

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 518**

51 Int. Cl.:

C07C 237/26 (2006.01)

C07C 231/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2006** **E 06760544 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013** **EP 1890996**

54 Título: **Formas sólidas cristalinas de tigeciclina y procedimientos de preparación de las mismas**

30 Prioridad:

27.05.2005 US 684955 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.07.2013

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)
FIVE GIRALDA FARMS
MADISON, NJ 07940, US**

72 Inventor/es:

**KRISHNAN, LALITHA;
DESHMUKH, SUBODH S.;
HADFIELD, ANTHONY;
HUANG, JAMES W. y
KU, MANNCHING SHERRY**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 415 518 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formas sólidas cristalinas de tigeciclina y procedimientos de preparación de las mismas

La presente invención se refiere a una forma sólida cristalina de tigeciclina, composiciones de la misma, y procedimientos para su preparación.

5 La tigeciclina es un antibiótico de la familia de las tetraciclinas y un análogo químico de la minociclina. La síntesis de la tigeciclina y su aislamiento en forma de un polvo se desvela en la patente de Estados Unidos número 5.675.030. Se ha usado como un tratamiento frente a bacterias resistentes a fármacos, y se ha mostrado que funciona cuando otros antibióticos han fallado. Por ejemplo, es activa frente a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, enterococos resistentes a la vancomicina (D.J. Beidenbach y col., Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 40: 173-177 (2001); H.W. Boucher y col., Antimicrobial Agents & Chemotherapy 44: 2225-2229 (2000); P.A. Bradford Clin. Microbiol. Newslett. 26: 163-168 (2004); D. Milatovic y col., Antimicrob. Agents Chemother. 47: 400-404 (2003); R. Patel y col., Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 38: 177-179 (2000); P.J. Petersen y col., Antimicrob. Agents Chemother. 46: 2595-2601 (2002); y P.J. Petersen y col., Antimicrob. Agents Chemother. 43: 738-744(1999)), y organismos portadores de cualquiera de las dos formas principales de resistencia a tetraciclinas: proyección de flujo de salida y ribosómico (C. Betriu y col., Antimicrob. Agents Chemother. 48: 323-325 (2004); T. Hirata y col. Antimicrob. Agents Chemother. 48: 2179-2184 (2004); y P.J. Petersen y col., Antimicrob. Agents Chemother. 43: 738-744 (1999)).

La tigeciclina se ha administrado históricamente por vía intravenosa, ya que generalmente ha presentado escasa biodisponibilidad cuando se administra por vía oral. La solución intravenosa se puede preparar por reconstitución de un polvo amorfo con agua estéril, inyección de Cloruro Sódico al 0,9%, USP, o inyección de Dextrosa al 5%, USP. La tigeciclina se proporciona típicamente en el polvo amorfo mediante liofilización sin excipientes para fines de esterilización. Debido a la tendencia de la tigeciclina a degradarse, sin embargo, estos polvos se preparan y se procesan en condiciones de poco oxígeno y baja temperatura. Este procesamiento es caro, ya que necesita equipos y manipulación especial. Además, los materiales amorfos por lo general son menos estables que las formas cristalinas del mismo compuesto. (Polymorphism in Pharmaceutical Solids, H. G. Brittain (ed.), 1999, página 208). Sería ventajoso, por lo tanto, si alguien fuera capaz de usar y fabricar formas sólidas cristalinas de tigeciclina sin necesidad de sistemas de manipulación especiales.

Los compuestos cristalinos son sólidos con matrices ordenadas de las moléculas, mientras que los compuestos amorfos se componen de moléculas desordenadas. Estas matrices también se denominan redes cristalinas y están compuestas por segmentos de repetición estructural denominados celdas unitarias. Cuando la misma molécula, como por ejemplo una molécula orgánica, se puede ordenar a sí misma en un sólido en más de una forma, esa molécula presenta lo que se denomina polimorfismo. Por ejemplo, el elemento carbono presenta polimorfismo (en los elementos se denomina alotropismo). El carbono sólido existe en tres formas cristalinas sólidas conocidas: grafito, diamante, y fullerenos. Aunque cada forma sólida cristalina es carbono, cada uno tiene diferentes propiedades ya que la estructura en el estado sólido de cada forma es diferente. Por ejemplo, mientras que el diamante es una de las sustancias más duras conocidas, el grafito es extremadamente blando. También se conoce que muchos compuestos orgánicos son polimórficos ya que sus estructuras difieren en la forma en la que se compactan entre sí para formar sólidos cristalinos. (Véase por ejemplo, Stephenson, G. A; Stowell, J, G; Toma, P.H; Dorman, D.E.; Greene, J.R.; Byrne, S. R.; "Solid state analysis of polymorphic, isomorphous and solvated forms of Dirithromycin", J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 5766).

En base a una estructura química, que es la conectividad química de los átomos para hacer una molécula, no se puede predecir con cierto grado de certeza si un compuesto cristalizará, en qué condiciones cristalizará, cuántas formas sólidas cristalinas del compuesto pueden existir, o la estructura en el estado sólido de cualquiera de esas formas. La expresión "estructura en el estado sólido" como se usa en el presente documento significa la estructura obtenida cuando las moléculas se compactan entre sí para formar un sólido.

En algunas ocasiones, se llegan a incorporar moléculas de disolvente o de agua en la red cristalina de un sólido cristalino. Dicho sólido cristalino se puede denominar solvato o hidrato, respectivamente. Solvatos, hidratos, y polimorfos a menudo se denominan formas sólidas cristalinas. Aquí, como en la mayoría de las técnicas químicas en el estado sólido, los solvatos y los hidratos débilmente unidos se incluyen también como formas sólidas cristalinas en las que las moléculas de disolvente o de agua se encuentran en canales o no están incorporadas en la red cristalina. Las formas amorfas a menudo se denominan formas sólidas, pero no son formas sólidas cristalinas.

Diferentes formas sólidas cristalinas del mismo compuesto a menudo poseen diferentes propiedades en el estado sólido tales como punto de fusión, solubilidad, manipulación, y estabilidad. Por lo tanto, una vez que se han identificado las diferentes formas sólidas cristalinas del mismo compuesto, se puede determinar la forma sólida cristalina óptima en cualquier conjunto dado de condiciones de procesamiento y fabricación así como las diferentes propiedades en el estado sólido de cada forma sólida cristalina.

Existe un número de procedimientos analíticos que un experto en la materia de la química del estado sólido puede usar para analizar formas sólidas. El término "analizar" como se usa en el presente documento significa obtener

información sobre la estructura de las formas sólidas en el estado sólido. Por ejemplo, la difracción de rayos X de polvo es una técnica adecuada para la diferenciación de formas sólidas amorfas a partir de formas sólidas cristalinas y para la caracterización y la identificación de formas sólidas cristalinas de un compuesto. La difracción de rayos X de polvo también es adecuada para cuantificar la cantidad de una forma sólida cristalina (o formas) en una mezcla.

5 En la difracción de rayos X de polvo, los rayos X se dirigen sobre un cristal y se mide la intensidad de los rayos X difractados como una función de dos veces el ángulo entre la fuente de rayos X y el haz difractado por la muestra. La intensidad de estos rayos X difractados se puede representar en un gráfico como los picos en los que el eje x es dos veces el ángulo (ésto se conoce como el ángulo "2 θ ") entre la fuente de rayos X y los rayos X difractados y siendo el eje y la intensidad del pico de los rayos X difractados. Este gráfico se denomina patrón de difracción de rayos X de polvo o patrón de polvo. Diferentes formas sólidas cristalinas presentan diferentes patrones de polvo ya que la ubicación de los picos en el eje x es una propiedad de la estructura en el estado sólido del cristal.

10

Dichos patrones de polvo, o porciones de los mismos, se pueden usar como una huella de identificación de una forma sólida cristalina. Por lo tanto, se podría tomar un patrón de polvo de una muestra desconocida y comparar ese patrón de polvo con un patrón de polvo de referencia. Un resultado positivo significaría que la muestra desconocida es de la misma forma sólida cristalina que la de la referencia. También se podría analizar una muestra desconocida que contiene una mezcla de formas sólidas mediante la adición y la sustracción de patrones de polvo de compuestos conocidos.

15

Cuando se seleccionan picos en un patrón de polvo para caracterizar una forma sólida cristalina o cuando se usa un patrón de polvo de referencia para identificar una forma, se identifica un pico o un grupo de picos en una forma en la que no está presente en las otras formas sólidas.

20

El término "caracterizar" como se usa en el presente documento significa seleccionar un conjunto de datos apropiados capaces de distinguir una forma sólida de otra. Dicho conjunto de datos en la difracción de rayos X de polvo es la posición de uno o más picos. Se dice que la selección cuyos picos de difracción de rayos X de polvo de la tigeciclina definen una forma particular caracteriza esa forma.

El término "identificar" como se usa en el presente documento se refiere a tomar una selección de datos característicos de una forma sólida y al uso de esos datos para determinar si esa forma está presente en una muestra. En la difracción de rayos X de polvo, esos datos son las posiciones en el eje x del uno o más picos que caracterizan la forma en cuestión como se ha analizado anteriormente. Por ejemplo, una vez que se determina que un número selecto de picos de difracción de rayos X caracterizan una forma sólida en particular de tigeciclina, se pueden usar esos picos para determinar si esa forma está presente en una muestra que contiene tigeciclina.

25

30

Cuando se caracterizan y/o se identifican formas sólidas cristalinas del mismo compuesto químico con difracción de rayos X de polvo, a menudo no es necesario usar todo el patrón de polvo. Se puede usar a menudo un subconjunto más pequeño de todo el patrón de polvo para realizar la caracterización y/o la identificación. Al seleccionar un grupo de picos que diferencian la forma sólida cristalina de otras formas sólidas cristalinas del compuesto, se puede confiar en los picos tanto para caracterizar la forma como para identificar la forma, por ejemplo, en una mezcla desconocida. Se pueden añadir datos adicionales, tal como a partir de otra técnica analítica o picos adicionales a partir del patrón de polvo, para caracterizar y/o identificar la forma, por ejemplo, se identificarían formas polimorfas adicionales posteriormente.

35

Debido a diferencias en instrumentos, muestras, y preparación de la muestra, los valores de los picos se indican con el modificador "aproximadamente" delante de los valores de los picos. Esto es una práctica común en las técnicas químicas del estado sólido debido a la variación inherente en los valores de los picos. Una precisión típica del valor en el eje x de 2 θ de un pico en un patrón de polvo es del orden de más o menos 0,2° 2 θ . Por lo tanto, un pico de difracción de polvo que aparece a "aproximadamente 9,2° 2 θ ," significa que el pico podría estar entre 9,0° 2 θ y 9,4° 2 θ cuando se mide en la mayoría de los difractómetros de rayos X en la mayoría de condiciones. La variabilidad en la intensidad del pico es un resultado de como los cristales individuales se orientan en el recipiente de la muestra con respecto a la fuente de rayos X externa (conocido como "orientación preferente"). Este efecto de orientación no proporciona información estructural sobre el cristal.

40

45

La difracción de rayos X de polvo es sólo una de varias técnicas analíticas que se pueden usar para caracterizar y/o identificar formas sólidas cristalinas. Se pueden usar técnicas espectroscópicas tales como Raman (incluyendo Raman microscópica), infrarrojos, y espectroscopias de RMN en el estado sólido para caracterizar y/o identificar formas sólidas cristalinas. Estas técnicas también se pueden usar para cuantificar la cantidad de una o más formas sólidas cristalinas en una mezcla.

50

Las técnicas térmicas tales como punto de fusión, en y de sí mismas, no necesariamente caracterizan y/o identifican diferentes formas sólidas cristalinas de un compuesto ya que es posible que diferentes formas sólidas cristalinas del mismo compuesto tengan puntos de fusión indistinguibles. En dichas circunstancias, sin embargo, los puntos de fusión se podrían usar junto con otro procedimiento analítico, tal como difracción de rayos X de polvo, para caracterizar y/o identificar formas sólidas cristalinas.

55

La presente invención se dirige a una forma sólida cristalina de tigeciclina identificada como Forma I. La invención también se dirige a composiciones, que incluyen composiciones farmacéuticas, que contienen esta forma sólida cristalina de tigeciclina. La invención se dirige adicionalmente a procedimientos para preparar esta forma sólida cristalina de tigeciclina.

5 **Breve Descripción de los Dibujos**

La presente invención se refiere exclusivamente a la forma 1 de la tigeciclina.

La **Figura 1** es el patrón de difracción de rayos X de polvo y la lista de picos para la tigeciclina de Forma I.

La **Figura 2** es el patrón de difracción de rayos X de polvo y la lista de picos para la tigeciclina de Forma II.

La **Figura 3** es el patrón de difracción de rayos X de polvo y la lista de picos para la tigeciclina de Forma III.

10 La **Figura 4** es la difracción de rayos X de polvo y la lista de picos para la tigeciclina de Forma IV.

La **Figura 5** es la difracción de rayos X de polvo y la lista de picos para la tigeciclina de Forma V.

La **Figura 6** es una superposición de difracción de rayos X de polvo de las Formas I-V de la tigeciclina.

La **Figura 7** es una versión ampliada de la superposición de la difracción de rayos X de polvo de las Formas I-V de la tigeciclina.

15 La **Figura 8** es un análisis termogravimétrico ("TGA") de la tigeciclina Forma II.

La **Figura 9** es un ciclo de calor-frío por TGA de la tigeciclina de Forma II.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere exclusivamente a la forma 1 de la tigeciclina.

20 Se usaron dos difractómetros de rayos X en los trabajos que conducen a la presente invención. Los datos en la **Figura 1** y en la **Figura 2** se recogieron usando un Sistema de Difracción Rigaku Miniflex (Rigaku MSC Inc., Tokio, Japón). Las muestras de polvo se depositaron sobre un soporte para muestras de silicio pulido de fondo cero. Un tubo de rayos X de cobre de enfoque normal se hace funcionar a 30 kV y 15 mA, y el instrumento está equipado con un filtro de Ni K. El análisis de la muestra es a 0,02°/paso de 3,00 a 40,00°. 2θ. El procesamiento de datos se realiza usando software Jade 6.0 (Molecular Data Systems Inc., Livermore, CA). Los datos en la **Figura 3** y en la **Figura 4**,
 25 y en la **Figura 5** se recogieron usando el Modelo X2 de un Sistema de Difracción Scintag Advanced (Scintag, Inc. Cupertino, CA) con un soporte para las muestras de cuarzo. El generador de rayos X de cobre se hace funcionar a 45 kV y 40 mA, y la exploración se hace de 3 a 40° 2θ a 0,02° por paso. El procesamiento de datos se hace usando un software Jade 6.0 (Molecular Data Systems). Cada una de las **Figuras 1-5** contiene dos partes: un difractograma de rayos X de polvo de picos seleccionados y una lista de picos. Las listas de picos se generaron usando
 30 parámetros convencionales y software comercial.

Cuando los expertos en la técnica química del estado sólido analizan patrones de polvo para discernir si los patrones aparentemente diferentes representan en realidad diferentes formas sólidas cristalinas, a menudo superponen los patrones de polvo, por ejemplo, en una caja de luz o en una pantalla de ordenador. Un ejemplo de sólo una
 35 superposición tal se puede encontrar en la Figura 6 que es la superposición que representan las cinco formas sólidas cristalinas de la tigeciclina que se caracterizaron e identificaron. Una versión ampliada de la superposición está en la Figura 7.

Toda la difracción de rayos X de polvo se puede usar para caracterizar cada forma sólida cristalina de la tigeciclina, sin embargo, se puede seleccionar un subconjunto más pequeño de picos en cada patrón para caracterizar cada
 40 forma sólida cristalina de la tigeciclina. Esos picos seleccionados después se pueden usar para identificar la presencia de formas sólidas cristalinas de tigeciclina en particular en una muestra desconocida de o que contiene tigeciclina.

Como ilustración, la Tabla 1 enumera los primeros 6 picos en los difractogramas de la Forma I y de la Forma II.

Tabla 1

Forma de Tigeciclina	° 2θ					
Forma I	5,2	8,3	10,4	11,1	13,2	13,7
Forma II	9,2	9,7	11,6	13,3	15,4	17,7

En base a una comparación de estos datos, y sólo teniendo en cuenta estas dos formas de tigeciclina, es evidente que se podría confiar en los 6 picos de la Forma I indicados para caracterizar la Forma I ya que el grupo de 6 picos

no está presente a + 0,2° 2θ en la Forma II. Sin embargo, no es necesario confiar en todos los 6 picos para concluir que la Forma I difiere de la Forma II. De hecho, el único pico a aproximadamente 5,2° 2θ en la Forma I caracteriza únicamente la Forma I porque el pico de la Forma II más cercano a aproximadamente 5,2° 2θ se encuentra a aproximadamente 9,2° 2θ, a 4 grados 2θ de distancia. Esta diferencia de 4° 2θ es significativamente mayor que los 0,4° 2θ obtenidos por combinación de la variabilidad (0,2° 2θ) en cualquiera de los dos picos. En otras palabras, siempre que un pico en una muestra sea superior a 0,4° 2θ de distancia de cualquier pico en otra muestra, entonces éstos representan diferentes formas sólidas cristalinas ya que la posibilidad de que cualquier pico dado en una forma sólida cristalina variaría en más de 0,4° 2θ de muestra a muestra y/o de instrumento a instrumento es extremadamente pequeña. Por lo tanto, en un sistema que contiene solamente la Forma I y la Forma II, un patrón de polvo de tigeciclina que contiene un pico a aproximadamente 5,2° 2θ caracteriza la Forma I de la tigeciclina y la presencia de ese pico se puede usar para identificar la Forma I. De forma análoga, cuando se caracteriza la Forma II, se podría usar solamente el pico a aproximadamente 9,2° 2θ ya que no existe pico de la Forma I dentro de 0,4° 2θ de ese pico.

No todos los picos de la Tabla 1 se podrían usar para caracterizar la Forma I. Por ejemplo, el pico a aproximadamente 13,2° 2θ en la Forma I no se podría usar en y por sí mismo para caracterizar la Forma I porque la Forma II posee un pico a aproximadamente 13,3° 2θ que solamente está a 0,1° 2θ de distancia.

Los datos de difracción de rayos X de polvo se recogieron para las cinco formas cristalinas de tigeciclina, las Formas I, II, III, IV, y V, y los picos por debajo de aproximadamente 26° 2θ aparecen en la Tabla 2. Se determina que los picos de mayor intensidad eran más susceptibles a los efectos de orientación preferentes. Además, los picos indicados en la Tabla 2 se seleccionaron teniendo en cuenta las listas de picos en las Figuras 1-5. Por lo tanto, los datos en la Tabla 2 se pueden usar para encontrar los subconjuntos de picos para caracterizar y/o identificar las formas sólidas cristalinas de tigeciclina.

Tabla 2

Formas (picos enumerados en ° 2θ)				
I	II	III	IV	V
5,2	9,2	5,2	4,6	4,3
8,3	9,7	6,0	8,8	8,6
10,4	11,6	8,3	9,2	11,4
11,1	13,3	9,3	11,9	12,9
13,2	15,4	10,6	12,6	13,2
13,7	17,7	11,8	13,1	14,9
14,7	18,4	13,1	15,0	15,5
15,6	19,8	13,7	15,7	16,2
16,6	20,4	14,4	16,1	16,6
19,0	21,4	15,0	16,8	17,3
19,3	22,3	15,5	18,0	18,9
19,9		17,8	19,5	19,9
21,2		21,4	19,9	20,5
22,4		24,8	20,4	21,1
23,1			21,2	21,6
24,8			22,0	22,0
			22,9	22,9
			23,4	24,1
			24,4	25,9
			25,3	

De acuerdo con la invención, debido a que ninguno de los picos enumerados para la Forma I es mayor que 0,4° 2θ a partir de cualquier otro pico de cada una de las Formas II, III, IV, y V, ningún pico único de la Forma I caracteriza la Forma I a partir de cada una de las Formas II, III, IV, y V. Por ejemplo, mientras que el pico a aproximadamente 5,2°

2 θ en la Forma I se podría usar para distinguir entre la Forma I y la Forma II, éste solo no se podría usar para distinguir entre la Forma I y la Forma III ya que la Forma III también presenta un pico a 5,2° 2 θ . Sin embargo, el subconjunto de los picos de la Forma I a aproximadamente 5,2° 2 θ y a aproximadamente 11,1 ° 2 θ se podría usar para distinguir la Forma I a partir tanto de la Forma II como de la Forma III ya que el pico a aproximadamente 11,1° 2 θ es mayor que 0,4° 2 θ a partir de cualquier pico en la Forma III. Mediante el mismo razonamiento, el pico a 5,2° 2 θ se podría usar para distinguir la Forma I a partir de la Forma IV y de la Forma V. Por lo tanto, los picos de difracción de rayos X a aproximadamente 5,2° 2 θ y a aproximadamente 11,1 ° 2 θ son característicos de la Forma I y se pueden usar para identificar la Forma I en una muestra. En la caracterización y en la identificación de la Forma I, también se puede contar con algunos o todos los otros picos a partir de la lista de picos del patrón de polvo de la Forma I en la Figura 1.

Un análisis similar se hace para las Formas II, III, IV, y V para construir conjuntos de picos característicos por difracción de rayos X de polvo que se pueden usar para caracterizar e identificar las diferentes formas sólidas cristalinas de la tigeclina de la presente invención.

Con respecto a la Forma II, el pico a aproximadamente 9,2° 2 θ distingue la Forma II de la Forma I y de la Forma V. No distingue, en y de sí misma, sin embargo, la Forma II de la Forma III o de la Forma IV. El pico a aproximadamente 9,7° 2 θ es distinguible sobre la Forma IV, pero está a 0,4° 2 θ de un pico de la Forma III. El pico a aproximadamente 20,4° 2 θ en la Forma II lo distingue de la Forma III. Por lo tanto, los picos de la Forma II a aproximadamente 9,2° 2 θ , a aproximadamente 9,7° 2 θ , y a aproximadamente 20,4° 2 θ distinguen la Forma II sobre las Formas I, III, IV, y V y de este modo caracterizan la Forma II en una muestra. Además, estos picos se pueden usar para identificar la Forma II. En la caracterización e identificación de la Forma II, se puede contar con algunos o todos los otros picos a partir de la lista de picos del patrón de polvo de la Forma II en la Figura 2.

En la Forma III, el pico a aproximadamente 6,0° 2 θ distingue la Forma III sobre las Formas I, II, IV, y V y caracteriza adicionalmente la Forma III. Además, este pico se puede usar para identificar la Forma III en una muestra. En la caracterización y en la identificación de la Forma III, se puede contar con algunos o todos los otros picos a partir de la lista de picos del patrón de polvo de la Forma III en la Figura 3.

En la Forma IV, el pico a aproximadamente 4,6° 2 θ distingue la Forma IV sobre las Formas I, II, y III, y el pico a aproximadamente 9,2° 2 θ es mayor que 0,4° 2 θ a partir de los picos en la Forma V. Por lo tanto, los picos a aproximadamente 4,6° 2 θ y a aproximadamente 9,2° 2 θ distinguen la Forma IV de las Formas I, II, III, y V y de este modo caracterizan la Forma IV. Además, estos picos se pueden usar para identificar la Forma IV en una muestra. En la caracterización y en la identificación de la Forma IV, se puede contar con algunos o todos los otros picos a partir de la lista de picos del patrón de polvo de la Forma IV en la Figura 4.

Para la Forma V, el pico a aproximadamente 4,3° 2 θ distingue la Forma V de las Formas I, II, y III. El pico de la Forma V a 11,4° 2 θ distingue adicionalmente la Forma V de la Forma IV. Por lo tanto, los picos a aproximadamente 4,3° 2 θ y a aproximadamente 11,4° 2 θ distinguen la Forma V sobre las Formas I, II, III, y IV y por lo tanto caracterizan la Forma V. Además, estos picos se pueden usar para identificar la Forma V en una muestra. En la caracterización y en la identificación de la Forma V, se puede contar con algunos o todos los otros picos a partir de la lista de picos del patrón de polvo de la Forma V en la Figura 5.

En el análisis de las formas sólidas cristalinas de tigeclina también pueden ser útiles otras técnicas analíticas. Se pueden usar técnicas espectroscópicas tales como Raman (incluyendo Raman microscópica), infrarrojos, y espectroscopía de RMN de estado sólido para caracterizar y/o identificar formas sólidas cristalinas. Estas técnicas también se pueden usar para cuantificar la cantidad de una o más formas sólidas cristalinas en una mezcla.

La Tabla 3 expone los datos que muestran el comienzo del punto de fusión por microscopía en platina caliente en varias muestras de las Formas I, II, III, IV y V. Las técnicas térmicas, tales como el comienzo del punto de fusión por microscopía en platina caliente, no necesariamente caracterizan o identifican, en y de sí mismas, las diferentes formas sólidas cristalinas de tigeclina en base a los datos que se muestran en la Tabla 3. Por ejemplo, la Forma I y la Forma IV, cada una incluye un comienzo del punto de fusión medido por microscopía en platina caliente de aproximadamente 170 °C y de este modo no se puede distinguir una de otra mediante esta técnica. En contraste, la Forma III es distinguible de la Forma V usando esta técnica ya que la Forma V tiene un comienzo del punto de fusión en platina caliente de aproximadamente 174 °C y la Forma III a aproximadamente 167 °C. Los comienzos del punto de fusión por microscopía en platina caliente se pueden usar junto con otro procedimiento analítico, tal como difracción de rayos X de polvo, para caracterizar y/o identificar las formas sólidas cristalinas de tigeclina.

Tabla 3

Forma de Tigeciclina	Comienzo del Punto de Fusión por Microscopía en platina Caliente
Forma I (3 muestras)	170 °C, 172 °C, 172 °C
Forma II	169 °C
Forma III	167 °C
Forma IV	170 °C
Forma V	174 °C

En las mediciones de microscopía en platina caliente, la temperatura de la fase para el microscopio en platina caliente se controla mediante un Controlador de Creative Devices, Inc (Neshanic Station, NJ), Modelo 50-600. La tasa de calentamiento de la muestra es de 10 °C/min. El microscopio usado es un sistema DIAPHOT 300 de Nikon (Tokio, Japón). Las imágenes se procesaron con el software Image-Pro Plus. Los valores del comienzo del punto de fusión se indican con el modificador "aproximadamente," que es terminología convencional en las técnicas químicas del estado sólido y justifica los cambios en el punto de fusión debido a la presencia de agua, disolvente, o impurezas químicas, así como la variabilidad introducida en las medidas del punto de fusión mediante el instrumento analítico y la metodología usada.

Las medidas térmicas mediante análisis termogravímetro con un TA Instruments (New Castle, DE) ("TGA") indica que la Forma II es un hidrato. En la **Figura 7**, la Forma II presentaba una pérdida de peso de aproximadamente un 5,3% cuando una muestra de la Forma II se calienta a 10 °C/minuto comenzando entre aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C. Que la mayoría de esta pérdida de peso sea probablemente debida al agua se indica adicionalmente mediante un experimento por TGA de ciclos de calor-frío en la **Figura 8**. En dicho ciclo, la muestra se calienta primero a aproximadamente 55 °C y después se enfría a aproximadamente 37 °C y se calienta de nuevo, se enfría, y se calienta de nuevo. Se observa una pérdida de peso de aproximadamente un 4,4% en el primer ciclo de calor-frío, con poca pérdida de peso observada en los ciclos posteriores. Este comportamiento de pérdida de peso en un ciclo de calor-frío, en el que básicamente no se observa pérdida de peso adicional después del primer ciclo, es coherente con que la muestra sea un hidrato. Por lo tanto, se cree que la Forma II es un hidrato con un nivel de hidratación de aproximadamente un 4,4%.

A partir de la fórmula química de la tigeciclina no se podría haber predicho que la tigeciclina cristaliza en cinco formas sólidas cristalinas diferentes. Tampoco habría sido posible predecir la estructura o las propiedades de cualquiera de las formas sólidas cristalinas. Las cinco formas sólidas cristalinas de tigeciclina se prepararon mediante la determinación del conjunto apropiado de condiciones que permitiría que estas formas cristalizaran.

Las Formas II-V se pueden preparar por suspensión de la Forma I en disolventes orgánicos en condiciones variables. En las suspensiones, la Forma I se trata con uno o más disolventes orgánicos en cantidades tales en las que la Forma I sólida no se disolvió completamente y se mezcló en el disolvente o mezclas de disolventes durante el mismo período de tiempo en forma de una suspensión. En algunas ocasiones, las suspensiones se calentaron y en otras ocasiones las suspensiones se trataron con otro disolvente. Antes del análisis, las suspensiones se filtraron para aislar el sólido, seguido de secado al vacío. Los sólidos resultantes se pudieron analizar después mediante un número de técnicas analíticas.

Cuando se ha determinado que un disolvente puede ayudar en la conversión de la forma de partida en otra forma, ese disolvente se denomina en el presente documento "disolvente adecuado" para esa conversión. Por ejemplo, se determina que por suspensión de la Forma I en diclorometano, la Forma I se convierte en la Forma III. Por lo tanto, el diclorometano es un disolvente adecuado para esa conversión. Además, la Forma I se puede convertir en la Forma III por cristalización a partir de tetrahidrofurano (THF) y agitación con diclorometano. La Forma II se puede generar por suspensión de la Forma I en metanol. Por consiguiente, el metanol es un disolvente adecuado para esa conversión. Opcionalmente, la Forma II se puede generar por suspensión de la Forma I en metanol/diclorometano en la que el contenido de metanol es superior a un 10%. De forma análoga, la Forma I se convierte en la Forma IV por suspensión de la Forma I en acetonitrilo. Por lo tanto, el acetonitrilo es un disolvente adecuado para esa conversión. Además, la suspensión de la Forma I en acetonitrilo/n-heptano genera la Forma IV. Además, la suspensión de la Forma I en tetrahidrofurano da como resultado la conversión de la Forma I en la Forma V. Como resultado, el tetrahidrofurano es un disolvente adecuado para esa conversión. La suspensión de la forma I en acetona/metanol (1:1 en v/v) da como resultado la Forma I como lo hace la cristalización en acetona/metanol.

Además de suspensión, otros tratamientos con disolventes adecuados pueden producir la conversión de una forma en otra. Por ejemplo, la Forma II de la tigeciclina se puede preparar por cristalización de tigeciclina en metanol. Además, la Forma II de la tigeciclina se puede preparar mediante adición lenta de metanol a una solución de tigeciclina en agua que da partículas de la Forma II > 20 µm. Además, mediante la adición de una solución de

tigeciclina en agua a metanol se proporcionan partículas de la Forma II que son < 20 µm. Por consiguiente, metanol, metanol/agua o agua/metanol son adecuados para la formación de la Forma II por cristalización de la tigeciclina.

5 Los datos de longitud de las partículas se recogen a partir de imágenes ópticas de partículas de tigeciclina. El análisis por microscopía óptica se realiza usando un microscopio Nikon Eclipse E600 capaz de aumentar de 5x a 100x, equipado con una cámara digital (Nikon DXM 1200) y un sistema de adquisición de imágenes calibradas (Nikon ACT-1 v 2,12). Las imágenes se procesan usando un software de procesamiento de imágenes ImagePro plus (Media Cybernetics, Silver Spring, MD). El software usa un algoritmo de contraste- diferenciación para aislar las partículas de tigeciclina a partir de un fondo uniforme. Los resultados del análisis de datos se muestran en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4

Muestra	Tamaño de partícula		
	Media	Mediana	90° percentil
	Micrómetros	Micrómetros	Micrómetros
Adición de metanol a una solución acuosa de tigeciclina	22,67	18,16	47,87
Acción de una solución acuosa de tigeciclina a metanol	7,28	3,97	18,1

10 La Forma III se puede obtener por cristalización de tigeciclina en diclorometano. La Forma IV se puede obtener por cristalización de tigeciclina en acetonitrilo, y la Forma V se puede obtener por cristalización de tigeciclina en tetrahidrofurano.

15 De acuerdo con la invención, las formulaciones de tigeciclina para su uso en animales o en seres humanos se pueden preparar a partir de las Formas I de la invención. Las solubilidades de las cinco formas sólidas cristalinas de tigeciclina son todas mayores que 25 mg/ml en agua, de este modo se espera que todas sean bioequivalentes entre sí.

20 Las composiciones farmacéuticas para uso parenteral también se pueden preparar con cualquiera de las Formas I-V con o sin una etapa de liofilización. Las composiciones farmacéuticas de tigeciclina cristalina que usan la Forma I también se pueden preparar de acuerdo con la invención. Dichas composiciones se pueden usar para administrar cantidades farmacéuticamente eficaces de la Forma I de tigeciclina. La composición puede comprender la forma cristalina de tigeciclina en combinación o en asociación con un vehículo farmacéuticamente adecuado.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran varios procedimientos para preparar las Formas I-V de la tigeciclina.

Ejemplo 1 - Preparación de la Forma I

25 300 gramos de 9-cloroacetamidominociclina en bruto se añaden a temperatura ambiente (25-28 °C) lentamente con agitación eficaz a 2000 ml de t-butilamina en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 5 litros con un agitador y un termómetro. Se añaden cuarenta y ocho gramos de yoduro sódico y la mezcla de reacción se agita a 35-40 °C durante 6 horas. La reacción se controla por HPLC y cuando permanece < 2% de material de partida, se trata con 500 ml de metanol y el disolvente se separa por evaporación en un evaporador rotatorio a 40 °C. Se añaden al residuo 1100 ml de metanol y 1700 ml de agua. La solución se enfría a 0-2 °C y se ajusta a pH 7,2 con HCl concentrado (-250 ml). El volumen total de la mezcla de reacción en este punto es 3500 ml. Se diluye a 8,5 litros con agua y el pH se ajusta a 4,0-4,2 con HCl concentrado (12 ml). Se añaden a la solución 1,6 kg de resina Amberchrom® lavada (CG 161 cd) (NVM al 27%) y se agita durante 30 minutos ajustando el pH a 4,0-4,2. La resina se retira por filtración y la solución acuosa consumida se ensaya para el producto y se almacena a 4-8 °C. La resina se suspende en 2,0 litros de metanol al 20% en agua (vol./vol). La suspensión se agita durante 15 minutos ajustando el pH a 4,0-4,2. La resina se retira por filtración de nuevo y el filtrado se somete a ensayo para el producto. La extracción de la resina se repite 2 veces más con 2,0 litros de metanol al 20% en agua. Todos los extractos de resina y la solución acuosa consumida a partir de lo mencionado anteriormente se combinaron y el pH se ajustó a 7-7,2 con hidróxido de amonio al 30%. La solución acuosa se extrae con 6 X 3,0 litros de cloruro de metileno ajustando el pH a 7,0-7,2 entre extracciones. El extracto combinado de cloruro de metileno se filtra a través de 250 gramos de sulfato sódico anhidro, se concentra a 500 ml y se enfría a 0-3 °C. El producto cristalizó. La suspensión se agita durante 1 hora a 0-3 °C y los sólidos se filtraron y se lavaron con 2 X 50 ml de cloruro de metileno frío y se secaron a 40 °C en vacío (98 kPa). El peso del sólido obtenido es 110 gramos. El sólido obtenido se puede identificar por difracción de rayos X de polvo como tigeciclina de Forma I. (97,9% de área por HPLC, 0,3% de epímero).

Ejemplo 1A - Preparación de Resina a partir del Ejemplo 1

45 La resina del Ejemplo 1 se lava antes de su uso tomando 1 kg un Amberchrom® (CG 161 CD de Toso Haas) y se suspende en 6-7 litros de 2-propanol al 12% en agua (vol./vol.) y se agita durante 12-16 horas. Se filtra y se agita en 6-7 litros de acetonitrilo-agua al 50% (vol./vol.) durante 30 minutos. La suspensión se filtra y después se vuelve a suspender en 7 litros de acetonitrilo, se agita durante 30 minutos, y se filtra. La suspensión de acetonitrilo se repite

dos veces y se filtra. La resina se suspende después en 6 litros de metanol, se agita durante 1 hora, y se filtra. La resina después se suspende en 7 litros de agua desionizada, se agita durante 16 horas, y se filtra. La resina después se suspende de nuevo en 7 litros de agua, se agita durante 1 hora, y se filtra. La suspensión de agua se repite 3 veces más. La resina se filtra y se retira tanta como agua como sea posible sobre el embudo de filtro durante 10-12 horas. Se embotella y se almacena en frío (5-8 °C).

Ejemplo 2 - Preparación de la Forma 1

Se añaden en porciones 10,00 gramos de 9-aminomicina a 60 ml de agua a 0-5 °C. Se añaden en porciones 10,98 g de clorhidrato de cloruro de ácido de t-butilglicina manteniendo la temperatura a 0-5 °C. Después de agitar durante 40-60 minutos, se añade gota a gota hidróxido de amonio al 30% a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura a 0-5 °C para ajustar el pH a 7,2. Se añaden a la solución 83 ml de metanol seguido de 60 ml de cloruro de metileno. Después de agitar durante 15 minutos, las fases se separaron. La fase acuosa se extrae con 4 X 40 ml de cloruro de metileno ajustando el pH a 7,2 antes de cada extracción. A los compuestos orgánicos combinados se añaden 10 ml de metanol y la solución se seca sobre sulfato sódico y después se filtra. La solución se concentra. La suspensión resultante se agita a 5-10 °C durante 1 hora y después se filtra. El sólido se lava con 2 X 10 ml de cloruro de metileno frío y después se seca para dar 8,80 g de producto. (Rendimiento de un 76,8%); Pureza por área de HPLC de un 98,4% y epímero C-4 de un 0,1%; MS (FAB): m/z 586 (M+H); 585 (M+).

Ejemplo de Referencia 3 - Preparación de la Forma II

0,5 g de la Forma I se suspenden en 8 ml de metanol a 22 °C. La suspensión se calienta a aproximadamente 35 °C para obtener una solución transparente que se enfría a 22 °C y se mantiene durante 30 minutos para producir una suspensión espesa de color rojo. La suspensión se filtra y se seca al vacío a 25 °C durante una noche. El sólido resultante se analiza por análisis termogravimétrico ("TGA") y por difracción de rayos X de polvo. La representación del TGA (Figura 8) muestra una pérdida de peso de un 5,3% a 87 °C y se usa en el experimento una velocidad de rampa convencional de 10 °C por minuto.

Se ejecuta un ciclo de calor-frío en una muestra recién preparada en una atmósfera de nitrógeno en el interior del horno para TGA (Figura 9). En el primer ciclo de calor-frío, se observa un 4,4% de pérdida de peso que no se observa en el segundo y en el tercer ciclo, indicando que la pérdida de peso es probablemente agua. Después del tercer ciclo, el polvo resultante es de color rojo en apariencia.

Ejemplo de Referencia 4 - Preparación de la Forma II

30 mg de tigeciclina en bruto se disuelven en 500 µl de agua desionizada a 40 °C y la solución se agita a 23 °C. A esta solución, se añaden 500 µl de metanol en 100 µl en incrementos durante 15 min. Después de adición completa, una solución turbia se agita durante aproximadamente 10 min. y a continuación se obtiene un precipitado cristalino de color rojo. El material se aísla por filtración en aire y después se seca al vacío a 40 °C durante 8 horas para producir 21,4 mg de la Forma II como se determina por difracción de rayos X de polvo.

Ejemplo de Referencia 5 - Preparación de la Forma II

30 mg de tigeciclina en bruto se disuelven en 500 µl de agua desionizada a 40 °C y la solución se agita a 23 °C. Esta solución se añade a 800 µl de metanol y se agita a 10 °C durante aproximadamente 15 minutos. Se obtiene un precipitado cristalino durante la adición. El material se aísla por filtración en aire y después se seca al vacío a 40 °C durante 8 horas para producir 20,2 mg de la forma II como se determina por difracción de rayos X de polvo.

Ejemplo de Referencia 6 - Preparación de la Forma III

0,25 g de la Forma I se suspenden en 2 ml de diclorometano a 22 °C para formar una suspensión. Se añaden 0,01 g de la Forma V como una semilla. La suspensión se agita durante 96 horas a 22 °C. La suspensión se filtra posteriormente y se seca al vacío a 22 °C. La Forma III sólida resultante se analiza por microscopía en platina caliente, difracción de rayos X de polvo, HPLC (99,98% puro), y microscopía óptica.

Ejemplo de Referencia 7 - Preparación de la Forma IV

0,15 g de la Forma I se añaden a 2 ml de acetonitrilo a 22 °C. Se obtiene una solución transparente que se agita durante 30 minutos para obtener una suspensión. La suspensión se filtra y se seca al vacío a 22 °C. La Forma IV sólida resultante de color blanquecino se analiza por microscopía en platina caliente, difracción de rayos X de polvo, HPLC (93,39% puro), y microscopía óptica.

Ejemplo de Referencia 8 - Preparación de la Forma IV

0,167 g de la Forma I se suspenden en acetonitrilo a 22 °C. La suspensión se calienta a 30 °C para obtener a solución transparente. Se añaden a la solución 2 ml de n-heptano durante el transcurso de 5 minutos. Se forma una suspensión que se enfría a 22 °C y se mantiene a esa temperatura durante 30 minutos. La suspensión se filtra y el sólido resultante se lava con 5 ml de n-heptano y se seca al vacío a 22 °C. La Forma IV sólida resultante se analiza por difracción de rayos X de polvo, HPLC (96,39% puro), y microscopía óptica.

Ejemplo de Referencia 9 - Preparación de la Forma V

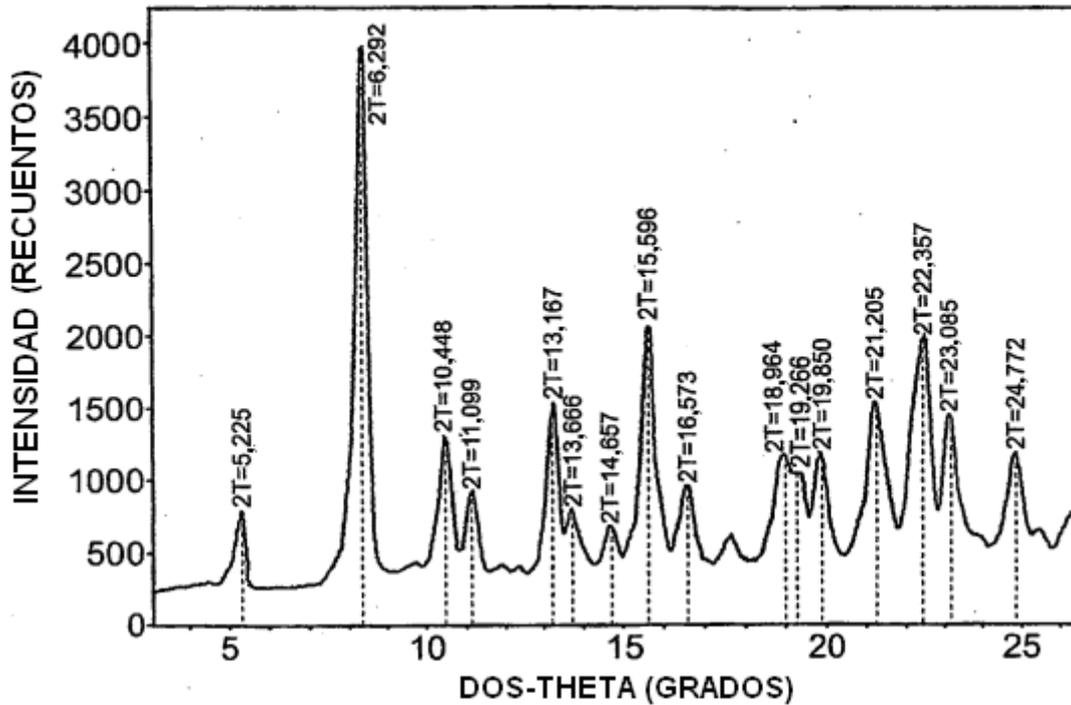
0,22 g de la Forma I se añaden a 2 ml de tetrahidrofurano a 22 °C y se agita durante 5 minutos. Se obtiene una solución transparente a la que se añaden 2 ml de n-heptano. La suspensión resultante se agita a 22 °C durante 30 minutos. La suspensión se filtra y se seca al vacío a 22 °C. La Forma V sólida resultante se analiza por microscopía en platina caliente, difracción de rayos X de polvo, HPLC (93,57% puro), y microscopía óptica.

5

REIVINDICACIONES

1. Tigeciclina de Forma I que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a $5,2 \pm 0,2$ °2 θ , $11,1 \pm 0,2$ °2 θ , $8,3 \pm 0,2$ °2 θ , y $24,8 \pm 0,2$ °2 θ .
- 5 2. Tigeciclina de Forma I de la reivindicación 1 que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a 5,2, 8,3, 10,4, 11,1, 13,2, 13,7, 14,7, 15,6, 16,6, 19,0, 19,3, 19,9, 21,2, 22,4, 23,1 y $24,8 \pm 0,2$ °2 θ .
3. Tigeciclina de Forma I de la reivindicación 1 que tiene una temperatura de comienzo del punto de fusión en platina caliente de 170 °C a 172 °C.
4. Una composición farmacéutica que comprende tigeciclina de Forma I como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 10 5. Uso de tigeciclina de Forma I tal como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para preparar una composición farmacéutica para uso parenteral.

PATRÓN DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVO
Y LISTA DE PICOS DE LA TIGECICLINA EN LA FORMA I



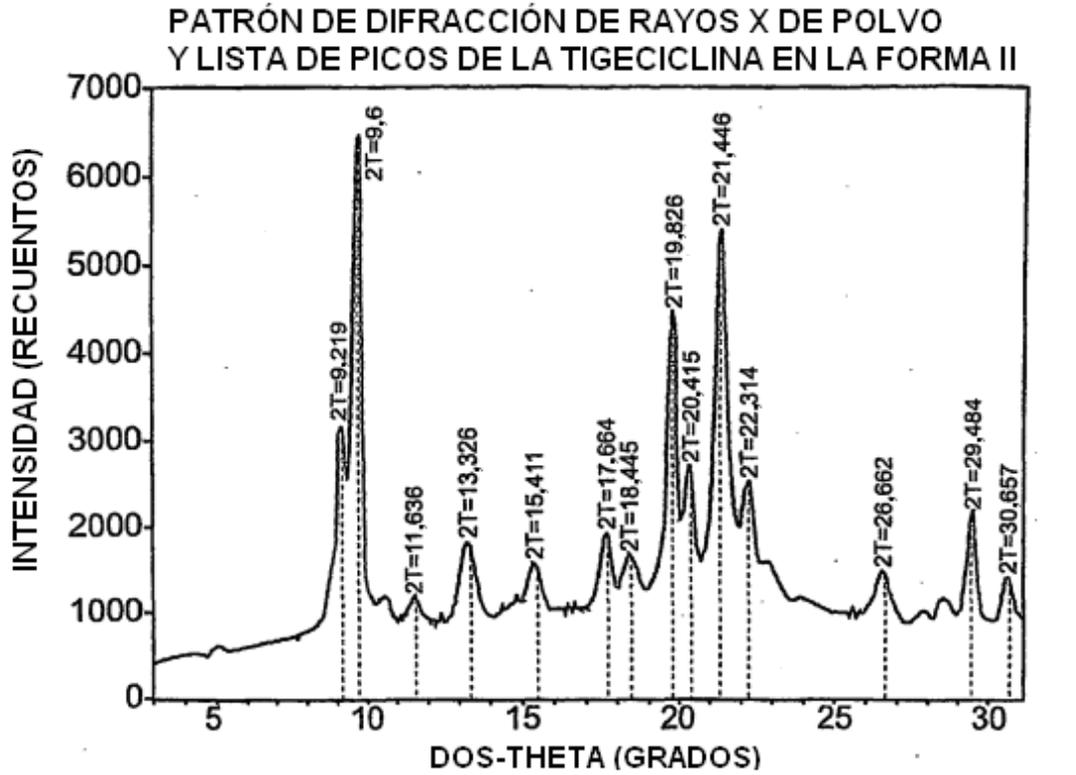
INFORME DE BÚSQUEDA DE PICOS (17 PICOS, MÁX P/I = 29,0)
[1634-026, SIN PROCESAR] COMPACTADO A 0,25
PICO: 27-PTS/FILTRO PARABÓLICO, UMBRAL = 8,0,
LÍMITE = 0,1%, BG = 3/1,1, PICO MÁXIMO = AJUSTE CENTRAL

2-THETA	d(A)	BG	ALTURA	I%	ÁREA	I%	ANCHO
5,225	16,8996	282	528	14,3	8103	11	0,261
8,292	10,6539	359	3681	100	73630	100	0,34
10,448	8,4599	385	944	25,6	20523	27,9	0,37
11,099	7,9652	398	565	15,3	10111	13,7	0,304
13,167	6,7185	385	1180	32,1	22730	30,9	0,327
13,666	6,4742	402	423	11,5	12999	17,7	0,522
14,657	6,0386	454	256	7	3889	5,3	0,258
15,596	5,6772	504	1588	43,1	30470	41,4	0,326
16,573	5,3445	487	491	13,3	9314	12,6	0,322

FIG. 1

18,964	4,6757	567	612	16,6	19453	26,4	0,54
19,266	4,6032	460	595	16,2	37928	51,5	1,084
19,85	4,4691	664	531	14,4	7849	10,7	0,251
21,205	4,1864	590	964	26,2	24535	33,3	0,433
22,357	3,9732	678	1332	36,2	33274	45,2	0,425
23,085	3,8497	742	728	19,8	12485	17	0,292
24,772	3,5911	526	681	18,5	16499	22,4	0,412

FIG. 1 (cont)



INFORME DE BÚSQUEDA DE PICOS (17 PICOS. MÁX P/I/N = 34,4)
[1018-045, SIN PROCESAR] EN BRUTO PRE MSRD70-85
PICO: 27-PTS/FILTRO PARABÓLICO, UMBRAL = 8,0,
LÍMITE = 0,1%, BG = 3/1,1, PICO MÁXIMO = AJUSTE CENTRAL

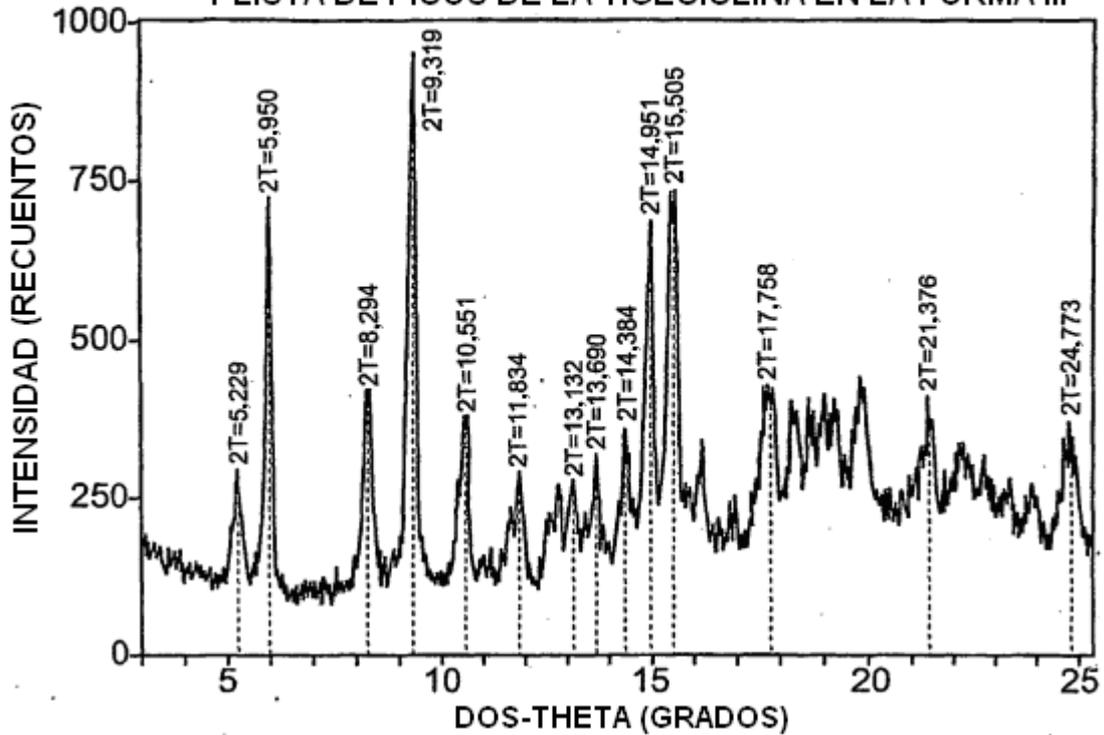
2-THETA	d(A)	BG	ALTURA	I%	ÁREA	I%	ANCHO
9,219	9,5848	961	2296	40,8	70021	58,8	0,518
9,699	9,1115	1049	5630	100	119017	100	0,359
11,636	7,5987	935	298	5,3	3377	2,8	0,193
13,326	6,6385	921	976	17,3	26259	22,1	0,457
15,411	5,7448	1008	606	10,8	16940	14,2	0,475
17,664	5,0168	1223	761	13,5	12048	10,1	0,269
18,445	4,8062	1242	475	8,4	10795	9,1	0,386
19,826	4,4744	1443	3091	54,9	60837	51,1	0,335
20,415	4,3465	1596	1171	20,8	24994	21	0,363

FIG. 2

21,446	4,1399	1688	3803	67,5	85696	72	0,383
22,314	3,9808	1832	733	13	12280	10,3	0,285
26,662	3,3407	894	622	11	15635	13,1	0,427
29,484	3,0271	919	1342	23,8	23203	19,5	0,294
30,657	2,9138	853	533	9,8	11720	9,8	0,36

FIG. 2(cont)

PATRÓN DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVO
Y LISTA DE PICOS DE LA TIGECICLINA EN LA FORMA III



INFORME DE BÚSQUEDA DE PICOS (14 PICOS, MÁX PIN = 13,4)
[L28094-21-3.TXT]

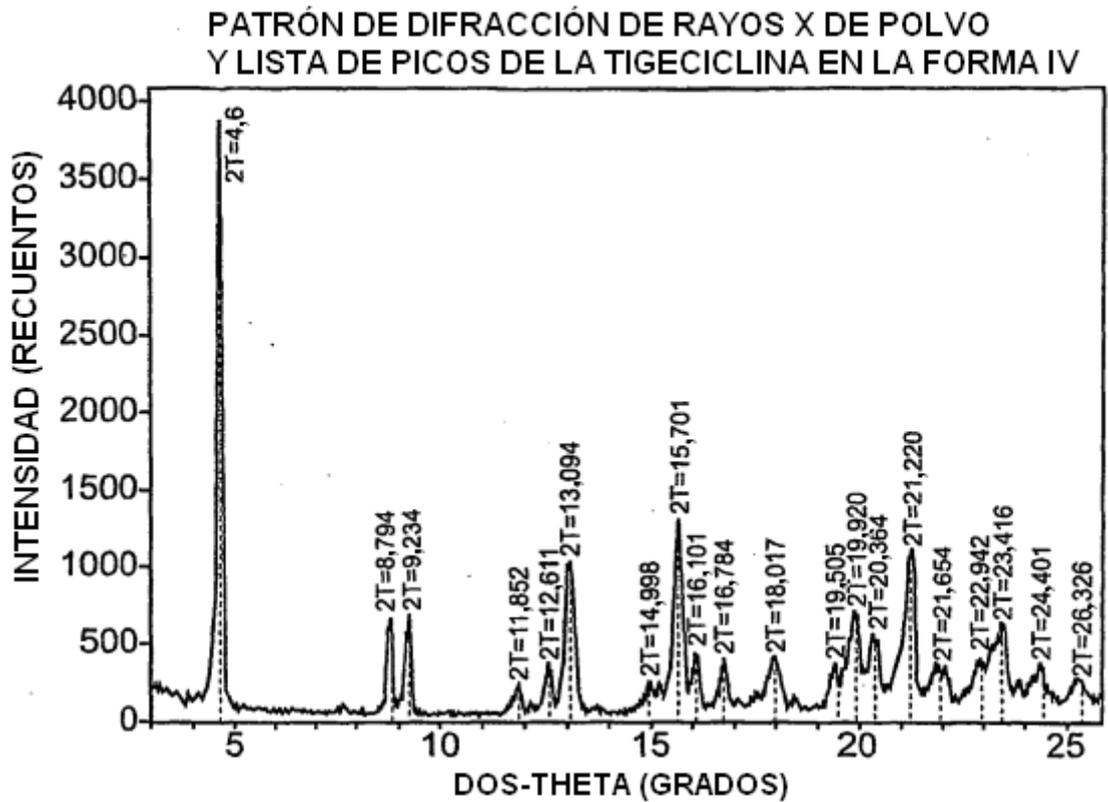
PICO: 27-PTS/FILTRO PARABÓLICO, UMBRAL = 8,0,
LÍMITE = 0,1%, BG = 3/1,1, PICO MÁXIMO = AJUSTE CENTRAL

2-THETA	d(A)	BG	ALTURA	I%	ÁREA	I%	ANCHO
5,229	16,8862	121	184	22,2	2426	28	0,224
5,95	14,8427	120	614	74,2	5824	67,2	0,161
8,294	10,6521	127	302	36,5	4006	46,2	0,226
9,319	9,4823	130	828	100	8671	100	0,178
10,551	8,3778	122	263	31,8	4158	48	0,269
11,834	7,4718	124	174	21	2803	32,3	0,274
13,132	6,7363	143	138	16,7	3689	42,5	0,454
13,69	6,4632	176	147	17,8	1445	16,7	0,167
14,384	6,1528	197	165	19,9	1374	15,8	0,142

FIG. 3

14,951	5,9206	198	495	59,8	6991	80,6	0,24
15,505	5,7104	210	527	63,6	8664	99,9	0,279
17,758	4,9906	249	190	22,9	2374	27,4	0,212
21,376	4,1533	235	177	21,4	2884	33,3	0,277
24,773	3,591	177	188	22,7	3380	39	0,306

FIG. 3(cont)



INFORME DE BUSQUEDA DE PICOS (24 PICOS, MÁX P/N = 30,1)
[L28094-16-3.TXT]

PICO: 27-PTS/FILTRO PARABÓLICO, UMBRAL = 8,0,
LÍMITE = 0,1%, BG = 3/1,1, PICO MÁXIMO = AJUSTE CENTRAL

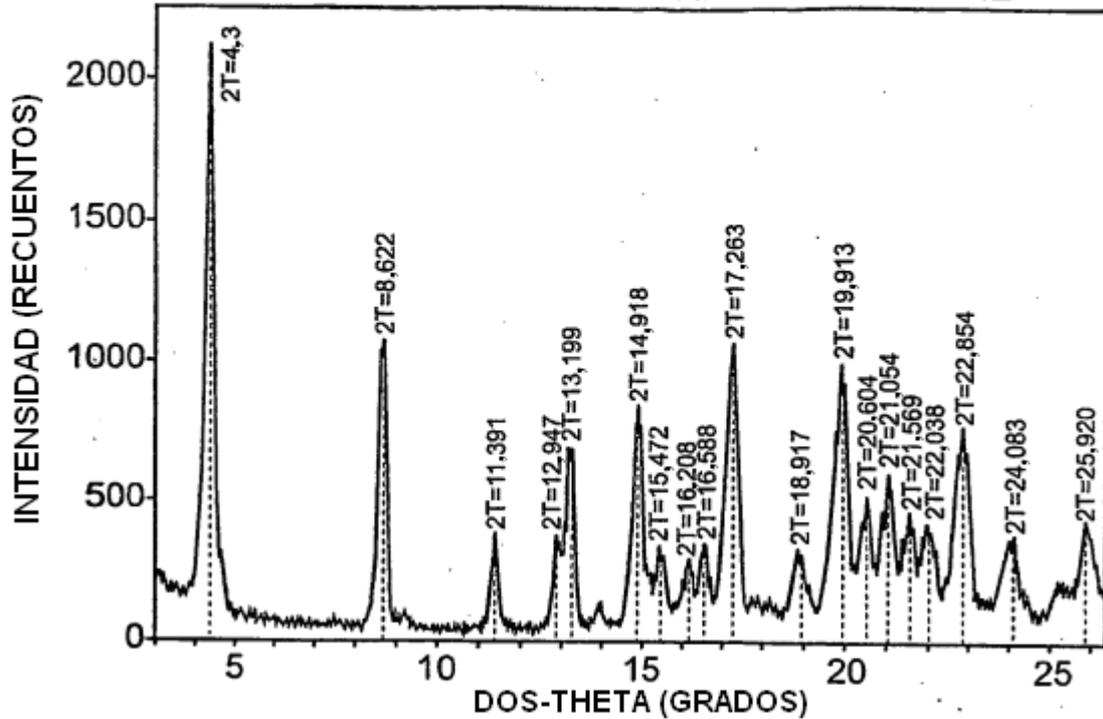
2-THETA	d(Å)	BG	ALTURA	I%	ÁREA	I%	ANCHO
4,633	19,0588	133	3744	100	29046	100	0,132
8,794	10,0471	60	621	16,6	5832	20,1	0,16
9,234	9,5696	61	629	16,8	5334	18,4	0,144
11,852	7,4608	72	155	4,1	1785	6,1	0,196
12,611	7,0133	60	318	8,5	4993	17,2	0,267
13,094	6,7556	67	972	26	13007	44,8	0,227
14,998	5,9022	55	195	5,2	3039	10,5	0,265
15,701	5,6396	83	1225	32,7	17639	60,9	0,246
16,101	5,5003	87	353	9,4	4307	14,8	0,207

FIG. 4

16,784	5,2777	90	308	8,2	3179	10,9	0,175
18,017	4,9194	84	332	8,9	7203	24,8	0,369
19,505	4,5473	86	271	7,2	5530	19	0,347
19,92	4,4535	71	638	17	14798	50,9	0,394
20,364	4,3575	163	389	10,4	7685	26,5	0,336
21,22	4,1834	172	921	24,6	13867	47,7	0,256
21,954	4,0452	152	194	5,2	3989	13,7	0,35
22,942	3,8733	135	257	6,9	8656	29,8	0,573
23,416	3,7959	154	475	12,7	13374	46	0,479
24,401	3,6449	141	218	5,8	3117	10,7	0,243
25,325	3,514	114	146	3,9	2548	8,8	0,297
26,185	3,4005	133	151	4	3882	13,4	0,437

FIG. 4(cont)

PATRÓN DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVO
Y LISTA DE PICOS DE LA TIGECICLINA EN LA FORMA V



INFORME DE BÚSQUEDA DE PICOS (21 PICOS, MÁX P/N = 21,4)
[L28094-16-4.TXT]

PICO: 27-PTS/FILTRO PARABÓLICO, UMBRAL = 8,0,
LÍMITE = 0,1%, BG = 3/1,1, PICO MÁXIMO = AJUSTE CENTRAL

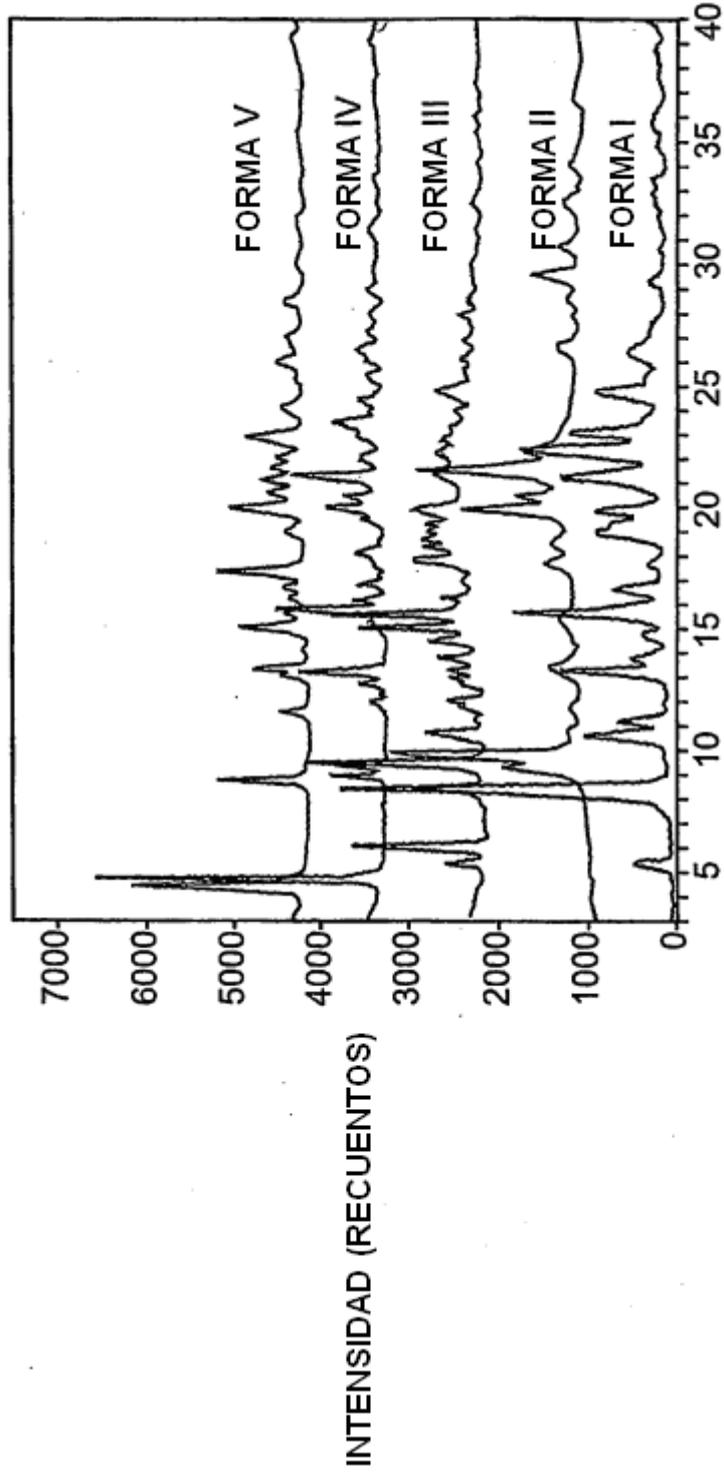
2-THETA	d(A)	BG	ALTURA	I%	ÁREA	I%	ANCHO
4,344	20,3237	149	1967	100	26846	100	0,232
8,622	10,2471	63	1014	51,6	12798	47,7	0,215
11,391	7,7618	55	330	16,8	3809	14,2	0,196
12,947	6,832	65	309	15,7	7631	28,4	0,42
13,199	6,7022	69	623	31,7	11380	42,4	0,311
14,918	5,9337	93	751	38,2	12236	45,6	0,277
15,472	5,7223	114	233	11,8	3950	14,7	0,288
16,208	5,4641	141	157	8	2044	7,6	0,221

FIG. 5

16,588	5,3397	129	222	11,3	3274	12,2	0,251
17,263	5,1326	151	918	46,7	14272	53,2	0,264
18,917	4,6872	124	203	10,3	3203	11,9	0,268
19,913	4,4551	196	788	40,1	14316	53,3	0,309
20,504	4,3279	254	264	13,4	3221	12	0,207
21,054	4,2161	279	312	15,9	3668	13,7	0,2
21,569	4,1166	229	230	11,7	3268	12,2	0,242
22,038	4,03	241	180	9,2	2317	8,6	0,219
22,854	3,8879	159	602	30,6	11246	41,9	0,318
24,083	3,6923	117	261	13,3	4829	18	0,315
25,92	3,4345	168	263	13,4	5788	21,6	0,374

FIG. 5(cont)

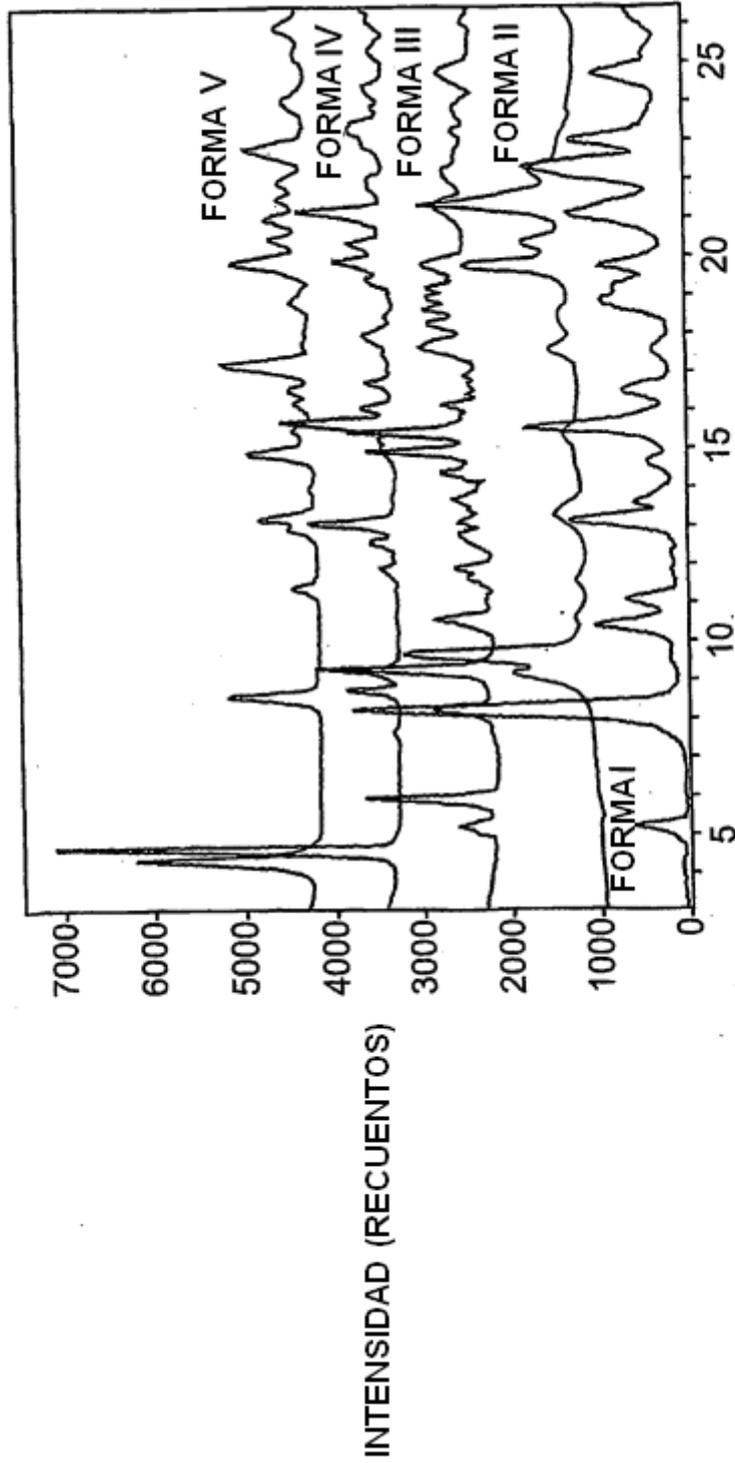
SUPERPOSICIÓN DE PATRONES DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X
DE POLVO DE LA FORMAS 1-V DE LA TIGECICLINA



[1634-026, SIN PROCESAR] EN BRUTO A 0.25
[1018-045, SIN PROCESAR] PRE EN BRUTO MSRD70-85
[L28094-16-3.TXT]
[L28094-16-4.TXT]
[L28094-21-3.TXT]

FIG. 6

SUPERPOSICIÓN AMPLIADA DE PATRONES DE DIFRACCIÓN
DE RAYOS X DE POLVO DE LA FORMAS 1-V DE LA TIGECICLINA



[1634-026, SIN PROCESAR] EI BRUTO A 0.25
[1018-045, SIN PROCESAR] PRE EI BRUTO MSRD70-85
[L28094-16-3.TXT]
[L28094-16-4.TXT]
[L28094-21-3.TXT]

FIG. 7

TGA DE LA TIGECICLINA EN FORMA II

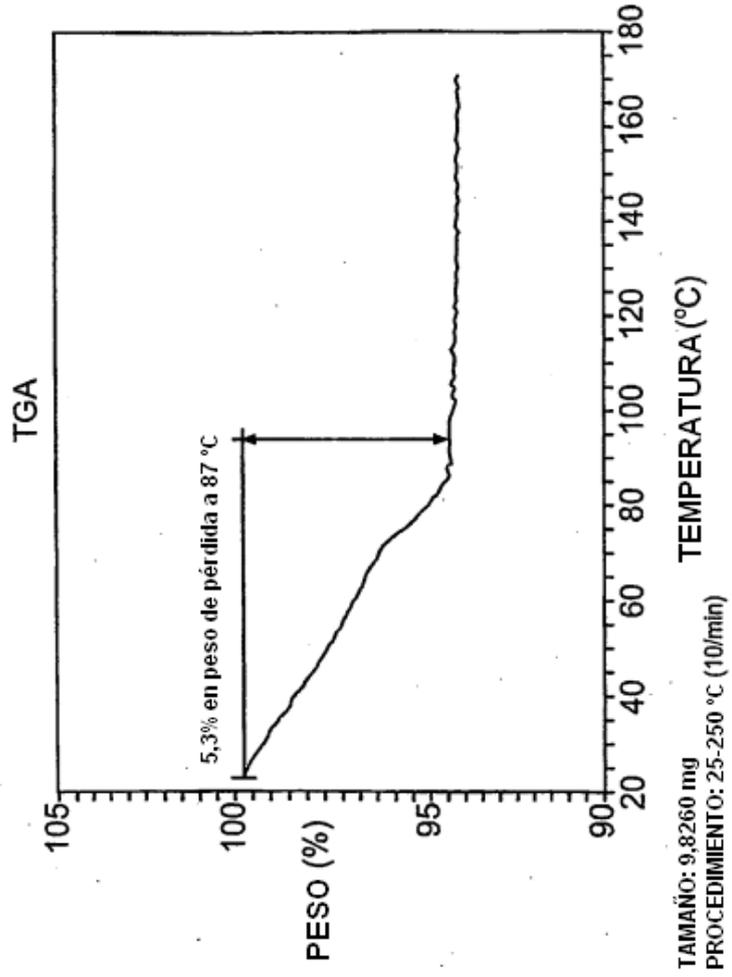
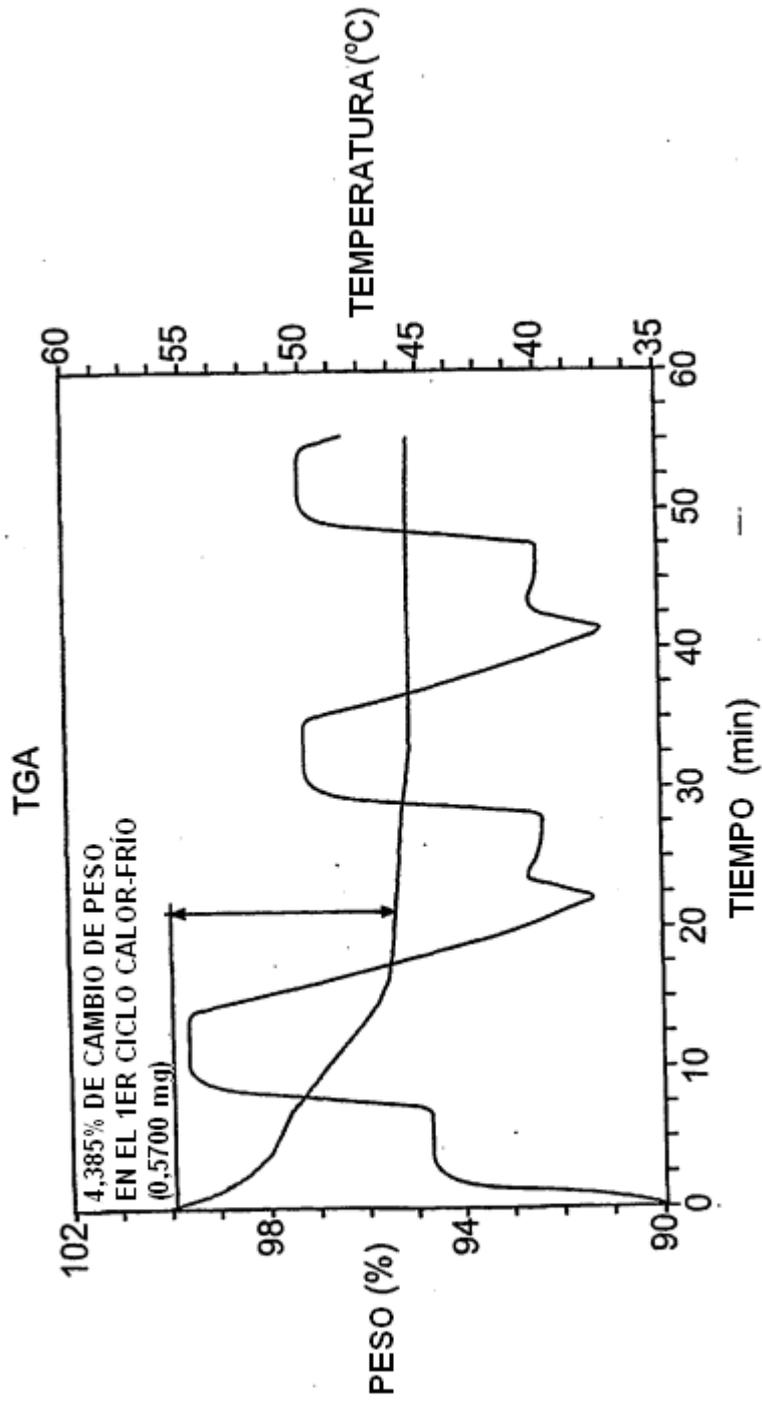


FIG. 8

CICLO DE CALOR-FRÍO POR TGA DE LA TIGECICLINA EN LA FORMA II



TAMAÑO: 12,9990 mg
PROCEDIMIENTO: 20-25 °C (ETAPA-FRÍO-ETAPA DE 10 GRADOS)

FIG. 9