

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 944**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/19** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/12** (2006.01)  
**A61K 31/65** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2006 E 06737947 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 1858488**

54 Título: **Composiciones de tigeciclina y procedimientos de preparación**

30 Prioridad:

**14.03.2005 US 661030 P**

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

**18.12.2013**

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)  
Five Giralda Farms  
Madison, NJ 07940, US**

72 Inventor/es:

**FAWZI, MAHDI B.;  
ZHU, TIANMIN y  
SHAH, SYED M.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 434 944 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

## Composiciones de tigeciclina y procedimientos de preparación

La presente invención se refiere a composiciones mejoradas de tigeciclina y a procedimientos de fabricación de dichas composiciones. Las composiciones de la invención tienen una estabilidad mejorada en estados tanto sólido como en solución. Las composiciones de la invención comprenden tigeciclina, un hidrato de carbono adecuado como se define en el presente documento y un ácido o tampón, en el que el pH de la composición está entre 3,0 y 7,0. La combinación del hidrato de carbono adecuado y el ácido o tampón reduce la degradación de la tigeciclina, como se explica a continuación. La presente invención proporciona ventajas sobre la técnica anterior, proporcionando composiciones de tigeciclina estables y procedimientos de fabricación de dichas composiciones que consiguen estabilidad contra la degradación oxidativa y la epimerización. Por tanto, estas composiciones son más estables cuando se disuelven, liofilizan, reconstituyen y/o diluyen que las composiciones de tigeciclina no fabricadas de acuerdo con la invención.

La tigeciclina es un antibiótico conocido en la familia de las tetraciclinas y un análogo químico de la minociclina. Se puede usar como tratamiento contra las bacterias resistentes a los fármacos y se ha demostrado que funciona donde otros antibióticos han fallado. Por ejemplo, es activa contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, enterococos resistentes a vancomicina (D.J. Beidenbach y col., Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 40:173-177 (2001); H.W. Boucher y col., Antimicrobial Agents and 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 contra organismos portadores de cualquiera de las dos formas principales de resistencia a tetraciclina. eflujo y protección ribosómica (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).

Históricamente, la tigeciclina se ha administrado por vía intravenosa porque generalmente exhibe una escasa biodisponibilidad cuando se administra por vía oral. Gopal Muralidharan y col., Antimicrobial Agents & Chemotherapy 49:220-229, describen el comportamiento farmacocinético de la tigeciclina tras su reconstitución a partir de polvo liofilizado. En gran medida, las soluciones intravenosas se han preparado inmediatamente antes de usar, por ejemplo para administrar a un paciente, a partir de polvos liofilizados porque la tigeciclina se degrada en solución principalmente mediante oxidación. Sería preferible, además de deseable, disponer de una formulación intravenosa de tigeciclina que no requiera un uso inmediato y pueda permanecer estable en solución durante hasta 24 horas.

Actualmente, la tigeciclina se fabrica en forma de polvo liofilizado. Debido a la propensión de la tigeciclina a degradarse, estos polvos se preparan en condiciones de niveles bajos de oxígeno y de temperatura baja con el fin de minimizar la degradación. Dicho procesamiento es caro porque requiere equipamiento y manipulación especiales.

El procedimiento típico para preparar estas composiciones en polvo implica disolver la tigeciclina en agua (mezcla) y liofilizar (desecar por congelación) la solución hasta sequedad para formar tortas sólidas de tigeciclina amorfa. Estas tortas se cargan después en atmósfera de nitrógeno en viales de vidrio tapados y se envían a los usuarios finales como las farmacias de los hospitales. Antes de administrar a pacientes, las tortas se reconstituyen, a menudo en solución salina al 0,9%, hasta una concentración de, por ejemplo, aproximadamente 10 mg/ml. A esta concentración, la tigeciclina se degrada rápidamente en solución y, por tanto, debe usarse sin demora. Por tanto, estas soluciones reconstituidas se diluyen inmediatamente (en lo que también se conoce como mezclado) hasta aproximadamente 1 mg/ml con solución salina u otros diluyentes farmacéuticamente aceptables en bolsas para infusión intravenosa para administrar a un paciente.

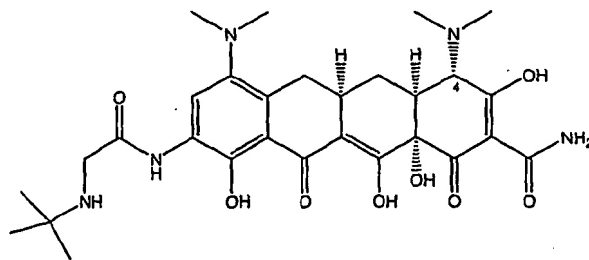
En este estado diluido, la tigeciclina está lista para su administración intravenosa a un paciente. No obstante, a una concentración de 1 mg/ml, la tigeciclina se debe usar en las 6 horas posteriores a la dilución. Dado que las infusiones intravenosas pueden durar varias horas, el personal del hospital debe actuar rápidamente de modo que desde el momento en que comienza la mezcla hasta el momento en el que se administra la dosis de tigeciclina a un paciente no hayan transcurrido más de 6 horas. Sería preferible proporcionar al personal del hospital la flexibilidad y las ventajas que acompañan a los tiempos de reconstitución y mezcla más largos de modo que, por ejemplo, un farmacéutico del hospital pueda preparar una solución el día anterior al que es necesaria su administración a un paciente.

La tigeciclina tiene un tiempo de mezclado corto y el tiempo de reconstitución es, esencialmente, cero porque cuando está en solución, la oxidación de la tigeciclina es relativamente rápida. En las condiciones actuales de fabricación, almacenamiento y administración, la forma más prevalente de degradación se realiza mediante oxidación. El motivo por el cual la oxidación es la forma más prevalente de degradación en las formulaciones previas se refiere a la estructura química de la tigeciclina. Posee un resto fenol y es bien sabido en la técnica de la química orgánica que los fenoles son particularmente propensos a la oxidación. Cuando la tigeciclina se disuelve en agua antes de liofilizar, el pH es ligeramente básico (aproximadamente 7,8). Este es mayor que el pKa del grupo fenólico en la tigeciclina. Por tanto, tanto en agua como en soluciones salinas, el grupo fenólico se desprotona y es más

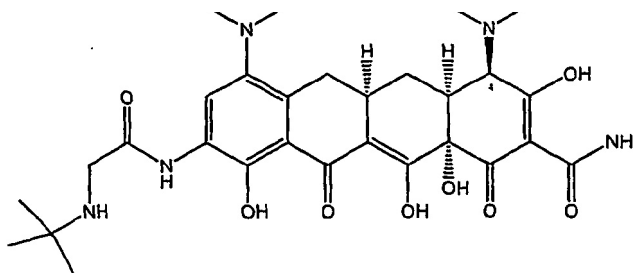
sensible a la reacción con oxígeno, razón por la cual la mezcla de y liofilización de tigeciclina se producen bajo una manta de nitrógeno. De acuerdo con esto el personal del hospital debe tomar precauciones para evitar la exposición innecesaria al oxígeno durante la reconstitución y la dilución.

- 5 Si el pH de la solución de tigeciclina fuera inferior al pKa del grupo fenólico sobre la tigeciclina, se produciría oxidación aunque en menor medida. De hecho, se ha observado que la degradación oxidativa de la tigeciclina disminuye cuando se reduce el pH. No obstante, a un pH menor se produce otro proceso de degradación, la epimerización. A pH menores, la epimerización surge como la vía de degradación más predominante.

La tigeciclina difiere estructuralmente de su epímero en solo un aspecto.



FÓRMULA I



FÓRMULA II

- 15 En la tigeciclina, el grupo N-dimetilo en el carbono 4 está en posición cis del hidrógeno adyacente, como se ha mostrado anteriormente en la fórmula I, mientras que en el epímero, fórmula II, están en posición trans uno respecto a otro del modo indicado. Aunque se cree que el epímero de la tigeciclina no es tóxico, carece de la eficacia antibacteriana de la tigeciclina y, por tanto, es un producto indeseable de la degradación.

- 20 En el estado liofilizado, la tigeciclina sigue las mismas vías de degradación que cuando está en solución, pero la velocidad de la degradación es menor. Por tanto, cuando la tigeciclina se liofiliza en agua de un modo tal que el pH es de aproximadamente 7,8, la torta liofilizada resultante exhibe degradación oxidativa aunque a una velocidad menor que en solución. De un modo similar, cuando la tigeciclina se liofiliza en una solución ácida, la vía principal de degradación es la epimerización y también se produce a una velocidad menor que en solución.

- 25 Generalmente, la epimerización es una vía de degradación conocida de las tetraciclinas, aunque la velocidad de la degradación puede variar en función de la tetraciclina. Comparativamente, la velocidad de la epimerización de la tigeciclina es particularmente rápida. La bibliografía sobre tetraciclinas notifica varios procedimientos que han usado los científicos para probar y minimizar la formación de los epímeros en las tetraciclinas. En algunos procedimientos, la formación de sales metálicas de calcio, magnesio, cinc o aluminio con tetraciclinas limitan la formación de epímeros cuando se realiza a pH básicos en soluciones no acuosas. (Gordon, P.N, Stephens Jr, C.R., Noseworthy, M. M., Teare, F.W., patente del Reino Unido N° 901.107). En otros procedimientos, (Tobkes, patente de EE.UU. n° 30 4.038.315), la formación de un complejo metálico se realiza a pH ácido y después se prepara una forma sólida estable.

- Otros procedimientos para reducir la formación de epímeros incluyen mantener los pH superiores a aproximadamente 6,0 durante el procesamiento evitando el contacto con los conjugados de ácidos débiles tales como formiatos, acetatos, fosfatos o boronatos, y evitando el contacto con humedad, incluyendo soluciones a base de agua. Con respecto a la protección frente a la humedad, Noseworthy y Spiegel (patente de EE.UU. n° 3.026.248) y Nash y Haeger, (patente de EE.UU. n° 3.219.529) han propuesto la formulación de análogos de tetraciclina en vehículos no acuosos para mejorar la estabilidad del fármaco. No obstante, la mayoría de los vehículos incluidos en estas invenciones son más adecuados para uso tópico que para uso parenteral. También se sabe que la epimerización de las tetraciclinas depende de la temperatura de modo que la producción y el almacenamiento de las tetraciclinas a temperaturas bajas también pueden reducir la velocidad de la formación de epímeros (Yuen, P.H., 40

Sokoloski, T.D., J. Pharm. Sci. 66: 1648-1650,1977; Pawelczyk, E., Matlak, B, Pol. J. Pharmacol. Pharm. 34: 409-421, 1982). Varios de estos procedimientos se han intentado con la tigeciclina pero ninguno ha tenido éxito en la reducción de la formación de epímeros y de la degradación oxidativo sin introducir agentes de degradación adicionales. Por ejemplo, se ha descubierto que la formación de complejos metálicos no tenía ningún efecto sobre la formación de epímeros o sobre la degradación, generalmente a pH básico.

Aunque el uso de tampones fosfato, acetato y citrato mejoran la estabilidad en estado de solución parecen acelerar la degradación de la tigeciclina en estado liofilizado. No obstante, incluso sin un tampón, la epimerización es un problema más serio con la tigeciclina que con otras tetraciclinas como la minociclina.

De un modo similar, otros de estos procedimientos no consiguieron reducir la epimerización y la degradación oxidativa. Aunque se descubrió que manteniendo un pH superior a aproximadamente 6,0 ayuda a reducir la formación de epímeros, como se ha indicado anteriormente, dichas condiciones conducen a una mayor sensibilidad al oxígeno. Con respecto a los vehículos no acuosos, aunque se sabe que el agua acelera la degradación de la tigeciclina no sería práctico preparar una medicación intravenosa usando dichos vehículos.

Mientras que se ha determinado que el procesamiento a temperaturas inferiores a la temperatura ambiente, tal como inferiores a aproximadamente 10 °C, reduce la velocidad de degradación de la tigeciclina, dicho procesamiento es caro y sería ventajoso usar una composición que no requiriera una refrigeración cara durante el procesamiento.

La solicitud de patente china CN 1390550A divulga que la minociclina podría combinarse con un ácido para aumentar la estabilidad frente a la degradación oxidativa. Además divulga el uso de un agente aglomerante, tal como manitol. Esta referencia no menciona nada sobre la tigeciclina ni sugiere que se puedan usar hidratos de carbono para reducir la oxidación o la epimerización para minociclina en ambientes de pH reducido. De hecho, la minociclina se puede formular como sal clorhidrato en productos intravenosos sin producir una epimerización significativa. No obstante, en las sales clorhidrato de la tigeciclina se produce una epimerización significativa. Por tanto, la minociclina y la tigeciclina poseen diferentes propiedades de epimerización.

En otro experimento, la minociclina se liofilizó a un pH de aproximadamente 5,0 y la torta liofilizada se almacenó durante 20 días a 40 °C y a una humedad relativa del 75%. Al finalizar los 20 días, la torta se analizó mediante HPLC. Se midió que el epímero de la minociclina estaba presente a un nivel de 2,65% en masa. Por comparación, cuando la tigeciclina se liofilizó a un pH de aproximadamente 5,0 y la muestra se almacenó en las mismas condiciones, pero solo durante 4 días, seguido de análisis HPLC, se midió el epímero de tigeciclina a un nivel de 5,40%, más de dos veces más incluso cuando se sometió a estrés a la tigeciclina únicamente durante 1/5 de tiempo que se usó para minociclina. Por tanto, la tigeciclina epimeriza con mucha más facilidad que la minociclina y la epimerización es un problema mucho más significativo con tigeciclina que con minociclina.

La presente invención aborda los diversos problemas y desventajas de la técnica anterior proporcionando composiciones estables de tigeciclina en forma de sólido y de solución. Liofilizando una solución acuosa que contiene tigeciclina y un hidrato de carbono adecuado como se define en el presente documento a un pH ácido entre 3,0 y 7,0, los autores han preparado composiciones de tigeciclina que son más estables frente a la degradación oxidativa y a la epimerización que las composiciones existentes. Dado que el pH es ácido, la degradación oxidativa se ha minimizado. Además, se ha determinado que el hidrato de carbono adecuado como se define en el presente documento actúa estabilizando la tigeciclina contra la formación de epímeros a pH ácidos.

Las composiciones de la invención son más estables en estado liofilizado que las composiciones existentes y no requieren condiciones de procesamiento de temperatura baja o de niveles bajos de oxígeno. También cabe esperar que dichas composiciones posean tiempos de estabilidad en la reconstitución y la mezcla superiores a los de las composiciones existentes- Por ejemplo, una realización de la composición es estable durante 6 horas tras la reconstitución y estable durante 18 horas más después de la mezcla. Estos tiempos de estabilidad ampliados hacen que la tigeciclina sea más fácil de usar en un entorno hospitalario, ya que proporcionan la flexibilidad necesaria al personal del hospital al tratar a los pacientes.

Las composiciones en estado sólido de la invención comprenden tigeciclina, un hidrato de carbono adecuado como se define en el presente documento y un ácido o tampón en el que el pH de la composición está entre 3,0 y 7,0.

Los hidratos de carbono adecuados como se definen en el presente documento son capaces de reducir la formación de los epímeros en al menos una forma sólida preparada en al menos un ambiente de pH cuando se compara con una forma sólida de tigeciclina preparada en el mismo ambiente de pH que carece de hidratos de carbono adecuados. En una realización, el ambiente de pH varía de 4,0 a 5,0 o de 4,2 a 4,8. En una realización, la al menos una forma sólida se escoge de polvos y tortas liofilizadas de tigeciclina. Los hidratos de carbono adecuados son las formas anhidras, hidratadas y solvatadas de lactosa, manosa, sacarosa y glucosa. Preferentemente, los hidratos de carbono adecuados son lactosa y sacarosa. La lactosa es la que más se prefiere. De acuerdo con esto, los hidratos de carbono adecuados pueden incluir diferentes formas sólidas. Por ejemplo, con lactosa los autores incluyen las diferentes formas sólidas de lactosa, tal como lactosa anhidra, lactosa monohidrato o cualquier otra forma de lactosa hidratada o solvatada. La lactosa y la sacarosa son disacáridos.

- 5 Las composiciones de la invención incluyen soluciones, tales como las preparadas antes de la liofilización, que contienen tigeciclina, un hidrato de carbono adecuado y un ácido o tampón. En algunas realizaciones de la invención, las soluciones pueden almacenarse durante varias horas antes de la liofilización con el fin de proporcionar mayor flexibilidad en la fabricación. Las composiciones de la invención incluyen además polvos o tortas liofilizados que contienen tigeciclina, un hidrato de carbono adecuado y un ácido o tampón en el que el pH de la composición está entre 3,0 y 7,0.
- 10 En algunas realizaciones de la invención, el hidrato de carbono adecuado usado es lactosa monohidrato y la proporción molar entre tigeciclina y lactosa monohidrato en la torta o polvo liofilizado está entre aproximadamente 1:0,2 y aproximadamente 1:5. Algunas realizaciones tienen proporciones molares entre tigeciclina y lactosa monohidrato de entre aproximadamente 1:1,6 y aproximadamente 1:3,3.
- 15 Las composiciones de la invención también incluyen soluciones fabricadas a partir de la torta o polvo liofilizado mediante, por ejemplo, reconstitución con solución salina u otros diluyentes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones de la invención incluyen además soluciones resultantes de la dilución de las soluciones reconstituidas con diluyentes farmacéuticamente aceptables para usar en bolsas para infusión intravenosa.
- 20 Los ácidos y tampones de la invención incluyen cualquier ácido o tampón farmacéuticamente aceptable capaz de ajustar el pH de una solución de tigeciclina/hidrato de carbono adecuado a aproximadamente 3,0 a aproximadamente 7,0, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0 o de aproximadamente 4,2 a aproximadamente 4,8. Ejemplos de estos ácidos incluyen, entre otros, ácido clorhídrico, incluyendo HCl 1,0N, ácido gentísico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido acético y ácido fosfórico. Ejemplos de tampones adecuados incluyen succinatos.
- 25 Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante una serie de procedimientos aceptables. Los procedimientos descritos más adelante son ejemplos y no se pretende que limiten la invención.
- En un procedimiento de la invención, la tigeciclina se disuelve en agua para formar una solución. El pH de la solución se disminuye después hasta un valor de entre 3,0 y 7,0 mediante la adición de un ácido o tampón. Un hidrato de carbono adecuado como se define en el presente documento se disuelve después en la solución y la solución se liofiliza hasta sequedad para formar una torta o polvo liofilizado.
- 30 La tigeciclina se puede mezclar con un hidrato de carbono adecuado como se define en el presente documento y disolver en agua. Después de ajustar el pH de la solución a entre 3,0 y 7,0 de forma que sea ácida, la solución se puede liofilizar hasta sequedad para formar una torta o polvo liofilizado.
- 35 La liofilización de las soluciones de la invención se puede conseguir mediante cualquier medio farmacéuticamente aceptable. Una vez liofilizadas, las composiciones de la invención se pueden almacenar en gas inerte, tal como nitrógeno, para ralentizar más el proceso de degradación pero, al contrario que la composición actual de la tigeciclina, dichos ambientes con niveles bajos de oxígeno no son necesarios para la invención.
- 40 Cuando la tigeciclina se combina con un hidrato de carbono adecuado como se define en el presente documento, se puede usar cualquier forma en estado sólido de tigeciclina que sea lo suficientemente hidrosoluble. Dichas formas en estado sólido incluyen polimorfos cristalinos, formas amorfas y sales de tigeciclina.
- Adicionalmente, al preparar las soluciones de tigeciclina de la invención para liofilización se añade suficiente ácido o tampón a la solución acuosa que contiene tigeciclina para obtener un pH de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 7,0, incluyendo de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0 y de aproximadamente 4,2 a aproximadamente 4,8.
- 45 Las composiciones de la invención pueden prepararse para usar en una única dosis. En esta realización, las soluciones de la invención se liofilizan en viales individuales, tales como viales de 20 ml. Tras la liofilización, los viales se tapan con un tapón farmacéuticamente aceptable. A continuación, los viales tapados se envían para su uso.
- 50 Cuando sea necesario, los viales se pueden reconstituir añadiendo suficiente diluyente para alcanzar la concentración deseada de tigeciclina. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente la concentración de las soluciones reconstituidas. Se puede usar cualquier diluyente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de dichos diluyentes incluyen agua, solución salina, tal como solución salina al 0,9%, solución de Ringer lactato para inyección y solución de dextrosa que incluye 5% de dextrosa (D5W).
- 55 Las soluciones reconstituidas de la invención se pueden almacenar en un estado reconstituido, al contrario que las composiciones actuales, antes de mezclar. La mezcla se puede realizar en, por ejemplo, una bolsa para infusión intravenosa. Para preparar una mezcla, una solución reconstituida suficiente se mezcla en una bolsa para infusión intravenosa que contiene un diluyente farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina o solución de dextrosa tal como D5W. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente la concentración de las mezclas. Los tiempos de mezclado para las composiciones de la invención pueden ser mucho más largos que los de la composición existente. Una vez mezclada, la solución de tigeciclina está lista para administrar al paciente. La mezcla

se puede administrar sola o junto con un agente o composición farmacéutica.

5 Los siguientes seis ejemplos ilustran varias realizaciones de la invención y no se pretende que limiten la invención de ningún modo. Cada ejemplo detalla varios experimentos en los que la tige ciclina se disuelve con un hidrato de carbono en solución ácida acuosa, se liofiliza y se analizan los productos de degradación mediante HPLC. Las condiciones de HPLC para cada ejemplo fueron esencialmente las mismas. Las tablas que acompañan a los ejemplos reflejan los resultados de los datos de HPLC que muestran los productos de degradación oxidativa identificados en las tablas como tiempos de retención relativa (TRR) 0,50/MW 601 y el TRR 0,55/MW 583, el epímero (TRR 0,74/MW 585) y la cantidad total de tige ciclina presente en varias condiciones (identificada como "Tige ciclina" en las tablas). En muchos casos, después de liofilizar las soluciones se sometieron a condiciones de estabilidad acelerada de 40°C y humedad relativa al 75%. Estas condiciones son normas de la industria que se usan para simular el efecto del almacenamiento a largo plazo en condiciones de conservación normales.

10 En el ejemplo 1, las soluciones de tige ciclina, lactosa y HCl 1,0N se liofilizaron y las tortas resultantes se introdujeron en cámaras de estabilidad a 40°C y una humedad relativa del 75% durante 25 días. Al finalizar los 25 días, las tortas se analizaron mediante HPLC para identificar los productos de degradación.

15 Un experimento similar se detalla en el Ejemplo 2a. En el mismo, las tortas liofilizadas se analizaron mediante HPLC después de almacenar durante 39 días a 40°C y una humedad relativa del 75%. Las tortas de la muestra procedentes de dos de los experimentos se reconstituyeron en D5W (5 % de dextrosa) y las muestras de las tortas restantes se reconstituyeron en solución salina inmediatamente antes del análisis HPLC.

20 En el experimento 2b, después de someter a las tortas liofilizadas a las condiciones del ejemplo 2a, se reconstituyeron varias de las tortas en 0,9% de solución salina y se mantuvieron en solución durante 6 horas. Otras se reconstituyeron en dextrosa. Al final del periodo de 6 horas, algunas de estas muestras en solución, como se identifican en la tabla 2b, se analizaron mediante HPLC.

25 El ejemplo 2c ilustra una prueba de estabilidad con soluciones mezcladas. En estas soluciones, las soluciones reconstituidas del ejemplo 2b se mantuvieron durante 6 horas a aproximadamente 10 mg/ml y después se diluyeron hasta aproximadamente 1 mg/ml, la concentración intravenosa típica para tige ciclina, y se mantuvieron durante 18 horas antes del análisis mediante HPLC (tabla 2c).

En el ejemplo 3, se usó ácido genticónico en lugar de ácido clorhídrico para reducir el pH de las soluciones prelio filizadas de tige ciclina. Una vez liofilizadas, las tortas se sometieron a 45°C y a una humedad relativa del 75% durante 48 días y después se analizaron mediante HPLC.

30 Las muestras del ejemplo 4 muestran los efectos del cambio de lactosa a otros hidratos de carbono sobre la formación de epímeros y la recuperación de tige ciclina al fabricar las soluciones de tige ciclina prelio filizadas. En cada uno de los ejemplos 4a, 4b, and 4c, las soluciones indicadas se prepararon y se liofilizaron. Cada torta se sometió a las condiciones de acuerdo a los parámetros proporcionados en los ejemplos 4a-4c, en solución, y se analizaron mediante HPLC.

35 El tiempo de retención, tiempo transcurrido entre la formación de la mezcla y la liofilización, y el orden de la adición de tige ciclina y lactosa se estudiaron como factores en la formación de epímeros y la recuperación de tige ciclina en el ejemplo 5. Una vez liofilizadas las tortas, se sometieron a 40°C y a una humedad relativa del 75% durante 48 días antes del análisis HPLC. Los resúmenes de los datos de HPLC aparecen en la tabla 5.

40 La proporción entre lactosa y tige ciclina se modificó en los experimentos del ejemplo 6. Al preparar las soluciones a liofilizar se usaron proporciones variables de lactosa:tige ciclina. Las proporciones en masa se indican en la primera columna de la tabla 6. Las soluciones, cada una de las cuales tenía un pH de aproximadamente 5,0, se liofilizaron después hasta sequedad y las tortas resultantes se sometieron a 40°C y a una humedad relativa del 75% durante 20 días y se analizaron mediante HPLC.

### Ejemplo 1

45 Se disolvió la tige ciclina (1.880 mg) en 75 ml de agua Milli-Q para formar una solución en suspensión. Un alícuota de esta solución en suspensión que contiene aproximadamente 100 mg de tige ciclina se disolvió en un vial de 20 ml que contiene 200 mg de lactosa monohidrato. Otro alícuota de la solución en suspensión que contiene aproximadamente 100 mg de tige ciclina se introdujo en un vial de muestras vacío de 20 ml. No se ajustó el pH en ninguna de estas dos soluciones. Después, las soluciones se liofilizaron hasta sequedad.

50 El pH de la solución en suspensión restante se redujo hasta aproximadamente 6,0 con la adición de HCl 1,0N. Una vez que se obtuvo un pH de aproximadamente 6,0, un alícuota de la solución en suspensión que contiene aproximadamente 100 mg de tige ciclina se disolvió en un vial para muestras de 20 ml que contiene aproximadamente 200 mg de lactosa monohidrato y la solución resultante se liofilizó hasta sequedad. La solución en suspensión restante se trató con HCl 1,0N hasta obtener un pH de aproximadamente 5,5, punto en el cual 100 mg de tige ciclina de la solución en suspensión se transfirieron a un vial de 20 ml que contiene 200 mg de lactosa monohidrato. Tras la disolución, la solución se liofilizó hasta sequedad. De un modo similar, se prepararon viales

para muestras de 20 ml que contienen soluciones de aproximadamente 100 mg de tigeciclina y aproximadamente 200 mg de lactosa a pH de aproximadamente 5,0 y aproximadamente 4,5. Se preparo otra muestra de solución a un pH de aproximadamente 4,5 sin lactosa. En cada caso, las soluciones se liofilizaron después hasta sequedad. Todas las liofilizaciones se realizaron con soluciones congeladas a -70°C mediante hielo seco con acetona.

5 Las muestras liofilizadas se introdujeron en una cámara a 40°C/HR del 75% durante 25 días. Después, las muestras se analizaron mediante HPLC y más adelante en la tabla 1 existe un resumen de los resultados y se reflejan los productos de degradación principales para cada torta analizada. La suma total de los 6 productos de degradación principales indicados en las tablas no es igual a 100% porque no todos los productos de degradación se indican en la tabla. De las 7 tortas analizadas en la muestra 1. 5 eran composiciones de la invención y las primeras dos (tigeciclina sola sin ajustar el pH y tigeciclina más lactosa sin ajustar el pH) fueron controles.

Las ventajas de las composiciones de la invención son evidentes a partir de este ejemplo. Por ejemplo, en la composición preparada sin lactosa a un pH de aproximadamente 4,5, solo se detectó un 74, el 10% de tigeciclina, mientras que el epímero estaba presente en una cantidad de 23,51%. Por comparación, la muestra con lactosa a pH 4,5 solo contenía un 2,53% del epímero y tenía un contenido en tigeciclina de 97,17%.

15 Tabla 1

ID de la muestra	TRR	0,5	0,55	Epímero 0,74	1,25	1,67	Tigeciclina
	PM	601	583	585	528	556	585
Solo tigeciclina (sin ajuste de pH)		0,57	2,15	6,50	2,50	1,72	80,59
Tigeciclina + lactosa (sin ajuste de pH)		0,61	0,48	1,05	0,71	1,05	91,95
pH 6,0 + lactosa		0,04	0,15	2,56	0,04	0,12	96,83
pH 5,5 + lactosa		0,01	0,11	2,54	0,01	0,04	97,07
pH 5,0 + lactosa		0,01	0,04	2,43	ND	0,02	97,27
pH 4,5 (sin lactosa)		0,11	0,21	23,51	0,14	0,16	74,10
pH 4,5 + lactosa		0,01	0,05	2,53	ND	0,01	97,17

ND = No detectado; PM es el peso molecular; TRR significa el tiempo de retención relativa hasta el pico de tigeciclina,

**Ejemplo 2**

2a. Se disolvió la tigeciclina (1.700 mg) en 85 ml de agua Milli-Q para formar una solución en suspensión. Las soluciones que contienen aproximadamente 100 mg de tigeciclina y aproximadamente 200 mg de lactosa monohidrato se prepararon a pH de aproximadamente 5,2, 5,0, 4,8, and 3,0 del mismo modo que se prepararon las soluciones de tigeciclina/lactosa/HCl en el ejemplo 1. Una solución de tigeciclina y lactosa a pH de aproximadamente 4,5 se preparó añadiendo NaOH 1,0N a la solución en suspensión a pH 3,0, seguido de la disolución de un alícuota de la solución en suspensión que contiene aproximadamente 100 mg de tigeciclina en un vial de 20 ml que contiene aproximadamente 200 mg de lactosa monohidrato. Todas las muestras se liofilizaron (congelaron a -50 °C mediante liofilizadores de AdVantage/Virtis) hasta sequedad. Las muestras liofilizadas se introdujeron en una cámara a 40°C/HR del 75% durante 39 días y de ellas se obtuvieron muestras y se analizaron mediante HPCL. Los datos se muestran en la tabla 2a.

2b. Al finalizar los 39 días, las tortas liofilizadas del Ejemplo 2a se reconstituyeron con NaCl al 0,9% hasta una concentración de 10 mg/ml de tigeciclina y se mantuvieron a una temperatura ambiente durante 6 horas. Otros alícuotas de las soluciones a pH de aproximadamente 5,0 y aproximadamente 4,5 se reconstituyeron con 5% de dextrosa, en lugar de solución salina, hasta una concentración de aproximadamente 10 mg/ml y se mantuvieron a una temperatura ambiente durante 6 horas. Después se analizó cada una de las soluciones mediante HPLC y los resultados se muestran en la tabla 2b.

Los datos muestran que las composiciones de la invención protegen frente a la formación de epímero en soluciones reconstituidas durante 6 horas. De hecho, el máximo contenido en epímeros de uno cualquiera de estos ejemplos fue de únicamente el 2,45%, mientras que el contenido mínimo de tigeciclina fue del 97,1 %. En una realización, en la que el pH fue de aproximadamente 4,5 y el diluyente era solución salina, al final del periodo de reconstitución de 6 horas solo había un 1,60% del epímero. En dicha realización, la cantidad de tigeciclina se midió en 98,15 %, que, en algunas aplicaciones, puede tener una pureza suficiente para usar en el contexto hospitalario.

2c. Las soluciones mezcladas de tigeciclina (a 1 mg/ml) se prepararon diluyendo la solución reconstituida (por ejemplo 2b) con 0,9% de NaCl o 5% de dextrosa dependiendo de qué diluyente se usó para reconstitución. Después, las soluciones se mantuvieron a temperatura ambiente durante 18 horas y se analizaron mediante HPLC. Los resultados se resumen en la Tabla 2c.

La muestra a un pH de aproximadamente 4,5 con lactosa y sin dextrosa tenía un incremento de la concentración del epímero de 1,60% a únicamente el 1,80% desde la reconstitución hasta la mezcla, mientras que el contenido global en tigeciclina disminuyó solo ligeramente para dicha muestra desde 98,15 % a 97,97 %. Estos resultados sobre la muestra de pH de aproximadamente 4,5 ilustran que la muestra es lo suficientemente estable después de almacenar la torta liofilizada en condiciones de estabilidad acelerada durante 39 días, seguidos de 6 horas de reconstitución y 8 horas de mezclado.

5

Tabla 2a

ID de la muestra	TRR	0,5	0,55	Epímero 0,74	1,25	1,67	Tigeciclina
	PM	601	583	585	528	556	585
pH 5,2 + lactosa		0,01	0,08	2,21	ND	ND	97,58
pH 5,0 + lactosa		0,01	0,07	2,20	ND	0,01	97,57
pH 5,0 + lactosa en 5% de dextrosa		0,01	0,08	2,21	ND	0,01	97,38
pH 4,8 + lactosa		0,01	0,02	2,15	ND	ND	97,63
pH 4,5 + lactosa		0,01	0,03	1,37	ND	0,01	98,42
pH 4,5 + lactosa en 5% de dextrosa		0,01	0,02	1,35	ND	ND	98,23
pH 3 + lactosa		0,01	0,02	1,34	ND	ND	98,49

Tabla 2b

ID de la muestra	TRR	0,5	0,55	Epímero 0,74	1,25	1,67	Tigeciclina
	PM	601	583	585	528	556	585
pH 5,2 + lactosa		0,01	0,12	2,31	0,01	0,04	97,37
pH 5,0 + lactosa		0,01	0,10	2,37	ND	0,03	97,33
pH 5,0 + lactosa en 5% de dextrosa		0,01	0,10	2,45	0,01	0,03	97,10
pH 4,8 + lactosa		0,01	0,09	2,32	ND	0,02	97,41
pH 4,5 + lactosa		0,01	0,09	1,60	0,01	0,02	98,15
pH 4,5 + lactosa en 5% de dextrosa		0,01	0,08	1,65	ND	0,01	97,96
pH 3 + lactosa		0,01	0,06	2,10	ND	ND	97,70

Tabla 2c

ID de la muestra	TRR	0,5	0,55	Epímero 0,74	1,25	1,67	Tigeciclina
	PM	601	583	585	528	556	585
pH 5,2 + lactosa		0,01	0,05	2,49	0,01	0,09	97,11
pH 5,0 + lactosa		0,01	0,06	2,57	0,01	0,06	97,09
pH 5,0 + lactosa en 5% de dextrosa		0,02	0,05	2,80	0,01	0,06	96,66
pH 4,8 + lactosa		0,02	0,04	2,52	0,01	0,04	97,19
pH 4,5 + lactosa		0,01	0,03	1,80	ND	0,03	97,97
pH 4,5 + lactosa en 5% de dextrosa		0,02	0,02	2,02	ND	0,02	97,56
pH 3 + lactosa		0,01	0,04	2,72	ND	ND	97,13

10 **Ejemplo 3**

Se disolvió la tigeciclina (700 mg) en 28 ml de agua Milli-Q para formar una solución en suspensión. Un alícuota de la solución en suspensión que contiene aproximadamente 100 mg de tigeciclina se cargó en un vial de 20 ml como muestra control. Las muestras de solución de tigeciclina, lactosa y un ácido se prepararon a pH de aproximadamente 5,8, 5,1, and 4,5 de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 1, a excepción de que se usó ácido gentsico para disminuir el pH de la solución en suspensión en lugar de HCl 1,0N. Se prepararon dos muestras adicionales de soluciones de tigeciclina sin lactosa, una a un pH de aproximadamente 5,1 y otra a un pH de aproximadamente 4,5. Todas las soluciones se congelaron a 70°C (mediante hielo seco con acetona) y se liofilizaron hasta sequedad. Las muestras liofilizadas se introdujeron en una cámara a 40°C/HR del 75% durante 48 días y se analizaron mediante HPCL. Los datos se resumen en la Tabla 3 y muestran que esta composición funciona de acuerdo con la invención para reducir la degradación.

15

20



Tabla 3

ID de la muestra	TRR	0,5	0,55	Epímero 0,74	1,25	1,67	Tigeciclina
	PM	601	583	585	528	556	585
Control		0,37	2,17	7,37	1,50	1,47	81,13
pH 4,5 sin lactosa		0,02	0,05	28,11	0,04	0,02	71,37
pH 4,5+lactosa		0,01	0,02	6,32	ND	ND	93,42
pH 5,1 sin lactosa		0,05	0,10	20,90	0,10	0,08	77,87
pH 5,1 + lactosa		0,01	0,02	3,94	ND	0,02	95,82
pH 5,8 sin lactosa		0,04	0,13	17,38	0,21	0,21	81,31

**Ejemplo 4**

5 4a. Se disolvió la tigeciclina (1.600 mg) en 64 ml de agua Milli-Q para formar una solución en suspensión y dos muestras de la solución, conteniendo cada una aproximadamente 100 mg de tigeciclina, se cargaron en dos viales de 20 ml para muestras separados que contienen 160 mg de lactosa monohidrato y 160 mg de manitol, respectivamente. Una tercera muestra que contiene aproximadamente 100 mg de tigeciclina de la solución en suspensión se cargó en un vial de 20 ml blanco. El pH del resto de la solución en suspensión se ajustó secuencialmente con HCl 1,0N a aproximadamente 7,0, 6,5, and 6,0 según el procedimiento que se expone en el ejemplo 1. Las soluciones de muestra cada una de las cuales contiene aproximadamente 100 mg de tigeciclina se cargaron en viales de 20 ml que contienen 160 mg de lactosa monohidrato, 160 mg de manitol o ninguno en cada valor de pH. Las soluciones resultantes se liofilizaron (congelaron a -70°C mediante hielo seco con acetona) hasta sequedad. Las muestras liofilizadas se introdujeron en un horno a 40°C durante 70 horas y se analizaron mediante HPCL. Los datos se resumen en la Tabla 4a.

15 4b. Se disolvió la tigeciclina (1.800 mg) en 72 ml de agua Milli-Q para formar una solución en suspensión. Alícuotas de la solución en suspensión que contiene aproximadamente 100 mg de tigeciclina se cargaron en tres viales distintos de 20 ml que contienen aproximadamente 200 mg de lactosa monohidrato, fructosa y sacarosa, respectivamente. El pH de la solución en suspensión se ajustó secuencialmente con HCl 1,0N a aproximadamente 6,0 y 5,4 de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1. En cada valor de pH, se tomaron alícuotas de la solución que contiene aproximadamente 100 mg de tigeciclina en viales de 20 ml que contienen 200 mg de uno de los siguientes hidratos de carbono:lactosa monohidrato, fructosa o sacarosa, y se disolvieron. También se prepararon soluciones sin hidratos de carbono a cada valor de pH. Las soluciones se liofilizaron (congelaron a -70°C mediante hielo seco con acetona) hasta sequedad. Las muestras liofilizadas se introdujeron en un horno a 40°C durante 89 horas y se analizaron mediante HPCL. Los resultados se resumen en la Tabla 4b.

25 4c. Se disolvió la tigeciclina (1.000 mg) en 50 ml de agua Milli-Q para formar una solución en suspensión. El pH de la solución en suspensión se ajustó con HCl 1,0N a aproximadamente 5,0. Cuatro alícuotas de la solución en suspensión, cada uno con aproximadamente 100 mg de tigeciclina, se cargaron en viales de 20 ml que contienen aproximadamente 200 mg de glucosa, manosa, ribosa y xilosa, respectivamente, y se disolvieron. Un quinto alícuota de la solución en suspensión que contiene aproximadamente 100 mg de tigeciclina se cargó en un vial de 20 ml que contiene aproximadamente 125 mg de treosa y se disolvió. Las cinco soluciones se liofilizaron (congelaron a -50 °C mediante liofilizadores de AdVantage/Virtis) hasta sequedad. Las muestras liofilizadas se introdujeron en una cámara a 25°C/HR del 60 % durante 42 días y se analizaron mediante HPCL. Los resultados se resumen en la Tabla 4c. Los datos en las tablas 4a-4c son ilustrativos del efecto de los hidratos de carbono adecuados, tales como lactosa, en la invención.

Tabla 4a

ID de la muestra	TRR	0,5	0,55	Epímero 0,74	1,25	1,67	Tigeciclina
	PM	601	583	585	528	556	585
Solo tigeciclina		0,03	0,07	1,08	ND	0,07	98,51
pH 7,0		0,03	0,06	1,15	0,02	0,09	98,35
pH 6,5		0,03	0,06	1,73	0,02	0,09	97,78
pH 6,0		0,02	0,06	2,69	0,02	0,08	96,82
Tigeciclina +lactosa		0,03	0,10	0,89	ND	0,07	98,33
pH 7,0 + lactosa		0,03	0,08	0,94	ND	0,06	98,45
pH 6,5+lactosa		0,02	0,05	0,91	ND	NA	98,50

(continuación)

ID de la muestra	TRR	0,5	0,55	Epímero 0,74	1,25	1,67	Tigeciclina
	PM	601	583	585	528	556	585
pH 6,0 + lactosa		ND	0,04	0,90	ND	NA	98,54
Tigeciclina + manitol		0,05	0,13	1,40	ND	0,14	97,69
pH 7,0 +manitol		0,05	0,11	1,80	ND	0,12	97,45
pH 6,5+ manitol		0,03	0,08	2,28	ND	0,08	96,98
pH 6,0 +manitol		0,02	0,06	2,56	ND	0,07	96,82

Tabla 4b

ID de la muestra	TRR	0,5	0,55	Epímero 0,74	1,25	1,67	Tigeciclina
	PM	601	583	585	528	556	585
Solo tigeciclina		0,04	0,12	1,06	0,04	0,12	98,39
pH 6,0		0,03	0,09	2,72	0,03	0,08	96,90
pH 6 + lactosa		0,01	0,04	0,97	ND	0,03	98,76
pH 5,4 + lactosa		0,01	0,06	1,01	0,01	0,03	98,71
pH 6,0+ fructosa		0,04	0,09	17,70	0,02	0,02	81,92
pH 6,0+ sacarosa		0,01	0,08	1,38	0,02	0,03	98,32

Tabla 4c

ID de la muestra	TRR	0,5	0,55	Epímero 0,74	1,25	1,67	Tigeciclina
	PM	601	583	585	528	556	585
pH 5,0+ glucosa		0,01	0,06	1,02	ND	0,01	98,81
pH 5,0+ manosa		0,01	0,06	1,23	ND	ND	98,60
pH 5,0+ ribosa		0,44	0,02	33,30	ND	0,01	65,94
pH 5,0+ xilosa		0,02	0,09	18,05	ND	ND	81,68
pH 5,0+ treosa		0,91	3,41	7,00	0,07	0,79	22,85

**Ejemplo 5**

5 5a. Se disolvió la tigeciclina (1.000 mg) en 40 ml de agua Milli-Q para formar una solución en suspensión. El pH de la solución en suspensión se ajustó con HCl 1,0N a aproximadamente 5,0. A ese pH, dos alícuotas de la solución en suspensión, cada una con aproximadamente 100 mg de tigeciclina, se cargaron por separado en dos viales de 20 ml que contienen cada uno aproximadamente 200 mg de lactosa monohidrato. Una muestra se congeló inmediatamente a -70° C (mediante hielo seco con acetona) y la otra muestra se mantuvo a temperatura ambiente durante 5 horas antes de congelar. Las muestras congeladas se liofilizaron después hasta sequedad. Las muestras liofilizadas se introdujeron en una cámara a 40°C/HR del 75% durante 48 días y se analizaron mediante HPCL. Los resultados se resumen en la Tabla 5 como muestras "A".

15 5b. Se disolvió lactosa monohidrato (750 mg) se disolvió en 15 ml de agua Milli-Q. A esta solución se añadió tigeciclina (375 mg) y el pH se ajustó a aproximadamente 5,0 con HCl 1,0N. A este pH, dos alícuotas de la solución, que contiene cada uno aproximadamente 100 mg de tigeciclina y aproximadamente 200 mg de lactosa monohidrato, se cargaron en dos viales de 20 ml, respectivamente. La solución en un vial para muestras se congeló inmediatamente a -70°C (mediante hielo seco con acetona). La solución en la otra muestra se mantuvo a temperatura ambiente durante 5 horas antes de congelar. Las muestras congeladas se liofilizaron hasta sequedad. Las muestras liofilizadas se introdujeron en una cámara a 40°C/HR del 75% durante 48 días y se analizaron mediante HPCL. Los resultados se resumen en la Tabla 5 como muestras "B". Los datos "A" y "B" ilustran composiciones de la invención que reducen los productos de degradación.

20

Tabla 5

ID de la muestra	TRR	0,5	0,55	Epímero 0,74	1,25	1,67	Tigeciclina
	PM	601	583	585	528	556	585
A (lactosa disuelta en tigeciclina)		0,01	0,02	3,18	0,01	0,02	96,57
B (tigeciclina disuelta en lactosa)		0,00	0,02	3,32	ND	0,01	96,43
A a TA durante 5 horas antes de congelar		0,01	0,03	5,67	0,02	0,02	94,03
B a TA durante 5 horas antes de congelar		0,01	0,02	3,82	ND	0,02	95,86

**Ejemplo 6**

5 6a. Se disolvió la tigeciclina (1.700 mg) en 85 ml de agua Milli-Q para formar una solución en suspensión. El pH de la solución en suspensión se ajustó hasta aproximadamente 5,0 con HCl 1N. Cuatro alícuotas de la solución en suspensión, cada uno de ellos con aproximadamente 100 mg de tigeciclina, se cargaron por separado en cuatro viales de 20 ml que contienen aproximadamente 50, 100, 200, y 300 mg de lactosa monohidrato, respectivamente. Una vez que la lactosa se ha disuelto completamente, las muestras se liofilizaron (congelaron a -50 °C mediante liofilizadores de AdVantage/Virtis) hasta sequedad. Las muestras liofilizadas se introdujeron en una cámara a 40°C/HR del 75% durante 4 días y se analizaron mediante HPCL. Los resultados se resumen en la Tabla 6a y proporcionan ejemplos de las composiciones de la invención.

10 6b. Se disolvió la tigeciclina (400 mg) en 20 ml de agua Milli-Q para formar una solución en suspensión. El pH de la solución en suspensión se ajustó hasta aproximadamente 5,0 con HCl 1N. Tres alícuotas de la solución en suspensión, cada uno de ellos con aproximadamente 100 mg de tigeciclina, se cargaron por separado en tres viales de 20 ml que contienen 15, 31 y 62 mg de lactosa monohidrato, respectivamente. Tras la disolución, las muestras se liofilizaron (congelaron a -50 °C mediante liofilizadores de AdVantage/Virtis) hasta sequedad. Las muestras liofilizadas se introdujeron en una cámara a 40°C/HR del 75% durante 20 días y se analizaron mediante HPCL. Los resultados se resumen en la Tabla 6b y muestran composiciones de la invención.

Tabla 6a

ID de la muestra (proporción molar)	TRR	0,5	0,55	Epímero 0,74	1,25	1,67	Tigeciclina
	PM	601	583	585	528	556	585
pH 5,0+ 50 mg de lactosa (1: 0,81)		ND	0,04	1,01	ND	ND	98,53
pH 5,0+ 100 mg de lactosa (1: 1,62)		ND	0,04	0,82	ND	ND	98,73
pH 5,0+ 200 mg de lactosa (1:3,25)		ND	0,04	0,82	ND	ND	98,69
pH 5,0+ 300 mg de lactosa (1: 4,87)		ND	0,04	0,87	ND	ND	98,64

Tabla 6b

ID de la muestra (proporción molar)	TRR	0,5	0,55	Epímero 0,74	1,25	1,67	Tigeciclina
	PM	601	583	585	528	556	585
pH 5,0 sin lactosa		0,03	0,07	5,40	0,02	0,07	94,19
pH 5,0+ 15 mg de lactosa (1:0,24)		0,02	0,04	3,83	0,01	0,05	95,87
pH 5,0+ 31 mg de lactosa (1:0,50)		0,01	0,03	3,02	ND	0,03	96,72
pH 5,0+ 62 mg de lactosa (1:1,00)		0,01	0,03	2,18	ND	0,02	97,61

20

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición que comprende:
    - (a) tigeciclina;
    - (b) un hidrato de carbono elegido de lactosa, manosa, sacarosa y glucosa; y
    - (c) un ácido o tampón
- 5
- en la que el pH de la composición está entre 3,0 y 7,0.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el hidrato de carbono es lactosa.
  3. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la composición está liofilizada.
- 10
4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable.
  5. La composición de la reivindicación 4, en la que el diluyente farmacéuticamente aceptable es una solución salina, solución Lactato de Ringer inyectable o solución de dextrosa.
  6. La composición de la reivindicación 1, en la que el pH de la composición está entre 4,0 y 5,0.
- 15
7. La composición de la reivindicación 6, en la que el pH de la composición está entre 4,2 y 4,8.
  8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el ácido es HCl.
  9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el ácido es ácido gentísico.
10. Un procedimiento de preparación de la composición de tigeciclina de la reivindicación 1, que comprende combinar uno de los hidratos de carbono siguientes: lactosa, manosa, sacarosa o glucosa, para reducir la epimerización con tigeciclina y agua, para formar una solución; reducir el pH de la solución a entre 3,0 y 7,0 con un ácido o tampón para reducir la degradación oxidativa y liofilizar la solución hasta sequedad.
- 20
11. El procedimiento de la reivindicación 10, en la que el hidrato de carbono para reducir la epimerización es lactosa.
  12. El procedimiento de la reivindicación 10, que comprende combinar la composición obtenida liofilizando la solución hasta sequedad con una solución salina, solución Lactato de Ringer inyectable o solución de dextrosa.
- 25
13. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el pH de la solución se reduce a entre 4,0 y 5,0.
  14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el pH de la solución se reduce a entre 4,2 y 4,8.
  15. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que el ácido es HCl 1,0N.
  16. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que el ácido es ácido gentísico.
- 30
17. Una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.