus*, and *C. perfringens*. Others include antibiotic-associated colitis, pneumonia, otitis media, sinusitis, bronchitis, tonsillitis and mastoiditis related to infection by *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus*, or *Peptostreptococcus spp.*, pharyngitis, rheumatic fever and glomerulonephritis related to infection by *S. pyogenes*, Groups C and G streptococci, *C. diphtheriae* or *Actinobacillus haemolyticum*. Still others include respiratory tract infections related to infection by *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, or *Chlamydia pneumoniae*, uncomplicated skin and soft tissue infections, abscesses and osteomyelitis, and puerperal fever related to infection by *S. aureus*, coagulase-positive *Staphylococci* (e.g., *S. epidermis* and *S. hemolyticus*), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Streptococcal* groups C-F (minute-colony streptococci), viridans streptococci, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium spp.*, or *Bartonella henselae*; uncomplicated acute urinary tract infections related to infection by *Staphylococcus saprophyticus* or *Enterococcus spp.*; urethritis and cervicitis; and sexually transmitted diseases related to infection by *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, or *Neisseria gonorrhea*. Other include toxin diseases related to infection by *S. aureus* (food poisoning and Toxic Shock Syndrome), or Groups A, B and C streptococci; ulcers related to infection by *Helicobacter pylori*, systemic febrile syndromes related to infection by *Borrelia recurrentis*; Lyme disease related to infection by *Borrelia burgdorferi*, conjunctivitis, keratitis, and dacrocystitis related to infection by *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, or *Listeria spp.* Others include disseminated *Mycobacterium avium* complex (MAC) diseases related to infection by *Mycobacterium avium*, or *Mycobacterium intracellulare*; gastroenteritis related to infection by *Campylobacter jejuni*, intestinal protozoa related to infection by *Cryptosporidium spp.*, odontogenic infection related to infection by viridans streptococci; persistent cough related to infection by *Bordetella pertussis*, gas gangrene related to infection by *C. perfringens* or *Bacteroides spp.*, and atherosclerosis related to infection by *H. pylori* or *Chlamydia pneumoniae*. Other bacterial infections that may be treated, prevented or the likelihood of occurrence of which may be reduced in accord with the methods of the invention are referred to in Sanford, J. P., ,

The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy, 40th Edition (Antimicrobial Therapy, Inc. 2010). Any of the bacterial infections or disorders or symptoms thereof may or may not be recurring.

[0043] In an exemplary embodiment, the infection is a disease that is an AAD. Symptoms vary according to the degree of inflammation caused by the bacteria, ranging from slightly loose stools to bloody diarrhea, abdominal pain, and fever. The most severe cases may involve life-threatening dehydration, low blood pressure, toxic megacolon, and perforation of the large intestine. If a subject with, for example, a *C. difficile* infection develops diarrhea while taking antibiotics, the drugs are discontinued immediately unless they are essential. *C. difficile*-induced colitis without complications usually subsides on its own within 5 to 7 days after the antibiotic has been stopped. When it does, no other therapy is required.

[0044] In an exemplary embodiment, the disease is associated with *C. difficile*. For most cases of more severe *C. difficile* infection, the antibiotic metronidazole is usually effective against *C. difficile*, while the antibiotic vancomycin is reserved for the more severe cases. Symptoms return as a clinical recurrence in 20% to 30% of people with this disorder, and treatment with antibiotics is repeated. If diarrhea recurs repeatedly, prolonged antibiotic therapy may be needed. Rarely, *Clostridium difficile*-induced colitis is so severe that the person must be hospitalized to receive intravenous fluids, electrolytes (such as sodium, magnesium, calcium, and potassium), and blood transfusions. A temporary ileostomy (a surgically created connection between the small intestine and an opening in the abdominal wall that diverts stool from the large intestine and rectum) or surgical removal of the large intestine (colectomy) occasionally is needed in these severe cases as a lifesaving measure.

[0045] In an exemplary embodiment, the bacterium is *C. difficile*. *C. difficile* produces intestinal damage and diarrhea by releasing two exo-toxins, A and B, into the intestinal lumen. Toxin A, a 308-kDa heat-labile protein, elicits acute enteritis and secretion of fluid from ileum and colon of several animal species. The toxin elicits an inflammatory exudate containing lymphocytes, neutrophils, and serum proteins and pro-inflammatory cytokines that mediate a profound and rapid inflammatory response. The induction of fluid secretion and inflammation by toxin A involves extensive signaling cross-talk between epithelial cells, mast cells, sensory neurons, and inflammatory cells of the intestinal lamina propria.

[0046] The cellular mechanism of toxin A involves glucosylation of a threonine residue at position 37 on Rho, Rac, and cdc42, small GTP-binding proteins that regulate cell shape through modulation of the actin cytoskeleton. Monoglucosylation and inactivation of Rho proteins by the toxin causes severe cytoskeletal abnormalities in cultured and intact human colonocytes. However, the signal transduction pathways by which toxin A induces intestinal inflammation are not entirely known. Toxin A binds to a G protein-coupled receptor on the luminal aspect of the apical intestinal epithelial cell membrane and is then internalized where it activates MAPKs, intracellular calcium release, release of reactive oxygen species (ROS), and secretion of pro-inflammatory mediators. Toxin A releases prostaglandin E₂ (PGE₂) into the ileal lumen of intact rats and Alcantara reported that

toxin A-induced water and electrolyte secretion *in vivo* was significantly blocked by a COX-2 inhibitor. COX-2 is induced by pro-inflammatory cytokines, lipopolysaccharide, growth factors, and infectious agents in a variety of cell types. PGE₂ is a potent stimulator of intestinal chloride and water secretion in mammalian gut, and PGE₂ is released during various forms of intestinal inflammation and infection.

[0047] Methods of treating or preventing a bacterial infection described herein comprise administering a pharmaceutically effective amount of the compound of Formula I and an anti-inflammatory agent to a subject. As used herein, the term “administer” and “administering” are used to mean introducing the compound of Formula I into a subject. When administration is for the purpose of treatment, the substance is provided at, or after the onset of, a symptom of a bacterial infection. The therapeutic administration of this substance serves to attenuate any symptom, or prevent additional symptoms from arising. When administration is for the purposes of preventing or reducing the likelihood a bacterial infection, the substance is provided in advance of any visible or detectable symptom, such as after the symptoms of the initial infection. The prophylactic administration of the substance serves to attenuate subsequently arising symptoms or prevent or reduce the likelihood of the symptoms from arising altogether. Accordingly, the compound of Formula I may be used for the prevention of one disease or disorder and concurrently treating another (*e.g.*, prevention of AAC), while treating urinary AAD.

[0048] The route of administration of the compound of Formula I includes, but is not limited to, oral (such as an oral suspension), topical, transdermal, intranasal, vaginal, rectal, intraarterial, intramuscular, intraosseous, intraperitoneal, epidural and intrathecal. In an exemplary embodiment, the route of administration is oral.

[0049] Furthermore, the methods of treating or preventing a bacterial infection of the present invention also relate to co-administering one or more substances in addition to the compound of Formula I and an anti-inflammatory agent to the subject. The term “co-administer” indicates that each of at least two compounds are administered during a time frame wherein the respective periods of biological activity or effects overlap. Thus, the term includes sequential as well as coextensive administration of compounds. Similar to administering compounds, co-administration of more than one substance can be for therapeutic and/or prophylactic purposes. If more than one substance or compound is co-administered, the routes of administration of the two or more substances need not be the same. The scope of the invention is not limited by the identity of the substance which may be co-administered with the compound of Formula I. For example, compositions comprising the compound of Formula I may be co-administered with fluids or other substances that are capable of alleviating, attenuating, preventing or removing symptoms in a subject suffering from, exhibiting the symptoms of, or at risk of suffering from a bacterial infection. Types of fluid that can be co-administered with the compound of Formula I should be specific to the circumstances surrounding the particular subject that is suffering from, exhibiting the symptoms of, or at risk of suffering from a bacterial infection. For example, fluids that may be co-administered with the

compound of Formula I include but are not limited to, electrolytes and/or water, salt solutions, such as sodium chloride and sodium bicarbonate, as well as whole blood, plasma, serum, serum albumin and colloid solutions.

[0050] As used herein and unless otherwise indicated, the phrase “therapeutically effective amount” (or “pharmaceutically effective amount”) of the compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof is measured by the therapeutic effectiveness of a compound of the invention, wherein at least one adverse effect of a disorder is ameliorated or alleviated. In one embodiment, the term “therapeutically effective amount” means an amount of the compound of Formula I that is sufficient to provide the desired local or systemic effect and performance at a reasonable benefit/risk ratio attending any medical treatment. The response to the therapeutically effective amount may be a cellular, organ or tissue-specific response, or system or systemic response. In one embodiment, the phrase “therapeutically effective amount” of a composition of the invention is measured by the therapeutic effectiveness of a compound of the invention to alleviate at least one symptom associated with bacterial infections. Examples of therapeutically effective amounts include, but are not limited to those in the Examples section herein.

[0051] As used herein and unless otherwise indicated, the term “binders” refers to agents used to impart cohesive qualities to the powdered material. Binders, or “granulators” as they are sometimes known, impart cohesiveness to the tablet formulation, which insures the tablet remaining intact after compression, as well as improving the free-flowing qualities by the formulation of granules of desired hardness and size. Materials commonly used as binders include starch, gelatin, sugars, such as sucrose, glucose, dextrose, molasses, and lactose, natural and synthetic gums, such as acacia, sodium alginate, extract of Irish moss, panwar gum, ghatti gum, mucilage of isapol husks, carboxymethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, Veegum, microcrystalline cellulose, microcrystalline dextrose, amylose, larch arabogalactan and the like.

[0052] As used herein and unless otherwise indicated, the term “carrier” refers to a diluent, adjuvant, excipient, or vehicle with which a composition is administered. Such pharmaceutical carriers can be sterile liquids, such as water and oils, including those of petroleum, animal, vegetable or synthetic origin, such as peanut oil, soybean oil, mineral oil, sesame oil and the like.

[0053] As used herein and unless otherwise indicated, the term “compound” means, collectively, a compound as described herein, and/or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, amorphous form and polymorph thereof. The compounds are identified herein by their chemical structures and/or chemical names. Where a compound is referred to by both a chemical structure and a chemical name, and that chemical structure and chemical name conflict, the chemical structure is determinative of the compound's identity. The compounds may contain one or more chiral centers and/or double bonds and may therefore exist as stereoisomers, such as double-bond isomers (*i.e.*, geometric isomers), enantiomers, or diastereomers. According to the invention, the chemical structures depicted herein, and therefore the compounds, encompass all of the corresponding compound's

enantiomers and stereoisomers, that is, both the stereomerically pure form (*e.g.*, geometrically pure, enantiomerically pure, or diastereomerically pure) and enantiomeric and stereoisomeric mixtures, and solvates and/or hydrates thereof. Enantiomeric and stereoisomeric mixtures can be resolved into their component enantiomers or stereoisomers by well known methods, such as chiral-phase gas chromatography, chiral-phase high performance liquid chromatography, crystallizing the compound as a chiral salt complex, or crystallizing the compound in a chiral solvent. Enantiomers and stereoisomers can also be obtained from stereomerically- or enantiomerically-pure intermediates, reagents, and catalysts by well known asymmetric synthetic methods.

[0054] In one embodiment, the pharmaceutical compositions used in the methods of the present invention comprise the compound of Formula I that is substantially stereomerically pure. In specific embodiments, the pharmaceutical compositions comprise the compound of Formula I that is at least about 75% pure, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% or 99% pure, *i.e.*, free from other stereoisomers, diastereoisomers, enantiomers, *etc.*

[0055] As used herein and unless otherwise indicated, “diluent” are inert substances added to increase the bulk of the formulation to make the tablet a practical size for compression. Commonly used diluents include calcium phosphate, calcium sulfate, lactose, kaolin, mannitol, sodium chloride, dry starch, powdered sugar, silica, and the like.

[0056] As used herein and unless otherwise indicated, “disintegrators” or “disintegrants” are substances that facilitate the breakup or disintegration of tablets after administration. Materials serving as disintegrants have been chemically classified as starches, clays, celluloses, alginates, or gums. Other disintegrators include Veegum HV, methylcellulose, agar, bentonite, cellulose and wood products, natural sponge, cation-exchange resins, alginic acid, guar gum, citrus pulp, cross-linked polyvinylpyrrolidone, carboxymethylcellulose, and the like.

[0057] The term “MIC” or “minimum inhibitory concentration” refers to the lowest concentration of an antibiotic that is needed to inhibit growth of a bacterial isolate *in vitro*. A common method for determining the MIC of an antibiotic is to prepare several tubes containing serial dilutions of the antibiotic, that are then inoculated with the bacterial isolate of interest. The MIC of an antibiotic can be determined from the tube with the lowest concentration that shows no turbidity (no growth). The term “MIC₅₀” refers to the lowest concentration of antibiotic required to inhibit the growth of 50% of the bacterial strains tested within a given bacterial species. The term “MIC₉₀” refers to the lowest concentration of antibiotic required to inhibit the growth of 90% of the bacterial strains tested within a given bacterial species.

[0058] As used herein and unless otherwise indicated, the term “mixture of tiacumicins” refers to a composition containing at least one macrolide compound from the family of compounds known tiacumicins. In another embodiment, the term “mixture of tiacumicins” includes a mixture containing at least one member of the

compounds known tiacumicins and the compound of Formula I, wherein the compound of Formula I is present in an amount of at least about 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.9%, or 99.99% by weight. In particular, the term “mixture of tiacumicins” refers to a compositions comprising the compound of Formula I, wherein the compound of Formula I has a relative retention time (“RTT”) ratio of 1.0, and further comprising at least one of compounds 101-112 in U.S. Patent 7,378,508 which is incorporated by reference herein.

[0059] As used herein, and unless otherwise indicated, the terms “optically pure,” “stereomerically pure,” and “substantially stereomerically pure” are used interchangeably and mean one stereoisomer of a compound or a composition that comprises one stereoisomer of a compound and is substantially free of other stereoisomer(s) of that compound. For example, a stereomerically pure compound or composition of a compound having one chiral center will be substantially free of the opposite enantiomer of the compound. A stereomerically pure compound or composition of a compound having two chiral centers will be substantially free of other diastereomers of the compound. A typical stereomerically pure compound comprises at least about 80% by weight of one stereoisomer of the compound, *i.e.*, free from other stereoisomers, diastereoisomers, enantiomers, *etc.*, and about 20% or less by weight of other stereoisomers of the compound, more specifically at least about 90% by weight of one stereoisomer of the compound and about 10% or less by weight of the other stereoisomers of the compound, even more specifically, at least about 95% by weight of one stereoisomer of the compound and about 5% or less by weight of the other stereoisomers of the compound, and more specifically, at least about 97% by weight of one stereoisomer of the compound and about 3% or less by weight of the other stereoisomers of the compound.

[0060] As used herein and unless otherwise indicated, “pharmaceutically acceptable” refers to materials and compositions that are physiologically tolerable and do not typically produce an allergic or similar untoward reaction, such as gastric upset, dizziness and the like, when administered to a human. Typically, as used herein, the term “pharmaceutically acceptable” means approved by a regulatory agency of the Federal or a state government or listed in the U.S. Pharmacopeia or other generally recognized pharmacopeia for use in animals, and more particularly in humans.

[0061] As used herein and unless otherwise indicated, the term “pharmaceutically acceptable hydrate” means the compound of Formula I that further includes a stoichiometric or non-stoichiometric amount of water bound by non-covalent intermolecular forces.

[0062] As used herein and unless otherwise indicated, the term “pharmaceutically acceptable polymorph” refers to the compound of Formula I that exists in several distinct forms (e.g., crystalline, amorphous), the invention encompasses all of these forms. In another embodiment, a pharmaceutically acceptable polymorph of a Compound of Formula I exhibits a representative powder diffraction pattern comprising at least peaks at the following diffraction angles 2θ of 7.7° , 15.0° , and $18.8^\circ \pm 0.04$, or ± 0.1 , or ± 0.15 , or ± 0.2 , as shown in Figure 1. In another embodiment, a pharmaceutically acceptable polymorph of a Compound of Formula I exhibits a

representative powder diffraction pattern comprising at least peaks at the following diffraction angles 2θ of 7.6° , 15.4° , and $18.8^\circ \pm 0.04$, or ± 0.1 , or ± 0.15 , or ± 0.2 , as shown in Figure 2.

[0063] Methods of preparing and characterizing select embodiments of pharmaceutically acceptable polymorphs are found in U.S. Patent 7,378,508 incorporated herein by reference.

[0064] As used herein and unless otherwise indicated, the term “pharmaceutically acceptable prodrug” means a derivative of a modified polymorph of a compound of Formula I that can hydrolyze, oxidize, or otherwise react under biological conditions (*in vitro* or *in vivo*) to provide the compound of Formula I. Examples of prodrugs include, but are not limited to, compounds that comprise biohydrolyzable moieties such as biohydrolyzable amides, biohydrolyzable esters, biohydrolyzable carbamates, biohydrolyzable carbonates, biohydrolyzable ureides, and biohydrolyzable phosphate analogues. Other examples of prodrugs include compounds that comprise oligonucleotides, peptides, lipids, aliphatic and aromatic groups, or NO, NO₂, ONO, and ONO₂ moieties. Prodrugs can typically be prepared using well known methods, such as those described in Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995), and Design of Prodrugs (1985).

[0065] As used herein and unless otherwise indicated, the terms “biohydrolyzable amide,” “biohydrolyzable ester,” “biohydrolyzable carbamate,” “biohydrolyzable carbonate,” “biohydrolyzable ureide,” “biohydrolyzable phosphate” mean an amide, ester, carbamate, carbonate, ureide, or phosphate, respectively, of a compound that either: 1) does not interfere with the biological activity of the compound of Formula I but can confer upon that compound advantageous properties *in vivo*, such as but not limited to uptake, duration of action, or onset of action, or 2) is biologically inactive but is converted *in vivo* to the biologically active compound. Examples of biohydrolyzable esters include, but are not limited to, lower alkyl esters, lower acyloxyalkyl esters (such as acetoxymethyl, acetoxylethyl, aminocarbonyloxy-methyl, pivaloyloxymethyl, and pivaloyloxyethyl esters), lactonyl esters (such as phthalidyl and thiophthalidyl esters), lower alkoxyacyloxyalkyl esters (such as methoxycarbonyloxy-methyl, ethoxycarbonyloxyethyl and isopropoxycarbonyloxyethyl esters), alkoxyalkyl esters, choline esters, and acylamino alkyl esters (such as acetamidomethyl esters). Examples of biohydrolyzable amides include, but are not limited to, lower alkyl amides, amino acid amides, alkoxyacyl amides, and alkylaminoalkyl-carbonyl amides. Examples of biohydrolyzable carbamates include, but are not limited to, lower alkylamines, substituted ethylenediamines, amino acids, hydroxyalkylamines, heterocyclic and heteroaromatic amines, and polyether amines.

[0066] The phrase “pharmaceutically acceptable salt(s),” as used herein includes but is not limited to salts of acidic or basic groups that may be present in compounds used in the present compositions. Compounds included in the present compositions that are basic in nature are capable of forming a wide variety of salts with various inorganic and organic acids. The acids that may be used to prepare pharmaceutically acceptable acid addition salts of such basic compounds are those that form non-toxic acid addition salts, *i.e.*, salts containing pharmacologically

acceptable anions including, but not limited to, sulfuric, citric, maleic, acetic, oxalic, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, isonicotinate, acetate, lactate, salicylate, citrate, acid citrate, tartrate, oleate, tannate, pantothenate, bitartrate, ascorbate, succinate, maleate, gentisinate, fumarate, gluconate, glucaronate, saccharate, formate, benzoate, glutamate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate (*i.e.*, 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)) salts. Compounds included in the present compositions that include an amino moiety may form pharmaceutically acceptable salts with various amino acids, in addition to the acids mentioned above. Compounds, included in the present compositions, which are acidic in nature are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include alkali metal or alkaline earth metal salts and, particularly, calcium, magnesium, sodium lithium, zinc, potassium, and iron salts.

[0067] In some embodiments, the methods of the invention encompass administering pharmaceutical compositions comprising a first polymorph of the compound of Formula I, a second polymorph of the compound of Formula I, other polymorphic forms, amorphous form or mixtures thereof of a mixture of tiacumicins with varying amounts of the compound of Formula I. Certain embodiments of the methods of the present invention may also comprise administering pharmaceutical compositions that are mixtures of tiacumicins for use in treating CDAD as well as AAD and AAC. In one specific embodiment, the mixture of tiacumicins contains from about 76% to about 100% of the compound of Formula I.

[0068] The present compositions, which comprise one or more crystalline polymorph or amorphous form of the compound of Formula I or the compound of Formula I within a mixture of tiacumicins may be administered by any convenient route, for example, peroral administration, parenteral administration, by infusion or bolus injection, by absorption through epithelial or mucocutaneous linings (*e.g.*, oral mucosa, rectal and intestinal mucosa, etc.) and may be administered together with another biologically active agent. Administration can be systemic or local. Various delivery systems are known, *e.g.*, encapsulation in liposomes, microparticles, microcapsules, capsules, etc., and can be used to administer a composition of the invention. In certain embodiments, more than one compound of Formula I and a mixture of tiacumicins are administered to a patient. Methods of administration include but are not limited to intradermal, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdermal, rectally, by inhalation, or topically, particularly to the ears, nose, eyes, or skin. The mode of administration is left to the discretion of the practitioner, and will depend in part upon the site of the medical condition. In most instances, administration will result in the release of the crystalline polymorph or amorphous form of the compound of Formula I into the bloodstream.

[0069] In specific embodiments, it may be desirable to administer one or more crystalline polymorphs or amorphous forms of the compound of Formula I locally to the area in need of treatment. The administration may be achieved, for example, and not by way of limitation, by local infusion during surgery, topical application, *e.g.*, in

conjunction with a wound dressing after surgery, by injection, by means of a catheter, by means of a suppository, or by means of an implant, said implant being of a porous, non-porous, or gelatinous material, including membranes, such as sialastic membranes, or fibers. In one embodiment, administration can be by direct injection at the site (or former site) of an atherosclerotic plaque tissue.

[0070] Pulmonary administration can also be employed, *e.g.*, by use of an inhaler or nebulizer, and formulation with an aerosolizing agent, or *via* perfusion in a fluorocarbon or synthetic pulmonary surfactant. In certain embodiments, the compounds of the invention can be formulated as a suppository, with traditional binders and vehicles such as triglycerides.

[0071] In another embodiment, the a crystalline polymorph or amorphous form of the compound of Formula I can be delivered in a vesicle, in particular a liposome (*see* Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533; Treat, in *Liposomes in The Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; *see generally ibid.*).

[0072] In yet another embodiment, the compositions of the invention can be delivered in a controlled release system. In one embodiment, a pump may be used (*see* Langer, *supra*; Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref Biomed. Eng.* 14:201; Buchwald, 1980, *Surgery* 88:507; Saudek, 1989, *N. Engl. J. Med.* 321:574). In another embodiment, polymeric materials can be used. In yet another embodiment, a controlled-release system can be placed in proximity of the target of the compound of Formula I, *e.g.*, the liver, thus requiring only a fraction of the systemic dose. Other controlled-release systems discussed in the review by Langer (1990) *Science* 249:1527-1533 may be used.

[0073] The present compositions will contain a therapeutically effective amount of a crystalline polymorphs or amorphous forms of the compound of Formula I, optionally more than one crystalline polymorph or amorphous form of the compound of Formula I, for example in purified form, together with a suitable amount of a pharmaceutically acceptable vehicle so as to provide the form for proper administration to the patient.

[0074] In a specific embodiment, the pharmaceutical composition contains one or more crystalline polymorphs or amorphous forms of the compound of Formula I. The crystalline polymorphs of the compound of Formula I include but not limited to the ones with the X-ray power diffraction pattern as shown in Figure 1 and Figure 2.

[0075] In a specific embodiment, the term “pharmaceutically acceptable” means approved by a regulatory agency of the Federal or a state government or listed in the U.S. Pharmacopeia or other generally recognized pharmacopeia for use in animals, and more particularly in humans. The term “vehicle” refers to a diluent, adjuvant, excipient, or carrier with which the compound of Formula I is administered. Such pharmaceutical vehicles can be liquids, such as water and oils, including those of petroleum, animal, vegetable or synthetic origin,

such as peanut oil, soybean oil, mineral oil, sesame oil and the like. The pharmaceutical vehicles can be saline, gum acacia, gelatin, starch paste, talc, keratin, colloidal silica, urea, and the like. In addition, auxiliary, stabilizing, thickening, lubricating and coloring agents may be used. When administered to a patient, the compounds of the invention and pharmaceutically acceptable vehicles are preferably sterile. Water is an example of a vehicle of the compounds of the invention. Saline solutions and aqueous dextrose and glycerol solutions can also be employed as liquid vehicles, particularly for injectable solutions. Suitable pharmaceutical vehicles also include excipients such as starch, glucose, lactose, sucrose, gelatin, malt, rice, flour, chalk, silica gel, sodium stearate, glycerol monostearate, talc, sodium chloride, dried skim milk, glycerol, propylene, glycol, water, ethanol and the like. The present compositions, if desired, can also contain minor amounts of wetting or emulsifying agents, or pH buffering agents.

[0076] The present compositions can take the form of solutions, suspensions, emulsion, tablets, pills, pellets, capsules, capsules containing liquids, powders, sustained-release formulations, suppositories, emulsions, aerosols, sprays, suspensions, or any other form suitable for use. In one embodiment, the pharmaceutically acceptable vehicle is a capsule (see U.S. Patent 5,698,155). Other examples of suitable pharmaceutical vehicles are described in Remington's The Science and Practice of Pharmacy (2010). The pharmaceutical compositions may contain preserving agents, solubilising agents, stabilising agents, wetting agents, emulsifiers, sweeteners, colorants, odorants, salts, buffers, coating agents or antioxidants, such as but not limited to butylated hydroxytoluene (BHT). They may also contain therapeutically active agents in addition to the substance of the present invention.

[0077] In one embodiment, the compositions of the invention are administered orally. Compositions for oral delivery may be in the form of tablets, lozenges, aqueous or oily suspensions, granules, powders, emulsions, capsules, syrups, or elixirs, for example. Orally administered compositions may contain one or more optionally agents, for example, sweetening agents such as fructose, aspartame or saccharin; flavoring agents such as peppermint, oil of wintergreen, or cherry; coloring agents; and preserving agents, to provide a pharmaceutically palatable preparation. Moreover, where in a tablet or pill form, the compositions may be coated to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract thereby providing a sustained action over an extended period of time. Selectively permeable membranes surrounding an osmotically active driving compound are also suitable for orally administered crystalline polymorph or amorphous form of the compound of Formula I. In these later platforms, fluid from the environment surrounding the capsule is imbibed by the driving compound, which swells to displace the agent or agent composition through an aperture. These delivery platforms can provide an essentially zero order delivery profile as opposed to the spiked profiles of immediate release formulations. A time delay material such as glycerol monostearate or glycerol stearate may also be used. Oral compositions can include standard vehicles such as mannitol, lactose, starch, magnesium stearate, sodium saccharine, cellulose, magnesium carbonate, etc. Such vehicles are preferably of pharmaceutical grade.

[0078] The amount of a crystalline polymorph or amorphous form of the compound of Formula I that will be effective in the treatment of a particular disorder or condition disclosed herein will depend on the nature of the disorder or condition, and can be determined by standard clinical techniques. In addition, *in vitro* or *in vivo* assays may optionally be employed to help identify optimal dosage ranges. The precise dose to be employed in the compositions will also depend on the route of administration, and the seriousness of the disease or disorder, and should be decided according to the judgment of the practitioner and each patient's circumstances. Suitable dosage ranges for oral administration, however, are generally from about 0.001 milligram to 1000 milligrams of the compound of Formula I per kilogram body weight. In one embodiment, the oral dose is about 0.01 milligram to about 500 milligrams per kilogram body weight, or from about 0.1 milligram to about 100 milligrams per kilogram body weight, or from about 0.5 milligram to about 50 milligrams per kilogram body weight. In a specific embodiment, the oral dose is from about 1 milligram to about 10 milligrams per kilogram body weight. In a more specific embodiment, the oral dose is about 1 milligram of a crystalline polymorph or amorphous form of the compound of Formula I per kilogram body weight. The dosage amounts described herein refer to total amounts administered; that is, if more than one compound is administered, the preferred dosages correspond to the total amount of the compounds of the invention administered. The oral compositions described herein may contain from about 10% to about 95% active ingredient by weight, and the oral compositions may be dosed 1, 2, 3, 4, 5 or more times daily.

[0079] Suitable dosage ranges for intranasal administration are generally from about 0.01 pg/kg body weight to about 1 mg/kg body weight of the compound of Formula I. Suppositories generally contain from about 0.01 milligram to about 50 milligrams of the compound of Formula I per kilogram body weight and comprise active ingredient in the range of from about 0.5% to about 10% by weight. Recommended dosages for intradermal, intramuscular, intraperitoneal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdermal administration or administration by inhalation are in the range of from about 0.001 milligram to about 1000 milligrams per kilogram of body weight of the compound of Formula I. Suitable doses of the compounds of the invention for topical administration are in the range of from about 0.001 milligram to about 1 milligram of the compound of Formula I, depending on the area to which the compound is administered. Effective doses may be extrapolated from dose-response curves derived from *in vitro* or animal model test systems. Such animal models and systems are well known in the art.

[0080] The invention also provides pharmaceutical packs or kits comprising one or more containers filled with one or more crystalline polymorph or amorphous form of the compound of Formula I. Optionally associated with such container(s) can be a notice in the form prescribed by a governmental agency regulating the manufacture, use or sale of pharmaceuticals or biological products, which notice reflects approval by the agency of manufacture, use or sale for human administration. In a certain embodiment, the kit contains more than one crystalline polymorphs or amorphous forms of the compound of Formula I.

[0081] Methods of manufacturing the compound of Formula I, including select polymorphs thereof are disclosed in U.S. Patent 7,378,508, which is incorporated by reference.

[0082] Without further description, it is believed that one of ordinary skill in the art can, using the preceding description and the following illustrative examples, make and utilize the present invention and practice the claimed methods. The following working examples therefore, specifically point out the preferred embodiments of the present invention, and are not to be construed as limiting in any way the remainder of the disclosure.

[0083] The following examples describe the combination of fidaxomicin with various anti-inflammatory compounds in a mouse *Clostridium difficile* infection (CDI) model.

Examples

Example 1: Mouse model of CDI

[0084] Although hamsters have been used to investigate disease pathogenesis and treatment in CDI, they are not ideal models because of the lack of hamster specific reagents and, more importantly, the low similarity to the human CDI disease. Upon infection, hamsters develop fulminant and rapidly fatal CDI unlike humans that exhibit a spectrum of disease severity and outcomes. These limitations of the hamster CDI model thus hamper its utility to study clinical relevant therapies. Accordingly, the inventors have used an established mouse model of antibiotic-induced CDI that resembles more closely the disease in human (Gastroenterology 2008, 135: 1984-1992). In this model, C57BL/6 mice were exposed to a mixture of oral antibiotics (kanamycin, gentamicin, colistin, metronidazole, and vancomycin) for 3 days followed by a parenteral administration of clindamycin two days later, and then challenged with different doses of *C. difficile* 1 day later. CDI caused diarrhea and weight loss in mice exposed to antibiotic and *C. difficile* with disease severity varying from fulminant to minimal in proportion to the challenge dose as shown in Figure 3. Typical CDI histologic features are shown in Figures 4A-4C (Gastroenterology 2008, 135: 1984-1992).

[0085] Figure 4A shows enteritis associated with proliferative ulcerations, epithelial necrosis, and release of inflammatory exudates and necrotic cellular material into the intestinal lumen (upper right), consistent with pseudomembranous colitis (PMC). Figure 4B shows marked submucosal edema without submucosal inflammation (pale area in lower third of frame), as seen in severe PMC in humans. Figure 4C shows high power view of mucosal proliferation, epithelial necrosis, and recruitment of inflammatory cells, (predominantly neutrophils).

[0086] In summary, a mouse model of CDI is presented which resembles the disease in human in relation to the predisposing factors, target organ, and disease manifestation which is demonstrated in the involvement of the entire colon, pseudomembrane formation, variation of the disease severity, and the use of antibiotics (Gastroenterology 2008, 135: 1984-1992).

Example 2: Evaluation of Test Compounds in Mouse Model

[0087] C57BL/6 mice will be housed in cages with free access to food and water. Animals will be treated with a mixture of oral antibiotics (kanamycin, gentamicin, colistin, metronidazole and vancomycin) for 3 days (Gastroenterology 2008, 135(6):1984-1992) followed by a parenteral administration of clindamycin phosphate (10 mg/kg s.c.) two days later [Day 0]. Mice will be challenged by gavage with 10^2 to 10^7 cfu of toxinogenic *C. difficile* one day later [Day 1]. A mild moderate to fulminant colitis is expected to develop 1 to 5 days after the administration of *C. difficile*. If left untreated, *C. difficile* infection can progress to severe colitis and death in the majority of animals when challenged with a high dose of the bacteria.

[0088] For these experiments, mice will be treated with *C. difficile* bacteria ($\sim 10^6$ cfu of *C. difficile* strain 10465) to cause moderate to severe colitis. Some animals will be treated with fidaxomicin (1 to 50 mg/kg). The test compounds will consist of mesalamine and/or budesonide. These will be administered to groups of animals either alone or in conjunction with fidaxomicin. Dosing (by gavage) will commence 1-2 days after *C. difficile* challenge at the onset of clinically evident CDI and will continue daily for 5 days.

Table 1. Example of experimental group and dosing schedule

No.	n=	Treatment ^{a, b}	Dose	Route	Days of dosing ^c
1	8 to 10	Positive control	Vehicle	po (gavage)	3, 4, 5, 6 and 7
2	8 to 10	Fidaxomicin alone	TBD	po (gavage)	3, 4, 5, 6 and 7
3	8 to 10	Test compound A	TBD	po (gavage)	3, 4, 5, 6 and 7
4	8 to 10	Test compound B	TBD	po (gavage)	3, 4, 5, 6 and 7
5	8 to 10	Fidaxomicin plus test compound A	TBD ^c	po (gavage)	3, 4, 5, 6 and 7
6	8 to 10	Fidaxomicin plus test compound B	TBD ^c	po (gavage)	3, 4, 5, 6 and 7
7	8 to 10	Negative control	Vehicle	po (gavage)	3, 4, 5, 6 and 7

a. On Day 0, all except negative control animals receive clindamycin (10 mg/kg s.c.)

b. On Day 1, all except negative control animals receive gavage with $\sim 10^6$ cfu pf *C. difficile*

c. Lower or higher doses of fidaxomicin, mesalamine and/or budesonide can be tested

[0089] The animals will be weighed and monitored daily for morbidity and presence of diarrhea. Animals judged to be in a moribund state will be euthanized prior to the end of dosing period.

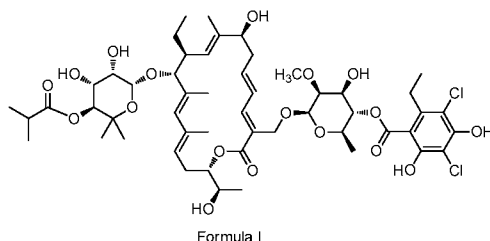
[0090] The following study parameters will be measured: (1) Survival, (2) Weight loss/gain, (3) Severity of colitis as determined by (a) by histopathology with semi-quantitative scoring, (b) by measurement of inflammatory

cytokines e.g. $\text{TNF}\alpha$, CXC chemokine (KC), (c) by measurement of PMN infiltration using MPO. Data will be compared to determine the severity of CDI disease and associated inflammation across study groups.

[0091] Although the present invention has been described in detail with reference to examples above, it is understood that various modifications can be made without departing from the spirit of the invention. Accordingly, the invention is limited only by the following claims.

Claims:

1. A method of treating an infection in a mammal, wherein the infection is caused by the presence of a bacterium, comprising administering to a mammal in need thereof an effective amount of a combination of a compound of Formula I



and

an anti-inflammatory agent.

2. The method of claim 1, wherein the compound of Formula I is administered simultaneously with the anti-inflammatory agent.
3. The method of claim 1, wherein the compound of Formula I is administered at a time that is different from when the anti-inflammatory agent is administered.
4. The method of claim 2, wherein the compound of Formula I and the anti-inflammatory agent are administered in a solid dosage formulation.
5. The method of claim 4, wherein the anti-inflammatory agent is present in the solid formulation in an amount of about 2% to about 80% by weight.
6. The method of claim 4, wherein the anti-inflammatory agent is present in the solid formulation in an amount of about 2% to about 5% by weight.
7. The method of claim 1, wherein the bacterium is a gram-positive bacterium.
8. The method of claim 1, wherein the bacterium is a gram-negative bacterium.
9. The method of claim 1, wherein the bacterium is selected from the group consisting of *Clostridium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* and combinations thereof.
10. The method of claim 1, wherein the bacterium is *Clostridium spp.*

11. The method of claim 1, wherein the bacterium is selected from the group consisting of *C. difficile*, *C. perfringens*, *S. aureus* and combinations thereof.
12. The method of claim 1, wherein the bacterium is *C. difficile*.
13. The method of claim 1, wherein the infection is selected from the group consisting of diarrhea and colitis.
14. The method of claim 1, wherein the infection is infectious diarrhea.
15. The method of claim 1, wherein the infection is colitis.
16. The method of claim 1, wherein the infection is *C. difficile*-associated diarrhea.
17. The method of claim 9, wherein the *Staphylococcus spp.* is methicillin-resistant.
18. The method of claim 9, wherein the *Staphylococcus spp.* is methicillin-sensitive.
19. The method of claim 17, wherein the *Staphylococcus spp.* is *Staphylococcus aureus*.
20. The method of claim 9, wherein the *Enterococcus spp.* is vancomycin-resistant.
21. The method of claim 9, wherein the *Enterococcus spp.* is vancomycin-sensitive.
22. The method of claim 1, wherein the compound of Formula I and the anti-inflammatory agent are administered as a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable excipient.
23. The method of claim 1, wherein the compound of Formula I contains at least 93% of the R-stereoisomer.
24. The method of claim 1, wherein the mammal is a human.
25. The method of claim 1, wherein the combination of the compound of Formula I and the anti-inflammatory agent is administered in an amount of about 50 mg to about 1,000 mg one to three times daily within three to fifteen days.

26. The method of claim 1, wherein the combination of the compound of Formula I and the anti-inflammatory agent is administered in an amount of about 100 mg to about 400 mg once or twice daily.

27. The method of claim 1, wherein the combination of the compound of Formula I and the anti-inflammatory agent is administered in an amount of about 200 mg once daily.

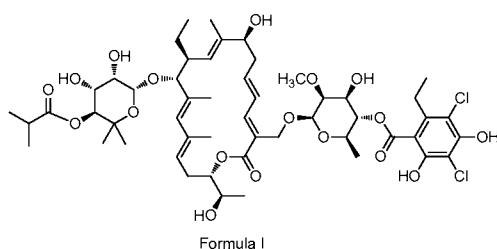
28. The method of claim 1, wherein the anti-inflammatory agent is selected from the group consisting of mesalamine, sulfasalazine, balsalazide, infliximab, olsalazine, and budesonide.

29. The method of claim 1, wherein the anti-inflammatory agent is mesalamine.

30. The method of claim 1, wherein the anti-inflammatory agent is budesonide.

31. The method of claim 1, wherein the anti-inflammatory agent is a 5-aminosalicylic acid compound.

32. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a combination of a compound of Formula I



and

an anti-inflammatory agent.

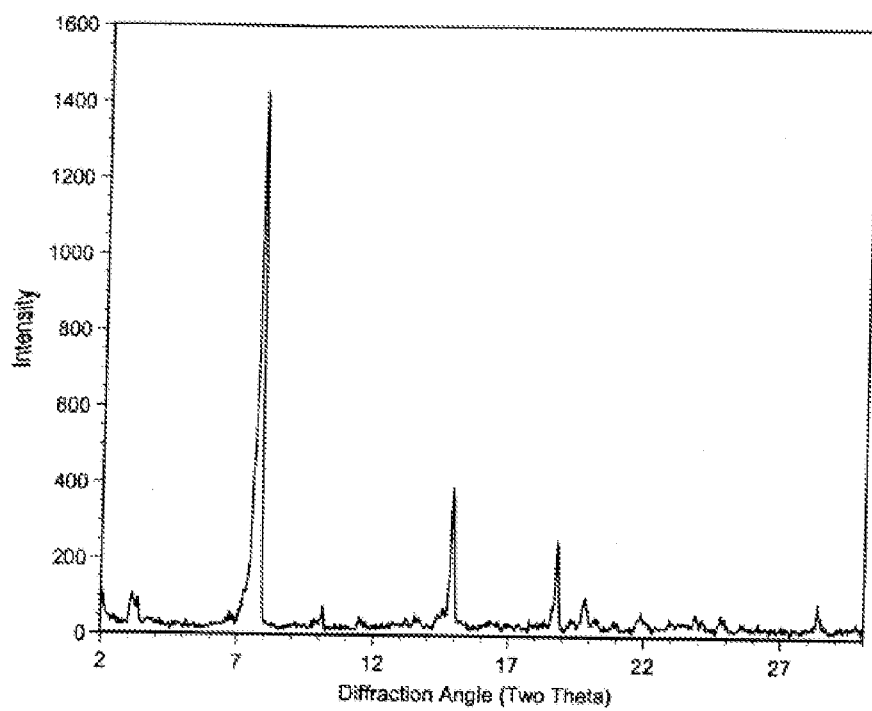
33. The composition of claim 32, wherein the anti-inflammatory agent is selected from the group consisting of mesalamine, sulfasalazine, balsalazide, infliximab, olsalazine, and budesonide.

34. The composition of claim 32, wherein the anti-inflammatory agent is mesalamine.

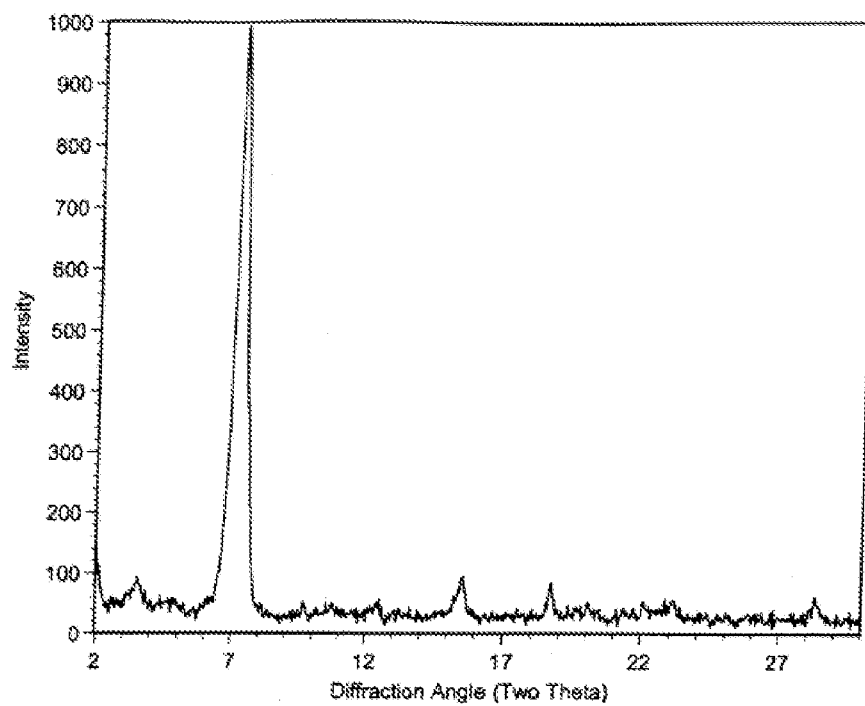
35. The composition of claim 32, wherein the anti-inflammatory agent is budesonide.

36. The composition of claim 32, wherein the anti-inflammatory agent is a 5-aminosalicylic acid compound.

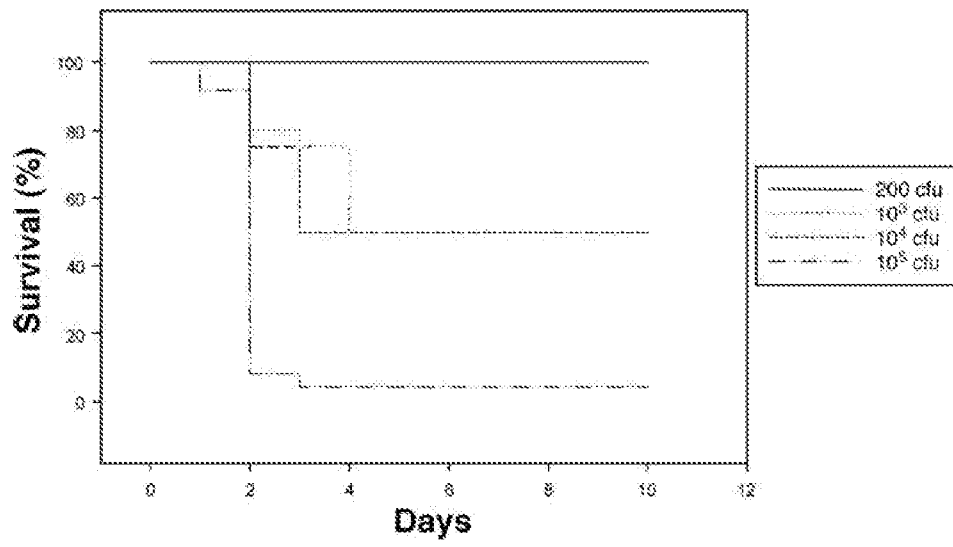
1/4

**Figure 1**

2/4

**Figure 2**

3/4

**Figure 3**

4/4

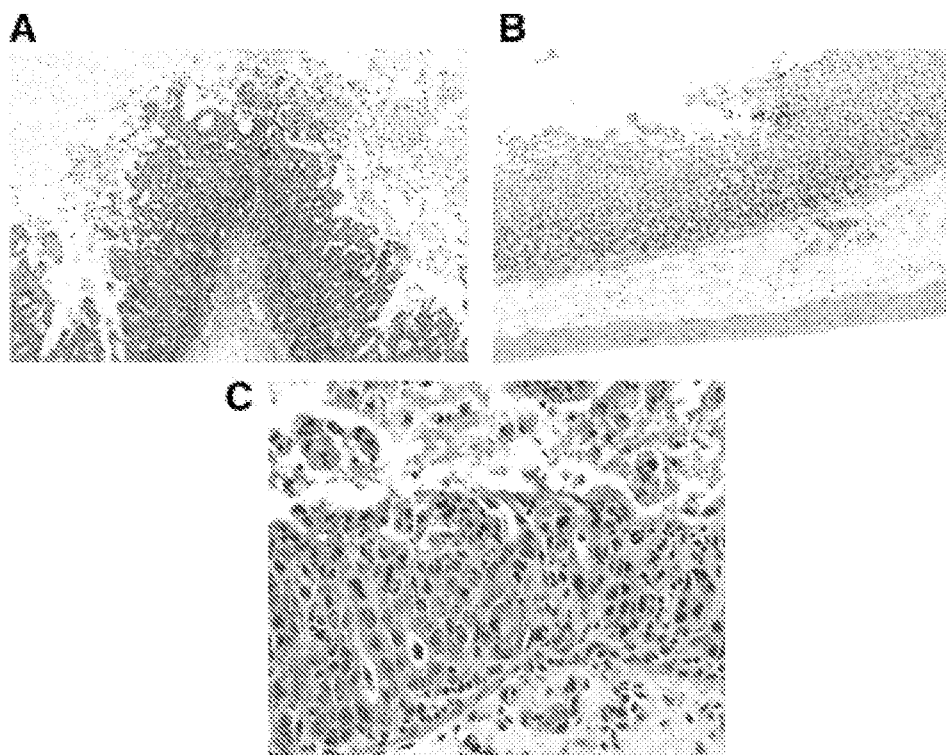


Figure 4

(12) PUBLICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL BAJO PCT

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
9 de agosto de 2012 (9.08.2012)

(10) Número de publicación internacional
WO 2012/106722 A2

(51) Clasificación internacional de Patentes:

A61K 31/35 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/US2012/024005

(22) Fecha de la presentación internacional

6 de febrero de 2012 (06.02.2012)

(25) Idioma de la presentación: inglés

(26) Idioma de la publicación: inglés

(30) Datos de la prioridad

61/439,673 4 de febrero de 2011 (04.02.2011) US

61/552,383 27 de octubre de 2011 (27.10.2011) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US)

OPTIMER

PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 10110

Sorento Valley Road, Suite C, San Diego, CA 92121 (US).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes: (solamente para US)

ICHIKAWA, Yoshi [US/US]; 10110 Sorento Valley Road, Suite C, San Diego, CA 92121 (US). **GORBACH, Sherwood** [US/US]; 10110 Sorento Valley Road, Suite C, San Diego, CA 92121 (US).

(74) Representante: **OHARA, Toyomi** et. al.; Morgan, Lewis & Bockius LLP, 1111 Pennsylvania Avenue, NW, Washington, DC 20004 (US).

(81) Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, 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, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados: (en la medida en que no se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR)

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- sin el informe de búsqueda internacional y será publicado nuevamente luego de recibir dicho informe (regla 48 párrafo 2 letra g).

(54) Título: TRATAMIENTO DE INFECCIONES BACTERIANAS

(57) **Resumen:** Métodos para tratar infecciones bacterianas en los sujetos que lo necesitan, que comprenden administrarles a los sujetos una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y de un agente antiinflamatorio. Composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y de un agente antiinflamatorio.

TRATAMIENTO DE INFECCIONES BACTERIANAS

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención está relacionada con el uso de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y de un agente antiinflamatorio en el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto que lo necesita. La presente invención también está relacionada con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula I y un agente antiinflamatorio.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Muchos antibióticos alteran el equilibrio entre los tipos y la cantidad de bacterias en el intestino, por lo que permiten que determinadas bacterias causantes de enfermedades se multipliquen y reemplacen a otras. Estas bacterias incluyen *Clostridium* spp., *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp. Una bacteria particular que suele dar como resultado una infección es *Clostridium difficile* (*C. difficile*). Desde las colonias de *C. difficile*, pueden liberarse dos toxinas (la toxina A y la toxina B) que pueden provocar una inflamación en el recubrimiento protector del intestino grueso (una colitis), la cual posteriormente puede evolucionar hasta producir una diarrea, la que a su vez puede dar como resultado una infección de *C. difficile* (en cuyo caso puede conocerse como una diarrea asociada a *C. difficile* o una colitis inducida por *C. difficile*). *C. difficile* es responsable de aproximadamente 20% de los casos de diarrea asociada a los antibióticos (AAD) y de la mayoría de los casos de colitis asociada a los antibióticos (AAC).

[0003] En la actualidad, hay dos fármacos dominantes para combatir la diarrea asociada a *C. difficile* (CDAD): la

vancomicina y el metronidazol. La vancomicina no suele ser recomendada como tratamiento principal para la CDAD, principalmente debido a que es el único antibiótico que presenta actividad sobre diversas bacterias resistentes a múltiples drogas que pueden provocar enfermedades potencialmente mortales. Como consecuencia, en un esfuerzo para minimizar el surgimiento de enterococos resistentes a la vancomicina (VRE) o *S. aureus* resistente a la vancomicina (VRSA), desde la comunidad médica se desaconseja su uso, excepto cuando resulta absolutamente necesario.

[0004] El metronidazol es recomendado como una terapia inicial sin riesgo para promover y seleccionar la flora intestinal resistente a la vancomicina, especialmente los enterococos. A pesar de que se ha informado que la frecuencia de las cepas resistentes de *C. difficile* puede ser superior a 6% en algunos países, el metronidazol sigue siendo prácticamente tan eficaz como la vancomicina, resulta considerablemente menos costoso y puede ser aplicado por vía oral o intravenosa. Sin embargo, el metronidazol está asociado a efectos colaterales adversos significativos, como es el caso de las náuseas, la neuropatía, la leucopenia, las convulsiones y las reacciones tóxicas en presencia de alcohol. Por otro lado, no resulta suficientemente seguro para emplearlo en niños o en mujeres embarazadas.

[0005] Las tiacumicinas, específicamente la tiacumicina B, presentan actividad sobre diversos patógenos bacterianos, y particularmente sobre *C. difficile* (Antimicrob. Agents Chemother., 1991, 1108-1111). La tiacumicina B ha presentado una actividad prometedora sobre *C. difficile*, y se espera que resulte útil para tratar las infecciones bacterianas, especialmente las que afectan el tracto gastrointestinal de los mamíferos. Los

ejemplos de estos tratamientos incluyen, sin limitaciones, el tratamiento de la colitis y el tratamiento del síndrome del intestino irritable.

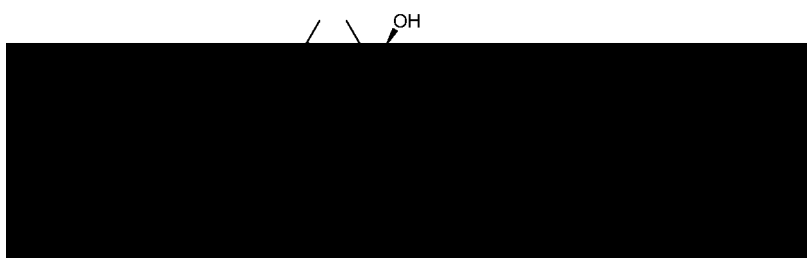
[0006] Los antibióticos basados en la tiacumicina se describen en la Patente de los EEUU N° 4918174 (que fue adjudicada el 17 de Abril de 1990), en J. Antibiotics, 1987, 40: 575-588, en J. Antibiotics, 1987, 40: 567-574, en J. Liquid Chromatography, 1988, 11: 191-201, en Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1991, 35: 1108-1111, en la Patente de los EEUU N° 5583115 (que fue adjudicada el 10 de Diciembre de 1996) y en la Patente de los EEUU N° 5767096 (que fue adjudicada el 16 de Junio de 1998). Otros compuestos relacionados incluyen los antibióticos basados en la lipiarmicina (véase J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1987, 1353-1359, y J. Antibiotics, 1988, 41: 308-315) y los antibióticos basados en la clostomicina (J. Antibiotics, 1986, 39: 1407-1412). Todas las publicaciones que se han mencionado se incorporan en la presente a modo de referencia.

[0007] *C. difficile* es una de las causas principales de la diarrea que se contrae en los hospitales, que se caracteriza por una mortalidad elevada entre los pacientes con edades avanzadas y entre aquellos pacientes cuyo sistema inmune se encuentra comprometido. Por lo tanto, resultaría deseable disponer de una terapia que fuera apropiada para combatir estas infecciones, que en particular se caracterizara por resultar eficaz sobre las bacterias causantes (por ejemplo, *C. difficile*) y por ser apropiada para reducir los síntomas y la pérdida de fluido asociada a la diarrea.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0008] La presente invención está relacionada con un método

para tratar una infección bacteriana en un sujeto que lo necesita, que comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y de un agente antiinflamatorio.



Fórmula I

[0009] En un ejemplo de una forma de realización, la infección es provocada por una bacteria Gram positiva.

[0010] En un ejemplo de una forma de realización, la infección es provocada por una bacteria Gram negativa.

[0011] En un ejemplo de una forma de realización, la infección es provocada por *Clostridium* spp., por *Staphylococcus* spp., por *Streptococcus* spp., por *Enterococcus* spp. o por una combinación de éstas.

[0012] En un ejemplo de una forma de realización, *Staphylococcus* spp. es resistente a la meticilina.

[0013] En un ejemplo de una forma de realización, la infección es provocada por *Clostridium* spp.

[0014] En un ejemplo de una forma de realización, la infección es provocada por *Clostridium difficile*, por *Clostridium perfringens* o por *Staphylococcus aureus*.

[0015] En un ejemplo de una forma de realización, la infección toma la forma de una enfermedad o un trastorno que se selecciona del grupo que consiste en la diarrea asociada a *C. difficile*, la colitis asociada a *C. difficile* y la enfermedad intestinal inflamatoria.

[0016] En un ejemplo de una forma de realización, el compuesto de fórmula I se administra en forma de una composición farmacéutica.

[0017] En un ejemplo de una forma de realización, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I también comprende hidroxitolueno butilado.

[0018] En un ejemplo de una forma de realización, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I se administra por vía oral.

[0019] En un ejemplo de una forma de realización, la terapia para tratar la inflamación comprende administrar un agente antiinflamatorio por vía intramuscular, intraperitoneal, intranasal, oral, sublingual, intravaginal o rectal.

[0020] En un ejemplo de una forma de realización, el agente antiinflamatorio se administra por vía rectal.

[0021] En un ejemplo de una forma de realización, la combinación del compuesto de fórmula I y el agente antiinflamatorio se administra en una formulación sólida.

[0022] En un ejemplo de una forma de realización, el agente antiinflamatorio es la mesalamina (ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), Asacol®, Pentasa®, Rowasa), la sulfasalazina (Azulfidine®), la balsalazida (Colazal®), el inflixamab (Remicadee), la olsalazina (Dipentum®) o la budesonida (Entocort EC®).

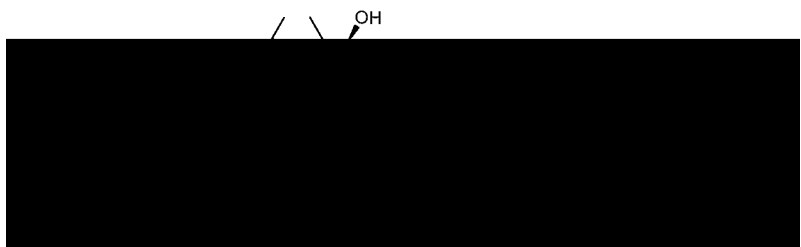
[0023] En un ejemplo de una forma de realización, el agente antiinflamatorio se administra en una composición farmacéutica que comprende un excipiente.

[0024] En un ejemplo de una forma de realización, el compuesto de fórmula I comprende al menos 93% del estereoisómero R.

[0025] En un ejemplo de una forma de realización, el sujeto es

un mamífero. En una forma de realización particular, el mamífero es un ser humano.

[0026] La presente invención también está relacionada con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula I



Fórmula I

y un agente antiinflamatorio.

[0027] En un ejemplo de una forma de realización, el agente antiinflamatorio se selecciona del grupo que consiste en la mesalamina, la sulfasalazina, la balsalazida, el inflixamab, la olsalazina y la budesonida.

[0028] En un ejemplo de una forma de realización, el agente antiinflamatorio es la mesalamina.

[0029] En un ejemplo de una forma de realización, el agente antiinflamatorio es la budesonida.

[0030] En un ejemplo de una forma de realización, el agente antiinflamatorio es un compuesto basado en el ácido 5-aminosalicílico.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

[0031] En la figura 1 se representa el patrón de difracción de rayos X en polvo de una primera forma polimórfica que fue un compuesto de fórmula I, que se produjo a partir de metanol y agua.

[0032] En la figura 2 se representa el patrón de difracción de rayos X en polvo de una primera forma polimórfica que fue un

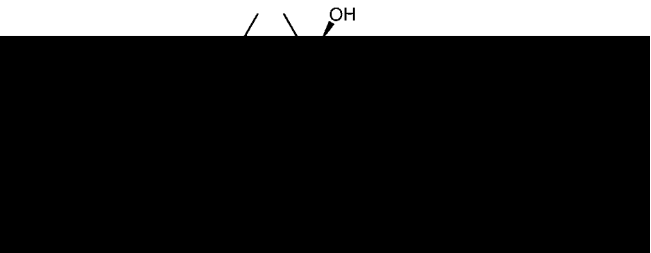
compuesto de fórmula II, que se produjo a partir de acetato de etilo.

[0033] En la figura 3 se provee una representación de la supervivencia de Kaplan-Meier que corresponde a ratones que fueron tratados con diversas dosis de *C. difficile* VP11063 (2×10^2 , 10^3 , 10^4 o 10^5 cfu), después someterlos a un tratamiento preliminar con un antibiótico durante 3 días y de aplicarles una sola dosis de clindamicina (n = 12 por grupo, excepto por el grupo que fue tratado con la dosis de 10^5 cfu, cuyo n fue de 24).

[0034] En la figura 4 se ilustran las características histológicas de las muestras de tejido que se tomaron del colon de los ratones que fueron expuestos a *C. difficile* y que fueron tratados con el antibiótico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

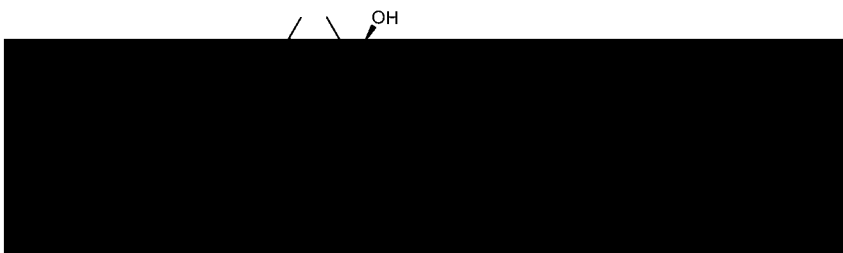
[0035] La presente invención está relacionada con un método para tratar una infección bacteriana en un mamífero, que comprende administrarle al mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I



Fórmula I

y un agente antiinflamatorio.

[0036] La presente invención también está relacionada con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula I



Fórmula I

y un agente antiinflamatorio.

[0037] Según se usa en la presente, la "fidaxomicina" se refiere a la composición terapéuticamente activa que se evalúa en los ejemplos descritos en la presente, que comprende al compuesto de la fórmula I. El análisis por HPLC mostró que la fidaxomicina contiene aproximadamente >93% del compuesto de la fórmula I como componente principal y una mezcla de tiacumicinas como componente menor.

[0038] Según se usa en la presente, el término "tratamiento" indica un procedimiento que está diseñado para aliviar una o más causas, síntomas o efectos indeseados debidos a una infección bacteriana en un sujeto. Asimismo, el término "tratar" se usa para indicar la realización de un tratamiento. El tratamiento puede, aunque no necesariamente, curar al sujeto, es decir, puede eliminar la o las causas o puede eliminar por completo el o los síntomas y/o efectos indeseados debidos a una infección bacteriana en el sujeto. Por consiguiente, un tratamiento puede incluir tratar a un sujeto para inhibir el crecimiento o la proliferación de bacterias o protozoos, por ejemplo, *C. difficile*, en dicho sujeto, o puede atenuar los síntomas tales como, pero en un sentido no taxativo, diarrea, fiebre, calambres, deshidratación y peritonitis, o puede incluir la eliminación o disminución de la severidad de la causa básica de la infección bacteriana en el sujeto. El tratamiento de una infección

bacteriana también incluye realizar dicho tratamiento después que aparecieron los síntomas relacionados con la infección inicial, tal como diarrea, fiebre, calambres, deshidratación y peritonitis.

[0039] Según se usa en la presente, el término "sujeto" se usa indistintamente con el término "paciente" y se refiere a un animal, en particular un mamífero, y aún más particularmente un primate no humano o humano.

[0040] Según se usa en la presente, el término "compuesto de ácido 5-aminsalicílico (5-ASA)" se refiere a un compuesto que incorpora toda o una parte de la estructura del 5-ASA mientras retiene a los efectos anti-inflamatorios del 5-ASA.

[0041] Una "infección bacteriana" se usa en la presente según el significado que tiene en el arte, y la frase también se usa en la presente para incluir infecciones por protozoos, así como trastornos, condiciones o síntomas asociados con la infección bacteriana y/o con infecciones por protozoos. En una forma de realización, la infección bacteriana es una infección por *Clostridium difficile* (*C. difficile*), *Staphylococcus* spp., incluyendo pero en un sentido no taxativo *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Enterococcus* spp. Incluyendo, pero en un sentido no taxativo, *Enterococci* resistentes a vancomicina (VRE) o *Clostridium perfringens* (*C. perfringens*). La infección bacteriana puede ser en cualquier sistema, órgano, tejido o área del sujeto, tal como pero en un sentido no taxativo, el sistema gastrointestinal incluyendo porciones superiores y/o inferiores del mismo, el sistema urinario, piel, ocular, auditivo, sangre y respiratorio, para nombrar a unos pocos.

[0042] Otras infecciones bacterianas y trastornos relacionados

con dichas infecciones incluyen, pero en un sentido no taxativo, los trastornos asociados con el uso de antibióticos, quimioterapias o terapias antivirales, incluyendo, pero en un sentido no taxativo, colitis, por ejemplo, colitis pseudomembranosa, diarrea asociada con antibióticos. Más específicamente, la diarrea asociada a antibióticos causada por cepas productoras de toxina de *C. difficile*, *S. aureus* incluyendo *S. aureus* resistente a meticilina, y *C. perfringens*. Otras incluyen colitis asociada a antibióticos, neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsilitis y mastoiditis relacionada con una infección por *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus* o *Peptostreptococcus* spp., faringitis, fiebre reumática y glomerulonefritis relacionada con una infección por *S. pyogenes*, *Streptococci* de los Grupos C y G, *C. diphtheriae* o *Actinobacillus hoemolyticum*. Aún otras incluyen infecciones del tracto respiratorio relacionados con una infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Chlamydia pneumoniae*, infecciones de piel y tejidos blandos sin complicaciones, abscesos y osteomielitis, y fiebre puerperal relacionada con una infección por *S. aureus*, *Staphylococci* positivas para la coagulasa (por ejemplo, *S. epidermis* y *S. hemolyticus*), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Streptococci* de los grupos C-F (*Streptococci* de colonias pequeñas), *Streptococci viridans*, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium* spp. o *Bartonella henselae*; infecciones agudas del tracto urinario sin complicaciones relacionadas con una infección por *Staphylococcus saprophyticus* o *Enterococcus* spp.; uretritis y cervicitis; y enfermedades de transmisión sexual relacionadas con

una infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* o *Neisseria gonorrhoea*. Otras incluyen enfermedades por toxinas relacionadas con una infección por *S. aureus* (envenenamiento por alimentos y síndrome de shock tóxico), o *Streptococci* de los Grupos A, B y C; úlceras relacionadas con una infección por *Helicobacter pylori*, síndromes febriles sistémicos relacionados con una infección por *Borrelia recurrentis*; una infección relacionada con la enfermedad de Lyme por *Borrelia burgdorferi*, conjuntivitis, queratitis y dacrocistitis relacionadas con una infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* o *Listeria* spp. Otras incluyen enfermedades del complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) diseminadas relacionadas con una infección por *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*; gastroenteritis relacionada con una infección por *Compylobacter jejuni*, protozoos intestinales relacionados con una infección por *Cryptosporidium* spp., infección odontogénica relacionada con una infección por *Streptococci viridans*; tos persistente relacionada con una infección por *Bordetella pertussis*, gangrena gaseosa relacionada con una infección por *C. perfringens* o *Bacteroides* spp., y aterosclerosis relacionada con una infección por *H. pylori* o *Chlamydia pneumoniae*. Otras infecciones bacterianas que se pueden tratar, prevenir o cuya probabilidad se puede reducir de acuerdo con los métodos de la invención se pueden consultar en Sanford, J. P., *The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy*, 40ª edición (*Antimicrobial Therapy*, Inc. 2010). Cualquiera de las infecciones bacterianas, o trastornos o síntomas de los mismos, pueden ser recurrentes o no recurrentes.

[0043] En un ejemplo de una forma de realización, la infección es una enfermedad que es una AAD. Los síntomas varían de acuerdo con el grado de inflamación causada por las bacterias, pudiendo variar entre deposiciones ligeramente blandas y diarrea sanguinolenta, dolor abdominal y fiebre. Los casos más severos pueden comprender una deshidratación, presión sanguínea baja, megacolon tóxico y perforación del intestino grueso, todos los cuales pueden ser una amenaza para la vida. Si un sujeto que sufre, por ejemplo, de una infección por *C. difficile* desarrolla diarrea mientras recibe antibióticos, las drogas se deben discontinuar de inmediato a menos que sean indispensables. Una colitis inducida por *C. difficile* sin complicaciones habitualmente desaparece dentro de los 5 a 7 días después de haber terminado la ingesta del antibiótico. Cuando esto sucede, no se necesita ninguna otra terapia.

[0044] En un ejemplo de una forma de realización, la enfermedad está asociada con *C. difficile*. En la mayoría de los casos de una infección más severa por *C. difficile*, habitualmente el antibiótico metronidazol es efectivo contra *C. difficile*, en tanto el antibiótico vancomicina se reserva para los casos más severos. Los síntomas vuelven como una recurrencia clínica en el 20% a 30% de las personas con este trastorno, y se repite el tratamiento con antibióticos. Si la diarrea recurre repetidamente, puede ser necesaria una terapia prolongada con antibióticos. En algunos casos raros, la colitis inducida por *Clostridium difficile* es tan severa que la persona debe ser hospitalizada para que se le administren fluidos intravenosos, electrolitos (tales como sodio, magnesio, calcio y potasio) y transfusiones de sangre. En estos casos severos a veces es

necesario practicar una ileostomía temporal (una conexión creada quirúrgicamente entre el intestino delgado y una abertura en la pared abdominal que desvía las deposiciones del intestino grueso y recto) o la eliminación quirúrgica del intestino grueso (colectomía), como una medida para salvar la vida.

[0045] En un ejemplo de forma de realización, la bacteria es *C. difficile*. *C. difficile* produce daño intestinal y diarrea debido a la liberación de dos exotoxinas, A y B, hacia el lumen intestinal. La toxina A, una proteína de 308 kDa lábil al calor, provoca enteritis aguda y secreción de líquidos desde el íleo y el colon en varias especies de animales. La toxina genera un exudado inflamatorio que contiene linfocitos, neutrófilos y proteínas séricas y citoquinas pro-inflamatorias que actúan como mediadores de una respuesta inflamatoria profunda y rápida. La inducción de la secreción de fluidos y de inflamación por la toxina A comprende una extensiva comunicación de señalamiento entre células epiteliales, mastocitos, neuronas sensoriales y células inflamatorias de la lámina propia intestinal.

[0046] El mecanismo celular de la toxina A comprende glucosilación de un residuo treonina en la posición 37 de las proteínas Rho, Rac y cdc42, que son pequeñas proteínas de unión a GTP que regulan la forma de la célula por modulación de la actina del citoesqueleto. La monoglucosilación y la inactivación de las proteínas Rho por la toxina, causa severas anomalías en el citoesqueleto en colonocitos humanos de cultivo e intactos. Sin embargo, las vías de transducción de señales por las cuales la toxina A induce la inflamación intestinal no se conocen acabadamente. La toxina A se une a un receptor acoplado a la proteína G sobre el aspecto luminal de la membrana de células

epiteliales intestinales y luego es internalizada activando después a MAPK, la liberación de calcio intracelular, la liberación de especies de oxígeno reactivo (ROS) y secreción de mediadores pro-inflamatorios. La toxina A libera prostaglandina EZ (PGEZ) hacia el lumen del íleo en ratas intactas y Alcantara informó que la secreción de electrolitos y agua inducida por la toxina A *in vivo* era bloqueada significativamente por un inhibidor de COX-2. COX-2 es inducido por citoquinas pro-inflamatorias, lipopolisacáridos, factores de crecimiento y agentes infecciosos en una variedad de tipos celulares. PGEZ es un potente estimulante de la secreción en intestino de cloruro y agua en el intestino de mamíferos, y la PGEZ es liberada en el transcurso de diversas formas de inflamación e infección intestinales.

[0047] Los métodos de tratamiento o prevención de una infección bacteriana que se describen en la presente comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I y un agente anti-inflamatorio a un sujeto. Según se usa en la presente, los términos "administrar" y "administración" significan introducir el compuesto de la fórmula I en un sujeto. Cuando la administración está destinada a un tratamiento, la sustancia se provee al comienzo, o después del comienzo, de un síntoma de una infección bacteriana. La administración terapéutica de esta sustancia sirve para atenuar cualquier síntoma o para prevenir la aparición de síntomas adicionales. Cuando la administración está destinada a la prevención o reducción de la probabilidad de contraer una infección bacteriana, la sustancia se provee antes de la aparición de cualquier síntoma visible o detectable, tal como después de la aparición de los síntomas de la infección inicial. La

administración profiláctica de la sustancia sirve para atenuar la subsiguiente aparición de síntomas o para prevenir o reducir por completo la probabilidad de aparición de dichos síntomas. Por lo tanto, el compuesto de la fórmula I se puede usar en la prevención de una enfermedad o trastorno y de manera concurrente con el tratamiento de otro (por ejemplo, prevención de AAC), mientras se trata una AAD urinaria.

[0048] La ruta de administración del compuesto de la fórmula I incluye, pero en un sentido no taxativo, las vías oral (tal como una suspensión oral), tópica, transdérmica, intranasal, vaginal, rectal, intraarterial, intramuscular, intraósea, intraperitoneal, epidural e intratecal. En un ejemplo de forma de realización, la ruta de administración es la vía oral.

[0049] Aún más, los métodos de tratamiento o prevención de una infección bacteriana de la presente invención también se relacionan con la co-administración de una o más sustancias además del compuesto de la fórmula I y un agente anti-inflamatorio al sujeto. El término "co-administrar" indica que cada uno de por lo menos dos compuestos se administra dentro de un marco de tiempo en el cual se superponen los respectivos períodos de actividad biológica o de efectos. Por consiguiente, el término incluye una administración sucesiva así como co-extensiva de los compuestos. De manera similar a la administración de los compuestos, la co-administración de más de una sustancia puede ser para fines terapéuticos y/o profilácticos. Si se co-administra más de una sustancia o compuesto, las rutas de administración de dichas dos o más sustancias no son iguales necesariamente. El alcance de la invención no está limitado por la identidad de la sustancia que se puede co-administrar con el compuesto de la fórmula I. Por

ejemplo, las composiciones que comprenden al compuesto de la fórmula I se pueden co-administrar con líquidos u otras sustancias capaces de aliviar, atenuar, prevenir o eliminar los síntomas en un sujeto que sufre de una infección bacteriana, que presenta los síntomas de la misma o que tiene riesgo de sufrir una infección bacteriana. Los tipos de líquidos que se pueden co-administrar con el compuesto de la fórmula I deberían ser específicos de las circunstancias especiales del sujeto en particular que sufre de una infección bacteriana, que presenta los síntomas de la misma o que tiene riesgo de sufrir una infección bacteriana. Por ejemplo, los líquidos que se pueden co-administrar con el compuesto de la fórmula I incluyen, pero en un sentido no taxativo, electrolitos y/o agua, soluciones de sales, tales como cloruro de sodio y bicarbonato de sodio, así como sangre completa, plasma, suero, albúmina de suero y soluciones coloidales.

[0050] Según se usa en la presente y a menos que se indique de otra manera, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" (o "cantidad farmacéuticamente eficaz") del compuesto de la fórmula I, o una sal o una prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, se mide de acuerdo con la eficacia terapéutica de un compuesto de la invención, que permite disminuir o aliviar por lo menos un efecto adverso de un trastorno. En una forma de realización, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto de la fórmula I que es suficiente para proveer el efecto y desempeño local o sistémico deseados con una relación razonable de riesgo/beneficio de cualquier tratamiento médico. La respuesta a la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una respuesta celular, específica de tejidos o de órganos, o una respuesta de un sistema

o sistémica. En una forma de realización, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición de la invención se mide de acuerdo con la eficacia terapéutica de un compuesto de la invención para aliviar por lo menos un síntoma asociado con infecciones bacterianas. Los ejemplos de cantidades terapéuticamente eficaces incluyen, pero en un sentido no taxativo, aquellos en presentados en la sección de ejemplos de la presente.

[0051] Según se usa en la presente, y a menos que se indique de otra manera, el término "aglutinantes" se refiere a agentes usados para afectar las cualidades cohesivas del material en polvo. Los aglutinantes, o "granuladores" como se denominan en algunas ocasiones, imparten cohesividad a la formulación para tabletas, que aseguran que la tableta permanezca intacta después de su compresión, y además mejoran las cualidades de flujo libre de la formulación de gránulos de la dureza y el tamaño deseados. Los materiales usados comúnmente como aglutinantes incluyen almidón, gelatina, azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, molasas y lactosa, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, alginato de sodio, extracto de musgo de Irlanda, goma de Panwar, goma Ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, Veegum, celulosa microcristalina, dextrosa microcristalina, amilosa, arabogalactano de alerce y semejantes.

[0052] Según se usa en la presente, y a menos que se indique de otra manera, el término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o transportador con el cual se administra una composición. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser estériles, como agua y aceites, incluso los de origen petrolero, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de maní, aceite de

soja, aceite mineral, aceite de sésamo y semejantes.

[0053] Según se usa en la presente, y a menos que se indique de otra manera, el término "compuesto" significa, en su conjunto, un compuesto descrito en la presente y/o una sal, un solvato, un hidrato, una forma amorfa y polimorfa farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos se identifican en la presente por sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Cuando se hace referencia a un compuesto tanto por su estructura química como por su nombre químico, y existe un conflicto entre ambos, la estructura química será determinante para la identidad del compuesto. Los compuestos pueden contener uno o más centros quirales y/o enlaces dobles y por ello pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de enlace doble (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. De acuerdo con la invención, las estructuras químicas representadas en la presente, y por ello los compuestos, abarcan todos los correspondientes enantiómeros y estereoisómeros del compuesto, es decir, tanto la forma estereoméricamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diaestereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas, y solvatos y/o hidratos de los mismos. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas se pueden resolver en sus componentes de enantiómeros o estereoisómeros mediante métodos bien conocidos, tales como cromatografía gaseosa en fase quiral, cromatografía líquida de alta presión en fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo de sales quirales o por cristalización del compuesto en un solvente quiral. Los enantiómeros y estereoisómeros también se pueden obtener a partir de intermediarios, reactivos y catalizadores estereoméricamente o enantioméricamente puros

mediante métodos de síntesis asimétricos bien conocidos.

[0054] En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas usadas en los métodos de la presente invención comprenden al compuesto de la fórmula I en una forma sustancialmente estereoméricamente pura. En formas de realización específicas, las composiciones farmacéuticas comprenden al compuesto de la fórmula I que es por lo menos aproximadamente un 75% puro, un 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% puro, es decir, que está libre de otros estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros, etc.

[0055] Según se usa en la presente, y a menos que se indique de otra manera, los "diluyentes" son sustancias inertes que se agregan para aumentar el volumen de la formulación y que la tableta sea de un tamaño práctico para la compresión. Los diluyentes utilizados comúnmente incluyen fosfato de calcio, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, azúcar en polvo, sílica y semejantes.

[0056] Según se usa en la presente y a menos que se indique de otra manera, los "desintegradores" o "desintegrantes" son sustancias que facilitan la ruptura o desintegración de las tabletas después de su administración. Los materiales que sirven como desintegrantes se han clasificado químicamente como almidones, arcillas, celulosas, alginas o gomas. Otros desintegrantes incluyen Veegum HV, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa y productos de madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos, polivinilpirrolidona entrecruzada, carboximetilcelulosa y semejantes.

[0057] El término "MIC" o "concentración inhibidora mínima" se

refiere a la menor concentración de un antibiótico necesaria para inhibir el crecimiento de una forma aislada bacteriana *in vitro*. Un método común para determinar la MIC de un antibiótico comprende preparar varios tubos que contienen diluciones en serie del antibiótico, e inocular con la forma aislada bacteriana de interés. La MIC de un antibiótico se puede determinar a partir del tubo con la menor concentración que no muestra turbidez (sin crecimiento). El término "MIC50" se refiere a la menor concentración de antibiótico necesaria para inhibir el crecimiento del 50% de las cepas bacterianas evaluadas dentro de una especie bacteriana dada. El término "MIC90" se refiere a la menor concentración de antibiótico necesaria para inhibir el crecimiento del 90% de las cepas bacterianas evaluadas dentro de una especie bacteriana dada.

[0058] Según se usa en la presente, y a menos que se indique de otra manera, el término "mezcla de tiacumicinas" se refiere a una composición que contiene por lo menos un compuesto macrólido de la familia de compuestos conocidos como tiacumicinas. En otra forma de realización, el término "mezcla de tiacumicinas" incluye una mezcla que contiene por lo menos un miembro de los compuestos conocidos como tiacumicinas y el compuesto de la fórmula I, en donde dicho compuesto de la fórmula I está presente en una cantidad que comprende por lo menos aproximadamente un 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,9% o 99,99% en peso. En particular, el término "mezcla de tiacumicinas" se refiere a composiciones que comprenden al compuesto de la fórmula I, en donde dicho compuesto de la fórmula I tiene una relación de tiempo de retención relativo ("RTT") de 1,0, y que además comprende por lo menos uno de los compuestos 101-112 de la Patente de los EE.UU. N°:

7.378.508 que se incorpora en la presente a modo de referencia.

[0059] Tal como se los emplea en la presente, y a menos que se indique lo contrario, los términos “isómero óptico puro”, “estereoisómero puro” y “estereoisómero sustancialmente puro” son sinónimos y hacen referencia a cualquier estereoisómero de un compuesto, que puede estar presente en una composición, que se encuentra sustancialmente libre de los otros estereoisómeros posibles. A modo de ejemplo, un estereoisómero puro de un compuesto que se origina en un solo centro quiral, que puede estar presente en una composición, se encuentra sustancialmente libre del enantiómero opuesto. Por otro lado, un estereoisómero puro de un compuesto que se origina en dos centros quirales, que puede estar presente en una composición, se encuentra sustancialmente libre de los otros diastereómeros posibles. Un estereoisómero puro de un compuesto suele estar presente en una proporción de al menos aproximadamente 80% en peso, por lo que los otros estereoisómeros, los otros diastereómeros, los otros enantiómeros o las otras formas isoméricas posibles del compuesto han de estar presentes en una proporción de aproximadamente 20% en peso o menos. Preferiblemente, el estereoisómero puro de un compuesto puede estar presente en una proporción de al menos aproximadamente 90% en peso, mientras que los otros estereoisómeros pueden estar presentes en una proporción de aproximadamente 10% en peso o menos. Más preferiblemente, el estereoisómero puro de un compuesto puede estar presente en una proporción de al menos aproximadamente 95% en peso, mientras que los otros estereoisómeros pueden estar presentes en una proporción de aproximadamente 5% en peso. Aun más preferiblemente, el estereoisómero puro de un compuesto puede estar presente en

una proporción de al menos aproximadamente 97% en peso, mientras que los otros estereoisómeros pueden estar presentes en una proporción de aproximadamente 3% en peso o menos.

[0060] Tal como se lo emplea en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “farmacéuticamente aceptable” se aplica a cualquier material o cualquier composición que resulta tolerable desde el punto de vista fisiológico y que típicamente no produce una reacción alérgica o una reacción adversa similar, como podría ser el caso de una evacuación gástrica, los mareos o una reacción semejante, cuando se lo administra en un ser humano. Típicamente, tal como se lo emplea en la presente, el término “farmacéuticamente aceptable” se aplica a aquellos componentes que han sido aprobados por la agencia de regulación correspondiente, que puede pertenecer al gobierno federal o al estado, o a aquellos componentes de los que en la Farmacopea de los EEUU o en cualquier otra farmacopea conocida se indica que son apropiados para administrarlos en animales, y particularmente en los seres humanos.

[0061] Tal como se lo emplea en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “hidrato farmacéuticamente aceptable” hace referencia un compuesto de fórmula I que comprende una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida a través de fuerzas intermoleculares no covalentes.

[0062] Tal como se lo emplea en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “forma polimórfica farmacéuticamente aceptable” hace referencia a una de las diversas formas que puede tomar un compuesto de fórmula I, que por ejemplo, puede ser cristalina o amorfa. Todas las formas polimórficas posibles se encuentran dentro del alcance de la

invención. En una forma de realización, una forma polimórfica farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos en los siguientes ángulos de difracción 2 theta: 7,7°, 15,0° y 18,8° $\pm$ 0,04, $\pm$ 0,1, $\pm$ 0,15 o $\pm$ 0,2, según se ilustra en la figura 1. En otra forma de realización, una forma polimórfica de un compuesto de fórmula I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos en los siguientes ángulos de difracción 2 theta: 7,6°, 15,4° y 18,8° $\pm$ 0,04, $\pm$ 0,1, $\pm$ 0,15 o $\pm$ 0,2, según se ilustra en la figura 2.

[0063] Los métodos con los que pueden elaborarse y caracterizarse las formas polimórficas farmacéuticamente aceptables de acuerdo con diversas formas de realización de la invención pueden hallarse en la Patente de los EEUU N° 7378508, que se incorpora en la presente a modo de referencia.

[0064] Tal como se lo emplea en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término "prodroga farmacéuticamente aceptable" hace referencia a un derivado o una variante modificada de una forma polimórfica de un compuesto de fórmula I que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otro modo en un ambiente biológico (tanto in vitro como in vivo) para obtener un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de las prodrogas de este tipo incluyen, sin limitaciones, aquellos compuestos que comprenden unidades biohidrolizables, tales como las amidas biohidrolizables, los ésteres biohidrolizables, los carbamatos biohidrolizables, los carbonatos biohidrolizables, las ureidas biohidrolizables y los análogos de fosfatos biohidrolizables. Otros ejemplos de prodrogas abarcan aquellos compuestos que comprenden oligonucleótidos, péptidos, lípidos, grupos

alifáticos, grupos aromáticos o unidades de NO, de NOD, de ONO o de ONOZ. Las prodrogas típicamente pueden elaborarse de acuerdo con métodos conocidos, tales como los que se describen en Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995), de Burger, y en Design of Prodrugs (1985).

[0065] Tal como se los emplea en la presente, y a menos que se indique lo contrario, los términos "amida biohidrolizable", "éster biohidrolizable", "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureida biohidrolizable" y "fosfato biohidrolizable" hacen referencia a una amida, un éster, un carbamato, un carbonato, una ureida o un fosfato de un compuesto de fórmula I (1), respectivamente, que no presentan una actividad biológica diferente de la del compuesto de fórmula I original, pero que puede presentar propiedades ventajosas in vivo, por ejemplo, con relación a la captación o la duración o el inicio de su acción, o (2) que pueden no presentar actividad biológica, pero que pueden ser convertidos in vivo en compuestos con actividad biológica. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, sin limitaciones, los ésteres de alquilos inferiores, los ésteres de acoloxialquilos inferiores (tales como los ésteres de acetoxilmetilo, de acetoxietilo, de aminocarboniloxi-metilo, de pivaloiloximetilo o de pivaloiloxietilo), los ésteres de lactonilo (tales como los ésteres de ftalidilo o de tioftalidilo), los ésteres de alcoxiaciloxialquilos inferiores (tales como los ésteres de metoxycarboniloximetilo, de etoxycarboniloxietilo o de isopropoxycarboniloxietilo), los ésteres de alcroxialquilo, los ésteres de colina y los ésteres de acilaminoalquilo (tales como los ésteres de acetamidometilo). Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, sin limitaciones,

las alquil amidas inferiores, las amidas de aminoácidos, las alcoxiacil amidas y las alquilaminoalquil-carbonil amidas. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, sin limitaciones, las alquilaminas, inferiores las etilendiaminas sustituidas, los aminoácidos, las hidroxialquilaminas, las aminas heterocíclicas, las aminas heteroaromáticas y las aminas de poliéteres.

[0066] El término "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se lo emplea en la presente, hace referencia a aquellas sales que pueden formarse a partir de los grupos ácidos que están presentes los compuestos de acuerdo con la invención. En particular, los compuestos de acuerdo con la invención que son básicos pueden formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para elaborar sales de adición ácidas no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención son aniones apropiados para aplicaciones farmacológicas, y entre otros, abarcan el ácido sulfúrico, el ácido cítrico, el ácido maleico, el ácido acético, el ácido oxálico, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico y los cationes de sulfato, de bisulfato, de fosfato, de fosfato ácido, de isonicotinato, de acetato, de lactato, de salicilato, de citrato, de citrato ácido, de tartrato, de oleato, de tanato, de pantotenato, de bitartrato, de ascorbato, de succinato, de maleato, de gentisinato, de fumarato, de gluconato, de glucaronato, de sacarato, de formato, de benzoato, de glutamato, de metanosulfonato, de etanosulfonato, de bencenosulfonato, de p-toluenosulfonato y de pamoato (es decir, de 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos de acuerdo con la invención

que comprenden unidades de amino también pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con cualquiera de los ácidos que se enumeraron con anterioridad. Por otro lado, los compuestos de acuerdo con la invención que son ácidos pueden formar sales de adición básica con cationes apropiados para aplicaciones farmacológicas, como es el caso de los metales alcalinos o los metales alcalinos térreos, entre los que puede mencionarse en particular el calcio, el magnesio, el sodio, el litio, el cinc, el potasio y el hierro.

[0067] En algunas formas de realización, los métodos de la invención comprenden administrar composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad variable de una primera forma polimórfica de un compuesto de fórmula I, de una segunda forma polimórfica de un compuesto de fórmula I, de otras formas polimórficas de un compuesto de fórmula I o de diversas formas amorfas de un compuesto de fórmula I, en combinación con tiacumicinas. En determinadas formas de realización, los métodos de la presente invención también pueden comprender administrar composiciones farmacéuticas que son mezclas con tiacumicinas, que pueden resultar útiles para tratar la CDAD, la AAD i la AAC. En una forma de realización específica, la mezcla con tiacumicinas comprende entre aproximadamente 76% y aproximadamente 100% de un compuesto de fórmula I.

[0068] Las presentes composiciones, que comprenden una o más formas polimórficas cristalinas o amorfas de un compuesto de fórmula I, solo o en combinación con tiacumicinas, pueden administrarse a través de cualquier ruta conveniente, por ejemplo, por vía peroral, por vía parenteral, por medio de una infusión, a través de una inyección en bolo o mediante la

absorción a través de un epitelio o un recubrimiento mucocutáneo (por ejemplo, la mucosa oral, rectal o intestinal). También será posible administrar las presentes composiciones en combinación con otro agente que presente actividad biológica. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen diversos sistemas apropiados para administrar las composiciones de la invención, como es el caso de la encapsulación en liposomas o la administración a través de micropartículas, microcápsulas o cápsulas, entre otros medios. En determinadas formas de realización, al paciente se le administra más de un compuesto de fórmula I, solo o en combinación con tiacumicinas. Las rutas a través de las cuales puede llevarse a cabo la administración incluyen, sin limitaciones, las rutas intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, tópica o por inhalación. En particular, la administración puede ponerse en práctica en los oídos, en la nariz, sobre los ojos o sobre la piel. La ruta a través de la cual se realiza la administración dependerá finalmente de la decisión del profesional a cargo, y también podrá depender el parte de la localización del trastorno que se desee tratar. En la mayoría de los casos, la administración dará como resultado la liberación de la forma polimórfica cristalina o amorfa del compuesto de fórmula I en el torrente sanguíneo.

[0069] En formas de realización específicas, puede resultar deseable administrar una o más formas polimórficas cristalinas o amorfas de un compuesto de fórmula I de manera local, en el área donde se desea aplicar el tratamiento. A modo de ejemplos no limitativos, la administración puede llevarse a cabo por medio de

una infusión local durante una cirugía, a través de una aplicación tópica, por ejemplo, en combinación con un vendaje para una herida después de una cirugía, por medio de una inyección, a través de un catéter, mediante un supositorio o a través de un implante, el cual puede estar compuesto por un material poroso, no poroso o gelatinoso o por fibras, y puede ser una membrana, por ejemplo, una membrana sialástica. En una forma de realización, la administración puede basarse en una inyección directa en la localización presente o pasada de una placa aterosclerótica.

[0070] También es posible recurrir a una administración pulmonar, que por ejemplo, puede efectuarse mediante el uso de un inhalador o un nebulizador. Para este propósito, puede emplearse una formulación con un agente aerosolizante apropiado o puede perfundirse la composición deseada con un agente tensioactivo pulmonar natural o sintético, por ejemplo, uno basado en fluorocarburos. En determinadas formas de realización, los compuestos de la invención pueden formularse como supositorios, con aglutinantes o vehículos tradicionales, como es el caso de los triglicéridos.

[0071] En otra forma de realización, la forma polimórfica cristalina o amorfa del compuesto de fórmula I puede administrarse en un liposoma (véase Langer, 1990, *Science*, 249: 1527-1533; *Treat, Liposomes in The Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein y Fidler (editores), Liss, Nueva York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327).

[0072] En aun otra forma de realización, las composiciones de la invención pueden administrarse mediante el uso de un sistema de administración controlada. En una forma de realización, puede

usarse una bomba (véase Langer, *supra*; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref Biomed. Eng., 14: 201; Buchwald, 1980, Surgery, 88: 507; Saudek, 1989, N. Engl. J. Med., 321: 574). En otra forma de realización, pueden usarse materiales poliméricos. En aun otra forma de realización, puede colocarse un sistema de liberación controlada cerca del blanco del compuesto de fórmula I, por ejemplo, en el hígado, de manera tal de disminuir la dosis sistémica necesaria. En el contexto de la presente invención, es posible usar cualquiera de los sistemas de liberación controlada que se describen en Langer (1990), Science 249: 1527-1533.

[0073] Las presentes composiciones comprenderán una cantidad eficaz para el uso terapéutico de una o más formas cristalinas polimórficas o amorfas de un compuesto de fórmula I, que por ejemplo podrán estar purificadas, y también podrán comprender una cantidad apropiada de un vehículo farmacéuticamente aceptable, con el propósito de facilitar la administración en el paciente.

[0074] En una forma de realización específica, la composición farmacéutica comprende una o más formas polimórficas cristalinas o amorfas de un compuesto de fórmula I. Las formas polimórficas cristalinas del compuesto de fórmula I abarcan, sin limitaciones, aquellas que presentan un patrón de difracción de rayos X en polvo como el que se representa en las figuras 1 y 2.

[0075] En una forma de realización específica, el término "farmacéuticamente aceptable" se aplica a aquellos componentes que han sido aprobados por la agencia de regulación correspondiente, que puede pertenecer al gobierno federal o al estado, a aquellos componentes de los que en la Farmacopea de los EEUU se indica que son apropiados para administrarlos en animales, y particularmente en los seres humanos, o a aquellos

componentes que se caracterizan por una compatibilidad conocida con los animales, particularmente con los seres humanos. El término "vehículo" puede hacer referencia a un diluyente, a un coadyuvante, a un excipiente o a un portador apropiado para administrar un compuesto de fórmula I. Los vehículos farmacéuticos apropiados pueden ser líquidos como el agua o los aceites, los cuales pueden ser aceites derivados del petróleo, aceites de origen animal, aceites de origen vegetal o aceites sintéticos, como es el caso del aceite de maní, el aceite de soja, los aceites minerales, el aceite de sésamo o semejantes. Otros vehículos farmacéuticos apropiados incluyen la solución salina, la goma acacia, la gelatina, la pasta de almidón, el talco, la queratina, la sílice coloidal, la urea y semejantes. Por otro lado, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizadores, espesantes, lubricantes o colorantes. Cuando se lleva a cabo la administración en los pacientes, los compuestos de la invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables preferiblemente toman formas estériles. El agua es un ejemplo de un vehículo apropiado para los compuestos de la invención. También pueden usarse soluciones salinas o soluciones acuosas a base de dextrosa o glicerol como vehículos líquidos, particularmente en el caso de las soluciones inyectables. Aun otros vehículos farmacéuticos apropiados incluyen excipientes como el almidón, la glucosa, la lactosa, la sacarosa, la gelatina, la malta, el arroz, la harina, la tiza, el gel de sílice, el estearato de sodio, el monoestearato de glicerol, el talco, el cloruro de sodio, la leche descremada seca, el glicerol, el propilenglicol, el agua, el etanol y semejantes. Si se lo desea, las presentes composiciones también pueden comprender cantidades menores de

agentes humectantes, emulsionantes o amortiguadores del pH.

[0076] Las presentes composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, píldoras, pellets, cápsulas (las cuales pueden comprender líquidos), polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, aerosoles, atomizaciones u otras formas apropiadas para el uso deseado. En una forma de realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable toma la forma de una cápsula (véase la Patente de los EEUU N° 5698155). Se describen otros ejemplos de vehículos farmacéuticos apropiados en The Science y Practice de Pharmacy, de Remington (2010). Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes conservantes, solubilizadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes o aromatizantes, sales, amortiguadores, recubrimientos o antioxidantes, tales como el hidroxitolueno butilado (BHT). Por otro lado, pueden comprender otros agentes con actividad terapéutica, diferentes de los compuestos de la presente invención.

[0077] En una forma de realización, las composiciones de la invención se administran por vía oral. A modo de ejemplo, las composiciones que pueden administrarse por vía oral pueden tomar la forma de tabletas, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elíxires. Por otro lado, las composiciones que pueden administrarse por vía oral pueden comprender uno o más agentes opcionales, los cuales pueden ser agentes edulcorantes como la fructosa, el aspartame o la sacarina, agentes saborizantes como la menta piperina, el aceite de gaulteria o la cereza, agentes colorantes o agentes conservantes, con el propósito de obtener una preparación farmacéutica palatable. Más aun, cuando las composiciones toman

la forma de tabletas o píldoras, es posible aplicar un recubrimiento apropiado para demorar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, con lo que puede obtenerse una acción apropiada durante un período de tiempo extendido. Con el objeto de obtener formas apropiadas para la administración oral, también pueden aplicarse membranas selectivamente permeables alrededor de las formas polimórficas o amorfas de los compuestos de fórmula I que presentan actividad osmótica. En este último caso, el fluido del ambiente puede introducirse en la cápsula que comprende el compuesto o la composición para provocar su dilatación o su desplazamiento a través de las aberturas apropiadas. Con estos sistemas de administración, puede obtenerse un perfil de liberación esencialmente de un orden cero, en contraste con los perfiles caracterizados por picos que pueden obtenerse cuando se emplean formulaciones de liberación inmediata. También es posible usar un material apropiado para obtener una liberación demorada, como es el caso del monoestearato de glicerol o el estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden comprender vehículos convencionales, tales como el manitol, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, la sacarina de sodio, la celulosa o el carbonato de magnesio, entre otros. Estos vehículos preferiblemente son de grado farmacéutico.

[0078] La cantidad de una forma polimórfica cristalina o amorfa de un compuesto de fórmula I que resulte eficaz para tratar un trastorno o una afección particular como los que se describen en la presente podrá depender de la naturaleza de dicho trastorno o de dicha afección, y podrá ser determinada con procedimientos clínicos convencionales. Por otro lado, podrán

emplearse análisis in vitro o in vivo apropiados para identificar los rangos de dosificación óptimos. La dosis precisa que se emplee de las composiciones también podrá depender de la ruta a través de la cual se efectúe la administración y de la severidad de la enfermedad o del trastorno, por lo que finalmente será determinada por el profesional a cargo, en función de su criterio y de las circunstancias relacionadas con cada paciente. En cualquier caso, los rangos de dosificación apropiados en el contexto de una administración oral generalmente serán de entre 0,001 miligramos y 1000 miligramos del compuesto de fórmula I por kilogramo de peso corporal. En una forma de realización, la dosis oral será de entre aproximadamente 0,01 miligramos y aproximadamente 500 miligramos por kilogramo de peso corporal, entre aproximadamente 0,1 miligramos y aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal o entre aproximadamente 0,5 miligramos y aproximadamente 50 miligramos por kilogramo de peso corporal. En una forma de realización específica, la dosis oral será de entre aproximadamente 1 miligramo y aproximadamente 10 miligramos por kilogramo de peso corporal. En una forma de realización más específica, la dosis oral será de aproximadamente 1 miligramo de una forma polimórfica cristalina o amorfa de un compuesto de fórmula I por kilogramo de peso corporal. Las dosis que se describen en la presente están relacionadas con la cantidad que se administra. Vale decir, si se administra más de un compuesto de la invención, las dosis preferidas corresponderán a la cantidad total que se administre. Las composiciones orales que se describen en la presente pueden comprender entre aproximadamente 10% y aproximadamente 95% en peso del ingrediente activo, y pueden administrarse 1, 2, 3, 4, 5 o más veces por día.

[0079] Los rangos de dosificación apropiados para administrar un compuesto de fórmula I por vía intranasal generalmente varían entre aproximadamente 0,01 pg/kg de peso corporal y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. Los supositorios generalmente comprenden entre aproximadamente 0,01 miligramos y aproximadamente 50 miligramos de un compuesto de fórmula I por kilogramo de peso corporal, donde la proporción del ingrediente activo puede hallarse en el rango de entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 10% en peso. Las dosis recomendadas para administrar un compuesto de fórmula I por vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica o por inhalación suelen hallarse en el rango de entre aproximadamente 0,001 miligramos y aproximadamente 1000 miligramos por kilogramo de peso corporal. En el contexto de una administración tópica, las dosis apropiadas de los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención se encuentran en el rango de entre aproximadamente 0,001 miligramos y aproximadamente 1 miligramo, en función del área donde se desea administrar los compuestos. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de respuesta a la dosis, las cuales pueden obtenerse mediante el uso de sistemas de análisis in vitro o modelos basados en animales conocidos en la técnica.

[0080] En la invención también se proveen conjuntos de elementos farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes que contienen una o más formas polimórficas cristalinas o amorfas de un compuesto de fórmula I. Estos recipientes también pueden comprender indicaciones provistas por la agencia gubernamental responsable de la regulación de la manufactura, el uso o la comercialización del producto farmacéutico o biológico en

cuestión, donde puede indicarse que el producto ha sido aprobado para administrárselo a los seres humanos. En una forma de realización determinada, el conjunto de elementos puede comprender más de una forma polimórfica cristalina o amorfa de un compuesto de fórmula I.

[0081] En la Patente de los EEUU N° 7378508, que se incorpora en la presente a modo de referencia, se describen métodos apropiados para manufacturar los compuestos de fórmula I y algunas de sus formas polimórficas.

[0082] Sin más, se cree que aquellos versados en la técnica, mediante el uso de la descripción precedente y los ejemplos ilustrativos que se proveen más adelante, han de poder poner en práctica y utilizar la presente invención y los métodos que se reivindican. Como consecuencia, ha de interpretarse que los ejemplos de trabajo solamente se proveen para ilustrar formas de realización preferidas de la presente invención, por lo que no tienen por objeto limitar el alcance de la invención de modo alguno.

[0083] En los siguientes ejemplos se describe la acción de una combinación de fidaxomicina con diversos compuestos antiinflamatorios en un modelo de una infección de *Clostridium difficile* (CDI) basado en ratones.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Modelo de una CDI en ratones

[0084] Aunque se han usado hámsteres para investigar la patogénesis y el tratamiento de las CDI, no se trata de animales ideales debido a que no hay reactivos específicos disponibles para ellos y a que las CDI no se desarrollan en ellos de una manera similar a la que puede observarse en los seres humanos.

Una vez que tiene lugar la infección, ésta suele ser fulminante y rápidamente fatal en los hámsteres, mientras que en los seres humanos suele observarse una enfermedad con una severidad y un resultado variables. Estas limitaciones del modelo de la CDI basado en hámsteres limitan su utilidad en el análisis de las terapias clínicas relevantes. Por lo tanto, los inventores recurrieron al uso de un modelo de una CDI inducida con antibiótico en ratones, que debería ser más similar a la CDI en los seres humanos (Gastroenterology, 2008, 135: 1984-1992). En este modelo, se expusieron ratones C57BL/6 a una mezcla de antibióticos orales (kanamicina, gentamicina, colistina, metronidazol y vancomicina) durante 3 días, a lo que, dos días después, siguió una administración parenteral de clindamicina, que un día después, fue seguida a su vez por un ataque con *C. difficile* en una variedad de concentraciones. La CDI dio como resultado una diarrea y una pérdida de peso en los ratones que habían sido expuestos a los antibióticos y a *C. difficile*, y la severidad de la enfermedad varió entre fulminante y mínima, de manera proporcional con la concentración que se empleó para el ataque, según se ilustra en la figura 3. las características histológicas típicas de una CDI se representan en las figuras 4A-4C (Gastroenterology, 2008, 135: 1984-1992).

[0085] En la figura 4A se ilustra una enteritis en la que pueden observarse ulceraciones proliferativas, una necrosis epitelial y la liberación de exudados inflamatorios y material celular necrótico hacia el lumen intestinal (porción superior derecha), lo cual es consistente con una colitis pseudomembranosa (PMC). En la figura 4B puede observarse un edema marcado debajo de la mucosa, sin inflamación (véase el área más clara en el

tercio inferior de la figura), una situación que suele observarse en los seres humanos que padecen una PMC. En la figura 4C se provee una fotografía con aumento donde puede observarse la proliferación de la mucosa, la necrosis del epitelio y el reclutamiento de células inflamatorias (que predominantemente son neutrófilos).

[0086] En resumen, el desarrollo de la CDI en los ratones es más similar al que puede observarse en los seres humanos, particularmente en el contexto de los factores de riesgo, los órganos afectados y las manifestaciones de la enfermedad, ya que suele comprometerse la totalidad del colon, suelen formarse pseudomembranas y suele observarse una enfermedad con una severidad variable, predominantemente en función del uso de antibióticos (Gastroenterology, 2008, 135: 1984-1992).

Ejemplo 2. Análisis de diversos compuestos de prueba en el modelo basado en ratones

[0087] Se alojarán ratones C57BL/6 en jaulas apropiadas, con un acceso libre al alimento y al agua. Los animales serán tratados con una mezcla de antibióticos orales (kanamicina, gentamicina, colistina, metronidazol y vancomicina) durante 3 días (Gastroenterology, 2008, 135(6): 1984-1992), a lo que, dos días después, seguirá una administración parenteral de fosfato de clindamicina (en una dosis subcutánea de 10 mg/kg), lo que corresponderá al día 0. El ataque de los ratones se basará en un tratamiento oral con entre 10^2 y 10^7 cfu de una cepa toxinogénica de *C. difficile*, que será puesto en práctica un día más tarde (el día 1). Entre 1 y 5 días después de la administración de *C. difficile*, se espera que se desarrolle una colitis entre moderada y fulminante. De no tratarse, la infección *C. difficile* podrá dar

como resultado una colitis severa y la muerte en la mayoría de los animales que hayan sido tratados con una concentración elevada de la bacteria.

[0088] En estos experimentos, los ratones serán tratados con la bacteria *C. difficile* (de la cepa 10465, en una concentración aproximada de 10^6 cfu), con el propósito de provocar una colitis entre moderada y severa. Algunos animales serán tratados con fidaxomicina (en una dosis de entre 1 y 50 mg/kg). Los compuestos de prueba consistirán en mesalamina o budesonida, y se los administrará en los animales por sí solos o en combinación con fidaxomicina. La administración por vía oral comenzará 1-2 días después de que se realice el ataque con *C. difficile*, una vez que se observe una CDI que resulte evidente desde el punto de vista clínico, y continuará de manera diaria durante 5 días.

Tabla 1. Ejemplo de los grupos experimentales y del cronograma del tratamiento

Nº	n	Tratamiento a, b	Dosis	Ruta	Días en los que se aplicará la dosis ^c
1	Entre 8 y 10	Control positivo	Vehículo	Oral	3, 4, 5, 6 y 7
2	Entre 8 y 10	Fidaxomicina sola	Se la determinará en el futuro	Oral	3, 4, 5, 6 y 7
3	Entre 8 y 10	Compuesto de prueba A	Se la determinará en el futuro	Oral	3, 4, 5, 6 y 7

4	Entre 8 y 10	Compuesto de prueba B	Se la determinará en el futuro	Oral	3, 4, 5, 6 y 7
5	Entre 8 y 10	Fidaxomicina más el compuesto de prueba A	Se la determinará en el futuro ^c	Oral	3, 4, 5, 6 y 7
6	Entre 8 y 10	Fidaxomicina más el compuesto de prueba B	Se la determinará en el futuro ^c	Oral	3, 4, 5, 6 y 7
7	Entre 8 y 10	Control negativo	Vehículo	Oral	3, 4, 5, 6 y 7

- a. El día 0, a todos los animales excepto los correspondientes al control se les administrará clindamicina (en una dosis subcutánea de 10 mg/kg).
- b. El día 1, a todos los animales excepto los correspondientes al control se les administrarán aproximadamente 10^6 cfu de *C. difficile* por vía oral.
- c. Podrán analizarse dosis mayores o menores de fidaxomicina, de mesalamina o de budesonida.

[0089] Diariamente, se pesarán los animales y se analizará la morbilidad y la presencia de diarrea. Los animales de los que se considere que se encuentren en un estado moribundo serán sacrificados antes de que termine el período de tratamiento.

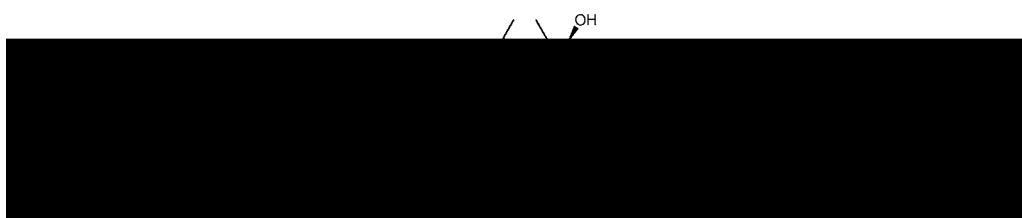
[0090] Durante el estudio, se analizarán los siguientes parámetros: (1) la supervivencia, (2) la pérdida/ganancia de peso y (3) la severidad de la colitis, que podrá ser determinada (a)

por medio de un análisis histopatológico con un sistema de calificación semicuantitativo, (b) en función de un análisis de las citoquinas inflamatorias, tales como el $\text{TNF}\alpha$ o la quimioquina CXC (KC), y (c) mediante la determinación del grado de infiltración de linfocitos PMN, sobre la base de un procedimiento de MPO. Se compararán los datos para determinar la severidad de la CDI y la inflamación asociada entre los grupos.

[0091] Aunque la presente invención ha sido descrita en detalle en los ejemplos precedentes, ha de comprenderse que será posible poner en práctica diversas modificaciones sin apartarse de su espíritu. Por lo tanto, la invención solamente estará limitada por las reivindicaciones a continuación.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar una infección en un mamífero, donde la infección es causada por la presencia de una bacteria, que comprende administrarle al mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula I



Fórmula I

y un agente antiinflamatorio.

2. El método de la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula I se administra de manera simultánea con el agente antiinflamatorio.

3. El método de la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula I no se administra de manera simultánea con el agente antiinflamatorio.

4. El método de la reivindicación 2, donde el compuesto de fórmula I y el agente antiinflamatorio se administran en una formulación sólida.

5. El método de la reivindicación 4, donde el agente antiinflamatorio está presente en la formulación sólida en una proporción de entre aproximadamente 2% y aproximadamente 80% en peso.

6. El método de la reivindicación 4, donde el agente antiinflamatorio está presente en la formulación sólida en una proporción de entre aproximadamente 2% y aproximadamente 5% en peso.

7. El método de la reivindicación 1, donde la bacteria

es una bacteria Gram positiva.

8. El método de la reivindicación 1, donde la bacteria es una bacteria Gram negativa.

9. El método de la reivindicación 1, donde la bacteria se selecciona del grupo que consiste en *Clostridium* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. y las combinaciones de éstas.

10. El método de la reivindicación 1, donde la bacteria es *Clostridium* spp.

11. El método de la reivindicación 1, donde la bacteria se selecciona del grupo que consiste en *C. difficile*, *C. perfringens*, *S. aureus* y las combinaciones de éstas.

12. El método de la reivindicación 1, donde la bacteria es *C. difficile*.

13. El método de la reivindicación 1, donde la infección se selecciona del grupo que consiste en la diarrea y la colitis.

14. El método de la reivindicación 1, donde la infección es una diarrea infecciosa.

15. El método de la reivindicación 1, donde la infección es una colitis.

16. El método de la reivindicación 1, donde la infección es una diarrea asociada a *C. difficile*.

17. El método de la reivindicación 9, donde *Staphylococcus* spp. es resistente a la meticilina.

18. El método de la reivindicación 9, donde *Staphylococcus* spp. es sensible a la meticilina.

19. El método de la reivindicación 17, donde *Staphylococcus* spp. es *Staphylococcus aureus*.

20. El método de la reivindicación 9, donde *Enterococcus* spp. es resistente a la vancomicina.

21. El método de la reivindicación 9, donde *Enterococcus* spp. es sensible a la vancomicina.

22. El método de la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula I y el agente antiinflamatorio se administran en forma de una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.

23. El método de la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula I comprende al menos 93% del estereoisómero R.

24. El método de la reivindicación 1, donde el mamífero es un ser humano.

25. El método de la reivindicación 1, donde la combinación del compuesto de fórmula I y el agente antiinflamatorio se administra en una cantidad de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 1000 mg entra una y tres veces por día, en un período de entre tres y quince días.

26. El método de la reivindicación 1, donde la combinación del compuesto de fórmula I y el agente antiinflamatorio se administra en una cantidad de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 400 mg una o dos veces por día.

27. El método de la reivindicación 1, donde la combinación del compuesto de fórmula I y el agente antiinflamatorio se administra en una cantidad de aproximadamente 200 mg una vez por día.

28. El método de la reivindicación 1, donde el agente antiinflamatorio se selecciona del grupo que consiste en la mesalamina, la sulfasalazina, la balsalazida, el inflixamab, la

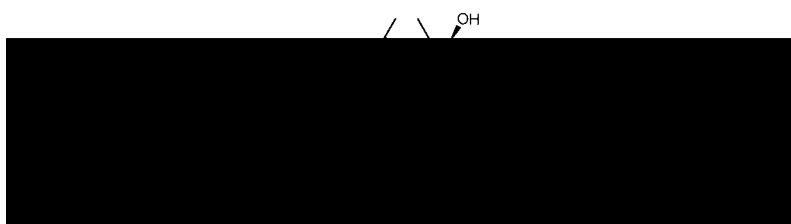
olsalazina y la budesonida.

29. El método de la reivindicación 1, donde el agente antiinflamatorio es la mesalamina.

30. El método de la reivindicación 1, donde el agente antiinflamatorio es la budesonida.

31. El método de la reivindicación 1, donde el agente antiinflamatorio es un compuesto basado en el ácido 5-aminosalicílico.

32. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula I



Fórmula I

y un agente antiinflamatorio.

33. La composición de la reivindicación 32, donde el agente antiinflamatorio se selecciona del grupo que consiste en la mesalamina, la sulfasalazina, la balsalazida, el inflixamab, la olsalazina y la budesonida.

34. La composición de la reivindicación 32, donde el agente antiinflamatorio es la mesalamina.

35. La composición de la reivindicación 32, donde el agente antiinflamatorio es la budesonida.

36. La composición de la reivindicación 32, donde el agente antiinflamatorio es un compuesto basado en el ácido 5-aminosalicílico.

TRATAMIENTO DE INFECCIONES BACTERIANAS

RESUMEN

Métodos para tratar infecciones bacterianas en los sujetos que lo necesitan, que comprenden administrarles a los sujetos una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y de un agente antiinflamatorio. Composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y de un agente antiinflamatorio.

Figura 1

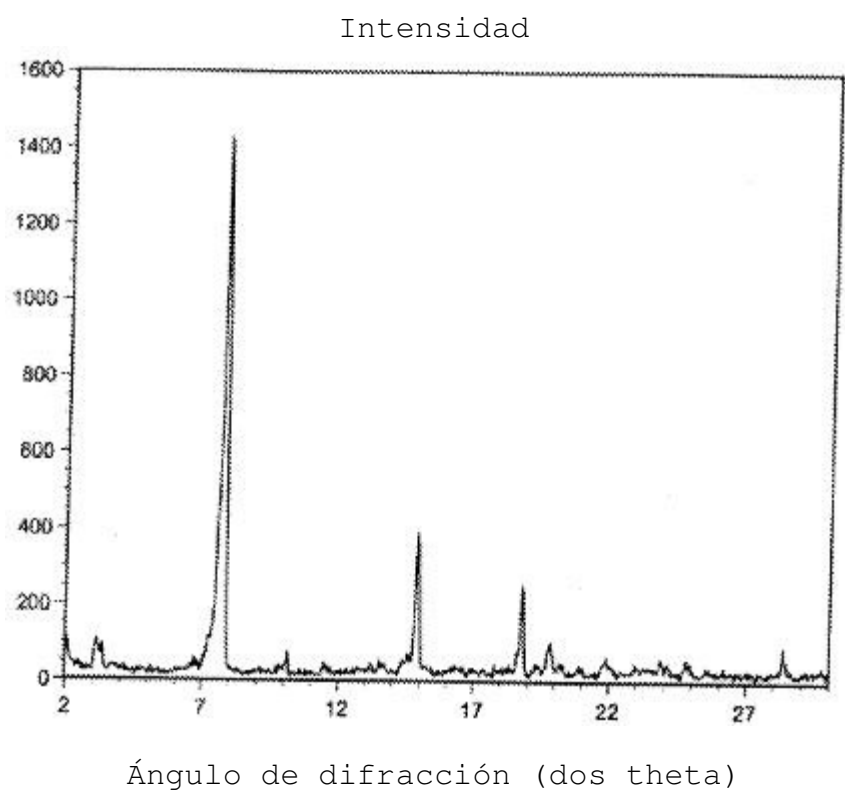


Figura 2

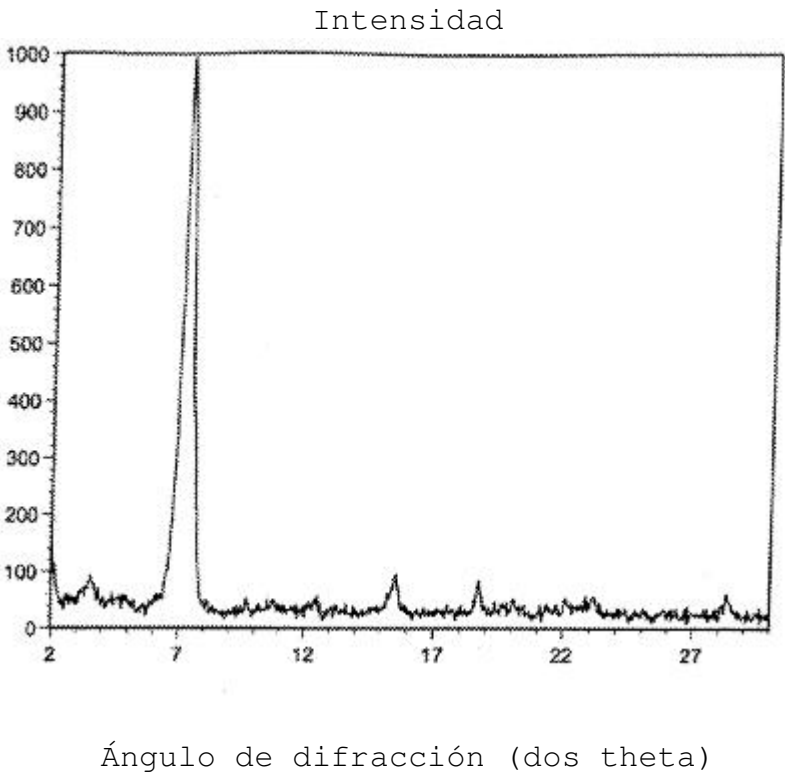


Figura 3

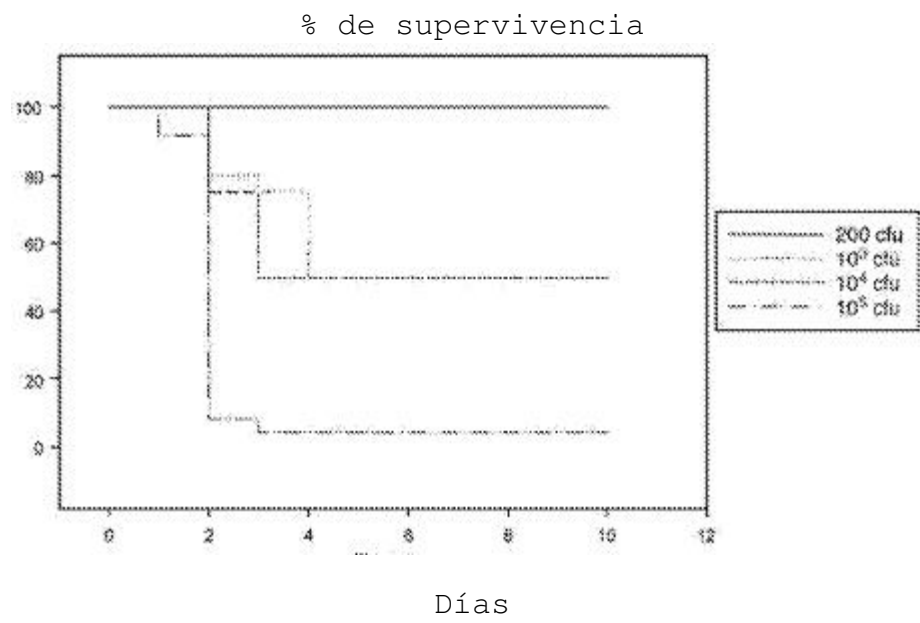
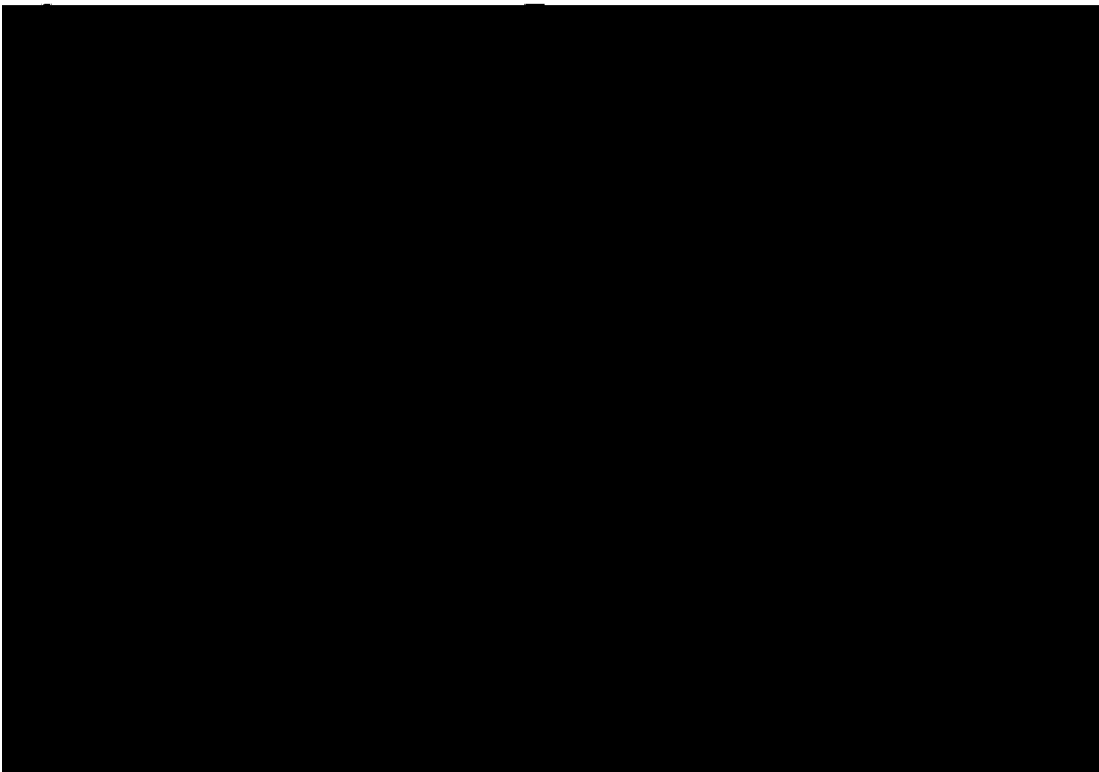


Figura 4



(12) PUBLICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL BAJO PCT

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
9 de agosto de 2012 (9.08.2012)

(10) Número de publicación internacional
WO 2012/106722 A3

(51) Clasificación internacional de Patentes:

A61K 31/35 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/US2012/024005

(22) Fecha de la presentación internacional

6 de febrero de 2012 (06.02.2012)

(25) Idioma de la presentación:

inglés

(26) Idioma de la publicación:

inglés

(30) Datos de la prioridad

61/439,673 4 de febrero de 2011 (04.02.2011) US

61/552,383 27 de octubre de 2011 (27.10.2011) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US)

OPTIMER

PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 10110

Sorento Valley Road, Suite C, San Diego, CA 92121 (US).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes: (solamente para US)

ICHIKAWA, Yoshi [US/US]; 10110 Sorento Valley Road, Suite C, San Diego, CA 92121 (US). **GORBACH, Sherwood** [US/US]; 10110 Sorento Valley Road, Suite C, San Diego, CA 92121 (US).

(74) Representante: **OHARA, Toyomi** et. al.; Morgan, Lewis & Bockius LLP, 1111 Pennsylvania Avenue, NW, Washington, DC 20004 (US).

(81) Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, 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, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados: (en la medida en que no se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR)

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- Con el informe de búsqueda internacional (art. 21 (3))

(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda internacional 10.01.2013

(54) Título: TRATAMIENTO DE INFECCIONES BACTERIANAS

(57) Resumen: Métodos para tratar infecciones bacterianas en los sujetos que lo necesitan, que comprenden administrarles a los sujetos una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y de un agente antiinflamatorio. Composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y de un agente antiinflamatorio.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N°:

PCT/US 2012/024005

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD A61K 31/35 (2006.01)I, A61K 31/70 (2006.01)I, A61P 31/12 (2006.01)I, A61P 29/00 (2006.01)I,		
Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS		
Documentación mínima investigada (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación) A61K 31/35, A01N 43/04, A61K 31/70, A61P 31/04, A61K 31/335		
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas) eKOMPASS(KIPO Internal)		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser apropiado, indicación de los pasajes relevantes	Relevante para reivindicación N°:
X	US 2008/0176927 A1 (SANGHVI, SUKETU et al.) 24 de julio de 2008 ver resumen; fig. 1; Párrafo [0004], reivindicaciones 1, 4, 7-8, 18 -----	32-36
A	WO 2006/085838 A1 (OPTIMER PHARMACEUTICALS, INC.) 17 de agosto de 2006 ver resumen; reivindicaciones 1, 17, 25, 34 -----	32-36
☐ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C ☒ Ver familia de patentes en el anexo		
* Categorías particulares indicadas en publicaciones “A” publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante “B” documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional “L” publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada) “O” publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones “P” publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada “T” publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa “X” publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva “Y” publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista “&” publicación que es miembro de la misma familia		
Fecha de finalización de la búsqueda internacional 12 de septiembre de 2012 (12.09.2012)		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional 14 de septiembre de 2012 (14.09.2012)
Nombre y Dirección Postal del ISA/KR Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-Ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, República de Corea FAX: 82 42 472 7140		Funcionario Apoderado LEE, Dong Wook Teléfono N°: +82 42 481 8163

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/US 2012/024005

Campo II: Observaciones acerca de porque determinadas reivindicaciones no eran investigables (continuación del ítem 2 de la hoja 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones N°: **1 – 31**
porque se refieren a objetos que no requieren ser investigados por este Organismo, a saber:

Las reivindicaciones 1 – 31 pertenecen a un método de humanos mediante terapia, refiriéndose así a un objeto que no requiere ser investigado por este Organismo de Búsqueda Internacional, según el Artículo PCT 17 (2)(a)(i) y la Regla 39.1 (iv) de las Regulaciones en virtud del PCT.
2. ☐ Reivindicaciones N°:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescriptos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones N°:
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en acordanza con la segunda y la tercera frase de la regla 6.4(a).

Campo III: Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, a saber:

1. ☐ Como todas las tasas adicionales requeridas fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no solicita ningún pago o tasa adicional.
3. ☐ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para los cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones N°:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está cubierta por las reivindicaciones N°:

Observaciones sobre protestas

- ☐ Las tasas adicionales de búsqueda fueron acompañadas por la protesta del solicitante y, de corresponder, por la tasa de protesta
- ☐ Las tasas adicionales de búsqueda fueron acompañadas por la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no fue pagada en el plazo especificado en la intimación
- ☐ Las tasas adicionales no fueron acompañadas por ninguna protesta.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información de miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional N°:

PCT/US 2012/024005

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
US 20080176927 A1	24.07.2008	AU	2008-209623 A1	31.07.2008
		CA	2676003 A1	31.07.2008
		CN	102015747 A	13.04.2011
		EP	2121716 A1	25.11.2009
		JP	2010-516677 A	20.05.2010
		MX	2009007784 A	11.02.2010
		TW	200938187 A	16.09.2009
		WO	2008-091518 A1	31.07.2008

WO 2006085838 A1	17.08.2006	AU	2005-327308 A1	17.08.2006
		AU	2005-327328 B2	10.11.2011
		CN	101128114 A	20.02.2008
		CN	101663312 A	03.03.2010
		EP	1539977 A2	15.06.2005
		EP	1765342 A2	28.03.2007
		JP	2005-534332 A	17.11.2005
		JP	2007-537290 A	20.12.2007
		JP	2008-528582 A	31.07.2008
		JP	2010-516681 A	20.05.2010
		KR	10-0972542 B1	28.07.2010
		KR	10-2007-0110504 A	19.11.2007
		KR	10-2009-0117924 A	16.11.2009
		MX	2007009196 A	25.02.2009
		US	2006-0259281 A1	16.11.2006
		US	2007-0105791 A1	10.05.2007
		US	2007-0173462 A1	26.07.2007
		US	2007-0259949 A1	08.11.2007
		US	2008-0194497 A1	14.08.2008
		US	2008-0269145 A1	30.10.2008
		US	2009-0163428 A1	25.06.2009
		US	2010-0009925 A1	14.01.2010
		US	2010-0010076 A1	14.01.2010
		US	2010-0028970 A1	04.02.2010
		US	2010-0081800 A1	01.04.2010
		US	2011-0166090 A1	07.07.2011
		US	7378508 B2	27.05.2008
		US	7507564 B2	24.03.2009
		US	7863249 B2	04.01.2011
		US	7906489 B2	15.03.2011
		WO	2004-014295 A2	19.02.2004
		WO	2004-014295 A3	19.02.2004
		WO	2005-112990 A2	01-12-2005
		WO	2005-112990 A3	01-12-2005
		WO	2008-091554 A1	31.07.2008



(51) International Patent Classification:

A61K 31/35 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2012/024005

(22) International Filing Date:

6 February 2012 (06.02.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/439,673 4 February 2011 (04.02.2011) US
61/552,383 27 October 2011 (27.10.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **OPTIMER PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 10110 Sorento Valley Road, Suite C, San Diego, CA 92121 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ICHIKAWA, Yoshi** [US/US]; 10110 Sorento Valley Road, Suite C, San Diego, CA 92121 (US). **GORBACH, Sherwood** [US/US]; 10110 Sorento Valley Road, Suite C, San Diego, CA 92121 (US).

(74) Agents: **OHARA, Toyomi** et al.; Morgan, Lewis & Bockius LLP, 1111 Pennsylvania Avenue, NW, Washington, DC 20004 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, 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, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

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

10 January 2013

(54) Title: TREATMENT OF BACTERIAL INFECTIONS

(57) Abstract: The present invention relates to methods of treating a bacterial infection in a subject in need thereof comprising administering to the subject an effective amount of the compound of Formula (I) and an anti-inflammatory agent. The present invention provides pharmaceutical compositions comprising an effective amount of the compound of Formula (I) and an anti-inflammatory agent.



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*A61K 31/35(2006.01)i, A61K 31/70(2006.01)i, A61P 31/12(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i*

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/35; A01N 43/04; A61K 31/70; A61P 31/04; A61K 31/335

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

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

eKOMPASS(KIPO internal)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008-0176927 A1 (SANGHVI, SUKETU et al.) 24 July 2008 See abstract, fig. 1, paragraph [0004], claims 1, 4, 7-8, 18.	32-36
A	WO 2006-085838 A1 (OPTIMER PHARMACEUTICALS, INC.) 17 August 2006 See abstract, claims 1, 17, 25, 34.	32-36



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 SEPTEMBER 2012 (12.09.2012)

Date of mailing of the international search report

14 SEPTEMBER 2012 (14.09.2012)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan
City, 302-701, Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

LEE, Dong Wook

Telephone No. 82-42-481-8163



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/024005**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-31
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 1-31 pertain to a method for treatment of the human by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2012/024005

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008-0176927 A1	24.07.2008	AU 2008-209623 A1	31.07.2008
		CA 2676003 A1	31.07.2008
		CN 102015747 A	13.04.2011
		EP 2121716 A1	25.11.2009
		JP 2010-516677 A	20.05.2010
		MX 2009007784 A	11.02.2010
		TW 200938187 A	16.09.2009
		WO 2008-091518 A1	31.07.2008
WO 2006-085838 A1	17.08.2006	AU 2005-327308 A1	17.08.2006
		AU 2005-327308 B2	10.11.2011
		CN 101128114 A	20.02.2008
		CN 101663312 A	03.03.2010
		EP 1539977 A2	15.06.2005
		EP 1765312 A2	28.03.2007
		JP 2005-534332 A	17.11.2005
		JP 2007-537290 A	20.12.2007
		JP 2008-528582 A	31.07.2008
		JP 2010-516681 A	20.05.2010
		KR 10-0972542 B1	28.07.2010
		KR 10-2007-0110504 A	19.11.2007
		KR 10-2009-0117924 A	16.11.2009
		MX 2007009196 A	25.02.2009
		US 2006-0257981 A1	16.11.2006
		US 2007-0105791 A1	10.05.2007
		US 2007-0173462 A1	26.07.2007
		US 2007-0259949 A1	08.11.2007
		US 2008-0194497 A1	14.08.2008
		US 2008-0269145 A1	30.10.2008
		US 2009-0163428 A1	25.06.2009
		US 2010-0009925 A1	14.01.2010
		US 2010-0010076 A1	14.01.2010
		US 2010-0028970 A1	04.02.2010
		US 2010-0081800 A1	01.04.2010
		US 2011-0166090 A1	07.07.2011
		US 7378508 B2	27.05.2008
		US 7507564 B2	24.03.2009
		US 7863249 B2	04.01.2011
		US 7906489 B2	15.03.2011
		WO 2004-014295 A2	19.02.2004
		WO 2004-014295 A3	19.02.2004
		WO 2005-112990 A2	01.12.2005
		WO 2005-112990 A3	01.12.2005
		WO 2008-091554 A1	31.07.2008