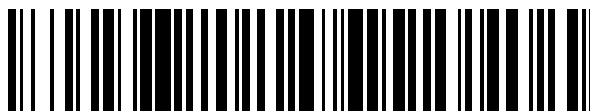


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 880**

51 Int. Cl.:

C07C 237/26 (2006.01)

A61K 31/65 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2008** **E 08849962 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014** **EP 2220033**

54 Título: **Formas cristalinas del Clorhidrato de Tigeciclina**

30 Prioridad:

14.11.2007 EP 07120732

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

01.04.2015

73 Titular/es:

**SANDOZ AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**WIESER, JOSEF;
HOTTER, ANDREAS y
PICHLER, ARTHUR**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 532 880 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 cristalinas del Clorhidrato de Tigeciclina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina y a los métodos de preparación de la misma. Además, la presente invención se refiere al uso de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina como un intermediario para la formulación de un medicamento antiinfeccioso. Por otra parte, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina en una cantidad eficaz y al uso de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina como medicamento antiinfeccioso.

Antecedentes de la invención

10 La Tigeciclina, (4S, 4aS, 5aR, 12aS) -4,7-bis (dimetilamino) -9 - [[(1,1-dimetiletil) amino] acetil] amino] 1,4,4a, 5,5a, 6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida, es un derivado de t-butil-9-glicilamido de minociclina (Merck Index 14th Edition, número monográfico 9432, número de registro CAS 220620-09-7). En comparación con otros antibióticos de tetraciclina, la Tigeciclina es más activa frente a cepas resistentes a la tetraciclina y también más tolerable. La Tigeciclina posee actividad contra aislado bacterianos que contienen los dos
15 determinantes principales responsables de la resistencia a la tetraciclina: protección ribosomal y de expulsión activa del fármaco fuera de la célula bacteriana. Además la Tigeciclina posee actividad de amplio espectro, por ejemplo, es activa contra patógenos gram-positivos (por ejemplo, Staphylococcus aureus resistente a la meticilina, enterococos resistentes a la vancomicina), patógenos gram-negativas (por ejemplo, Acinetobacter baumannii, Stenotrophomonas maltophilia) y patógenos anaeróbicos. Por el momento la Tigeciclina está indicada para el tratamiento de infecciones complicadas de piel e infecciones de tejidos blandos e infecciones intra-abdominales. (P.J. Petersen et al., Antimicrob. Agents Chemoth. 1999; 43: 738-744. R. Patel et al., Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2000; 38: 177-179. H.W. Boucher et al., Antimicrob. Agents Chemoth. 44: 2225-2229. D.J. Biedenbach et al., Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2001; 40: 173-177. P.J. Petersen et al., Antimicrob. Agents Chemoth. 2002; 46: 2595-2601. D. Milatovic et al., Antimicrob. Agents Chemoth. 47: 400-404. T. Hirata et al., Antimicrob. Agents Chemoth. 2004; 48: 2179-2184. G.A. Pankey, Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2005; 56: 470-480. R. Harris et al., P&T 2006; 31: 18-59.)

El documento US 5675030 menciona un proceso para la preparación del Clorhidrato de Tigeciclina mediante el "tratamiento" de la base libre con ácido clorhídrico, pero no se describe ni un método explícito para la preparación del Clorhidrato de Tigeciclina cristalino, ni la existencia de una forma cristalina del Clorhidrato de Tigeciclina. En el
30 Ejemplo 9 de dicha patente una solución acuosa de Clorhidrato de Tigeciclina se liofiliza, mientras que, de acuerdo con la patente EE.UU. 5675030, se obtiene el Clorhidrato de Tigeciclina dihidrato de estado sólido desconocido. Sin embargo, repitiendo el experimento dio como resultado un Clorhidrato de Tigeciclina amorfo.

Los documentos WO 2005/056538, WO 2006/130418, WO 2006/130431, WO 2006/130500 y WO 2006/130501 revelan la Tigeciclina, las sales de adición del ácido de Tigeciclina y también los procesos para la preparación de la
35 misma. Sin embargo, en la literatura se describe el Clorhidrato de Tigeciclina no cristalino.

La Tigeciclina está disponible en el mercado en forma de polvo liofilizado para inyección, el creador es Wyeth. Durante el proceso de formulación, la Tigeciclina se disolvió primero en agua y después se liofilizó. Por lo tanto una forma cristalina de Tigeciclina o una sal de adición de ácido cristalina alternativa de la Tigeciclina debe mostrar una alta solubilidad en agua.

40 En 2007, el autor puso en marcha una nueva formulación de Tigeciclina en los EE.UU. El producto comercial de segunda generación Tygacil® contiene, según el creador, los siguientes ingredientes:

Tabla 1: Tygacil® segunda generación

INGREDIENTES	CANTIDAD POR VIAL
Tigeciclina	53 mg
Lactosa monohidrato	106 mg
Ácido clorhídrico	C.S. para ajustar el pH
Hidróxido de sodio	C.S. para ajustar el pH
Agua para inyección	eliminado durante la liofilización
Nitrógeno	C.S.

5 Los inventores de la presente invención descubrieron sorprendentemente que estos viales originales contienen Clorhidrato de Tigeciclina amorfo en lugar de la base libre, que es debido a la adición de ácido clorhídrico para ajustar el pH. Por lo tanto, parece ser razonable aplicar Clorhidrato de Tigeciclina cristalino para el proceso de liofilización en lugar de la base libre, ya que la sal muestra mayor solubilidad en agua que cualquier forma cristalina de la base libre.

Por otra parte la proporción de Tigeciclina con el ácido clorhídrico puede ser elegida de tal manera, que no haya necesidad de ajustar más el pH.

10 En general, los sólidos cristalinos han mejorado la estabilidad química y física durante la forma amorfa y las formas con baja cristalinidad, por lo tanto, el Clorhidrato de Tigeciclina cristalino es más preferido que el Clorhidrato de Tigeciclina amorfo. Por lo tanto sigue existiendo la necesidad de un Clorhidrato de Tigeciclina cristalino con propiedades de solubilidad y estabilidad apropiadas para la formulación de un medicamento antiinfeccioso.

Resumen de la invención

15 En una realización, la presente invención se refiere a la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina.

La forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina puede ser descrita por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a ángulos 2-theta de $7.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.1 \pm 0.2^\circ$, $12.2 \pm 0.2^\circ$, $13.7 \pm 0.2^\circ$, $15.2 \pm 0.2^\circ$, $18.0 \pm 0.2^\circ$, $20.6 \pm 0.2^\circ$, $22.8 \pm 0.2^\circ$ y $23.7 \pm 0.2^\circ$.

20 Además, la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina puede ser descrita por un espectro infrarrojo que comprende picos a números de onda de $3443 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3278 \pm \text{cm}^{-1}$, $2393 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1689 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1651 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1544 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1362 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1271 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1130 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1050 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $871 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $808 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

Un primer procedimiento para la preparación de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina que comprende las etapas de:

- 25 a) agitar una suspensión de Tigeciclina en un solvente a una temperatura tal como se define en las reivindicaciones;
- b) adicionar ácido clorhídrico a la suspensión;
- c) aislar la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina;

también es objeto de la presente invención.

Además, un segundo procedimiento para la preparación de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina, que comprende las etapas de:

- 30 a) disolver la Tigeciclina en un solvente a una temperatura que oscila entre el rango de una temperatura como se define en las reivindicaciones hasta el punto de ebullición del solvente utilizado;
- b) adicionar ácido clorhídrico a la solución;

- c) enfriar la suspensión obtenida a una temperatura como se define en las reivindicaciones o más abajo;
- d) aislar la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina;

es el tema de la presente invención.

- 5 La forma cristalina B del Clorhidrato de Tigeciclina puede ser descrito por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a ángulos 2-teta de $5.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $7.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $27.1^\circ \pm 0.2^\circ$ y $28.5^\circ \pm 0.2^\circ$.

Alternativamente la forma cristalina B del Clorhidrato de Tigeciclina puede ser descrita por un espectro infrarrojo que comprende picos a números de onda de $3365 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3228 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1685 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1648 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1545 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1360 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1263 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1204 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $872 \pm \text{cm}^{-1}$.

- 10 Un proceso para la preparación de la forma cristalina B del Clorhidrato de Tigeciclina comprende las etapas de:

- a) agitar una mezcla de Tigeciclina y cloruro de metileno;
- b) adicionar ácido clorhídrico;
- c) agitar la solución a temperatura ambiente o por debajo para efectuar la cristalización de la forma cristalina B del Clorhidrato de Tigeciclina;

- 15 d) aislar la forma cristalina B del Clorhidrato de Tigeciclina.

Además, la presente invención se refiere al uso de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina como un intermediario para la formulación de un medicamento antiinfeccioso.

Por otra parte la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina en una cantidad eficaz.

- 20 Además la presente invención se refiere al uso de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina como un medicamento antiinfeccioso

Otros objetos, características, ventajas y aspectos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la siguiente descripción. Se debe entender, sin embargo, que la descripción y los siguientes ejemplos específicos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, se dan solamente a modo de ilustración.

- 25 Breve descripción de los dibujos

Figura 1: patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina

Figura 2: Espectro de infrarrojo de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina

Figura 3: Curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina

Figura 4: patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina B del Clorhidrato de Tigeciclina

- 30 Figura 5: Espectro infrarrojo de la forma cristalina B del Clorhidrato de Tigeciclina

Figura 6: Curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina B del Clorhidrato de Tigeciclina

Descripción detallada de la invención

Como se utiliza en este documento, el término "amorfo" se refiere al material sólido que carece de una estructura cristalina regular.

- 35 El término "temperatura ambiente" como se usa en el presente documento, indica que la temperatura aplicada está entre 15°C a 25°C [véase, por ejemplo EU Pharmacopoeia 6.0. 1.2 (2008)].

El término "ácido clorhídrico concentrado" se refiere al ácido clorhídrico que tiene una concentración de Clorhidrato al 37%.

La presente invención se refiere a la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina y a los procedimientos para la preparación de la misma.

La estructura química de Clorhidrato de Tigeciclina se muestra en la figura A.

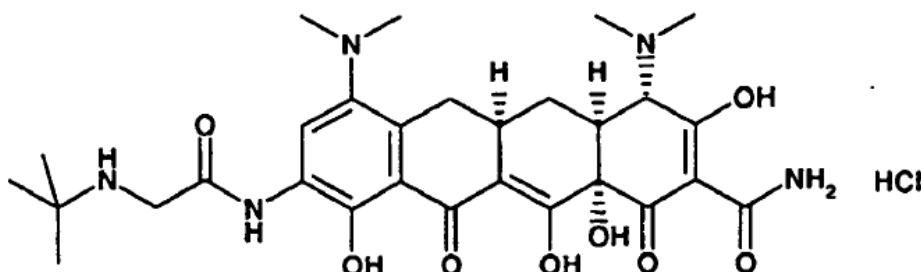


Figura A: Estructura química del Clorhidrato de Tigeciclina

- 5 Las formas cristalinas A y B del Clorhidrato de Tigeciclina pueden caracterizarse por ejemplo, por un patrón típico de difracción de rayos X en polvo, un espectro de infrarrojos o una curva de calorimetría diferencial de barrido. Cada una de estas características por sí misma es suficiente para definir de forma inequívoca e identificar la forma cristalina del Clorhidrato de Tigeciclina, pero también se pueden combinar entre sí.

- 10 La presente invención se refiere a la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a ángulos 2-theta de $7.6 \pm 0.2^\circ$, $9.1 \pm 0.2^\circ$, $12.2 \pm 0.2^\circ$, $13.7 \pm 0.2^\circ$, $15.2 \pm 0.2^\circ$, $18.0 \pm 0.2^\circ$, $20.6 \pm 0.2^\circ$, $22.8 \pm 0.2^\circ$ y $23.7 \pm 0.2^\circ$. Un patrón de difracción de rayos X en polvo característico de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina se muestra en la Figura 1 y algunos picos característicos se enumeran en la Tabla 2.

- 15 Por consiguiente, en una realización preferida, la presente invención se refiere a la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con la Tabla 2 y la Figura 1.

Tabla 2: Picos de difracción de Rayos X en polvo (XRPD) característicos de la forma cristalina A del clorhidrato de Tigeciclina

ANGULO [° 2-THETA]	INTENSIDAD RELATIVA [%]
7.6	41.5
9.1	58.1
12.2	27.2
13.7	37.3
15.2	92.3
18.0	81.6
20.6	100.0
22.8	42.3
23.7	41.1

- 20 La forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina también puede estar caracterizada adicionalmente por un espectro infrarrojo típico como se muestra en la Figura 2. Por consiguiente, en una realización preferida adicional, la

5 presente invención se refiere a la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina como se define en las reivindicaciones caracterizadas por un espectro infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la Figura 2. Las bandas características están presentes en números de onda de $3443 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3278 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2393 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1689 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1651 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1544 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1362 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1271 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1130 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1050 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $871 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $808 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

Además la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina puede estar caracterizada por una curva típica de calorimetría diferencial de barrido como se muestra en la Figura 3. La curva muestra un primer pico endotérmico, con un máximo a aproximadamente $59 \text{ }^\circ\text{C}$, lo que puede ser debido a la desolvatación. El segundo pico endotérmico, con un máximo a aproximadamente $232 \text{ }^\circ\text{C}$ puede ser debido al proceso de fusión. En comparación con los puntos de fusión de las formas cristalinas I a V reveladas en WO 2006/128150, que van desde $167 \text{ }^\circ\text{C}$ a $174 \text{ }^\circ\text{C}$, un punto de fusión de $232 \text{ }^\circ\text{C}$ demuestra una alta estabilidad térmica.

Por consiguiente, en otra realización preferida, la presente invención se refiere a la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina como se define en las reivindicaciones y caracterizada, además, por una curva de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la Figura 3.

15 En una realización, la presente invención provee un primer proceso para la preparación de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina, que comprende las etapas de:

- a) agitar una suspensión de Tigeciclina en un solvente a una temperatura tal como se define en las reivindicaciones,
- b) adicionar ácido clorhídrico a la suspensión;
- c) aislar la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina;

20 En otra realización, la presente invención provee un segundo procedimiento para la preparación de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina, que comprende las etapas de:

- a) disolver Tigeciclina en un solvente a una temperatura que oscila entre una temperatura como se define en las reivindicaciones, hasta el punto de ebullición del solvente utilizado;
- b) adicionar ácido clorhídrico a la solución;

25 c) enfriar la suspensión obtenida a una temperatura tal como se define en las reivindicaciones o inferior;

- d) aislar la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina;

Cualquier forma de Tigeciclina puede ser utilizada en la etapa a) de los procesos anteriores, por ejemplo formas amorfas, formas cristalinas, mezclas de formas amorfas y cristalinas, mezclas de diferentes formas cristalinas, hidratos o solvatos. Formas cristalinas apropiadas pueden ser formas I a V del documento WO 2006/128150, las formas I y II del documento WO 2007/127292 o mezclas de los mismos.

30 La concentración de Tigeciclina en la etapa a) de los procesos anteriores depende de la forma de Tigeciclina y del solvente utilizado. Generalmente, el segundo proceso requiere concentraciones más bajas que el primero, debido a que antes de la adición del ácido, la Tigeciclina se disuelve completamente. En el primer proceso la Tigeciclina se utiliza preferiblemente a una concentración que oscila entre 5 y 200 g/L, más preferiblemente de 10 a 50 g/L. Las concentraciones que oscilan preferiblemente de 5 a 50 g/L, más preferiblemente de 5 a 15 g/L se aplican en el segundo proceso.

35 La temperatura en la etapa a) del segundo proceso anterior puede variar. Sin embargo, la temperatura se elige de tal manera que a una concentración dada de una forma particular de Tigeciclina en un solvente particular, se obtiene una solución clara. Por lo tanto, puede ser necesario calentar el solvente a reflujo.

40 Los disolventes apropiados en la etapa a) de los procesos anteriores son, por ejemplo cetonas tales como acetona o la metiletilcetona, nitrilos tales como acetonitrilo, ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de isopropilo y éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. También son apropiadas las mezclas de solventes polares y apolares, tales como dimetilformamida/éter dietílico. Preferiblemente, el solvente se elige a partir de acetona o acetonitrilo, más preferiblemente el solvente es acetonitrilo.

45 Cualquier ácido clorhídrico apropiado puede ser utilizado en la etapa b) de los procesos descritos anteriormente. Se puede emplear, ácido clorhídrico ya sea diluido o concentrado que tendría una concentración que oscila entre 3 y

38%. El ácido clorhídrico tiene preferiblemente una concentración entre aproximadamente 10 a 37%, con más preferencia se utiliza una concentración de aproximadamente 18%.

5 La relación entre la Tigeciclina y el ácido clorhídrico utilizado puede variar. Por lo general, se emplearán aproximadamente entre 0.9 a 1.5 equivalentes, más preferiblemente entre 1.0 a 1.4 equivalentes de ácido clorhídrico con 1 equivalente de Tigeciclina (mol:mol). Sin embargo, la relación debe ser elegida de tal manera que ya no esté más presente la base libre (≥ 1.0 mol de HCl equivalente en la estructura cristalina) y que la cantidad de subproductos no deseados sea tan baja como sea posible. Además, la relación depende también de la concentración del ácido clorhídrico utilizado. Por ejemplo cuando se utiliza ácido clorhídrico concentrado, se utilizan preferiblemente 1.1 mol equivalente, cuando se utiliza ácido clorhídrico 5 N, 1.0 equivalente de ácido clorhídrico se usa preferiblemente con el fin de encontrar HCl equivalente a al menos 1.0 mol equivalente del Clorhidrato de Tigeciclina cristalino y mantener los productos no deseados bajo un límite aceptable. La Tabla 3 muestra la cantidad de Clorhidrato en la estructura cristalina de Clorhidrato de Tigeciclina y los subproductos no deseados que se encuentran en dependencia de la cantidad y concentración de ácido clorhídrico utilizado. Los inventores encontraron 10 0.9 a 1.4 mol equivalentes de HCl en el enrejado cristalino, por lo tanto, la forma A es un monoclóhidrato.

15 Tabla 3: cantidades variables de HCl y de subproductos no deseados dependiendo de la cantidad y la concentración del ácido clorhídrico aplicado

HCL CONC. (37%) USADO [EQUIVALENTE MOL]	HCL 5N USADO [EQUIVALENTE MOL]	HCL ENCONTRADO [EQUIVALENTE MOL]	4-EPI- TIGECICLINA [% de AREA]	IMPUREZAS TOTALES [% de AREA]
1.0		0.9	0.08	0.52
1.1		1.0	0.09	0.45
1.2		1.1	0.20	0.53
1.3		1.2	0.54	1.09
1.4		1.2	0.37	0.69
1.5		1.4	1.02	1.35
	1.0	1.1	0.15	0.50
	1.1	1.2	0.18	0.51

20 Los procesos mencionados anteriormente representan procesos sencillos para preparar la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina de una manera sencilla y rápida apropiada para la ampliación farmacéutica. La forma A del Clorhidrato de Tigeciclina es también una forma particularmente apropiada para el aislamiento de Clorhidrato de Tigeciclina en la última etapa de la síntesis.

25 El contenido de agua de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina puede variar de aproximadamente 0 a 6.0%, por ejemplo el contenido de agua es del 0% cuando se almacena a una humedad relativa del 1.7% a 25 °C, 2.7% cuando se almacena a una humedad relativa del 42.7% a 25 °C y 5.8% cuando se almacena a una humedad relativa del 80% a 25 °C.

La forma A del Clorhidrato de Tigeciclina se cristaliza en pequeñas agujas elipsoidales y columnas que tienen una longitud que oscila de aproximadamente 5 - 20 μm .

30 La forma B cristalina de Clorhidrato de Tigeciclina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a ángulos 2-theta de $5.8 \pm 0.2^\circ$, $7.0 \pm 0.2^\circ$, $9.1 \pm 0.2^\circ$, $9.7 \pm 0.2^\circ$, $14.1 \pm 0.2^\circ$, $15.5 \pm 0.2^\circ$, $17.3 \pm 0.2^\circ$, $18.3 \pm 0.2^\circ$, $19.6 \pm 0.2^\circ$, $22.4 \pm 0.2^\circ$, $25.5 \pm 0.2^\circ$, $27.1^\circ \pm 0.2^\circ$ y $28.5 \pm 0.2^\circ$. Un patrón de difracción de rayos X en polvo característico de la forma cristalina B del Clorhidrato de Tigeciclina se muestra en la Figura 4 y algunos picos característicos se enumeran en la Tabla 4.

Tabla 4: Los Picos de Difracción de Rayos X en Polvo (XRPD) característicos de la forma cristalina B de Clorhidrato de Tigeciclina

ANGULO [° 2-THETA]	INTENSIDAD RELATIVA [%]
5.8	100.0
7.0	33.0
9.1	59.2
9.7	64.9
14.1	30.6
15.5	65.1
17.3	42.2
18.3	31.5
19.6	39.4
22.4	42.1
25.5	26.2
27.1	28.8
28.5	23.4

5 La forma cristalina B del Clorhidrato de Tigeciclina también puede ser caracterizada por un espectro infrarrojo típico como se muestra en la Figura 5. De acuerdo con la forma cristalina B del Clorhidrato de Tigeciclina se caracteriza por un espectro infrarrojo de acuerdo sustancialmente con la Figura 5. Las bandas características están presentes en números de onda de $3365 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3228 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1685 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1648 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1545 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1360 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1263 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1204 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $872 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

10 La curva de DSC en la Figura 6 muestra una amplia endotermia desde el principio de la medición hasta aproximadamente $170 \text{ }^\circ\text{C}$, con un máximo a aproximadamente $92 \text{ }^\circ\text{C}$. Este pico puede ser debido a la desolvatación.

Un proceso para la preparación de la forma cristalina B del Clorhidrato de Tigeciclina, comprende las etapas de:

a) agitar una mezcla de Tigeciclina y cloruro de metileno;

b) adicionar ácido clorhídrico;

15 c) agitar la solución a temperatura ambiente o por debajo para efectuar la cristalización de la forma cristalina B del clorhidrato de Tigeciclina;

d) aislar la forma cristalina B del Clorhidrato de Tigeciclina;

20 Cualquier forma de Tigeciclina se puede utilizar en la etapa a) del proceso anterior, por ejemplo formas amorfas, formas cristalinas, mezclas de formas amorfas y cristalinas, mezclas de diferentes formas cristalinas, hidratos o solvatos. Las formas cristalinas apropiadas pueden ser las formas I a V del documento WO 2006/128150, las formas I y II del documento WO 2007/127292 o mezclas de los mismos.

La concentración de Tigeciclina en la etapa a) del proceso anterior depende de la forma de Tigeciclina utilizada. La Tigeciclina se utiliza preferiblemente a una concentración que varía de 5 a 100 g/L, más preferiblemente de 5 a 50 g/L y más preferiblemente la concentración varía de 5 g/L a 15 g/L.

5 Sorprendentemente la forma cristalina B del Clorhidrato de Tigeciclina sólo cristaliza a partir del cloruro de metileno. Al utilizar otros solventes, como por ejemplo alcoholes tales como etanol, isopropanol o 2-butanol, las cetonas tales como acetona o metiletilcetona, nitrilos tales como acetonitrilo, ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de isopropilo o éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, la forma cristalina B del Clorhidrato de Tigeciclina no cristaliza. Los inventores de la presente invención encontraron que el contenido de cloruro de metileno de la forma cristalina B del Clorhidrato de Tigeciclina oscila de 0.4 a 0.5 mol (analizado por GC, Tabla 5).

10 Cualquier ácido clorhídrico apropiado puede ser utilizado en la etapa b) del procedimiento descrito anteriormente. Se puede emplear ácido clorhídrico ya sea diluido o concentrado con una concentración en el intervalo de 3 a 38%. Preferiblemente el ácido clorhídrico que tiene una concentración de aproximadamente 10 a 37%, de preferencia se utiliza que tenga una concentración de aproximadamente 18%.

15 La relación entre la Tigeciclina y el ácido clorhídrico utilizado puede variar. Por lo general, se emplearán aproximadamente 0.9 a aproximadamente 1.5 equivalentes, más preferiblemente de 1.0 a 1.4 equivalentes de ácido clorhídrico a 1 equivalente de Tigeciclina (mol:mol). La tabla 5 muestra que la cantidad de Clorhidrato en el enrejado cristalino es 1.0 mol equivalente no importa si se utilizan 1.0 o 1.4 mol de ácido clorhídrico equivalentes. Por lo tanto la forma cristalina B del Clorhidrato de Tigeciclina es un monoclorhidrato.

Tabla 5: cantidades variables de HCl, cloruro de metileno y de subproductos no deseados dependiendo de la cantidad del ácido clorhídrico aplicado

HCL 5N USADO [EQUIVALENTE MOL]	HCL ENCONTRADO [EQUIVALENTE MOL]	4-EPI-TIGECICLINA [% de AREA]	IMPUREZAS TOTALES [% de AREA]	CLORURO DE METILENO ENCONTRADO [EQUIVALENTE MOL]
1.0	1.0	1.20	2.41	0.5
1.1	1.0	1.81	2.99	0.5
1.3	1.0	1.73	2.97	0.4
1.4	1.0	1.06	2.20	0.5

20 La forma cristalina B del Clorhidrato de Tigeciclina cristaliza en pequeñas agujas que tienen una longitud que varía de aproximadamente 10 - 15 µm.

25 La forma de dosificación acabada contiene Tigeciclina liofilizada amorfa respectivamente Clorhidrato de Tigeciclina. Antes de la liofilización, la Tigeciclina respectivamente Clorhidrato de Tigeciclina se disuelve en agua, por lo que la solubilidad en agua es un factor importante a considerar. La Tabla 6 muestra los datos de solubilidad de las diferentes formas cristalinas de base libre de Tigeciclina en comparación con las formas cristalinas A y B del Clorhidrato de Tigeciclina.

30 La forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina muestra claramente la más alta solubilidad en agua. Por ejemplo la forma cristalina A muestra mayor solubilidad en agua que las formas I, II, III, IV y V del documento WO 2006/128150 y también mayor solubilidad en agua que las formas cristalinas I y II del documento WO 2007/127292. Por otra parte la forma B de Clorhidrato de Tigeciclina muestra una solubilidad menor que la forma A. Sin embargo la forma B muestra casi la misma solubilidad en agua que la base libre más soluble, es decir, la forma IV del documento WO 2006/128150. Por consiguiente, la forma cristalina de Clorhidrato de Tigeciclina de la presente invención, la forma A, es la forma particularmente apropiada para el proceso de liofilización con el fin de formular un medicamento antiinfeccioso.

Tabla 6: La solubilidad en agua de diferentes formas cristalinas de Tigeciclina y clorhidrato de Tigeciclina

FORMA	CONCENTRACIÓN [MG/ML]	BASE USADA [BASE EQUIVALENTE MG]
WO 2006/128150 (<i>Base libre</i>)		
I	201	206

FORMA	CONCENTRACIÓN [MG/ML]	BASE USADA [BASE EQUIVALENTE MG]
II	170	280
III	174	198
IV	322	387
V	134	180
WO 2007/127292 (<i>Base libre</i>)		
I	54	156
II	76	198
Presente Invención (Clorhidrato)		
A	503	621
B	323	332

5 La forma cristalina de Clorhidrato de Tigeciclina como se define en las reivindicaciones de la presente invención representa una forma termodinámicamente estable, lo que significa que no se convierte en otras formas cristalinas o amorfas cuando se almacena, incluso a temperaturas elevadas. La forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina de la presente invención no se convirtió en otras formas cristalinas o amorfas después de un almacenamiento durante 7 días a 80 °C.

10 La Tigeciclina debe estar disponible en una forma física estable, así, con el fin de evitar la degradación y, como consecuencia la formación de subproductos no deseados. La tabla 7 muestra los datos de estabilidad de las diferentes formas cristalinas de Tigeciclina base libre en comparación con los datos de estabilidad de las formas cristalinas de Clorhidrato de Tigeciclina de la presente invención. Después de un almacenamiento durante 7 días a 80 °C se puede ver que las formas I y II del documento WO 2006/128150 muestran un enorme aumento de impurezas totales. Todas las otras formas cristalinas de Tigeciclina respectivamente Clorhidrato de Tigeciclina que han sido probadas mostraron datos de estabilidad satisfactorios si se considera que 7 días a 80 °C son condiciones extremas, que un ingrediente farmacéutico activo nunca experimentará en su ciclo de vida en circunstancias ordinarias. Por ejemplo, el contenido de 4-Epi-Tigeciclina de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina prácticamente no cambió y también hubo un bajo incremento de impurezas totales.

Tabla 7: Estabilidad térmica de las formas cristalinas de Tigeciclina respectivamente Clorhidrato de Tigeciclina

FORMA	4-EPI-TIGECICLINA A CONDICIONES AMBIENTALES	4-EPI- TIGECICLINA 7 DÍAS A 80 °C	IMPUREZAS TOTALES A CONDICIONES AMBIENTALES	IMPUREZAS TOTALES 7 DÍAS A 80 °C
WO2006/128150 (<i>base libre</i>)				
I	0.36	2.15	0.75	11.20
II	1.04	10.83	1.60	18.44
WO2006/128150 (<i>base libre</i>)				
III	0.16	2.18	0.16	4.46
IV	0.23	0.38	0.40	0.87

FORMA	4-EPI-TIGECICLINA A CONDICIONES AMBIENTALES	4-EPI- TIGECICLINA 7 DÍAS A 80 °C	IMPUREZAS TOTALES A CONDICIONES AMBIENTALES	IMPUREZAS TOTALES 7 DÍAS A 80 °C
V	<0.05	0.18	0.22	0.37
WO2007/127792 (base libre)				
I	0.34	1.26	0.59	2.22
II	0.17	0.38	0.24	0.91
Presente Invencción (Clorhidrato)				
A	0.84	0.89	1.07	1.81
B no de acuerdo con la invencción	0.93	1.60	1.91	4.19

Además la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina de la presente invencción muestra una mejor estabilidad física que el Clorhidrato de Tigeciclina amorfo. Por ejemplo el Clorhidrato de Tigeciclina amorfo fue preparado por liofilización y se almacenó durante aproximadamente 9 meses a temperatura ambiente. El lote mostró un contenido de 4-Epi-Tigeciclina de 19.56% y 21.55% de impurezas totales. Por lo tanto, el Clorhidrato Tigeciclina amorfo no es apropiado como un producto intermedio para la formulación de un medicamento anti-infeccioso, debido a la baja estabilidad.

En resumen, la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina posee una excelente solubilidad en agua y una buena estabilidad física y termodinámica y por lo tanto es un intermedio apropiado para la formulación de un medicamento antiinfeccioso.

La solubilidad en agua es un factor importante a considerar como la Tigeciclina respectivamente Clorhidrato de Tigeciclina se disuelve en agua antes de la liofilización durante el proceso de formulación.

Es por eso que la forma cristalina de la presente invencción, la forma A, que muestra la mayor solubilidad en agua, es particularmente un intermedio apropiado para la formulación de un medicamento antiinfeccioso. Además las estabilidades termodinámicas y físicas de la forma cristalina de la presente invencción eran satisfactorias también. La forma cristalina de la presente invencción no mostró un notable aumento en impurezas ni una conversión de la estructura cristalina después de almacenarse en condiciones extremas

La nueva forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina de la presente invencción puede ser utilizada solo como fármaco antibacteriano o en forma de una composición farmacéutica apropiada que contiene la nueva forma. Además la presente invencción se refiere al uso de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina como un medicamento antiinfeccioso.

La nueva forma A del Clorhidrato Tigeciclina es particularmente útil para el tratamiento de infecciones. Por lo tanto, la presente invencción se refiere al uso de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina como intermedio para la formulación de un medicamento antiinfeccioso.

Por otra parte la presente invencción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina.

La invencción se describe adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan solamente con fines ilustrativos y no se pretende que sean limitativos de la presente invencción en modo alguno.

Se recolectaron los patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD) en un difractor de rayos X en polvo Unisantis XMD 300 con una posición de detector sensible en la óptica de haz paralelo utilizando las siguientes condiciones de adquisición: ánodo del tubo: Cu, 40 kV, 0.8 mA; 3-43 °theta/2Theta; detección simultánea de regiones de 10 ° por etapa con la resolución del detector 1024, contando el tiempo de 300 segundos por etapa. Las

muestras se midieron a temperatura ambiente en un soporte de muestras estándar en un distribuidor de muestra giratorio. Una precisión típica de los valores 2-theta está en el intervalo de \pm aproximadamente 0.2° 2-Theta. Así, un pico de difracción que aparece a 5.0° 2-theta puede aparecer entre 4.8° y 5.2° 2-theta en la mayoría de difractómetros de rayos X en condiciones estándar

5 Los espectros infrarrojos (IR) se recogieron en una célula MKII Golden Gate™ Single Reflection Diamond ATR (reflexión total atenuada) con un espectrómetro FTIR Bruker Tensor 27 con resolución de 4 cm^{-1} en condiciones ambientales. Para recolectar un espectro de una punta de espátula de una muestra se aplicó a la superficie del diamante en forma de polvo. A continuación, la muestra se presionó sobre el diamante con un yunque de zafiro y el espectro se registró. Un espectro del diamante limpio fue utilizado como espectro de fondo. Una precisión típica de los valores de número de onda está en el intervalo de aproximadamente $\pm 2\text{ cm}^{-1}$. Por lo tanto, un pico de infrarrojos que aparece en 1716 cm^{-1} puede aparecer entre 1714 y 1718 cm^{-1} en la mayoría de los espectrómetros de infrarrojos en condiciones estándar.

15 La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó en un Netzsch DSC 204. Aproximadamente 4 mg de la muestra se calentaron en platillos de Al de 25 μl con tapas sueltas a partir de la temperatura ambiente a 250°C a una velocidad de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. El nitrógeno (velocidad de purga 20 ml/min) fue utilizado como gas de purga.

Ejemplo 1: Preparación de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina

Una suspensión de Tigeciclina se preparó mezclando una muestra sólida de Tigeciclina y acetonitrilo en las cantidades como se muestra en la Tabla A. A continuación, la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de que se adicionara ácido clorhídrico 5 N en cantidades correspondientes a la Tabla A. Después de agitar durante aproximadamente 20 horas el sólido se separó por filtración y se secó a temperatura ambiente bajo vacío para obtener la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina.

Tabla A:

	TIGECICLINA [MG]	ACETONITRILLO [ML]	HCL [EQUIVALENTES MOL]	FORMA	RENDIMIENTO [%]	PUREZA HPLC [% de AREA]
a	500	12	1.0	A	100	99.50
b	1000	24	1.1	A	101	99.46

Ejemplo 2: Preparación de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina

25 Una suspensión de Tigeciclina se preparó mezclando una muestra sólida de Tigeciclina y acetonitrilo en cantidades como se muestra en la Tabla B. A continuación, la mezcla se agitó durante aproximadamente de 1 hora a temperatura ambiente antes de que se adicionara ácido clorhídrico concentrado en cantidades correspondientes a la Tabla B. Después de agitar durante aproximadamente 4 horas el sólido se separó por filtración y se secó a temperatura ambiente bajo vacío para obtener la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina.

30

Tabla B:

	TIGECICLINA [MG]	ACETONITRILLO [ML]	HCL [EQUIVALENTES MOL]	FORMA	RENDIMIENTO [%]	PUREZA HPLC [% de AREA]
a	2500	60	1.0	A	94	99.48
b	1000	24	1.1	A	88	99.55
c	1000	24	1.2	A	101	99.47
d	3000	72	1.3	A	102	98.91

	TIGECICLINA [MG]	ACETONITRILO [ML]	HCL [EQUIVALENTES MOL]	FORMA	RENDIMIENTO [%]	PUREZA HPLC [% de AREA]
e	1000	24	1.4	A	100	99.31
f	500	12	1.5	A	94	98.65

Ejemplo 3: Preparación de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina

5 Una solución de Tigeciclina se preparó mezclando 500 mg de una muestra de Tigeciclina sólida con 10 ml de acetona. Después de unos 5 minutos apareció un precipitado y la suspensión se agitó adicionalmente durante 1.75 h. Se adicionaron 143 µl (1.0 mol equivalente) de ácido clorhídrico 5N a la suspensión y se continuó la agitación, durante 5 horas. Finalmente el sólido se separó por filtración, se lavó con acetona y se secó a temperatura ambiente bajo vacío para obtener 440 mg (rendimiento 97%) de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina (pureza por HPLC, 98.73%).

10 **Ejemplo 4:** Preparación de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina

Se disolvieron 50.0 mg de Tigeciclina (Tygacil® 50 mg, Wyeth, polvo para infusión) en 1 ml de acetona y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de un minuto aproximadamente apareció un precipitado de color naranja (forma VI). Posteriormente, se adicionaron 8.4 mg (1 eq) de ácido clorhídrico concentrado, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente. El color de la suspensión cambió después de unos 5 minutos de naranja a amarillo y la suspensión se agitó durante 2.5 horas a temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración, se lavó con acetona y se secó bajo vacío a temperatura ambiente para obtener 51.8 mg (rendimiento 98%) de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina.

Ejemplo 5: Preparación de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina

20 Se disolvieron 50.0 mg de Tigeciclina (Tygacil® 50 mg, Wyeth®, polvo para infusión) en 500 µl de la metiletilcetona y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente un minuto, un precipitado de color naranja apareció (esencialmente la forma pura III). Posteriormente, se adicionaron 8.4 mg (1 eq) de ácido clorhídrico concentrado y la suspensión se agitó durante aproximadamente 3 horas. El sólido se separó por filtración, se lavó con metiletilcetona y se secó bajo vacío a temperatura ambiente para obtener 43.7 mg (rendimiento 82%) de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina.

25 **Ejemplo 6:** Preparación de la forma cristalina B, no de acuerdo con la invención de Clorhidrato de Tigeciclina

30 Se preparó una suspensión de Tigeciclina mezclando una muestra de Tigeciclina sólida y cloruro de metileno en cantidades como se muestra en la Tabla C. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente y se adicionó ácido clorhídrico 5N en cantidades correspondientes a la Tabla C. Después de agitar durante aproximadamente 92 horas el sólido se separó por filtración y se secó a temperatura ambiente bajo vacío para obtener la forma cristalina B del Clorhidrato de Tigeciclina.

Tabla C:

	TIGECICLINA [MG]	ACETONITRILO [ML]	HCL [EQUIVALENTES MOL]	FORMA	RENDIMIENTO [%]	PUREZA HPLC [% de AREA]
a	500	6	1.0	B	61	97.59
b	500	6	1.1	B	68	97.01
c	500	6	1.3	B	33	97.03
d	500	6	1.4	B	36	97.80

Ejemplo 7: Pruebas de solubilidad en agua

Se utilizó un espectrofotómetro UV-vis Lambda 35 (Perkin-Elmer) ($\lambda = 347 \text{ nm}$, celdas de cuarzo de 1.0 cm). Se utilizó el software de Perkin Elmer® UV WinLab-5.1.

- 5 Una solución saturada de Tigeciclina respectivamente Clorhidrato de Tigeciclina se preparó en agua destilada y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos con una velocidad de agitación de 1000 U/min. La suspensión se filtró a través de $0.45 \mu\text{m}$. Por último la solución resultante se diluyó 10000 veces y se midió contra agua a una longitud de onda de 347 nm.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a ángulos 2-theta de $7.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.1 \pm 0.2^\circ$, $12.2 \pm 0.2^\circ$, $13.7 \pm 0.2^\circ$, $15.2 \pm 0.2^\circ$, $18.0 \pm 0.2^\circ$, $20.6 \pm 0.2^\circ$, $22.8 \pm 0.2^\circ$ y $23.7 \pm 0.2^\circ$.
- 5 2. Una forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina de la reivindicación 1, **caracterizado por** un espectro de infrarrojos con picos a números de onda de $3443 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3278 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2393 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1689 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1651 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1544 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1362 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1271 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1130 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1050 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $871 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $808 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
3. Una forma cristalina A de Clorhidrato de Tigeciclina de la reivindicación 1, en la forma A es un monoclorhidrato.
- 10 4. Una forma cristalina A de Clorhidrato de Tigeciclina de la reivindicación 1, en donde el contenido de agua de la forma A varía de 0 a 6.0%.
- 15 5. Una forma cristalina A de Clorhidrato de Tigeciclina de la reivindicación 1, que contiene menos de 10% de la forma B o la forma el Clorhidrato de Tigeciclina amorfo; en donde la forma B se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo, que comprende picos a ángulos 2-theta $5.8 \pm 0.2^\circ$, $7.0 \pm 0.2^\circ$, $9.1 \pm 0.2^\circ$, $9.7 \pm 0.2^\circ$, $14.1 \pm 0.2^\circ$, $15.5 \pm 0.2^\circ$, $17.3 \pm 0.2^\circ$, $18.3 \pm 0.2^\circ$, $19.6 \pm 0.2^\circ$, $22.4 \pm 0.2^\circ$, $25.5 \pm 0.2^\circ$, $27.1 \pm 0.2^\circ$ y $28.5 \pm 0.2^\circ$ o en donde la forma B **se caracteriza por** espectro de infrarrojos con picos a números de onda de $3365 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3228 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1685 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1648 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1545 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1360 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1263 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1204 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ and $872 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; particularmente que contiene menos de 5% de la forma B o la forma amorfa; especialmente que contiene menos de 1% de la forma B o la forma amorfa.
6. Una forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina de la reivindicación 1, en la forma polimórfica pura.
- 20 7. Un proceso para la preparación de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las etapas de:
- a) agitar una suspensión de Tigeciclina en un solvente a una temperatura de 15°C a 25°C ;
- b) adicionar ácido clorhídrico a la suspensión;
- c) aislar la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina.
- 25 8. Un segundo procedimiento para la preparación de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las etapas de:
- a) disolver la Tigeciclina en un solvente a una temperatura que varía desde una temperatura de entre 15°C a 25°C hasta el punto de ebullición del solvente utilizado;
- b) adicionar ácido clorhídrico a la solución;
- 30 c) enfriar la suspensión obtenida a una temperatura de entre 15°C a 25°C o inferior;
- d) aislar la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina;
9. Los procesos de las reivindicaciones 7 y 8, en donde los solventes son cetonas de bajo punto de ebullición, nitrilos de bajo punto de ebullición, ésteres de bajo punto de ebullición y éteres de bajo punto de ebullición, en donde bajo punto de ebullición significa un punto de ebullición por debajo de 120°C .
- 35 10. Los procesos de las reivindicaciones 7 y 8, en donde los solventes se seleccionan del grupo que consiste de acetona, la metiletacetona, acetonitrilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano.
11. Los procesos de las reivindicaciones 7 y 8, en donde dicho solvente es acetonitrilo.
- 40 12. Los procesos de las reivindicaciones 7 y 8, en donde los solventes apropiados son mezclas de solventes polares y apolares, tales como dimetilformamida/éter dietílico.

13. Uso de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 como un intermedio para la formulación de un medicamento antiinfeccioso.
14. Uso de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento antiinfeccioso.
- 5 15. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la forma cristalina A del Clorhidrato de Tigeciclina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

Figura 1

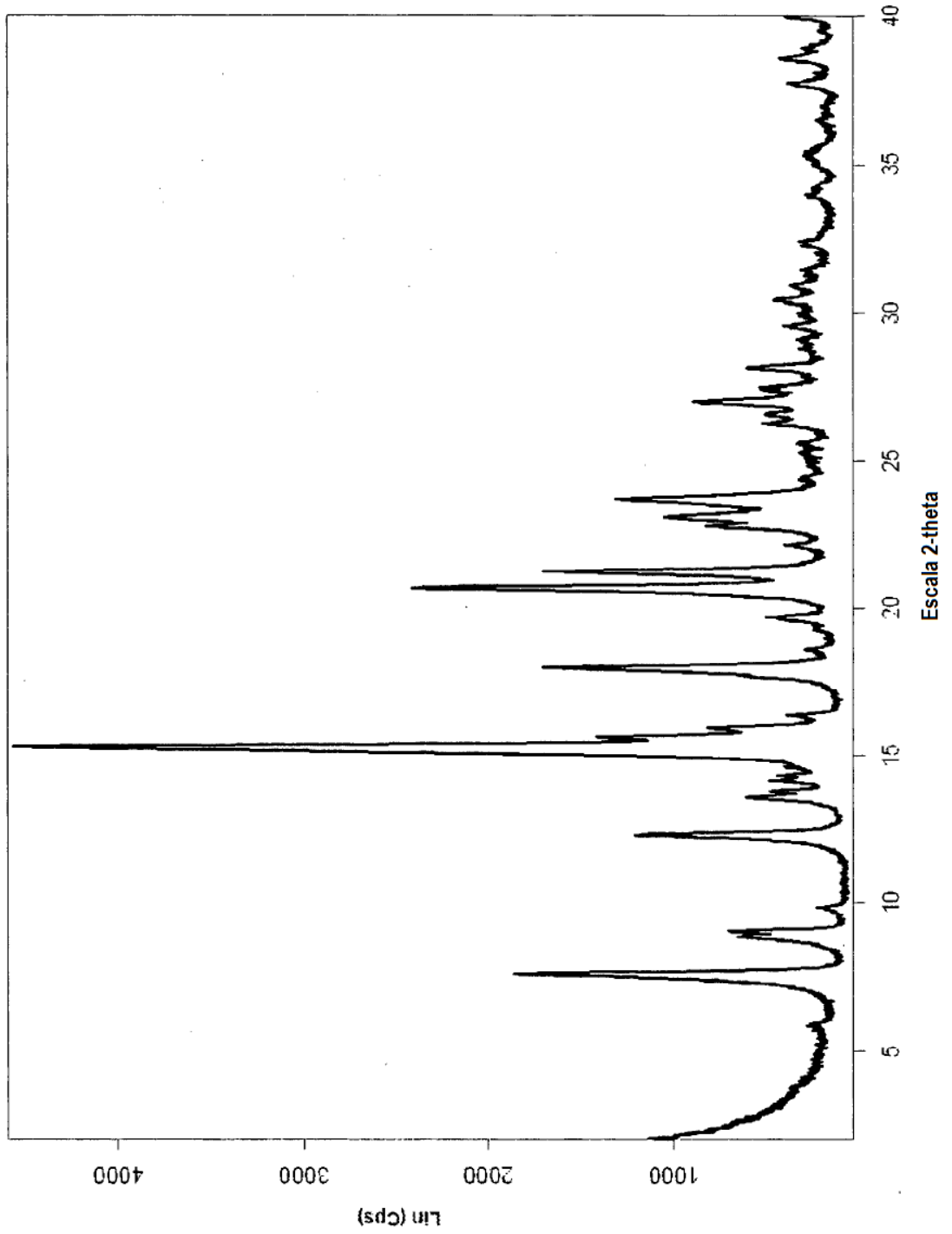


Figura 2

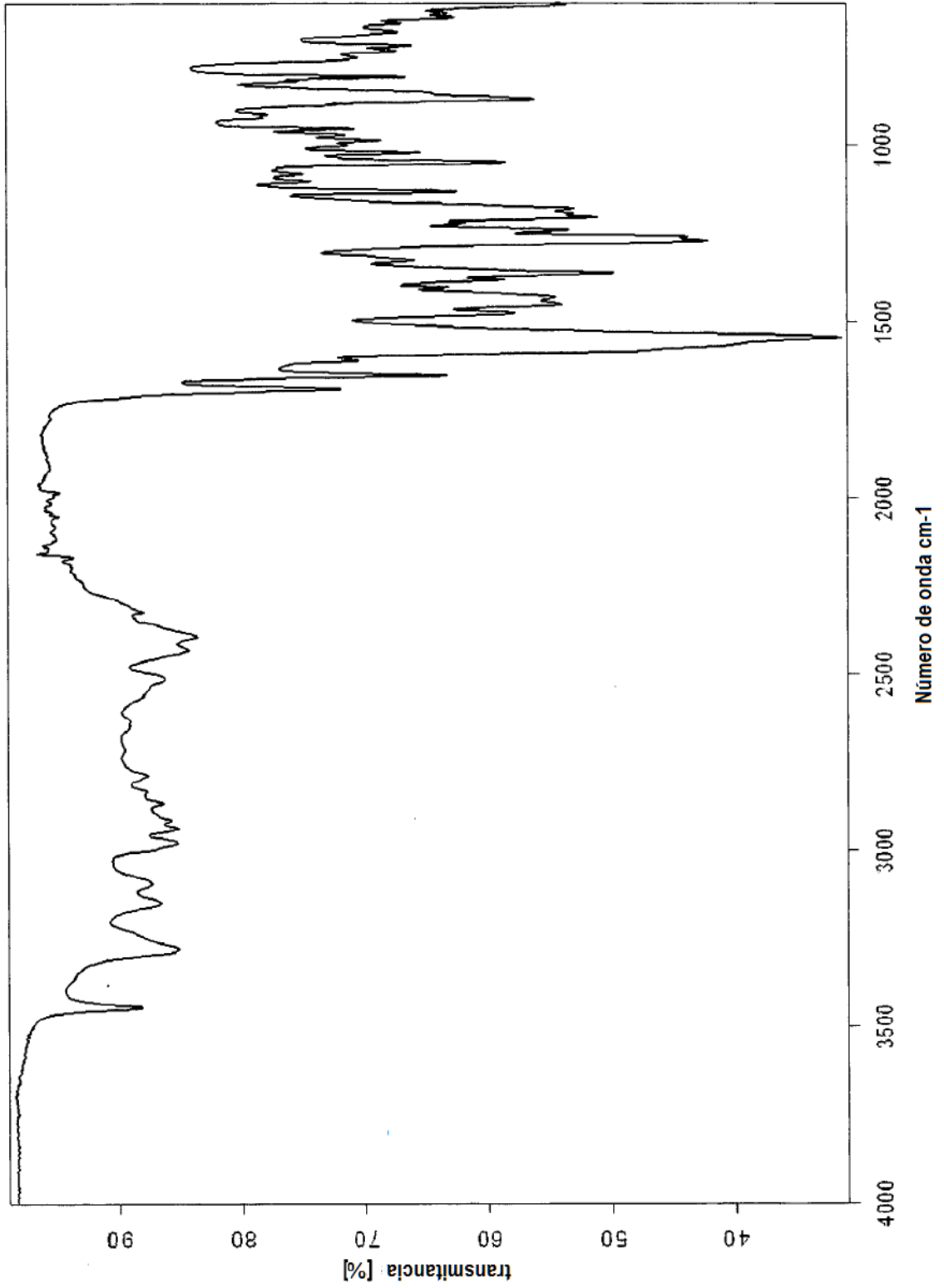


Figura 3

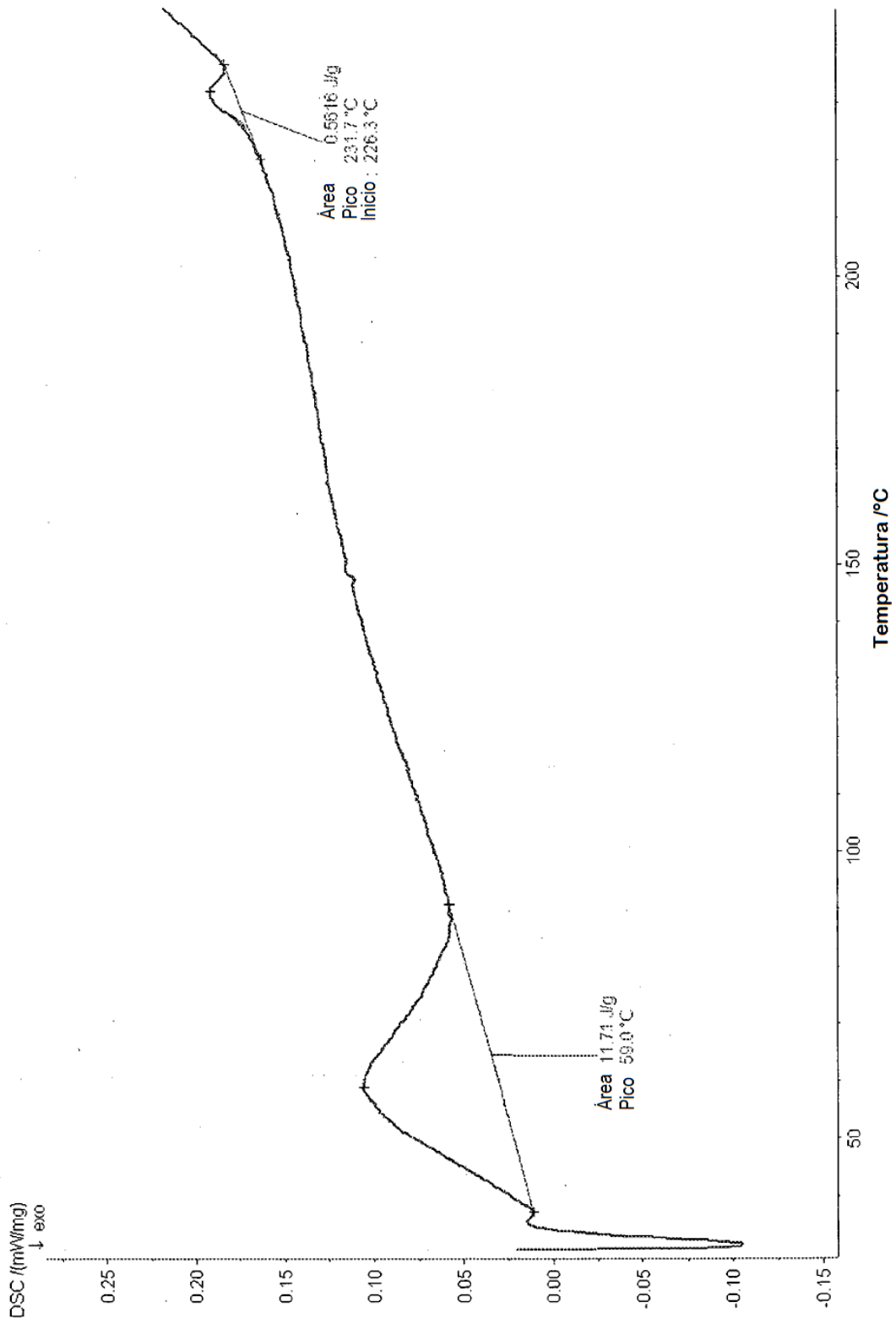


Figura 4

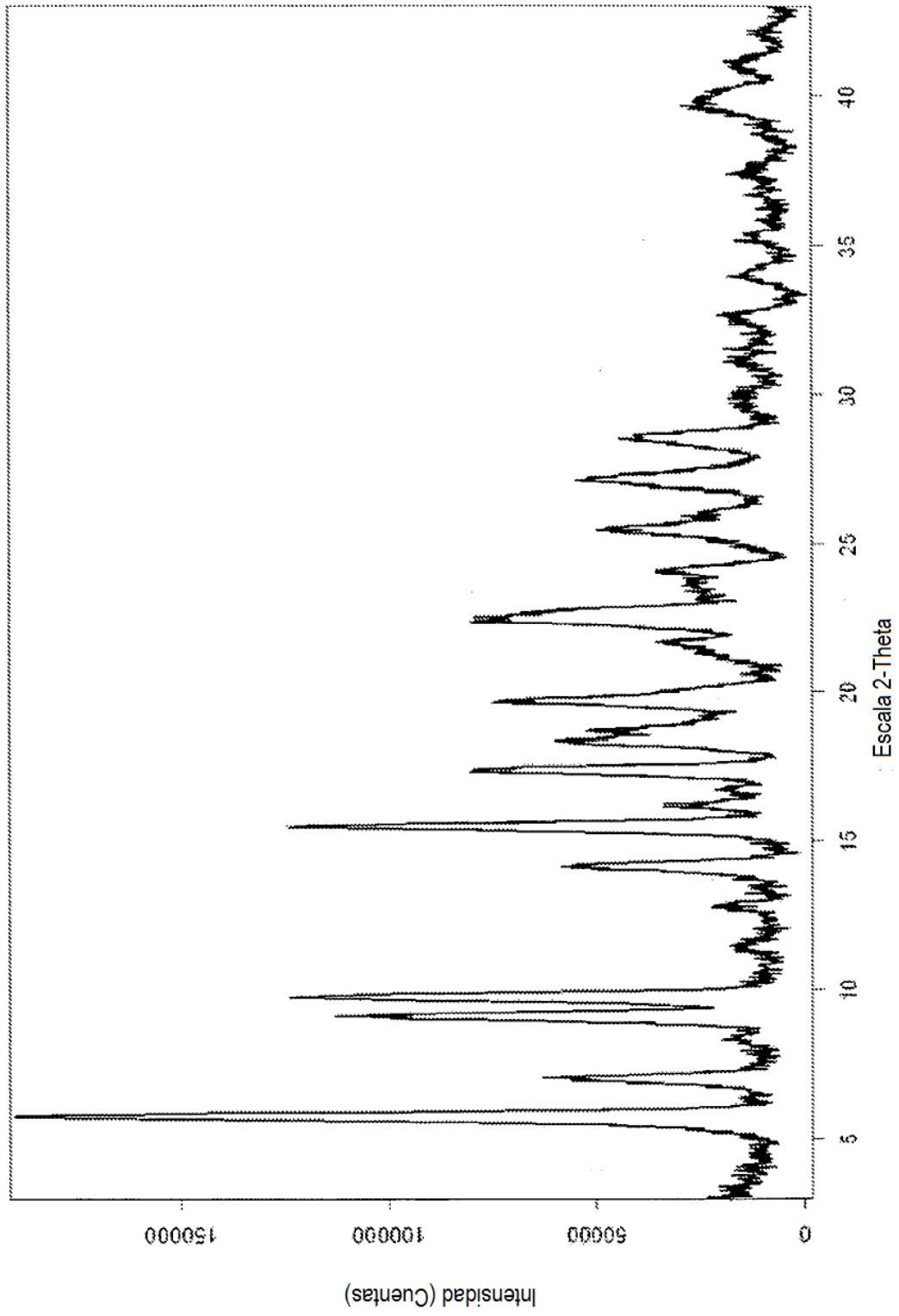


Figura 5

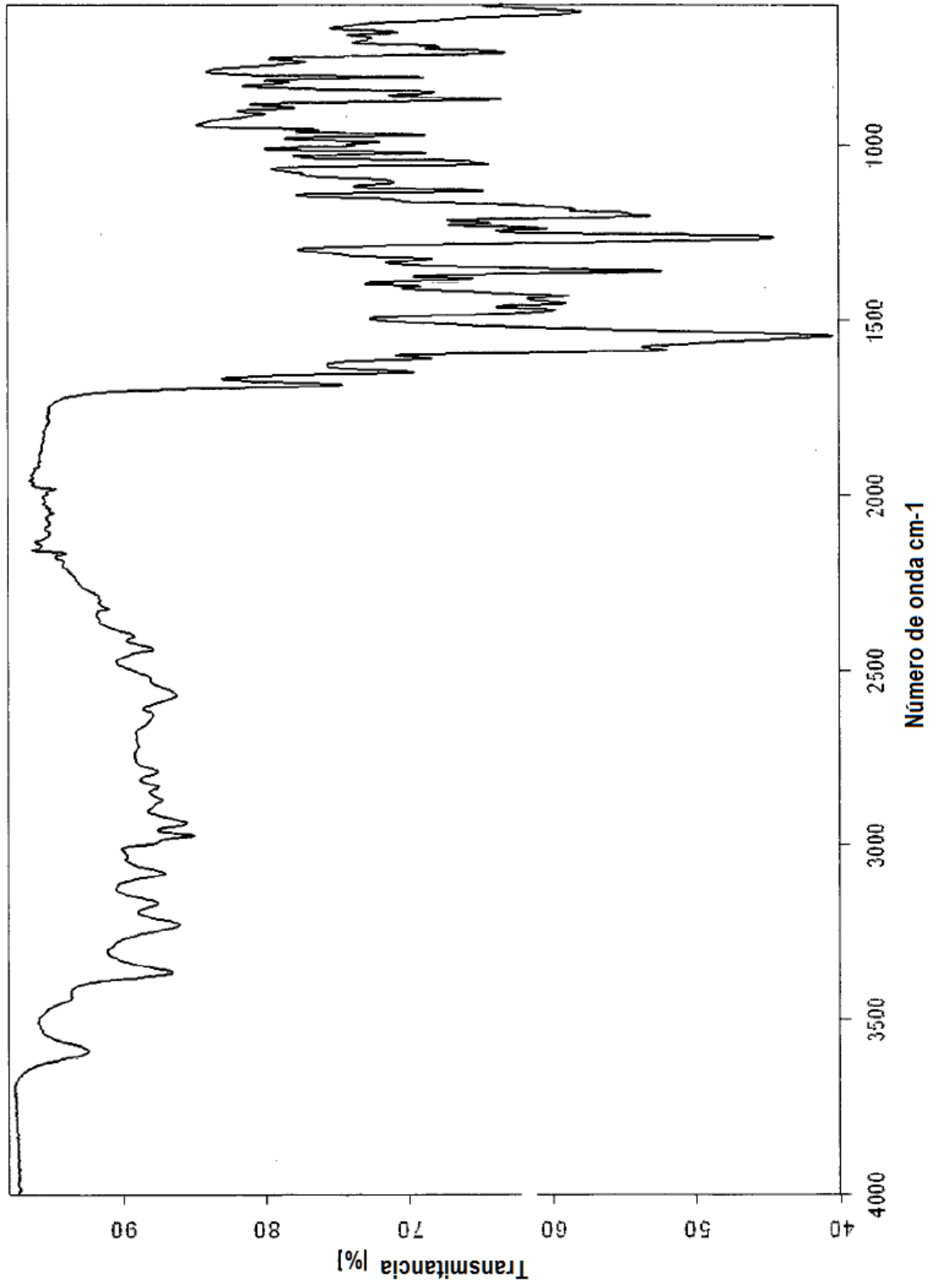


Figura 6

