

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 738**

51 Int. Cl.:

A61K 31/65 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2011 PCT/US2011/036351**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2011 WO2011143503**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2011 E 11781314 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2568987**

54 Título: **Composiciones de tetraciclina**

30 Prioridad:

12.10.2010 US 392304 P

12.05.2010 US 334106 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.05.2017

73 Titular/es:

REMPEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
11535 Sorrento Valley Road
San Diego, CA 92121-1309, US

72 Inventor/es:

GRIFFITH, DAVID C. y
BOYER, SERGE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 613 738 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 tetraciclina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones de tetraciclina y a métodos para la preparación y uso de las mismas. Algunas formas de realización incluyen una tetraciclina con un exceso de un catión divalente o trivalente.

10 **Antecedentes de la invención**

Las tetraciclinas se utilizan como antibióticos de amplio espectro para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas, como las infecciones de las vías respiratorias, senos paranasales, oído medio, tracto urinario y los intestinos, y se pueden utilizar en el tratamiento de la gonorrea, especialmente en pacientes alérgicos a betalactámicos y macrólidos. Las tetraciclinas interfieren con la síntesis de proteínas de bacterias Gram positivas y Gram negativas al prevenir la unión de aminoacil-ARNt al ribosoma. La acción de las tetraciclinas es bacteriostática (prevenir el crecimiento de bacterias) en lugar de matarlas (bactericida).

Las tetraciclinas se degradan rápidamente para formar epitetraciclina, anhidrotetraciclina, epianhidrotetraciclina, y otros productos de degradación. Una vez degradadas, tetraciclinas tienen poco valor terapéutico, ya que los productos de degradación no tienen actividad terapéuticamente útil. La degradación se inicia tan pronto como el antibiótico entra en solución, y continúa hasta llegar a un equilibrio de concentraciones de antibiótico y epímero. El punto de equilibrio depende de la temperatura y del pH, formándose más epímero a temperaturas más altas y pH más bajo. La oxidación y otras reacciones secundarias causan una mayor degradación. Por lo tanto, las tetraciclinas pueden tener una existencia limitada en medios acuosos en su forma activa. Por otra parte, los productos de degradación de las tetraciclinas son tóxicos y pueden causar el síndrome de Fanconi, una enfermedad potencialmente fatal que afecta a la función tubular proximal en las nefronas de los riñones.

Hay una necesidad de ofrecer al personal hospitalario la flexibilidad y las ventajas que acompañan a tiempos de mezcla y reconstitución más largos sin la necesidad de refrigeración de modo que, por ejemplo, un farmacéutico hospitalario pueda preparar una solución el día antes de que sea necesario. Por otra parte, con frecuencia después de un desastre natural, como huracanes, terremotos o tsunamis, el acceso a los equipos de refrigeración puede ser escaso y puede verse obstaculizado por la falta de electricidad. Las formulaciones estables de tetraciclinas se pueden almacenar como solución, anulando la necesidad de su reconstitución, y permitiendo su uso en inhaladores o nebulizadores para su uso ambulatorio.

Además, algunas tetraciclinas pueden causar hemólisis inducida por tetraciclina. Esta hemólisis puede conducir a flebitis venosa en el sitio de la inyección cuando se administra por vía intravenosa, lo que resulta en la irritación y, potencialmente, la limitación de los volúmenes de infusión que se pueden tolerar. Por lo tanto, hay una necesidad de formulaciones de tales tetraciclinas que reduzcan la incidencia de la hemólisis.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a composiciones de tetraciclina y a métodos para la preparación y uso de las mismas. Algunas formas de realización incluyen una tetraciclina con un exceso de un catión divalente o trivalente.

Algunas formas de realización incluyen composiciones farmacéuticas. En algunas formas de realización las composiciones farmacéuticas comprenden una solución acuosa de minociclina y un catión divalente o trivalente, en la que la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a 2:1 y en la que la solución no comprende un aceite farmacéuticamente aceptable y es adecuada para la administración intravenosa.

En algunas formas de realización las composiciones farmacéuticas comprenden una solución acuosa de minociclina y un catión divalente o trivalente, en la que la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a 2:1 y en la que la solución tiene un pH superior a 4 e inferior a 5 y es adecuada para su administración intravenosa.

En algunas formas de realización las composiciones farmacéuticas comprenden una solución acuosa de un antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina y un catión divalente o trivalente, en la que la relación molar de catión divalente o trivalente a antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina es superior a 3:1 y en la que la solución no comprende un aceite farmacéuticamente aceptable, gluconato, o un compuesto que contiene piridina, tiene un pH superior a 2 e inferior a 7, y es adecuada para su administración intravenosa.

En algunas formas de realización, la solución no comprende aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno.

En algunas formas de realización, la solución no comprende un antioxidante.

- En algunas formas de realización, la solución no comprende un compuesto que contiene piridina.
- En algunas formas de realización, la solución no comprende nicotinamida.
- 5 En algunas formas de realización, la solución no comprende un alcohol.
- En algunas formas de realización, la solución no comprende glicerol.
- 10 En algunas formas de realización, la solución no comprende polietilenglicol.
- En algunas formas de realización, la solución no comprende gluconato.
- En algunas formas de realización, la solución no comprende un compuesto de pirrolidona.
- 15 En algunas formas de realización, la solución no comprende un anestésico local miscible en agua.
- En algunas formas de realización, el anestésico local miscible en agua es procaína.
- En algunas formas de realización, la solución no comprende urea.
- 20 En algunas formas de realización, la solución no comprenda lactosa.
- En algunas formas de realización, la solución no comprende un agente deshidratante. En algunas formas de realización, el agente deshidratante se selecciona del grupo que consiste en acetato de etilo, anhídrido acético, etanol absoluto, acetato de etilo, anhídrido acético, y mezclas de los mismos.
- 25 En algunas formas de realización, la solución tiene un pH inferior a 7. En algunas formas de realización, la solución tiene un pH inferior a 6. En algunas formas de realización, la solución tiene un pH inferior a 5.
- 30 En algunas formas de realización, la solución tiene un pH superior a 2 e inferior a 7. En algunas formas de realización, la solución tiene un pH superior a 4 e inferior a 7. En algunas formas de realización, la solución tiene un pH superior a 4 e inferior a 6. En algunas formas de realización, la solución tiene un pH superior a 4 e inferior a 5.
- En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a 3:1.
- 35 En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a 5:1. En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a 8:1. En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a 10:1.
- 40 En algunas formas de realización, la osmolalidad de la solución es inferior a 500 mOsm/kg. En algunas formas de realización, la osmolalidad de la solución es inferior a 400 mOsm/kg. En algunas formas de realización, la osmolalidad de la solución es inferior a 350 mOsm/kg.
- En algunas formas de realización, la concentración de minociclina es de al menos 1 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de minociclina es de al menos 5 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de minociclina es de al menos 10 mg/ml.
- 45 En algunas formas de realización, la solución comprende sulfato de magnesio. En algunas formas de realización, la solución comprende óxido de magnesio. En algunas formas de realización, la solución comprende acetato de magnesio. En algunas formas de realización, la solución comprende cloruro de magnesio.
- 50 En algunas formas de realización, la solución comprende un tampón. En algunas formas de realización, la solución comprende acetato.
- En algunas formas de realización, la solución comprende una base. En algunas formas de realización, la base comprende NaOH.
- 55 En algunas formas de realización, el catión se selecciona entre hierro, cobre, zinc, manganeso, níquel, cobalto, aluminio, calcio, magnesio y galio. En algunas formas de realización, el catión se selecciona entre magnesio, calcio y zinc. En algunas formas de realización, el catión es magnesio.
- 60 En algunas formas de realización, la 7-dimetilamino-tetraciclina se selecciona entre minociclina, PTK796, y una glicilciclina. En algunas formas de realización, la glicilciclina es tigeiclina. En algunas formas de realización, la 7-dimetilamino-tetraciclina es minociclina. En algunas formas de realización, la 7-dimetilamino-tetraciclina es PTK796.
- 65

- Algunas formas de realización incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden 10 mg/ml de minociclina, MgCl₂ y NaOH, en la que la relación molar de Mg a minociclina es 5:1, y el pH es superior a 4,5 e inferior a 5,5.
- 5 Algunas formas de realización incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden 10 mg/ml de minociclina, MgSO₄, y acetato de sodio, en la que la relación molar de Mg a minociclina es 5:1, el pH es superior a 4,5 e inferior a 5,5, y la osmolalidad es superior a 275 mOsm/kg e inferior a 375 mOsm/kg.
- 10 Algunas formas de realización incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden 10 mg/ml de minociclina y Mg(C₂H₃O₂)₂, en la que la relación molar de Mg a minociclina es 5:1, y el pH es superior a 4,5 e inferior a 5,5.
- Algunas formas de realización incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden 10 mg/ml de minociclina, MgSO₄, y NaOH, en la que la relación molar de Mg a minociclina es 5:1, el pH es superior a 4,5 e inferior a 5,5, y la osmolalidad es superior a 150 mOsm/kg e inferior a 250 mOsm/kg.
- 15 Algunas formas de realización incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden 5 mg/ml de tigeciclina, MgSO₄, y NaOH, en la que la relación molar de Mg a la tigeciclina es 5:1, y el pH es superior a 5,5 e inferior a 6,5.
- Algunas formas de realización incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden 5 mg/ml de tigeciclina, MgSO₄ y NaOH, en la que la relación molar de Mg a la tigeciclina es 12:1, y el pH es superior a 5,5 e inferior a 6,5.
- 20 Algunas formas de realización incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden 5 mg/ml de tigeciclina, MgCl₂, y NaOH, en la que la relación molar de Mg a la tigeciclina es 5:1, y el pH es superior a 5,5 e inferior a 6,5.
- Algunas formas de realización incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden 5 mg/ml de tigeciclina, MgCl₂, y NaOH, en la que la relación molar de Mg a la tigeciclina es 12:1, y el pH es superior a 5,5 e inferior a 6,5.
- 25 Algunas formas de realización incluyen composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica que comprenden 5 mg/ml de tigeciclina, MgSO₄ y NaOH, en la que la relación molar de Mg a la tigeciclina es 5:1, y el pH es superior a 6,0 e inferior a 7,0.
- 30 Algunas formas de realización incluyen composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica que comprenden 5 mg/ml de tigeciclina, MgSO₄ y NaOH, en la que la relación molar de Mg a la tigeciclina es 12:1, y el pH es superior a 6,0 e inferior a 7,0.
- 35 Algunas formas de realización incluyen composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica que comprenden 5 mg/ml de tigeciclina, CaCl₂, y NaOH, en la que la relación molar de Ca a la tigeciclina es 5:1, y el pH es superior a 6,0 e inferior a 7,0.
- Algunas formas de realización incluyen composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica que comprenden 5 mg/ml de tigeciclina, CaCl₂, y NaOH, en la que la relación molar de Ca a la tigeciclina es 12:1, y el pH es superior a 6,0 e inferior a 7,0.
- 40 Algunas formas de realización incluyen composiciones sólidas solubles en agua que comprenden minociclina o una de sus sales y una sal que comprende un catión divalente o trivalente.
- 45 Algunas formas de realización incluyen composiciones sólidas solubles en agua que comprenden un antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina o una de sus sales y una sal que comprende un catión divalente o trivalente, en la que la relación molar de catión divalente o trivalente a antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina es superior a 3:1 y en la que la composición no comprende gluconato o un compuesto que contiene piridina.
- 50 En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a 1:1. En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a 2:1. En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a 3:1. En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina o al antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina es superior a 5:1. En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina o al antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina es superior a 8:1. En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina o al antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina es superior a 10:1.
- 55 En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a 1:1. En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a 2:1. En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a 3:1. En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina o al antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina es superior a 5:1. En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina o al antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina es superior a 8:1. En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina o al antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina es superior a 10:1.
- 60 Algunas formas de realización incluyen composiciones en forma de liofilizado.
- En algunas formas de realización, la sal es sulfato de magnesio.
- En algunas formas de realización, la sal es cloruro de calcio.
- 65 En algunas formas de realización, la composición comprende acetato de sodio.

En algunas formas de realización, la composición comprende NaOH.

5 En algunas formas de realización, la sal se selecciona entre cloruro de magnesio, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, cloruro de calcio, bromuro de calcio, sulfato de calcio, cloruro de zinc, cloruro de galio, malato de magnesio, citrato de magnesio, acetato de magnesio, citrato de calcio, acetato de zinc, y citrato de zinc.

En algunas formas de realización, la composición no comprende un antioxidante.

10 En algunas formas de realización, la composición no comprende un compuesto que contiene piridina. En algunas formas de realización, la composición no comprende nicotinamida.

En algunas formas de realización, la composición no comprende gluconato.

15 En algunas formas de realización, la 7-dimetilamino-tetraciclina se selecciona entre minociclina, PTK796, y una glicilciclina. En algunas formas de realización, la glicilciclina es tigeiclina. En algunas formas de realización, la 7-dimetilamino-tetraciclina es minociclina. En algunas formas de realización, la 7-dimetilamino-tetraciclina es PTK796.

20 Algunas formas de realización incluyen métodos para la preparación de una composición farmacéutica que comprende la disolución de la composición sólida soluble en agua de cualquiera de las composiciones sólidas solubles en agua proporcionadas en este documento en agua para formar una solución.

25 Algunas formas de realización incluyen métodos para la preparación de una composición farmacéutica que comprende la disolución de una 7-dimetilamino-tetraciclina en una solución que comprende un catión divalente o trivalente.

Algunas formas de realización incluyen métodos para la preparación de una composición farmacéutica que comprende la disolución de una 7-dimetilamino-tetraciclina en una solución que comprende un catión divalente o trivalente; ajustar el pH de la solución; y liofilizar la composición.

30 En algunas formas de realización, la 7-dimetilamino-tetraciclina se selecciona entre minociclina, PTK796, y una glicilciclina. En algunas formas de realización, la glicilciclina es tigeiclina.

35 En algunas formas de realización, el pH de la solución se ajusta para que sea menor que 6. En algunas formas de realización, el pH de la solución se ajusta para que sea menor que 5.

40 En algunas formas de realización, el pH de la solución se ajusta para que sea superior a 2 e inferior a 7. En algunas formas de realización, el pH de la solución se ajusta para que sea superior a 4 e inferior a 7. En algunas formas de realización, el pH de la solución se ajusta para que sea superior a 4 e inferior a 6. En algunas formas de realización, el pH de la solución se ajusta para que sea superior a 4 e inferior a 5.

En algunas formas de realización, el ajuste del pH comprende la adición de un ácido. En algunas formas de realización, el ácido es HCl.

45 En algunas formas de realización, el ajuste del pH comprende la adición de una base. En algunas formas de realización, la base es NaOH.

En algunas formas de realización, el ajuste del pH comprende formar un tampón. En algunas formas de realización, la formación del tampón comprende la adición de acetato de sodio.

50 En algunas formas de realización, el catión divalente o trivalente se selecciona entre hierro, cobre, zinc, manganeso, níquel, cobalto, aluminio, calcio, magnesio y galio. En algunas formas de realización, el catión se selecciona entre magnesio, calcio y zinc. En algunas formas de realización, el catión es magnesio.

55 Algunas formas de realización incluyen kits que comprenden un primer recipiente que comprende un diluyente que comprende una solución acuosa de un catión divalente o trivalente; y un segundo recipiente que comprende una composición sólida soluble en el diluyente, en el que la composición sólida comprende minociclina en una cantidad tal que la relación molar del catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a 2:1.

60 Algunas formas de realización incluyen kits que comprenden un primer recipiente que comprende un diluyente que comprende una solución acuosa de un catión divalente o trivalente; y un segundo recipiente que comprende una composición sólida soluble en el diluyente, en el que la composición sólida comprende un antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina en una cantidad tal que la relación molar del catión divalente o trivalente a antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina es superior a 3:1.

65 En algunas formas de realización, el diluyente comprende un ácido. En algunas formas de realización, el ácido es HCl.

En algunas formas de realización, el diluyente comprende una base. En algunas formas de realización, la base es NaOH.

5 En algunas formas de realización, el diluyente comprende un tampón. En algunas formas de realización, el diluyente comprende acetato de sodio.

En algunas formas de realización, el pH del diluyente es superior a pH 6 e inferior a pH 8.

10 En algunas formas de realización, el catión divalente o trivalente se selecciona entre hierro, cobre, zinc, manganeso, níquel, cobalto, aluminio, calcio, magnesio y galio. En algunas formas de realización, el catión se selecciona entre magnesio, calcio y zinc. En algunas formas de realización, el catión es magnesio.

15 En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a 3:1. En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina o al antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina es superior a 5:1. En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina o al antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina es superior a 8:1. En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina o al antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina es superior a 10:1.

20 En algunas formas de realización, la 7-dimetilamino-tetraciclina se selecciona entre minociclina, PTK796, y una glicilciclina. En algunas formas de realización, la glicilciclina es tigeiciclina. En algunas formas de realización, la 7-dimetilamino-tetraciclina es minociclina. En algunas formas de realización, la 7-dimetilamino-tetraciclina es PTK796.

25 Algunas formas de realización incluyen métodos para tratar o prevenir una infección bacteriana en un sujeto, que comprende administrar la composición farmacéutica de una cualquiera de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento al sujeto por vía intravenosa.

30 Algunas formas de realización incluyen métodos para tratar o prevenir una infección bacteriana en un sujeto, que comprende administrar la composición farmacéutica preparada de acuerdo con uno cualquiera de los métodos de preparación de una composición farmacéutica proporcionados en este documento al sujeto por vía intravenosa.

En algunas formas de realización, la administración intravenosa incluye la administración de menos de 200 ml de la composición.

35 En algunas formas de realización, la administración intravenosa incluye la administración de la composición en menos de 60 minutos.

40 Algunas formas de realización incluyen métodos para tratar o prevenir una infección bacteriana en un sujeto, que comprende administrar la composición farmacéutica de una cualquiera de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento al sujeto por vía tópica.

45 Algunas formas de realización incluyen métodos para tratar o prevenir una infección bacteriana en un sujeto, que comprende administrar la composición farmacéutica preparada de acuerdo con uno cualquiera de los métodos de preparación de una composición farmacéutica proporcionados en este documento al sujeto por vía tópica.

Algunas formas de realización incluyen composiciones que comprenden tigeiciclina y un catión divalente o trivalente, en la que la relación molar de dicho catión divalente o trivalente a dicha tigeiciclina es superior a 1:1.

50 En algunas formas de realización, la tigeiciclina y el catión divalente o trivalente están en solución acuosa.

En algunas formas de realización, la relación molar de dicho catión divalente o trivalente a dicha tigeiciclina es superior a 3:1.

55 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra un gráfico del porcentaje de hemólisis de glóbulos rojos (GR) de conejo incubados con varias concentraciones de minociclina en soluciones diferentes en relación con la hemólisis en agua, en la que las soluciones de minociclina formuladas con cationes divalentes se ajustaron a pH 5,85.

60 La FIG. 2 muestra un gráfico del porcentaje de hemólisis de glóbulos rojos de conejo incubados con varias concentraciones de minociclina en soluciones diferentes en relación con la hemólisis en agua.

La FIG. 3 representa un gráfico de la hemólisis de GR de conejo causada por minociclina formulada en diferentes proporciones de MgSO₄.

La FIG. 4 representa un gráfico de la hemólisis de GR de conejo causada por minociclina formulada en diferentes proporciones de MgCl₂.

65 La FIG. 5 representa un gráfico de la hemólisis de GR de conejo causada por minociclina formulada en diferentes proporciones de CaCl₂.

La FIG. 6 representa un gráfico de la absorción de la minociclina por HVEC a varias concentraciones de catión divalente.

La FIG. 7 representa un gráfico de la absorción de la minociclina por HVEC a varias concentraciones de catión divalente.

5

Descripción detallada

La presente invención se refiere a composiciones de tetraciclina y a métodos para la preparación y uso de las mismas. Algunas formas de realización incluyen una tetraciclina con un exceso de un catión metálico. En algunas formas de realización, las composiciones tienen una estabilidad mejorada tanto contra la degradación oxidativa como contra la epimerización. Algunas de dichas composiciones por lo tanto son más estables cuando se disuelven, liofilizan, reconstituyen, y/o diluyen que otras composiciones. Algunas formas de realización también proporcionan composiciones que tienen un nivel más bajo de hemólisis inducida por tetraciclina y que producen flebitis.

10

De forma inesperada se descubrió que la incidencia de la hemólisis inducida por tetraciclina se puede reducir en gran medida formulando la tetraciclina con cationes divalentes o trivalentes. En algunas formas de realización, proporciones molares altas de cationes divalentes o trivalentes a antibióticos de tetraciclina disminuyen significativamente la hemólisis.

15

También se descubrió inesperadamente que se puede aumentar en gran medida la estabilidad de las soluciones acuosas de tetraciclina añadiendo cationes divalentes o trivalentes. En algunas formas de realización, la estabilidad de las soluciones acuosas de tetraciclina aumenta con relaciones molares más altas de cationes divalentes o trivalentes a la tetraciclina. De hecho, se encontró que algunas de estas soluciones son estables durante varias semanas a 37 °C.

20

En ciertas composiciones, la solubilidad de un antibiótico de tetraciclina disminuye en una solución acuosa que comprende un catión multivalente. Se ha descubierto inesperadamente que el aumento de la relación molar de catión multivalente a dichos antibióticos de tetraciclina puede aumentar la solubilidad de la tetraciclina. Por consiguiente, algunas formas de realización descritas en este documento proporcionan soluciones de una tetraciclina con solubilidad mejorada.

25

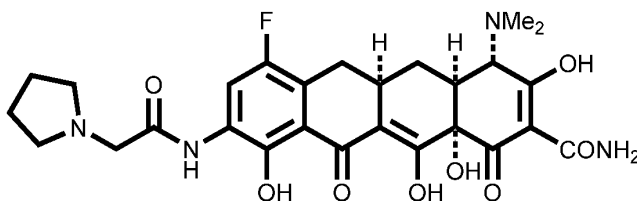
30

Composiciones

Algunas formas de realización incluyen composiciones que comprenden un antibiótico de tetraciclina o una de sus sales en combinación con un catión divalente o trivalente. Las tetraciclinas incluyen una familia de compuestos estructuralmente relacionados que pueden tener las actividades de los antibióticos de amplio espectro. Los ejemplos de tetraciclinas incluyen tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, rolitetraciclina, minociclina, tigeciclina, clorociclina, gliciliclinas, aminometiliclinas, TP434, y PTK796, (también conocido como BAY 73-7388 y MK2764). La estructura de TP434 se proporciona a continuación:

35

40



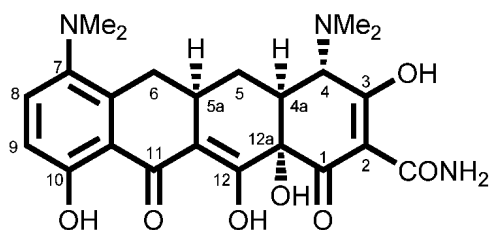
En una forma de realización, el antibiótico de tetraciclina se selecciona del grupo que consiste en tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina, clorociclina, gliciliclinas y aminometiliclinas. En una forma de realización, la tetraciclina es una gliciliciclina. En una forma de realización, la gliciliciclina es tigeciclina. En una forma de realización, la tetraciclina es un aminometiliciclina. En una forma de realización, la aminometiliciclina es PTK796, también conocido como BAY 73-7388 y MK2764. En otra forma de realización, la tetraciclina se selecciona del grupo que consiste en tetraciclina, minociclina, tigeciclina y PTK796. En una forma de realización, el antibiótico de tetraciclina es la tetraciclina. En una forma de realización de la invención, la tetraciclina es minociclina. En una forma de realización de la invención, la tetraciclina es tigeciclina. En otra forma de realización más, de la invención, la tetraciclina es PTK796. Algunas formas de realización incluyen una sal de un antibiótico de tetraciclina.

45

50

En algunas formas de realización, el antibiótico de tetraciclina es una 7-dimetilamino-tetraciclina. La 7-dimetilamino-tetraciclina contiene un sustituyente dimetilamino adicional en posición 7 sobre el núcleo de cuatro anillos. La posición 7 se indica en la siguiente estructura numerada de la minociclina:

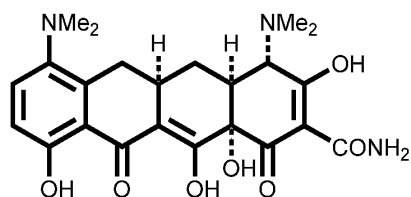
55



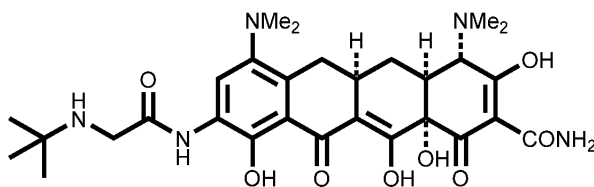
Ejemplos de 7-dimetilamino-tetraciclinas incluyen la minociclina, una glicilciclina (por ejemplo, la tigeciclina) y PTK796. Las estructuras de ejemplo de dichos compuestos incluyen:

5

La minociclina:



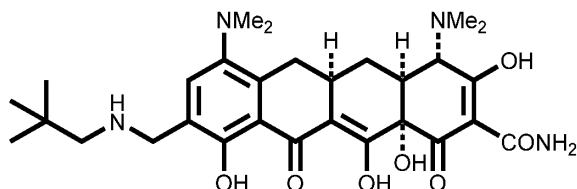
10 La tigeciclina:



y

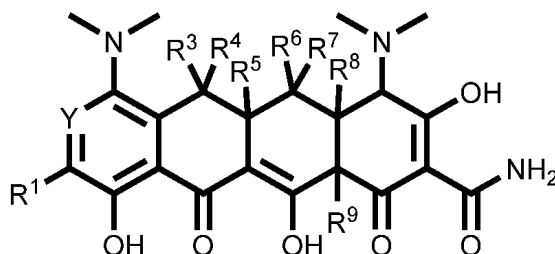
15

PTK796:



20 En la presente memoria, "glicilciclina" son 7-dimetilamino-tetraciclinas que tienen una cadena lateral N-alquilglicilamido en posición 9 del núcleo de cuatro anillos.

En algunas formas de realización, el antibiótico de 7-dimetilamino-tetracyclina tiene la estructura:



25

o tautómeros del mismo, en la que:

30

R¹ se selecciona entre H, -(CH₂)_nNHC(O)(CH₂)_nR¹⁰, y -(CH₂)_nR¹⁰, en las que cada n es independientemente un número entero de 0 a 3, y

R¹⁰ se selecciona entre -NH-alquilo C₁₋₈, -NH-cicloalquilo C₁₋₈, y un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, en el que si el átomo de conexión de R¹⁰ es carbono, el átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄;

Y es CR² o N; y

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente entre H, -OH, halógeno, y alquilo C₁₋₄; u

5 opcionalmente R¹ y R² juntos forman un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre H, R¹, -OH, halógeno, y alquilo C₁₋₄.

En algunas formas de realización, cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno.

10 Como se usa en este documento, "alquilo" se refiere a un resto de cadena lineal o ramificada que solo contiene carbono e hidrógeno. Los alquilos pueden tener cualquier grado de saturación. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y terc-butilo.

15 Como se usa en este documento, "cicloalquilo" se refiere a un anillo o sistema de anillo que solo comprende carbono en la cadena principal del anillo. Los cicloalquilos pueden incluir uno o más anillos condensados o unidos por puentes. Los cicloalquilos pueden tener cualquier grado de saturación a condición de que al menos un anillo no sea aromático. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y ciclohexenilo.

20 Como se usa en este documento, "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillo que comprende al menos un heteroátomo en el esqueleto del anillo. Los heterociclos pueden incluir uno o más anillos condensados o unidos por puentes. Los heterociclos pueden tener cualquier grado de saturación a condición de que al menos un anillo no sea aromático. Los ejemplos incluyen pirrolidina, piperidina, piperazina, y morfolino.

25 Como se usa en este documento, "arilo" se refiere a un anillo o sistema de anillo aromático que solo comprende carbono en la cadena principal del anillo. Los arilos pueden incluir uno o más anillos condensados. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo.

30 Como se usa en este documento, "heteroarilo" se refiere a un anillo o sistema de anillo aromático que comprende al menos un heteroátomo en la cadena principal del anillo. Los heteroarilos pueden incluir uno o más anillos condensados. Los ejemplos incluyen imidazol, oxazol, piridina y quinolina.

35 Algunas composiciones incluyen al menos un catión multivalente. Los cationes multivalentes incluyen cationes bivalentes y trivalentes, por ejemplo, cationes metálicos. Los cationes metálicos incluyen cationes metálicos multivalentes comunes. En algunas formas de realización, los cationes metálicos incluyen hierro, cobre, zinc, manganeso, níquel, cobalto, aluminio, calcio, magnesio y galio.

40 Algunas composiciones incluyen una sal que comprende el catión. En una forma de realización, las sales son sales metálicas inorgánicas y pueden incluir formas anhidras, hidratadas y solvatadas de las sales. En otra forma de realización, las sales son sales metálicas orgánicas e incluyen, pero no limitados a las formas anhidras, hidratadas y solvatadas de la sal. En una forma de realización, el anión en las sales metálicas inorgánicas puede incluir sales de cloruro, bromuro, óxido, y sulfato. En una forma de realización, las sales metálicas orgánicas son aquellas en las que el anión de la sal se selecciona de la lista GCCS (generalmente considerado como seguro) tal como, pero no limitado a sales de acetato, citrato, gluconato, y malato. Los aniones adecuados también se pueden encontrar en: Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania. En algunas formas de realización, una composición puede incluir más de un tipo de catión metálico. En algunas de dichas formas de realización, los aniones de cada sal metálica pueden ser los mismos. En otra forma de realización, los aniones de cada sal metálica son diferentes. En otra forma de realización, el catión metálico se incluye en las composiciones proporcionadas en el presente documento como diferentes sales del mismo catión. En una forma de realización, las sales metálicas son todas inorgánicas. En otra forma de realización, las sales metálicas son todas orgánicas. En aún otra forma de realización, las sales metálicas son una combinación de sales orgánicas e inorgánicas.

50 Los ejemplos de sales metálicas inorgánicas que se pueden incluir en las composiciones proporcionadas en este documento incluyen cloruro de magnesio (incluyendo el hexahidrato), bromuro de magnesio, sulfato de magnesio (incluyendo el heptahidrato), óxido de magnesio, cloruro de calcio, bromuro de calcio, sulfato de calcio, cloruro de zinc, y cloruro de galio. Los ejemplos de sales metálicas inorgánicas que se pueden incluir en las composiciones proporcionadas en este documento incluyen malato de magnesio, gluconato de magnesio, citrato de magnesio, acetato de magnesio (incluyendo el trihidrato), gluconato de calcio, citrato de calcio, gluconato de zinc, acetato de zinc y citrato de zinc. Las sales descritas en el presente documento incluyen tanto sus formas anhidro como hidratadas.

60 Algunas composiciones proporcionadas en este documento incluyen una tetraciclina y un catión divalente o trivalente, por ejemplo, un catión metálico a relaciones molares particulares de catión divalente o trivalente a la tetraciclina. Por ejemplo, algunas formas de realización incluyen composiciones que comprenden una tetraciclina y un catión divalente o trivalente, en la que la relación molar de dicho catión divalente o trivalente a dicha tetraciclina es superior a aproximadamente 1:1. En algunas de dichas formas de realización, la relación molar del catión divalente o trivalente a la tetraciclina es superior a aproximadamente 2:1, superior a aproximadamente 3:1, superior a aproximadamente 4:1, superior a aproximadamente 5:1, superior a aproximadamente 6:1, superior a

aproximadamente 7:1, superior a aproximadamente 8:1, superior a aproximadamente 9:1, superior a aproximadamente 10:1, superior a aproximadamente 11:1, superior a aproximadamente 12:1, superior a aproximadamente 13:1, superior a aproximadamente 14:1, superior a aproximadamente 15:1, superior a aproximadamente 16:1, superior a aproximadamente 17:1, superior a aproximadamente 18:1, superior a
 5 aproximadamente 19:1, superior a aproximadamente 20:1, superior a aproximadamente 21:1, superior a aproximadamente 22:1, superior a aproximadamente 23:1, superior a aproximadamente 24:1, superior a aproximadamente 25:1, superior a aproximadamente 26:1, superior a aproximadamente 27:1, superior a aproximadamente 28:1, superior a aproximadamente 29:1, y superior a aproximadamente 30:1. En algunas formas de realización, la relación molar es superior a aproximadamente 35:1, superior a aproximadamente 40:1, superior a
 10 aproximadamente 45:1, y superior a aproximadamente 50:1.

En algunas de dichas formas de realización, la relación molar del catión divalente o trivalente a la tetraciclina es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 30:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 30:1, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 30:1, y de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 30:1. En algunas
 15 de dichas formas de realización, la relación molar del catión divalente o trivalente a la tetraciclina es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 50:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 50:1, y de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 50:1.

En algunas formas de realización, las cantidades relativas de catión metálico presentes en las composiciones de la invención son aquellas cantidades que están en exceso de la estequiometría 1:1 de catión metálico:tetraciclina para cada catión metálico. En una forma de realización de la invención, la relación molar de catión metálico a la tetraciclina oscila de 5:1 a 100:1. En otra forma de realización de la invención, la relación molar de catión metálico a la tetraciclina oscila de 5:1 a 50:1. En aún otra forma de realización de la invención, la relación molar de catión metálico a la tetraciclina oscila de 5:1 a 30:1. En una forma de realización de la invención, la relación molar de catión metálico a la tetraciclina oscila de 5:1 a 10:1. En una forma de realización de la invención, la relación molar de catión metálico a la tetraciclina oscila de 10:1 a 20:1. En una forma de realización de la invención, la relación molar de catión metálico a la tetraciclina oscila de 10:1 a 15:1. En una forma de realización de la invención, la relación molar de catión metálico a la tetraciclina es de 5:1. En una forma de realización de la invención, la relación molar de catión metálico a la tetraciclina es de 10:1. En una forma de realización de la invención, la relación molar de catión metálico a la tetraciclina es de 12:1. En una forma de realización de la invención, la relación molar de catión metálico a la tetraciclina es de 15:1. En una forma de realización de la invención, la relación molar de catión metálico a la tetraciclina es de 20:1. En una forma de realización de la invención, la relación molar de catión metálico a la tetraciclina es de 30:1.

Algunas composiciones incluyen hidratos de carbono, además de un catión divalente o trivalente. Los hidratos de carbono adecuados son los hidratos de carbono capaces de reducir la degradación de la tetraciclina en al menos una forma sólida preparada en al menos un entorno de pH cuando se compara con una forma sólida de una tetraciclina preparada en el mismo entorno de pH que carece de hidratos de carbono adecuados. En una forma de realización, el entorno de pH oscila de 3,0 a aproximadamente 7,0, tal como valores de pH que oscilan de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,5, de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,5, y de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5. En una forma de realización, se selecciona al menos una forma sólida entre polvos y tortas liofilizadas de una tetraciclina. En otra forma de realización de la invención, los hidratos de carbono son los hidratos de carbono capaces de reducir la degradación de la tetraciclina en solución preparada en al menos un entorno de pH cuando se compara con una solución de una tetraciclina preparada en el mismo entorno de pH que carece de hidratos de carbono adecuados. En una forma de realización, el entorno de pH oscila de 3,0 a aproximadamente 7,0, tal como valores de pH que oscilan de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,5, de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,5, y de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5.

Los hidratos de carbono adecuados incluyen mono y disacáridos, por ejemplo, un monosacárido o un disacárido de aldosa. Ejemplos de hidratos de carbono adecuados incluyen, pero no limitados a las formas anhidras, hidratadas y solvatadas de compuestos tales como la trehalosa, lactosa, manosa, sacarosa y glucosa. En una forma de realización de la invención, el carbohidrato es un disacárido. En otra forma de realización de la invención, el disacárido es trehalosa, lactosa o sacarosa. En aún otra forma de realización de la invención, el carbohidrato es la lactosa, incluyendo sus diferentes formas, tales como lactosa anhidra, lactosa monohidrata o cualquier otra forma hidratada o solvatada de la lactosa. En una forma de realización de la invención, el carbohidrato es la trehalosa, incluyendo sus diferentes formas, tales como trehalosa anhidra, dihidrato de trehalosa o cualquier otra forma hidratada o solvatada de la trehalosa.

En una forma de realización de la invención, el hidrato de carbono adecuado usado es monohidrato de lactosa y la relación molar de tigeclina a monohidrato de lactosa en el polvo o la torta liofilizada está entre 1:0,2 y aproximadamente 1:5. En otra forma de realización de la invención, la relación molar de tigeclina a lactosa monohidrata está entre 1:1,6 y aproximadamente 1:3,3.

Algunas composiciones incluyen un antioxidante. Los antioxidantes se pueden utilizar para prevenir o reducir la oxidación de las tetraciclinas, ya sea en solución o en estado sólido. Los ejemplos de antioxidantes incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, trehalosa, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), metabisulfito de sodio,

d,1- α -tocoferol, y el ácido genticóico.

Se apreciará que las composiciones proporcionadas en este documento pueden incluir aerosoles, líquidos y sólidos. Los sólidos pueden incluir, por ejemplo, composiciones liofilizadas, tales como polvos, tortas, o similares. Dichos sólidos pueden ser solubles en agua para que se puedan utilizar para preparar soluciones acuosas. Los líquidos pueden incluir soluciones o suspensiones, que se pueden preparar a partir de composiciones sólidas. Los líquidos incluyen soluciones que se pueden preparar antes de los procedimientos de fabricación, tales como la liofilización. En una forma de realización, la solución se puede almacenar durante varias horas antes de la liofilización con el fin de proporcionar mayor flexibilidad de fabricación. Los líquidos también incluyen soluciones que se preparan por reconstitución para su uso en la administración a un paciente. Algunas composiciones incluyen soluciones preparadas a partir del polvo o la torta liofilizada, por ejemplo, su reconstitución con solución salina u otros diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables son los listados por la USP tales como, pero no limitados a, agua para inyección, solución salina, solución de lactato de Ringer para inyección o solución de dextrosa. Algunas composiciones incluyen soluciones que resultan de la dilución de las soluciones reconstituidas con diluyentes farmacéuticamente aceptables para su uso en bolsas intravenosas.

En algunas formas de realización, el pH de una composición líquida proporcionada en el presente documento, tal como una solución acuosa, está entre aproximadamente pH 2,0 y aproximadamente pH 8,0, entre aproximadamente pH 2,5 y aproximadamente pH 7,5. En algunas formas de realización, el pH de la composición está entre aproximadamente pH 3,0 y aproximadamente pH 7,0, entre aproximadamente pH 3,5 y aproximadamente pH 6,5, entre aproximadamente pH 4,0 y aproximadamente pH 6,5, entre aproximadamente pH 4,0 y aproximadamente pH 6,0, entre aproximadamente pH 4,5 y aproximadamente pH 6,0, entre aproximadamente pH 4,5 y aproximadamente pH 5,5, entre aproximadamente pH 5,0 y aproximadamente pH 5,5, entre aproximadamente pH 5,5 y aproximadamente pH 6,5, entre aproximadamente pH 3,5 y aproximadamente pH 4,5. En algunas formas de realización, el pH de la solución es inferior a pH 7, inferior a pH 6, inferior a pH 5, inferior a pH 4, inferior a pH 3, e inferior a pH 2. En algunas formas de realización, el pH de la solución es superior a pH 2 e inferior a pH 7, superior a pH 4 e inferior a pH 7, superior a pH 4 e inferior a pH 6, y superior a pH 4 e inferior a pH 5.

En algunas formas de realización, las composiciones líquidas, tales como una solución acuosa, pueden tener una osmolalidad de aproximadamente 300 mOsmol/kg a aproximadamente 500 mOsmol/kg, de aproximadamente 325 mOsmol/kg a aproximadamente 450 mOsmol/kg, de aproximadamente 350 mOsmol/kg a aproximadamente 425 mOsmol/kg, o de aproximadamente 350 mOsmol/kg a aproximadamente 400 mOsmol/kg. En algunas formas de realización, la osmolalidad de la formulación es superior a aproximadamente 300 mOsmol/kg, aproximadamente 325 mOsmol/kg, aproximadamente 350 mOsmol/kg, aproximadamente 375 mOsmol/kg, aproximadamente 400 mOsmol/kg, aproximadamente 425 mOsmol/kg, aproximadamente 450 mOsmol/kg, aproximadamente 475 mOsmol/kg, o aproximadamente 500 mOsmol/kg. En algunas formas de realización, las composiciones líquidas pueden tener una osmolalidad de aproximadamente 200 mOsmol/kg a aproximadamente 1250 mOsmol/kg. En otra forma de realización, la osmolalidad está entre aproximadamente 250 mOsmol/kg y aproximadamente 1050 mOsmol/kg. En otra forma de realización, la osmolalidad está entre aproximadamente 250 mOsmol/kg y aproximadamente 750 mOsmol/kg. En otra forma de realización, la osmolalidad está entre aproximadamente 350 mOsmol/kg y aproximadamente 500 mOsmol/kg. En algunas formas de realización, la osmolalidad de la solución es inferior a 500 mOsmol/kg, 450 mOsmol/kg, 400 mOsmol/kg, 350 mOsmol/kg, o 300 mOsmol/kg.

Algunas formas de realización incluyen una solución acuosa que comprende una tetraciclina que tiene una concentración de al menos 1 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 35 mg/ml, 40 mg/ml, 45 mg/ml, o 50 mg/ml.

Algunas formas de realización incluyen una solución acuosa que comprende un tampón, tal como un tampón de acetato (por ejemplo, proporcionado como acetato de sodio), en el que el acetato tiene una concentración de al menos 0,01 M, 0,02 M, 0,03 M, 0,04 M, 0,05 M, 0,1 M, 0,15 M, 0,20 M, 0,25 M, 0,30 M, 0,35 M, 0,40 M, 0,45 M, 0,50 M, 0,55 M, 0,60 M, 0,65 M, 0,70 M, 0,75 M, 0,80 M, 0,85 M, 0,90 M, o 0,95 M.

Algunas formas de realización incluyen una solución acuosa que comprende una sal que comprende un catión divalente o trivalente, tal como una sal de magnesio (por ejemplo, cloruro de magnesio o sulfato de magnesio), que tiene una concentración de al menos 0,01 M, 0,02 M, 0,03 M, 0,04 M, 0,05 M, 0,1 M, 0,15 M, 0,20 M, 0,25 M, 0,30 M, 0,35 M, 0,40 M, 0,45 M, 0,50 M, 0,55 M, 0,60 M, 0,65 M, 0,70 M, 0,75 M, 0,80 M, 0,85 M, 0,90 M o 0,95 M.

En una forma de realización, las composiciones líquidas, tales como soluciones acuosas, tienen una concentración de iones permeantes de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 300 mM. En otra forma de realización, la concentración de ion permeante está entre 50 mM y 200 mM. En otra forma de realización, el ion permeante se selecciona de la lista que consiste en cloruro y bromuro. En otra forma de realización, el ion permeante es cloruro. En otra forma de realización, el ion permeante es bromuro.

En algunas formas de realización, las composiciones de soluciones acuosas comprenden un tampón. Por ejemplo, en algunas formas de realización, la solución comprende acetato. En algunas formas de realización, las composiciones de soluciones acuosas comprenden una base tal como NaOH. En algunas formas de realización, las

composiciones de soluciones acuosas comprenden un ácido tal como HCl.

Se contempla que en algunas formas de realización, las soluciones reconstituidas se puedan almacenar en estado reconstituido a temperatura ambiente antes de la dilución adicional para su administración por inyección o tópica. En algunas formas de realización, los tiempos de almacenamiento a temperatura ambiente después de la reconstitución son mucho más largos que para las composiciones actuales. En algunas formas de realización, se puede producir la mezcla, por ejemplo, en una bolsa intravenosa. Para preparar una mezcla, se mezcla suficiente solución reconstituida en una bolsa intravenosa que contiene un diluyente farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina o solución de dextrosa como 5DW.

La concentración de aditivos se puede determinar fácilmente por los expertos en la técnica. El tiempo disponible para la mezcla de soluciones reconstituidas a partir de las composiciones puede ser mucho más largo que el de las formulaciones descritas previamente. Los tiempos de almacenamiento de las mezclas a temperatura ambiente también pueden ser mucho más largos que los de las composiciones existentes. Una vez mezclada, la solución de tetraciclina está lista para la administración por o al paciente. La mezcla se puede administrar sola o junto con otro agente o composición farmacéutica.

En algunas formas de realización, la composición no comprende un aceite farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, un aceite puede referirse a un compuesto de hidrocarburo que es líquido a temperatura ambiente e insoluble en agua. Ejemplos de aceites farmacéuticamente aceptables incluyen aceites de ricino hidrogenado de polioxietileno, tales como aceite de ricino hidrogenado PEG-40y aceite de ricino hidrogenado PEG-50. Más ejemplos de aceites farmacéuticamente aceptables son el aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de cacahuete, aceite de coco, un aceite poliinsaturado omega-3, y un triglicérido marino omega-3.

En algunas formas de realización, la composición no comprende un compuesto que contiene piridina. En una forma de realización, el compuesto que contiene piridina es nicotinamida.

Aunque algunas formas de realización incluyen gluconato (por ejemplo, como la sal de gluconato de un catión metálico divalente o trivalente), otras formas de realización incluyen composiciones que no comprenden gluconato.

En algunas formas de realización, la composición no comprende un co-disolvente solubilizante de tetraciclina no acuoso. Dichos co-disolventes solubilizantes pueden incluir el aceite, el compuesto que contiene piridina, y el gluconato descritos anteriormente.

Aunque algunas formas de realización incluyen un antioxidante, otras formas de realización incluyen composiciones que no comprenden antioxidante (por ejemplo, formaldehído sulfoxilato de sodio o magnesio; sulfito, metabisulfito o bisulfito de sodio; sulfuro de sodio; alfa-monotioglicerol (también referido como tioglicerol); y tiosorbitol).

Otras diversas formas de realización incluyen composiciones que no incluyen uno o más de un alcohol (por ejemplo, un alcohol polihídrico, tal como, propilenglicol, etilenglicol), glicerol, polietilenglicol, un compuesto que contiene pirrolidona, un anestésico local miscible en agua (por ejemplo, procaína, tetracaína), urea, lactosa, o un agente deshidratante (por ejemplo, acetato de etilo, anhídrido acético, etanol absoluto, acetato de etilo, anhídrido acético, y mezclas de los mismos).

Algunas formas de realización incluyen composiciones que comprenden una 7-dimetilamino-tetraciclina y un catión. En algunas de dichas formas de realización, la 7-dimetilamino-tetraciclina es minociclina. En algunas formas de realización, la minociclina es HCl de minociclina. En algunas formas de realización el catión comprende Mg^{2+} . En algunas formas de realización, las composiciones incluyen una sal seleccionada entre $MgCl_2$ (por ejemplo, $MgCl_2 \cdot 6 H_2O$), $MgSO_4$ (por ejemplo, $MgSO_4 \cdot 7 H_2O$) y acetato de magnesio (por ejemplo, $Mg(CH_3COO)_2 \cdot 3 H_2O$). En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 o 10:1. En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a 10:1, 20:1, 30:1, 40:1, o 50:1. Algunas formas de realización incluyen un tampón. En algunas de dichas formas de realización, el tampón incluye NaOH, o acetato de sodio (por ejemplo, $NaCH_3COO \cdot 3 H_2O$).

Algunas composiciones comprenden minociclina y $MgCl_2 \cdot 6 H_2O$ con una relación molar de Mg a la minociclina de aproximadamente 5:1 en una base que comprende NaOH. Algunas de dichas formas de realización son adecuadas para su uso intravenoso.

Algunas composiciones comprenden minociclina y $MgSO_4 \cdot 7 H_2O$ con una relación molar de Mg a la minociclina de aproximadamente 5:1 en un tampón que comprende $NaCH_3COO \cdot 3 H_2O$ con un pH en el intervalo de 4,5 a 5,5 y una osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 275-375 mOsm/kg. Algunas de estas composiciones se pueden preparar como solución acuosa y liofilizarse. Como comprenderá un experto en la técnica, el pH y la osmolalidad de una solución reconstituida puede tener un pH en el intervalo de 4,5 a 5,5 y una osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 275 a 375 mOsm/kg. Algunas de dichas formas de realización son adecuadas para su

uso intravenoso.

5 Algunas formas de realización comprenden minociclina y $\text{Mg}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ con una relación molar de Mg a la minociclina de aproximadamente 5:1 sin tampón añadido. Algunas de dichas formas de realización son adecuadas para su uso intravenoso.

10 Algunas formas de realización incluyen minociclina y $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ con una relación molar de Mg a la minociclina de aproximadamente 5:1 en una base que comprende NaOH con un pH en el intervalo de 5,5 a 6,5. Algunas de estas composiciones se pueden preparar como solución acuosa y liofilizarse. Como comprenderá un experto en la técnica, el pH de una solución reconstituida puede tener un pH en el intervalo de 5,5 a 6,5. Algunas de dichas formas de realización son adecuadas para su uso intravenoso.

15 Algunas formas de realización comprenden tigeclina y $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ con una relación molar de Mg a la minociclina de aproximadamente 5:1 en un tampón que comprende NaOH con un pH en el intervalo de 5,5 a 6,5. Algunas formas de realización comprenden tigeclina y $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ con una relación molar de Mg a la minociclina de aproximadamente 12:1 en una base que comprende NaOH con un pH en el intervalo de 5,5 a 6,5. Algunas de estas composiciones se pueden preparar como solución acuosa y liofilizarse. Como comprenderá un experto en la técnica, el pH de una solución reconstituida puede tener un pH en el intervalo de 5,5 a 6,5. Algunas de dichas formas de realización son adecuadas para su uso intravenoso.

20 Algunas formas de realización comprenden tigeclina y $\text{MgCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ con una relación molar de Mg a la minociclina de aproximadamente 5:1 en un tampón que comprende NaOH con un pH en el intervalo de 5,5 a 6,5. Algunas formas de realización comprenden tigeclina y $\text{MgCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ con una relación molar de Mg a la minociclina de aproximadamente 12:1 en una base que comprende NaOH con un pH en el intervalo de 5,5 a 6,5. Algunas de estas composiciones se pueden preparar como solución acuosa y liofilizarse. Como comprenderá un experto en la técnica, el pH de una solución reconstituida puede tener un pH en el intervalo de 5,5 a 6,5. Algunas de dichas formas de realización son adecuadas para su uso intravenoso.

30 Algunas formas de realización comprenden tigeclina y $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ con una relación molar de Mg a la minociclina de aproximadamente 5:1 en un tampón que comprende NaOH con un pH en el intervalo de 6,0 a 7,0. Algunas formas de realización comprenden tigeclina y $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ con una relación molar de Mg a la minociclina de aproximadamente 12:1 en una base que comprende NaOH con un pH en el intervalo de 6,0 a 7,0. Algunas de estas composiciones se pueden preparar como solución acuosa y liofilizarse. Como comprenderá un experto en la técnica, el pH de una solución reconstituida puede tener un pH en el intervalo de 6,0 a 7,0. Algunas de dichas formas de realización son adecuadas para su uso tópico. Algunas de dichas composiciones comprenden tigeclina con una estabilidad superior al 90 %, 95 %, o 98 % durante al menos 30 días. Algunas formas de realización incluyen composiciones que comprenden un componente adicional tal como cloruro de benzalconio, un esteroide como hidrocortisona, dexametasona, bromuro de tonzonio, tiloxapol, un agente antiséptico tal como el ácido bórico, o un conservante tal como cloruro de benzalconio.

40 Algunas formas de realización comprenden tigeclina y $\text{CaCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ con una relación molar de Ca:minociclina de aproximadamente 5:1 en una base que comprende NaOH con un pH en el intervalo de 6,0 a 7,0. Algunas formas de realización comprenden tigeclina y $\text{CaCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ con una relación molar de Ca a la tigeclina de aproximadamente 12:1 en una base que comprende NaOH con un pH en el intervalo de 6,0 a 7,0. Algunas de estas composiciones se pueden preparar como solución acuosa y liofilizarse. Como comprenderá un experto en la técnica, el pH de una solución reconstituida puede tener un pH en el intervalo de 6,0 a 7,0. Algunas de dichas formas de realización son adecuadas para su uso tópico. Algunas de dichas composiciones comprenden tigeclina con una estabilidad superior al 90 %, 95 %, o 98 % durante al menos 30 días. Algunas formas de realización incluyen composiciones que comprenden un componente adicional tal como cloruro de benzalconio, un esteroide como hidrocortisona, dexametasona, bromuro de tonzonio, tiloxapol, un agente antiséptico tal como el ácido bórico, o un conservante tal como cloruro de benzalconio.

55 Algunas formas de realización incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden una solución acuosa de minociclina y un catión divalente o trivalente, en la que la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a 2:1. En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a aproximadamente 3:1, superior a aproximadamente 5:1, superior a aproximadamente 8:1, superior a aproximadamente 10:1. En algunas formas de realización, el catión divalente o trivalente se selecciona entre hierro, cobre, zinc, manganeso, níquel, cobalto, aluminio, calcio, magnesio y galio. En formas de realización particulares, el catión divalente o trivalente se selecciona entre magnesio, calcio y zinc. En algunas formas de realización, la solución comprende sulfato de magnesio y/u óxido de magnesio. En formas de realización particulares, la composición es adecuada para su administración intravenosa.

65 Más formas de realización incluyen una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa de un antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina y un catión divalente o trivalente, en la que la relación molar de catión divalente o trivalente a un antibiótico de tetraciclina es superior a 3:1 y en la que la solución no comprende un aceite, un gluconato, o un compuesto que contiene piridina, tiene un pH superior a 2 e inferior a 7, y es adecuada para su

administración intravenosa. En algunas formas de realización, la 7-dimetilamino-tetraciclina se selecciona entre minociclina, PTK796, y glicilciclinas (por ejemplo tigeciclina).

5 Algunas formas de realización incluyen una composición sólida soluble en agua, que comprende minociclina o una de sus sales y una sal que comprende un catión divalente o trivalente. En algunas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a aproximadamente 1:1, superior a aproximadamente 2:1, superior a aproximadamente 3:1, superior a aproximadamente 5:1, superior a aproximadamente 8:1, superior a aproximadamente 10:1. En algunas formas de realización, la sal se selecciona entre cloruro de magnesio, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, cloruro de calcio, bromuro de calcio, sulfato de calcio, cloruro de zinc, cloruro de galio, malato de magnesio, gluconato de magnesio, citrato de magnesio, gluconato de calcio, citrato de calcio, gluconato de zinc, acetato de zinc y citrato de zinc. En formas de realización preferidas, la sal es sulfato de magnesio. En algunas formas de realización, la composición comprende acetato de sodio. En ciertas formas de realización, la composición no comprende un antioxidante, un compuesto que contiene piridina (por ejemplo, nicotinamida), o gluconato.

15 Más formas de realización incluyen composiciones sólidas solubles en agua que comprenden un antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina y una sal que comprende un catión divalente o trivalente, en la que la relación molar de catión divalente o trivalente a antibiótico de tetraciclina es superior a 3:1 y en el que la composición no hace comprender gluconato o un compuesto que contiene piridina. En algunas formas de realización, la 7-dimetilamino-tetraciclina se selecciona entre minociclina, glicilciclinas (por ejemplo, la tigeciclina) y PTK796.

En algunas formas de realización, las composiciones solubles en agua descritas anteriormente se encuentran en forma de liofilizado.

25 Métodos de preparación

Algunas formas de realización de la presente invención incluyen métodos para preparar las composiciones descritas en el presente documento. Algunos de estos métodos incluyen la combinación de un antibiótico de tetraciclina y un catión divalente o trivalente. Algunos métodos comprenden además la modificación del pH de las composiciones. En algunos métodos, la modificación del pH comprende ajustar el pH con un agente modificador del pH. Ejemplos de agentes modificadores del pH incluyen ácido clorhídrico, ácido gentísico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido acético, ácido fosfórico, hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. En algunas formas de realización, el agente modificador del pH incluye cualquier ácido, base o tampón farmacéuticamente aceptable capaz de ajustar el pH de una solución de antibiótico tetraciclina/catión metálico de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 7,0, aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0, aproximadamente 5,0 a 6,0, aproximadamente 5,5 a 6,5, aproximadamente 6,0 a 6,5 o aproximadamente 4,2 a 4,8. En algunas formas de realización, el ácido, base o tampón se utiliza para ajustar el pH de una solución de antibiótico tetraciclina/catión metálico a un pH inferior a 7, 6, 5, o 4. En algunas formas de realización, el ácido, base o tampón se utiliza para ajustar el pH de una solución de antibiótico tetraciclina/catión metálico a un pH superior a 2 e inferior a 7 y superior a 4 e inferior a 7 y superior a 4 e inferior a 6, y superior a 4 e inferior a 5. Ejemplos de tales ácidos incluyen, pero no están limitados a ácido clorhídrico, incluyendo HCl 1,0 N, ácido gentísico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido acético y ácido fosfórico. Los ejemplos de tampones adecuados incluyen como componentes succinatos y acetato. Ejemplos de tales bases incluyen, pero no están limitadas a soluciones acuosas de hidróxido de sodio, incluyendo solución de NaOH 1,0 N, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

45 Las composiciones de la invención se pueden preparar por una serie de métodos aceptables. Por ejemplo, las sales metálicas se disuelven en agua y se añade el antibiótico de tetraciclina a esta solución. Como alternativa, primero el antibiótico se disuelve y la sal metálica se añade a la solución. El pH de la solución se ajusta entonces con un ácido, una base o un tampón. Otros agentes opcionales, tales como antioxidante o hidratos de carbono se disuelven en la solución. La solución final se puede usar entonces directamente en terapia o liofilizarse hasta sequedad para formar un polvo o torta liofilizada para su posterior reconstitución.

En otro ejemplo, un antibiótico de tetraciclina se puede mezclar en seco con las sales metálicas y otros ingredientes opcionales, y la mezcla residual se disuelve en agua. Después se ajusta el pH de la solución, y a continuación la solución se puede utilizar en terapia o liofilizarse hasta sequedad para formar un polvo o torta.

La liofilización de las soluciones descritas en este documento se puede llevar a cabo por cualquier medio farmacéuticamente aceptable. Una vez liofilizadas, las composiciones de la invención se pueden almacenar bajo un gas inerte, tal como nitrógeno, para reducir aún más el proceso de degradación.

60 El antibiótico de tetraciclina usado para las diversas técnicas de preparación puede ser cualquier forma en estado sólido de la tetraciclina que sea suficientemente soluble en agua. Tales formas en estado sólido incluyen polimorfos cristalinos, formas amorfas y sales de tetraciclina.

65 Una forma de realización para la preparación de una composición farmacéutica que contiene minociclina incluye la disolución de minociclina y una sal que comprende un catión divalente o trivalente en agua para formar una solución

y ajustar el pH de la solución para que inferior a aproximadamente 7, inferior a aproximadamente 6, inferior a aproximadamente 5, inferior a aproximadamente 4, o inferior a aproximadamente 3. En algunas formas de realización, el pH de la solución se ajusta para que sea superior a aproximadamente 2 e inferior a aproximadamente 7, superior a aproximadamente 4 e inferior a aproximadamente 7, o superior a aproximadamente 4 e inferior a aproximadamente 6. En algunas formas de realización, el ajuste del pH comprende la adición de una base, por ejemplo, NaOH. En algunas formas de realización, el ajuste del pH comprende formar un tampón. En algunas formas de realización, la formación del tampón comprende la adición de acetato de sodio.

Más formas de realización de los métodos de preparación de una composición farmacéutica que contiene minociclina incluye la disolución de la minociclina en una solución que comprende un catión divalente o trivalente; y el ajuste del pH de la solución para que sea inferior a 7.

En algunas formas de realización, se puede preparar una solución de una 7-dimetilamino-tetraciclina añadiendo una 7-dimetilamino-tetraciclina, una solución acuosa de sal divalente o trivalente para proporcionar una cierta relación molar de sal divalente o trivalente a 7-dimetilamino-tetraciclina. El pH de la solución se puede ajustar a un determinado pH con un tampón, un ácido, o una base. La osmolalidad de la solución se puede ajustar a una determinada osmolalidad. La solución se puede liofilizar. La solución liofilizada se puede reconstituir con un diluyente tal como agua.

En algunas formas de realización, se puede preparar una solución de una 7-dimetilamino-tetraciclina añadiendo una 7-dimetilamino-tetraciclina a un ácido, tal como HCl. La solución se puede liofilizar. La solución liofilizada se puede reconstituir con un diluyente que comprende una sal divalente o trivalente para proporcionar una cierta relación molar de sal divalente o trivalente a 7-dimetilamino-tetraciclina. El diluyente puede comprender además un ácido, una base, o un tampón, tal como acetato sódico, para proporcionar una solución de un determinado pH.

En algunas formas de realización, la minociclina puede estar en un tampón que comprende $MgSO_4$ a pH 5. La solución se puede liofilizar. El liofilizado se puede reconstituir en un diluyente acuoso. En algunas formas de realización, la minociclina se puede solubilizar en una solución acuosa que comprende HCl, $MgSO_4$ y acetato de sodio. La solución se puede liofilizar. En algunas formas de realización, la minociclina se puede solubilizar en una solución acuosa que comprende HCl. La solución se puede liofilizar. El liofilizado se puede reconstituir en una solución acuosa. En algunas formas de realización, la solución de reconstitución puede carecer de Mg.

Kits

Algunas formas de realización de la presente invención incluyen kits que comprenden una composición descrita en el presente documento. Algunos kits incluyen un contenedor de un solo uso que comprende una composición descrita en el presente documento. Los contenedores de un solo uso incluyen ampollas, viales, y similares. El contenedor de un solo uso puede comprender una formulación liofilizada de una composición descrita en el presente documento. Algunos kits incluyen un diluyente para la reconstitución de las formulaciones liofilizadas de una composición o composición farmacéutica como se describe en este documento.

En algunas formas de realización, las composiciones de la invención se pueden preparar para el uso de una sola dosificación. 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 cualquier tapón aceptable. Los viales taponados se envían luego para su uso. Cuando sea necesario, los viales se pueden reconstituir añadiendo suficientes diluyentes para conseguir la concentración deseada de la tetraciclina. La concentración de las soluciones reconstituidas se puede determinar fácilmente por los expertos en la técnica. Se puede utilizar cualquier diluyente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de dichos diluyentes incluyen, pero no están limitados a agua, solución salina al 0,9 %, solución de lactato de Ringer para inyección y soluciones de dextrosa, incluyendo 5 % de dextrosa (5DW).

En algunas formas de realización, el diluyente no comprende un aceite farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, aceites de ricino hidrogenados de polioxietileno), un compuesto que contiene piridina (por ejemplo, nicotinamida), gluconato, un antioxidante, un alcohol (por ejemplo, un alcohol polihídrico, tal como, propilenglicol, etilenglicol), glicerol, polietilenglicol, un compuesto que contiene pirrolidona, un anestésico local miscible en agua (por ejemplo, procaína, tetracaína), urea, lactosa, o un agente deshidratante (por ejemplo, acetato de etilo, anhídrido acético, etanol absoluto, acetato de etilo, anhídrido acético, y mezclas de los mismos). En algunas formas de realización, el diluyente no comprende un co-disolvente solubilizante de tetraciclina.

En algunas formas de realización, el diluyente contiene el catión divalente o trivalente. Por ejemplo, algunas formas de realización incluyen kits que comprenden un primer recipiente que comprende un diluyente que comprende una solución acuosa de un catión divalente o trivalente; y un segundo recipiente que comprende una composición sólida soluble en el diluyente, en la que la composición sólida comprende minociclina en una cantidad tal que la relación molar del catión divalente o trivalente a la minociclina es superior a aproximadamente 2:1. En algunas formas de realización, el diluyente comprende un ácido, por ejemplo, HCl. En algunas formas de realización, el diluyente comprende un tampón. En algunas formas de realización, el tampón es acetato sódico.

Más formas de realización incluyen kits que comprenden un primer recipiente que comprende un diluyente que comprende una solución acuosa de un catión divalente o trivalente; y un segundo recipiente que comprende una composición sólida soluble en el diluyente, en la que la composición sólida comprende un antibiótico de tetraciclina en una cantidad tal que la relación molar del catión divalente o trivalente a antibiótico de tetraciclina es superior a 3:1.

Más formas de realización incluyen viales de un solo uso que comprenden cualquier composición en la que el vial comprende una cantidad de una tetraciclina de al menos 100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 500 µg, 600 µg, 700 µg, 800 µg, 900 µg, 1000 µg. En algunas formas de realización, el vial comprende una cantidad de una tetraciclina de al menos 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, y 130 mg. En algunas formas de realización, el vial comprende una cantidad de una tetraciclina de al menos 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, y 500 mg. En algunas formas de realización, el vial comprende aproximadamente 100 mg de una tetraciclina. En algunas formas de realización, la tetraciclina es minociclina. En algunas formas de realización, la tetraciclina es tigeciclina. En algunas de dichas formas de realización, un vial puede comprender más de 30 mg e inferior a 100 mg de tigeciclina.

Métodos de tratamiento

Algunas formas de realización incluyen métodos para tratar o prevenir una infección bacteriana en un sujeto mediante la administración de una composición descrita en el presente documento. "Tratar", como se usa en el presente documento, se refiere a la administración de una composición farmacéutica con fines terapéuticos a un paciente que sufre de una infección bacteriana. "Prevenir", como se usa en el presente documento, se refiere al tratamiento de un paciente que todavía no está infectado, pero que es susceptible, o está en riesgo de otra manera de sufrir una infección en particular, por lo que el tratamiento reduce la probabilidad de que el paciente desarrolle una infección.

En algunas formas de realización, la administración se realiza por vía intravenosa, tal como mediante la administración de una solución acuosa que se describe en el presente documento por vía intravenosa.

Algunos de estos métodos incluyen la administración de una solución acuosa de minociclina y un catión divalente o trivalente a un sujeto por vía intravenosa. Dichas soluciones se describen en este documento.

Algunas formas de realización incluyen la administración de una solución acuosa de un antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina y un catión divalente o trivalente a un sujeto por vía intravenosa, en la que la relación molar de catión divalente o trivalente a antibiótico de tetraciclina es superior a aproximadamente 3:1 y en la que la solución no comprende gluconato o un compuesto que contiene piridina y tiene un pH superior a 2 e inferior a 7.

En algunas formas de realización de la administración intravenosa, las composiciones descritas en este documento permiten el uso de menores volúmenes y tiempos de infusión más rápidos debido al aumento de las concentraciones de antibiótico de tetraciclina y una reducción de la flebitis en el lugar de la inyección en comparación con las formulaciones intravenosas disponibles actualmente. En algunas formas de realización, el volumen total administrado es inferior a 50 ml, es inferior a 60 ml, es inferior a 70 ml, es inferior a 80 ml, es inferior a 90 ml, inferior a 100 ml, es inferior a 110 ml, es inferior a 120 ml, inferior a 130 ml, es inferior a 140 ml, inferior a 150 ml, inferior a 200 ml, inferior a 300 ml, inferior a 400 ml, inferior a 500 ml, o inferior a 1000 ml. En algunas formas de realización, se administra aproximadamente 100 ml. En algunas formas de realización, todo el volumen a administrar se administra en menos de 10 minutos, en menos de 20 minutos, en menos de 30 minutos, en menos de 40 minutos, en menos de 50 minutos, en menos de 60 minutos, en menos de 70 minutos, en menos de 80 minutos, en menos de 90 minutos, en menos de 2 horas, en menos de 3 horas o en menos de 4 horas. En algunas formas de realización, todo el volumen se administra en 20-70 minutos. En algunas formas de realización, todo el volumen se administra en 30-60 minutos.

Algunas formas de realización incluyen la administración de una composición descrita en el presente documento por vía tópica. Los ejemplos de vías tópicas incluyen la piel, el ojo, el oído, el recto, la vagina, o la uretra. Los métodos para dicha administración son bien conocidos en la técnica y pueden incluir solución acuosa, aerosol, supositorio, bálsamo, o un ungüento o similares. Por consiguiente, algunas formas de realización incluyen la administración de una solución acuosa de un antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina y un catión divalente o trivalente a un sujeto por vía tópica. En algunas de dichas formas de realización, la relación molar de catión divalente o trivalente a antibiótico de tetraciclina es superior a aproximadamente 3:1. En algunas formas de realización, la solución no comprende gluconato o un compuesto que contiene piridina. En algunas formas de realización, la solución tiene un pH superior a 2 e inferior a 7.

Otras formas de realización incluyen la administración de una composición descrita en el presente documento por inhalación pulmonar. Por ejemplo, las composiciones se pueden administrar por inhalación de un aerosol de la composición. El aerosol se puede formar usando partículas secas de la composición o por nebulización de una solución o suspensión de la composición. Se puede utilizar cualquier dispositivo de pulverización adecuado,

incluyendo los inhaladores de polvo seco, inhaladores de dosis medidas, y nebulizadores.

Los siguientes ejemplos ilustran diversas formas de realización de la invención y no pretenden limitar la invención de modo alguno.

5

Ejemplos

Ejemplo 1 - Estabilidad a 37 °C para las soluciones de tigeclina o Tygacil® que contienen cationes metálicos

10 Procedimientos generales: Algunos de los siguientes ejemplos incluyen experimentos en los que se analizaron las estabildades de diversas soluciones acuosas de una tetraciclina. Algunas soluciones incluyen un hidrato de carbono y/o diversas cantidades molares de sales metálicas.

15 El pH de las soluciones se ajustó con ácido clorhídrico o una solución de hidróxido de sodio. Las soluciones se incubaron a temperatura ambiente (aproximadamente 22 °C) o a 37 °C. La incubación de las soluciones a 37 °C se utilizó como un modelo para el almacenamiento a largo plazo de las soluciones.

20 Se analizaron las estabildades de diversas soluciones acuosas de una tetraciclina mediante HPLC. Los análisis de HPLC se llevaron a cabo sobre una Columna: Agilent 1200: Eclipse Plus C18 4,6 x 150 mm, 5 µm. Detección: UV a 248 nm. Velocidad de flujo: 1,2 ml/min. Tiempo de retención de la tigeclina = 4,30 min. Gradiente: Disolvente A = ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo. Disolvente B = ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua. La Tabla 1 muestra el gradiente de HPLC utilizado.

TABLA 1

| Tiempo (min) | % de Disolvente A | % de Disolvente B |
|--------------|-------------------|-------------------|
| 0,0 | 5 | 95 |
| 9,5 | 50 | 50 |
| 10,0 | 5 | 95 |
| 15,0 | 5 | 95 |

25

Se preparó una solución acuosa de 10 mg/ml de tigeclina y se dispensaron alícuotas de 300 µl en tubos de polipropileno. El volumen de cada tubo se ajustó a 1 ml con varias diluciones de MgCl₂ 0,1 M, CaCl₂ 0,1 M o ZnCl₂ 0,1 M para conseguir la relación molar deseada de tigeclina:cación metálico. Los tubos se incubaron en oscuridad a 37 °C. Se tomaron muestras de cada solución en varios puntos de tiempo y se analizaron por HPLC. Se determinó la fracción de tigeclina restante en cada muestra.

30

Se preparó una solución acuosa de 10 mg/ml (17,08 mol/l) de Tygacil® (Lote D 90293, 53 mg), una formulación de tigeclina comercial que contiene lactosa, y se dispensaron alícuotas de 240 µl en tubos de polipropileno. El volumen de cada tubo se ajustó a 1 ml con varias diluciones de MgCl₂ 0,1 M, CaCl₂ 0,1 M o ZnCl₂ 0,1 M para conseguir la relación molar deseada de tigeclina:cación metálico. Los tubos que contienen la solución se incubaron en oscuridad a 37 °C. Se tomaron muestras de cada solución en varios puntos de tiempo y se analizaron por HPLC. Se determinó la fracción de tigeclina restante en cada muestra.

35

Los porcentajes de tigeclina restante el día 0, 1, 2, 5, y 7 para las soluciones de tigeclina en diversas proporciones molares con MgCl₂, CaCl₂, o ZnCl₂ se muestran en la Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4, respectivamente. Los porcentajes de tigeclina restante el día 0, 1, 2, 5, y 7 para las soluciones de Tygacil® en diversas proporciones con MgCl₂, CaCl₂, o ZnCl₂ se muestran en la Tabla 5, Tabla 6 y Tabla 7, respectivamente.

40

TABLA 2

| Relación molar de MgCl ₂ :tigeclina | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| 10:1 | 99,42 | 98,93 | 97,68 | 92,31 | 85,95 |
| 5:1 | 99,45 | 98,85 | 97,30 | 88,64 | 81,41 |
| 2:1 | 99,50 | 98,57 | 96,85 | 84,95 | 73,95 |
| 1:1 | 99,64 | 98,64 | 96,70 | 82,54 | 67,87 |
| 0,5:1 | 99,60 | 98,45 | 96,52 | 79,39 | 62,20 |
| 0,2:1 | 99,56 | 98,44 | 95,91 | 72,81 | 53,83 |
| 0,1:1 | 99,50 | 98,29 | 95,66 | 67,28 | 48,68 |
| 0:1 | 99,53 | 98,23 | 95,18 | 58,42 | 40,90 |

TABLA 3

| Relación molar de CaCl ₂ :tigeciclina | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| 10:1 | 99,49 | 99,02 | 97,89 | 91,88 | 86,31 |
| 5:1 | 99,44 | 98,66 | 97,31 | 87,13 | 80,87 |
| 2:1 | 99,38 | 98,06 | 96,66 | 83,63 | 75,05 |
| 1:1 | 99,58 | 98,33 | 96,54 | 81,30 | 70,18 |
| 0,5:1 | 99,56 | 98,61 | 96,15 | 76,00 | 64,81 |
| 0,2:1 | 99,58 | 98,47 | 95,99 | 72,84 | 57,19 |
| 0,1:1 | 99,56 | 98,32 | 95,66 | 67,89 | 49,75 |
| 0:1 | 99,49 | 98,17 | 94,98 | 59,11 | 39,31 |

TABLA 4

| Relación molar de ZnCl ₂ :tigeciclina | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| 10:1 | 99,15 | 99,01 | 97,82 | 96,65 | 95,41 |
| 5:1 | 99,21 | 98,66 | 97,76 | 95,81 | 92,85 |
| 2:1 | 99,31 | 98,46 | 97,32 | 91,02 | 85,64 |
| 1:1 | 99,54 | 98,66 | 97,59 | 91,27 | 82,49 |
| 0,5:1 | 99,53 | 98,66 | 97,21 | 87,15 | 76,43 |
| 0,2:1 | 99,52 | 98,38 | 95,95 | 79,08 | 66,83 |
| 0,1:1 | 99,50 | 98,39 | 96,11 | 78,80 | 64,93 |
| 0:1 | 99,46 | 98,37 | 95,02 | 56,30 | 39,05 |

TABLA 5

| Relación molar de MgCl ₂ :Tygacil® | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|
| 10:1 | 99,61 | 99,38 | 98,97 | 96,51 | 93,52 |
| 5:1 | 99,47 | 99,46 | 98,83 | 95,38 | 90,55 |
| 2:1 | 99,49 | 99,32 | 98,72 | 93,20 | 84,03 |
| 1:1 | 99,63 | 99,38 | 98,55 | 89,21 | 74,30 |
| 0,5:1 | 99,59 | 99,28 | 98,36 | 86,97 | 68,84 |
| 0,2:1 | 99,54 | 99,26 | 98,43 | 86,41 | 64,91 |
| 0,1:1 | 99,48 | 99,19 | 98,19 | 72,43 | 44,71 |

TABLA 6

| Relación molar de CaCl ₂ :Tygacil® | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|
| 10:1 | 99,41 | 99,41 | 98,88 | 96,51 | 89,98 |
| 5:1 | 99,40 | 99,29 | 98,48 | 95,38 | 85,50 |
| 2:1 | 99,45 | 99,22 | 98,34 | 93,20 | 79,62 |
| 1:1 | 99,71 | 99,44 | 98,44 | 89,21 | 75,34 |
| 0,5:1 | 99,53 | 99,16 | 98,32 | 86,97 | 70,45 |
| 0,2:1 | 99,54 | 99,21 | 98,30 | 86,41 | 63,78 |
| 0:1 | 99,47 | 99,16 | 98,16 | 72,43 | 42,88 |

TABLA 7

| Relación molar de ZnCl ₂ :Tygacil® | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|
| 10:1 | 99,41 | 99,45 | 98,90 | 97,89 | 95,78 |
| 5:1 | 99,44 | 99,27 | 98,68 | 96,87 | 94,30 |
| 2:1 | 99,39 | 99,25 | 98,74 | 96,09 | 92,22 |
| 1:1 | 99,56 | 99,50 | 98,98 | 95,60 | 90,67 |
| 0,5:1 | 99,48 | 99,25 | 98,78 | 93,73 | 86,02 |

ES 2 613 738 T3

| | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 0,2:1 | 99,52 | 99,35 | 98,43 | 89,34 | 77,79 |
| 0:1 | 99,50 | 99,27 | 98,12 | 69,85 | 42,15 |

Aunque la tigeclina se descompone en todos los tubos durante 7 días, la velocidad de descomposición fue significativamente menor en soluciones que contienen relaciones molares más altas de catión metálico. Las velocidades de descomposición de la tigeclina en presencia de cationes de calcio o magnesio fueron similares; sin embargo, la velocidad de descomposición de la tigeclina en presencia de zinc fue significativamente menor. La presencia de lactosa en la formulación de Tygacil® redujo aún más la velocidad de descomposición.

Ejemplo 2 - Estabilidad a temperatura ambiente para soluciones de tigeclina o Tygacil® que contienen cationes metálicos

Se preparó una solución acuosa de 10 mg/ml de tigeclina y se dispensaron alícuotas de 240 µl en tubos de polipropileno. El volumen de cada tubo se ajustó a 1 ml con varias diluciones de MgCl₂ 0,1 M, CaCl₂ 0,1 M o ZnCl₂ 0,1 M para conseguir la relación molar deseada de tigeclina:catión metálico. Los tubos se incubaron en oscuridad a 37 °C. Se tomaron muestras de cada solución en varios puntos de tiempo y se analizaron por HPLC. Se determinó la fracción de tigeclina restante en cada muestra.

Se preparó una solución acuosa de 10 mg/ml de Tygacil® (Lote D 90293, 53 mg), y se dispensaron alícuotas de 240 µl en tubos de polipropileno. El volumen de cada tubo se ajustó a 1 ml con varias diluciones de MgCl₂ 0,1 M, CaCl₂ 0,1 M o ZnCl₂ 0,1 M para conseguir la relación molar deseada de tigeclina:catión metálico. Los tubos se incubaron en oscuridad a 37 °C. Se tomaron muestras de cada solución en varios puntos de tiempo y se analizaron por HPLC. Se determinó la fracción de tigeclina restante en cada muestra.

Los porcentajes de tigeclina restante el día 0, 1, 2, 5, 7, 14, 21, 28, y 36 para las soluciones de tigeclina en diversas relaciones molares con MgCl₂, CaCl₂, o ZnCl₂ se muestran en la Tabla 8, la Tabla 9, y la Tabla 10, respectivamente. Los porcentajes de tigeclina restante el día 0, 1, 2, 5, 7, 14, 21, 28, y 36 para las soluciones de Tygacil® en varias relaciones con MgCl₂, CaCl₂, o ZnCl₂, se muestran en la Tabla 11, la Tabla 12 y la Tabla 13, respectivamente.

TABLA 8

| Relación molar de MgCl ₂ :tigeclina | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 | Día 14 | Día 21 | Día 28 | Día 36 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 10:1 | 99,58 | 99,32 | 99,46 | 99,03 | 98,62 | 95,52 | 91,90 | 85,33 | 76,89 |
| 5:1 | 99,45 | 99,32 | 99,41 | 98,74 | 98,16 | 94,04 | 87,10 | 76,71 | 62,60 |
| 2:1 | 99,51 | 99,27 | 99,43 | 98,46 | 96,97 | 89,87 | 76,29 | 58,07 | 40,67 |
| 1:1 | 99,66 | 99,45 | 99,36 | 98,35 | 96,49 | 85,88 | 66,59 | 46,07 | 31,90 |
| 0,5:1 | 99,64 | 99,40 | 99,35 | 97,76 | 96,16 | 81,98 | 59,70 | 39,79 | 28,16 |
| 0,2:1 | 99,56 | 99,37 | 99,28 | 97,93 | 95,45 | 75,81 | 50,38 | 34,00 | 24,19 |
| 0:1 | 99,46 | 99,24 | 99,15 | 97,01 | 94,08 | 61,98 | 38,99 | 24,55 | 16,33 |

TABLA 9

| Relación molar de CaCl ₂ :tigeclina | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 | Día 14 | Día 21 | Día 28 | Día 36 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 10:1 | 99,58 | 99,34 | 99,41 | 99,05 | 98,59 | 95,45 | 92,00 | 86,92 | 82,47 |
| 5:1 | 99,48 | 99,25 | 99,27 | 98,66 | 98,13 | 93,61 | 88,60 | 81,75 | 74,95 |
| 2:1 | 99,37 | 99,27 | 99,25 | 98,03 | 97,16 | 91,36 | 82,92 | 72,83 | 62,43 |
| 1:1 | 99,57 | 99,38 | 99,30 | 98,53 | 96,92 | 89,14 | 78,35 | 65,46 | 53,22 |
| 0,5:1 | 99,59 | 99,30 | 99,30 | 98,32 | 96,54 | 86,26 | 72,73 | 58,20 | 45,11 |
| 0,2:1 | 99,48 | 99,32 | 99,27 | 97,94 | 95,75 | 80,39 | 61,83 | 45,47 | 26,69 |
| 0:1 | 99,44 | 99,29 | 99,17 | 96,76 | 93,75 | 60,72 | 38,08 | 23,94 | 15,72 |

TABLA 10

| Relación molar de ZnCl ₂ :tigeclina | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 | Día 14 | Día 21 | Día 28 | Día 36 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 10:1 | 99,24 | 98,99 | 99,49 | 99,30 | 99,19 | 97,49 | 97,63 | 96,09 | 94,32 |
| 5:1 | 99,29 | 99,13 | 99,05 | 99,27 | 99,16 | 97,40 | 95,98 | 92,80 | 90,60 |

| | | | | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 2:1 | 99,34 | 99,23 | 99,51 | 99,06 | 98,82 | 95,79 | 93,63 | 86,84 | 80,66 |
| 1:1 | 99,53 | 99,39 | 99,47 | 99,03 | 98,48 | 94,61 | 88,48 | 79,03 | 69,44 |
| 0,5:1 | 99,50 | 99,39 | 99,33 | 98,76 | 96,77 | 90,07 | 78,03 | 65,63 | 54,07 |
| 0,2:1 | 99,46 | 99,37 | 99,33 | 98,24 | 96,50 | 85,72 | 69,89 | 55,13 | 41,97 |
| 0:1 | 99,44 | 99,39 | 99,12 | 97,28 | 93,31 | 59,45 | 37,09 | 23,57 | 15,48 |

TABLA 11

| Relación molar de MgCl ₂ :Tygacil® | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 | Día 14 | Día 21 | Día 28 | Día 36 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 10:1 | 99,44 | 99,53 | 99,34 | 99,25 | 99,07 | 97,30 | 95,37 | 92,20 | 86,32 |
| 5:1 | 99,44 | 99,61 | 99,60 | 99,45 | 99,32 | 97,66 | 95,34 | 90,98 | 83,58 |
| 2:1 | 99,48 | 99,63 | 99,56 | 99,43 | 99,19 | 96,67 | 91,94 | 81,95 | 66,57 |
| 1:1 | 99,55 | 99,62 | 99,61 | 99,09 | 99,11 | 96,50 | 89,71 | 74,36 | 55,95 |
| 0,5:1 | 99,49 | 99,64 | 99,60 | 99,33 | 98,70 | 95,10 | 84,39 | 64,70 | 45,04 |
| 0,2:1 | 99,49 | 99,63 | 99,57 | 99,28 | 98,89 | 94,03 | 79,53 | 57,09 | 37,94 |
| 0:1 | 99,44 | 99,57 | 99,57 | 99,25 | 98,78 | 89,19 | 65,09 | 42,56 | 28,38 |

TABLA 12

| Relación molar de CaCl ₂ :Tygacil® | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 | Día 14 | Día 21 | Día 28 | Día 36 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 10:1 | 99,32 | 99,51 | 99,45 | 99,50 | 99,26 | 97,41 | 95,08 | 92,06 | 87,88 |
| 5:1 | 99,35 | 99,51 | - | 99,33 | 99,02 | 97,36 | 93,42 | 88,57 | 82,75 |
| 2:1 | 99,40 | 99,67 | 99,46 | 99,25 | 98,97 | 95,76 | 90,00 | 81,77 | 72,75 |
| 1:1 | 99,49 | 99,60 | 99,54 | 99,39 | 99,02 | 95,44 | 88,25 | 77,42 | 65,65 |
| 0,5:1 | 99,48 | 99,60 | 99,49 | 99,30 | 98,55 | 94,80 | 85,57 | 71,96 | 58,07 |
| 0,2:1 | 99,44 | 99,57 | 99,53 | 99,27 | 98,89 | 92,70 | 80,03 | 62,28 | 47,05 |
| 0:1 | 99,45 | 99,60 | 99,55 | 99,18 | 98,70 | 88,02 | 63,58 | 40,77 | 28,00 |

5

TABLA 13

| Relación molar de ZnCl ₂ :Tygacil® | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 | Día 14 | Día 21 | Día 28 | Día 36 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 10:1 | 98,91 | 99,49 | 99,43 | 99,46 | 99,47 | 98,98 | 98,68 | 98,17 | 98,11 |
| 5:1 | 99,15 | 99,54 | 99,51 | 99,45 | 99,35 | 98,88 | 98,26 | 97,39 | 96,15 |
| 2:1 | 99,29 | 99,57 | 99,55 | 99,35 | 99,37 | 98,60 | 97,42 | 95,30 | 92,37 |
| 1:1 | 99,44 | 99,62 | 99,55 | 99,61 | 99,33 | 97,97 | 96,29 | 92,70 | 87,08 |
| 0,5:1 | 99,47 | 99,62 | 99,59 | 99,48 | 99,25 | 97,60 | 94,10 | 86,46 | 76,49 |
| 0,2:1 | 99,45 | 99,62 | 99,61 | 99,47 | 99,19 | 96,09 | 89,52 | 77,46 | 63,06 |
| 0:1 | 99,42 | 99,54 | 99,52 | 99,14 | 98,71 | 88,25 | 64,08 | 41,19 | 28,09 |

Aunque la tigeclina se descompone en todos los tubos durante 36 días, la velocidad de descomposición fue significativamente menor en soluciones que contienen relaciones molares más altas de catión metálico. Las velocidades de descomposición de la tigeclina en presencia de cationes de calcio o magnesio fueron similares; sin embargo, la velocidad de descomposición de la tigeclina en presencia de zinc fue significativamente menor. La presencia de lactosa en la formulación de Tygacil® reduce aún más la velocidad de descomposición.

Ejemplo 3 - Estabilidad a 37 °C para soluciones de Tygacil que contienen altas concentraciones de cationes metálicos

Se preparó una solución acuosa de 10 mg/ml de Tygacil® (Lote D 90293, 53 mg), y se dispensaron alícuotas de 300 µl en tubos de polipropileno. El volumen de cada tubo se ajustó a 1 ml con varias diluciones de MgCl₂ 1 M, CaCl₂ 1 M o ZnCl₂ 1 M para conseguir la relación molar deseada de tigeclina:catión metálico. Los tubos se incubaron en oscuridad a 37 °C. Se tomaron muestras de cada solución en varios puntos de tiempo y se analizaron por HPLC. Se determinó la fracción de tigeclina restante en cada muestra.

Los porcentajes de tige ciclina restante el día 0, 1, 2, 5, 7, 14, y 21 para las soluciones de Tygacil® a varias relaciones con MgCl₂, CaCl₂, o ZnCl₂ se muestran en la Tabla 14, la Tabla 15 y la Tabla 16, respectivamente.

TABLA 14

| Relación molar de MgCl ₂ :Tygacil® | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 | Día 14 | Día 21 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 30:1 | 99,64 | 99,59 | 99,49 | 98,54 | 97,11 | 89,62 | 77,13 |
| 20:1 | 99,61 | 99,56 | 99,23 | 97,99 | 95,94 | 85,04 | 63,47 |
| 12:1 | 99,58 | 99,53 | 99,14 | 96,74 | 94,45 | 77,71 | 46,81 |
| 5:1 | 99,68 | 99,56 | 99,6 | 96,06 | 91,18 | 59,13 | 25,95 |
| 0:1 | 99,65 | 99,23 | 98,26 | 75,05 | 46,66 | 6,37 | 1,30 |

5

TABLA 15

| Relación molar de CaCl ₂ :Tygacil® | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 | Día 14 | Día 21 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 30:1 | 99,58 | 99,55 | 99,29 | 97,79 | 95,9 | 86,94 | 69,71 |
| 20:1 | 99,62 | 99,51 | 99,18 | 97,00 | 93,81 | 80,6 | 55,28 |
| 12:1 | 99,60 | 99,41 | 98,94 | 94,94 | 91,13 | 69,3 | 40,59 |
| 5:1 | 99,65 | 99,42 | 98,66 | 92,83 | 85,72 | 53,1 | 24,74 |
| 0:1 | 99,60 | 99,34 | 98,25 | 74,61 | 45,63 | 6,26 | 1,53 |

TABLA 16

| Relación molar de ZnCl ₂ :Tygacil® | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 | Día 14 | Día 21 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 12:1 | 99,44 | 99,27 | 99,49 | 98,60 | 97,66 | 92,50 | 83,58 |
| 5:1 | 99,48 | - | 99,22 | 97,42 | 96,21 | 87,22 | 71,55 |
| 0:1 | 99,62 | - | 98,22 | 73,43 | 43,3 | 6,37 | 1,57 |

10 Aunque la tige ciclina se descompone en todos los tubos durante 21 días, la velocidad de descomposición fue significativamente menor en soluciones que contienen relaciones molares más altas de catión metálico. Las velocidades de descomposición de la tige ciclina en presencia de cationes de calcio o magnesio fueron similares, sin embargo, la velocidad de descomposición de la tige ciclina en presencia de zinc fue significativamente menor.

15 Ejemplo 4 - Efecto del pH sobre la estabilidad de soluciones de Tygacil® que contienen cationes metálicos a 37 °C

Se preparó una solución acuosa de 10 mg/ml de Tygacil® (Lote D 90293, 53 mg), y se dispensaron alícuotas de 1650 µl en cuatro tubos de polipropileno de 15 ml. El volumen de cada tubo se ajustó a 5500 µl con diversas diluciones de MgCl₂ 0,1 M, CaCl₂ 0,1 M, o ZnCl₂ 0,1 M, o agua (control), para conseguir la relación molar deseada de una relación 1:1 de tige ciclina:catión metálico. Se tomaron soluciones de muestra de cada tubo de 15 ml y se ajustaron a pH 4, 5, o 6 con soluciones 0,1 N o 1 N de NaOH o HCl, teniendo cuidado de reducir al mínimo los cambios de volumen. Se incubaron soluciones de las muestras en oscuridad a 37 °C. Se tomaron muestras a diversos puntos de tiempo y se analizaron por HPLC. Se determinó la fracción de tige ciclina restante (expresada como porcentaje de la concentración de partida) en cada muestra.

25 Los porcentajes de tige ciclina restante el día 0, 1, 2, 5, 7, y 14 para las soluciones de Tygacil® a relaciones 1:1 con MgCl₂, CaCl₂, o ZnCl₂ a diferentes valores de pH se muestran en la Tabla 17, la Tabla 18 y la Tabla 19, respectivamente. La Tabla 20 muestra los porcentajes de tige ciclina restante el día 0, 1, 2, 5, 7, y 14 solo para soluciones de Tygacil® a distintos pH.

30

TABLA 17

| pH para 1:1 de MgCl ₂ :Tygacil® | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 | Día 14 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| pH 4 | 99,51 | 98,89 | 98,89 | 95,72 | 90,92 | 54,54 |
| pH 5 | 99,55 | 99,09 | 98,00 | 84,77 | 63,60 | 15,89 |
| pH 6 | 99,53 | 98,36 | 95,79 | 44,81 | 23,71 | 5,19 |

TABLA 18

| pH para 1:1 de CaCl ₂ :Tygacil® | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 | Día 14 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| pH 4 | 99,49 | 98,88 | 98,84 | 94,43 | 90,06 | 55,91 |
| pH 5 | 99,66 | 99,02 | 97,8 | 81,96 | 69,23 | 28,89 |
| pH 6 | 99,62 | 98,70 | 97,87 | 92,45 | 87,40 | 56,79 |

TABLA 19

| pH para 1:1 de ZnCl ₂ :Tygacil® | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 | Día 14 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| pH 4 | 99,47 | 98,62 | 99,03 | 96,14 | 93,15 | 73,25 |
| pH 5 | 99,6 | 99,21 | 98,96 | 93,02 | 83,48 | 39,93 |
| pH 6 | 99,54 | 99,3 | 99,16 | 94,58 | 86,35 | 49,21 |

5

TABLA 20

| pH para Tygacil® | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 | Día 14 |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| pH 4 | 99,48 | 99,07 | 98,93 | 94,28 | 87,05 | 44,75 |
| pH 5 | 99,6 | 98,94 | 96,89 | 49,21 | 27,49 | 2,16 |
| pH 6 | 99,47 | 95,27 | 59,56 | 10,74 | 2,4 | 5,22 |

Aunque la tigeclina se descompone en todos los tubos durante 14 días, la velocidad de descomposición fue significativamente más baja en soluciones con un pH inferior a pH 6. Las velocidades de descomposición de la tigeclina en presencia de cationes de calcio o magnesio fueron similares a pH 4 y 5; sin embargo, la velocidad de descomposición de la tigeclina en presencia de magnesio a pH 6 fue significativamente mayor. La velocidad de descomposición de la tigeclina a pH 4 y 5 en soluciones que contienen zinc fue menor que las soluciones que contienen magnesio o calcio. Las velocidades de descomposición de la tigeclina a pH 6, en soluciones que contienen zinc o calcio fueron similares. La velocidad de descomposición de la tigeclina a todos los pH fue mucho menor en presencia de cationes metálicos, especialmente a pH alto.

10

15

Ejemplo 5 - Efecto del pH sobre la estabilidad de soluciones de Tygacil® que contienen altas concentraciones de cationes metálicos a 37 °C

Se preparó una solución acuosa de 10 mg/ml de Tygacil® (Lote D 90293, 53 mg), y se dispensaron alícuotas de 1650 µl en cuatro tubos de polipropileno de 15 ml. El volumen de cada tubo se ajustó a 5500 µl con diversas diluciones de MgCl₂ 1 M, CaCl₂ 1 M, o ZnCl₂ 1 M, o agua (control), para conseguir la relación molar deseada de 1:12 de tigeclina:cación metálico. Se tomaron soluciones de muestra de cada tubo de 15 ml y se ajustaron a pH 4, 5, o 6 con soluciones 0,1 N o 1 N de NaOH o HCl, teniendo cuidado de reducir al mínimo los cambios de volumen. Se incubaron soluciones de las muestras en oscuridad a 37 °C. Se tomaron muestras a diversos puntos de tiempo y se analizaron por HPLC. Se determinó la fracción de tigeclina restante en cada muestra.

20

25

Los porcentajes de tigeclina restante el día 0, 1, 2, 5, 7, y 14 para las soluciones de Tygacil® a relaciones de 1:12 con MgCl₂, CaCl₂, o ZnCl₂ a diferentes valores de pH se muestran en la Tabla 21, la Tabla 22 y la Tabla 23, respectivamente.

30

TABLA 21

| pH para 12:1 de MgCl ₂ :Tygacil® | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 | Día 14 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| pH 4 | 99,47 | 98,62 | 99,18 | 97,49 | 95,72 | 83,14 |
| pH 5 | 99,61 | 98,87 | 99,12 | 96,53 | 93,72 | 69,08 |
| pH 6 | 99,58 | 99,26 | 99,21 | 95,6 | 96,96 | 85,86 |

TABLA 22

| pH para 12:1 de CaCl ₂ :Tygacil® | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 | Día 14 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| pH 4 | 99,48 | 97,24 | 98,89 | 96,01 | 92,85 | 73,05 |
| pH 5 | 99,74 | 99,36 | 99,41 | 97,64 | 95,94 | 89 |
| pH 6 | 99,61 | 99,44 | 99,48 | 98 | 97,09 | 92,18 |

TABLA 23

| pH para 12:1 de ZnCl ₂ :Tygacil® | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 | Día 14 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| pH 4 | 99,49 | 99,29 | 99,36 | 98,73 | 98,35 | 95,19 |
| pH 5 | 99,56 | 99,47 | 99,47 | 98,38 | 98,04 | 93,38 |
| pH 6 | 99,65 | 99,38 | 99,49 | 98,78 | 98,79 | 97,67 |

5 Aunque la tigeclina se descompone en todos los tubos durante 14 días, la velocidad de descomposición fue más lenta en disoluciones a pH 6. Las velocidades de descomposición de la tigeclina en presencia de calcio fueron más lentas en soluciones a un mayor pH. Cuando se formula como Tygacil, las velocidades de descomposición de la tigeclina en presencia de zinc o de magnesio fueron más rápidas a pH 5.

10 Ejemplo 6 - Efecto del pH sobre la estabilidad de las soluciones de minociclina que contienen altas concentraciones de MgCl₂ en 37 °C

15 Se preparó una solución acuosa de 10 mg/ml de clorhidrato de minociclina, y se dispensaron alícuotas de 2500 µl en dos tubos de polipropileno 15 ml. El volumen de cada tubo se ajustó a 5500 µl con una dilución de MgCl₂ 1 M para alcanzar una relación molar de 1:10 de minociclina:cación metálico, o con agua. Se tomaron soluciones de muestra de cada tubo de 15 ml y se ajustaron a pH 4, 5, o 6 con soluciones 0,1 N o 1 N de NaOH o HCl, teniendo cuidado de reducir al mínimo los cambios de volumen. Las soluciones de muestra se incubaron en oscuridad a 37 °C. Se tomaron muestras a diversos puntos de tiempo y se analizaron por HPLC. Se determinó la fracción de la minociclina restante en cada muestra.

20 Los porcentajes de minociclina restante el día 0, 1, 2, 5, 7, y 14 para las soluciones a diferentes valores de pH de la minociclina a una relación de 1:10 con MgCl₂, o soluciones de minociclina sola se muestran en la Tabla 24 y la Tabla 25, respectivamente.

TABLA 24

| pH para 10:1 de MgCl ₂ : Minociclina | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 | Día 14 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| pH 4 | 98,63 | 96,97 | 96,46 | 94,76 | 93,43 | 84,32 |
| pH 5 | 98,69 | 97,05 | 96,19 | 93,01 | 89,31 | 75,42 |
| pH 6 | 99,03 | 97,1 | 96,04 | 88,45 | 83,88 | 76,25 |

25

TABLA 25

| pH para minociclina sola | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 | Día 14 |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| pH 4 | 98,75 | 96,37 | 96,21 | 94,99 | 92,78 | 81,82 |
| pH 5 | 98,41 | 96,72 | 95,29 | 85,01 | 75,14 | 35,43 |
| pH 6 | 98,19 | 95,47 | 87,55 | 39,17 | 14,56 | 2,2 |

Aunque la minociclina se descompone en todos los tubos durante 14 días, la velocidad de descomposición fue significativamente menor en soluciones que contienen magnesio, especialmente a pH alto.

30 Ejemplo 7- Estabilidad de las soluciones de tigeclina que contienen mezclas de CaCl₂ y MgCl₂ a pH 6 y 37 °C

35 Se preparó una solución acuosa de 10 mg/ml de tigeclina, y se dispensaron alícuotas de 450 µl en tubos de polipropileno de 15 ml. El volumen de cada tubo se ajustó a 1500 µl con diversas diluciones de MgCl₂ 1 M y CaCl₂ 1 M, o agua (control), para lograr las relaciones molares deseadas de tigeclina:cationes metálicos. Se tomaron soluciones de muestra de cada tubo de 15 ml y se ajustaron a pH 6 con soluciones 0,1 N o 1 N de NaOH o HCl, teniendo cuidado de reducir al mínimo los cambios de volumen. Se incubaron soluciones de las muestras en oscuridad a 37 °C. Se tomaron muestras a diversos puntos de tiempo y se analizaron por HPLC. Se determinó la fracción de tigeclina restante en cada muestra.

40 Los porcentajes de tigeclina restante el día 0, 1, 2, 5, 7, 14, y 21 para las soluciones a varias relaciones de tigeclina:MgCl₂:CaCl₂ a pH 6 se muestran en la Tabla 26.

TABLA 26

| Relación molar de MgCl ₂ :CaCl ₂ :tigeclina | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 5 | Día 7 | Día 14 | Día 21 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 5:5:1 | 98,25 | 98,77 | 98,23 | 96,91 | 92,13 | 83,64 | 65,21 |
| 5:10:1 | 98,37 | 98,23 | 98,59 | 97,76 | 96,10 | 89,74 | 79,83 |

| | | | | | | | |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 10:5:1 | 98,17 | 98,21 | 98,46 | 96,59 | 93,90 | 80,00 | 59,39 |
| 10:10:1 | 98,32 | 98,24 | 98,50 | 97,38 | 95,62 | 87,14 | 72,88 |
| 5:0:1 | 98,18 | 97,93 | 97,53 | 90,58 | 76,71 | 40,42 | 12,54 |
| 10:0:1 | 98,16 | 98,00 | 98,23 | 94,91 | 89,12 | 62,54 | 35,75 |
| 15:0:1 | 98,25 | 98,13 | 98,21 | 96,23 | 92,32 | 72,15 | 48,75 |
| 20:0:1 | 98,2 | 98,08 | 98,28 | 96,46 | 93,72 | 78,66 | 57,66 |
| 0:5:1 | 98,11 | 98,15 | 98,28 | 97,19 | 95,68 | 89,2 | 77,2 |
| 0:10:1 | 98,12 | 98,2 | 98,55 | 97,1 | 96,53 | 91,74 | 84,69 |
| 0:15:1 | 98,15 | 98,21 | 98,59 | 97,5 | 96,93 | 92,71 | 86,37 |
| 0:20:1 | 98,28 | 98,63 | 98,57 | 97,4 | 97,35 | 93,09 | 87,45 |
| 0:0:1 | 97,91 | 88,97 | 60,59 | 16,36 | 7,33 | 4,14 | 0 |

Aunque la tigeclina se descompone en todos los tubos durante 21 días, la velocidad de descomposición fue significativamente menor en soluciones que contienen mayores cantidades relativas de cationes de calcio.

5 Ejemplo 8 - Efectos de MgCl₂ en la hemólisis inducida por minociclina en un modelo de flebitis venosa *in vitro*

Se comparó la hemólisis *in vitro* de glóbulos rojos (GR) de conejo después de la exposición a la minociclina formulada en MgCl₂ o CaCl₂ con hemólisis *in vitro* de glóbulos rojos después de la exposición a minociclina en solución salina, o la exposición a la anfotericina B. Se prepararon soluciones madre de HCl de minociclina (LKT laboratories) con MgCl₂ en solución salina, solución salina o lactato de Ringer, y el pH se ajustó con NaOH. Se obtuvieron glóbulos rojos (GR) de conejo y de oveja del laboratorio Innovative Research (Michigan, EE. UU.). Inmediatamente antes de su uso, los glóbulos rojos se lavaron tres veces en solución salina al 0,9 % y se ajustaron a una densidad del 5 % en solución salina. Se añadió 200 µl de glóbulos rojos a 800 µl de solución de minociclina, y se mezclaron por inversión suave durante 2-5 segundos. Las muestras se incubaron a 37 °C o 30 minutos o a 25 °C durante 2-5 minutos. Las muestras incubadas se centrifugaron a 12.000 × g durante 4 minutos y se eliminaron los sobrenadantes y se leyó la absorbancia de la hemoglobina a 540 nm. Las muestras se analizaron por triplicado. Se utilizaron la anfotericina B (MP Biomedicals) y el H₂O destilada, o Triton-X y H₂O destilada como controles positivos; se utilizó solución salina como control negativo. Se calculó el porcentaje de hemólisis de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Porcentaje de hemólisis} = \frac{[(\text{absorbancia de la muestra}) - (\text{absorbancia del blanco})]}{\text{Absorbancia de H}_2\text{O destilada}} \times 100$$

En una serie de experimentos, el pH de las soluciones de minociclina formuladas con cationes divalentes se ajustó a pH 5,85. Para los glóbulos rojos incubados en una solución salina de minociclina, la hemólisis estaba en el intervalo del 44 %-84 % (FIG. 1). Para los glóbulos rojos incubados en minociclina con Mg²⁺ o Ca²⁺, la hemólisis fue de aproximadamente el 2 %. Los resultados que resumen el porcentaje de hemólisis *in vitro* de los glóbulos rojos de conejo incubados con diferentes formulaciones de minociclina o anfotericina B a 25 °C se resumen en la Tabla 27.

TABLA 27

| Solución | Hemólisis de GR en solución con respecto al agua (%) |
|--|--|
| 5 mg/ml de minociclina, 10 equiv. de Mg, pH 5,85 | 2,8 |
| 2,5 mg/ml de minociclina, 10 equiv. de Mg, pH 5,85 | 3,2 |
| 0,5 mg/ml de minociclina, 10 equiv. de Mg, pH 5,85 | 2,3 |
| 5 mg/ml de minociclina, 5 equiv. de Ca, pH 5,85 | 2,2 |
| 2,5 mg/ml de minociclina, 5 equiv. de Ca, pH 5,85 | 2,94 |
| 0,5 mg/ml de minociclina, 5 equiv. de Ca, pH 5,85 | 2,20 |
| 5 mg/ml de minociclina, solución salina, pH 4,17 | 81,64 |
| 2,5 mg/ml de minociclina, solución salina, pH 4,17 | 84,37 |
| 0,5 mg/ml de minociclina, solución salina, pH 4,17 | 43,82 |
| Anfotericina B | 101,31 |

30 En otra serie de experimentos, no se ajustó el pH de una solución de minociclina formulada con cationes divalentes y se dejó caer por debajo del pH de la minociclina en solución salina. Para los glóbulos rojos incubados en una solución salina de minociclina, la hemólisis estaba en el intervalo del 44 %-84 % (FIG. 2). Para los glóbulos rojos incubados en minociclina con Mg²⁺ o Ca²⁺, la hemólisis estaba en el intervalo del 0 %-5 %. Los resultados que

resumen el porcentaje de hemólisis *in vitro* de glóbulos rojos de conejo incubados con diferentes formulaciones de minociclina a pH bajo, o anfoterina B a 25 °C se resumen en la Tabla 28.

TABLA 28

| Solución | Hemólisis de GR en solución con respecto al agua (%) |
|--|--|
| 5 mg/ml de minociclina, 10 equiv. de Mg, pH 3,5 | 0,88 |
| 2,5 mg/ml de minociclina, 10 equiv. de Mg, pH 3,5 | 1,12 |
| 0,5 mg/ml de minociclina, 10 equiv. de Mg, pH 3,5 | 2,20 |
| 5 mg/ml de minociclina, 5 equiv. de Ca, pH 3,64 | - |
| 2,5 mg/ml de minociclina, 5 equiv. de Ca, pH 3,64 | 0,86 |
| 0,5 mg/ml de minociclina, 5 equiv. de Ca, pH 3,64 | 4,92 |
| 5 mg/ml de minociclina, solución salina, pH 4,17 | 81,64 |
| 2,5 mg/ml de minociclina, solución salina, pH 4,17 | 84,37 |
| 0,5 mg/ml de minociclina, solución salina, pH 4,17 | 43,82 |
| Anfoterina B | 101,31 |

5 La hemólisis de los glóbulos rojos se redujo en un modelo de flebitis venosa *in vitro* con soluciones de minociclina formuladas con cationes divalentes en comparación con soluciones de minociclina formuladas sin cationes divalentes.

10 En otra serie de experimentos, se midió la hemólisis de los GR de conejo después de la exposición a 2,5 mg/ml de minociclina formulada con diferentes relaciones de cationes divalentes (MgCl₂, MgSO₄, o CaCl₂). La hemólisis se comparó con HCl de minociclina; se utilizaron Triton-X y H₂O como controles positivos. Los resultados se resumen en la Tabla 29 y se muestran en las Figuras 4-6.

15 TABLA 29

| 2,5 mg/ml de solución de minociclina | | Hemólisis de GR en solución con respecto al agua (%) |
|--------------------------------------|--|--|
| Catión | Relación molar de cationes:minociclina | |
| MgSO ₄ | 1:2 | 22,52 |
| | 1:1 | 24,59 |
| | 2:1 | 40,87 |
| | 3:1 | 25,67 |
| | 5:1 | 2,86 |
| | 7:1 | 1,96 |
| | 10:1 | 0,19 |
| MgCl ₂ | 1:2 | 46,91 |
| | 1:1 | 63,77 |
| | 2:1 | 74,87 |
| | 3:1 | 64,62 |
| | 5:1 | 9,43 |
| | 7:1 | 1,57 |
| | 10:1 | 0,35 |
| CaCl ₂ | 1:2 | 75,22 |
| | 1:1 | 83,89 |
| | 2:1 | 50,84 |
| | 3:1 | 26,58 |
| | 5:1 | 1,16 |
| | 7:1 | 0,75 |
| | 10:1 | 0,40 |
| Solo minociclina | | 37,44 |
| Triton-x | | 97,82 |

La FIG. 3 y FIG. 4 muestran el grado de hemólisis de GR de conejo producida por minociclina formulada en diferentes proporciones de MgSO₄ o MgCl₂, respectivamente, en comparación con solo minociclina. Los datos indican que una relación molar de 5:1 de magnesio a la minociclina o mayor inhibe la hemólisis de los GR observada con minociclina solo. La minociclina (Minocin) produce una hemólisis relativa de GR del 37 %. La FIG. 5 muestra el grado de hemólisis de GR de conejo producida por minociclina formulada en diferentes proporciones de CaCl₂. Estos datos muestran que relación molar de 5:1 de calcio a la minociclina inhibe la hemólisis de los GR observada con HCl de minociclina solo.

En general, todos estos datos sugieren que relaciones molares altas (por ejemplo, una relación molar de 5:1 o más) de cationes divalentes (Mg²⁺ o Ca²⁺) a minociclina produce una inhibición significativa de la hemólisis de GR de conejo observada con HCl de minociclina.

Ejemplo 9 - Solubilidad de la minociclina con cationes divalentes

Se prepararon mezclas con un contenido de minociclina y cationes divalentes (Mg²⁺ o Ca²⁺) con estequiometría y pH variables. La solubilidad de la minociclina se evaluó de acuerdo con la turbidez de la mezcla a las 0 h, 24 h, 48 h, 72 h, 96 h, 120 h, 144 h, y 168 h. Una solución clara representa solubilidad completa. La Tabla 30 resume los datos de la minociclina con Mg²⁺ a las 0 horas y las 24 horas. La Tabla 31 resume los datos de la minociclina con Ca²⁺ a las 0 horas y las 24 horas.

TABLA 30

| Relación molar de cationes (Mg ²⁺): | | 0 | | 1:2 | | 1:1 | | 2:1 | | 3:1 | | 5:1 | | 7:1 | | 10:1 | |
|---|------|---|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|------|----|
| Tiempo (h) | | 0 | 24 | 0 | 24 | 0 | 24 | 0 | 24 | 0 | 24 | 0 | 24 | 0 | 24 | 0 | 24 |
| 1 mg/ml | pH 4 | ○ | ○ | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Relación molar de cationes (Mg ²⁺): minociclina | | 0 | | 1:2 | | 1:1 | | 2:1 | | 3:1 | | 5:1 | | 7:1 | | 10:1 | |
| Tiempo (h) | | 0 | 24 | 0 | 24 | 0 | 24 | 0 | 24 | 0 | 24 | 0 | 24 | 0 | 24 | 0 | 24 |
| minociclina | pH 5 | ○ | ○ | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 6 | ○ | ○ | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 7 | ○ | ○ | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 5 mg/ml de minociclina | pH 4 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 5 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 6 | ○ | ○ | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ○ | ● | ○ | ● | ○ | ○ |
| 10 mg/ml de minociclina | pH 4 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 5 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ● | ○ | ● | ○ | ● | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 6 | ○ | ○ | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 20 mg/ml de minociclina | pH 4 | ○ | ● | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 5 | ○ | ○ | | | | | | | | | ○ | ● | ○ | ● | ○ | ● |
| 30 mg/ml de minociclina | pH 4 | ○ | ● | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 5 | ○ | ● | | | | | | | | | ○ | ● | ○ | ● | ○ | ● |

●: insoluble; ○: soluble

TABLA 31

| Relación molar de cationes (Ca ²⁺): minociclina | | 0 | | 1:2 | | 1:1 | | 2:1 | | 3:1 | | 5:1 | | 7:1 | | 10:1 | |
|---|------|---|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|------|----|
| Tiempo (h) | | 0 | 24 | 0 | 24 | 0 | 24 | 0 | 24 | 0 | 24 | 0 | 24 | 0 | 24 | 0 | 24 |
| 1 mg/ml de minociclina | pH 4 | ○ | ○ | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 5 | ○ | ○ | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 6 | ○ | ○ | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 7 | ○ | ○ | | | | | | | | | ○ | ● | ○ | ● | ○ | ● |
| 5 mg/ml de minociclina | pH 4 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 5 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 6 | ○ | ○ | ● | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|------|---|---|---|---|---|---|--|--|--|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10 mg/ml de minociclina | pH 4 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | |
| | pH 5 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | |
| | pH 6 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | |
| 20 mg/ml de minociclina | pH 4 | ○ | ● | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 5 | ○ | ○ | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 30 mg/ml de minociclina | pH 4 | ○ | ○ | | | | | | | | ○ | ● | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ● |
| | pH 5 | ○ | ● | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| ●: insoluble; ○: soluble | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

- 5 Los datos demuestran que la minociclina se mantiene en solución después de la introducción de un catión a concentraciones de 10 mg/ml e inferior si el pH es menor que 5. A un pH más alto, la introducción de un catión reduce inicialmente la solubilidad. Por ejemplo, una solución de 5 mg/ ml de minociclina a pH 6 se vuelve insoluble tras la adición de Mg^{2+} . Sorprendentemente, a una relación molar de catión:minociclina de 5:1 o superior, la minociclina de dichas soluciones se vuelve soluble, lo que sugiere que altas proporciones de cationes aumenta la solubilidad de la minociclina.
- 10 La Tabla 32 resume los datos de la minociclina con Mg^{2+} a las 48 horas y 72 horas.

TABLA 32

| Relación molar de cationes (Mg ²⁺): minociclina | | 0 | | 1:2 | | 1:1 | | 2:1 | | 3:1 | | 5:1 | | 7:1 | | 10:1 | |
|---|------|----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|------|----|
| Tiempo (h) | | 48 | 72 | 48 | 72 | 48 | 72 | 48 | 72 | 48 | 72 | 48 | 72 | 48 | 72 | 48 | 72 |
| 1 mg/ ml de minociclina | pH 4 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 5 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 6 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 7 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 5 mg/ml de minociclina | pH 4 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 5 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Relación molar de cationes (Mg ²⁺): minociclina | | 0 | | 1:2 | | 1:1 | | 2:1 | | 3:1 | | 5:1 | | 7:1 | | 10:1 | |
| Tiempo (h) | | 48 | 72 | 48 | 72 | 48 | 72 | 48 | 72 | 48 | 72 | 48 | 72 | 48 | 72 | 48 | 72 |
| 10 mg/ ml de minociclina | pH 6 | ○ | ○ | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ○ | ○ |
| | pH 4 | ● | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 5 | ● | ● | ○ | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 6 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 20 mg/ml de minociclina | pH 4 | ● | ● | | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 5 | ● | ● | | | | | | | | | | | ● | ● | ● | ● |
| 30 mg/ml de minociclina | pH 4 | ● | ● | | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | pH 5 | ● | ● | | | | | | | | | | | ● | ● | ● | ● |
| ●: insoluble; ○: soluble | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Ejemplo 10 - Estabilidad a largo plazo de la tigeciclina a diversas temperaturas

La Tabla 33, Tabla 34 y Tabla 35 indican el porcentaje de tigeciclina restante para diferentes formulaciones de tigeciclina a pH 6, almacenadas a 37 °C, a temperatura ambiente, y a 4 °C, respectivamente. Las formulaciones de tigeciclina que comprenden concentraciones crecientes de tigeciclina y concentraciones crecientes de CaCl₂ mostraron un aumento de la estabilidad.

TABLA 33

| Sal | Formulación almacenada a 37 °C | Estabilidad de la tigeciclina (%) | | | | | |
|-------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------|--------|--------|--------|---------|
| | | 0 días | 1 día | 2 días | 5 días | 7 días | 14 días |
| MgCl₂ | 12 eq 20 mg/ml | 97,97 | 97,43 | 96,37 | 92,63 | 88,41 | |
| | 5 eq 20 mg/ml | 98,09 | 97,38 | 96,42 | 88,64 | 81,62 | |
| | 2 eq 20 | 97,95 | 97,28 | 94,1 | 80,59 | 69,88 | |
| | mg/ml | | | | | | |
| | 12 eq 3 mg/ml | 98,17 | 98,05 | 97,08 | 93,78 | 88,16 | |
| | 5 eq 3 mg/ml | 98,3 | 97,72 | 96,77 | 86,97 | 73,76 | |
| | 2 eq 3 mg/ml | 98,21 | 97,22 | 93,75 | 62,21 | 45,31 | |
| CaCl₂ | 12 eq 20 mg/ml | 98,3 | 98 | 97,63 | 96,1 | 95,24 | 91,44 |
| | 5 eq 20 mg/ml | 98,16 | 97,75 | 97,4 | 95,82 | 94,81 | 89,26 |
| | 2 eq 20 mg/ml | 98,25 | 97,85 | 97,22 | 95,28 | 93,64 | 88,61 |
| | 12 eq 3 mg/ml | 98,29 | 98,03 | 97,74 | 96,79 | 95,92 | 91,07 |
| | 5 eq 3 mg/ml | 98,21 | 97,96 | 97,32 | 95,37 | 94,42 | 86,36 |
| | 2 eq 3 mg/ml | 98,17 | 97,74 | 96,57 | 92,99 | 90,22 | |
| | 1 eq 20 mg/ml | 98,26 | 97,19 | 93,86 | 81,02 | 72,41 | |
| | 1 eq 3 mg/ml | 98,29 | 97,88 | 96,73 | 86,5 | 74,32 | |
| ZnCl₂ | 12 eq 20 mg/ml | 97,97 | 97,43 | 96,37 | 92,63 | 88,41 | |
| | 5 eq 20 mg/ml | 98,09 | 97,38 | 96,42 | 88,64 | 81,62 | |

10

TABLA 34

| Sal | Formulación almacenada a temperatura ambiente | Estabilidad de la tigeciclina (%) | | | | | |
|-------------------------|---|-----------------------------------|--------|---------|---------|---------|---------|
| | | 0 días | 7 días | 14 días | 28 días | 42 días | 58 días |
| MgCl₂ | 12 eq 20 mg/ml | 97,97 | 96,56 | 93,4 | 79,44 | | |
| | 5 eq 20 mg/ml | 98,09 | 94,2 | 82,17 | | | |
| | 2 eq 20 mg/ml | 97,95 | 87,57 | 67,91 | | | |
| | 12 eq 3 | 98,17 | 97,22 | 94,91 | 80,14 | | |
| | 12 eq 20 mg/ml | 97,97 | 96,56 | 93,4 | 79,44 | | |
| | 5 eq 20 mg/ml | 98,09 | 94,2 | 82,17 | | | |
| | 2 eq 20 mg/ml | 97,95 | 87,57 | 67,91 | | | |
| CaCl₂ | 12 eq 3 | 98,17 | 97,22 | 94,91 | 80,14 | | |
| | mg/ml | | | | | | |
| | 5 eq 3 mg/ml | 98,3 | 96,45 | 89,91 | | | |
| | 2 eq 3 mg/ml | 98,21 | 92,66 | 66,91 | | | |
| | 12 eq 20 mg/ml | 98,3 | 97,91 | 97,36 | 95,69 | 95,32 | 93,02 |
| | 5 eq 20 mg/ml | 98,16 | 97,88 | 97,23 | 95,24 | 94,08 | 90,78 |
| | 2 eq 20 mg/ml | 98,25 | 97,97 | 97,08 | 94,42 | 93,08 | 87,95 |
| | 12 eq 3 mg/ml | 98,29 | 98,01 | 97,7 | 96,37 | 95,78 | 93,67 |
| | 5 eq 3 mg/ml | 98,21 | 97,84 | 97,29 | 95,39 | 94,22 | 90,37 |
| | 2 eq 3 mg/ml | 98,17 | 97,53 | 96,47 | 92,85 | 90,07 | 79,52 |
| ZnCl₂ | 1 eq 20 mg/ml | 98,26 | 82,44 | 65,73 | | | |
| | 1 eq 3 mg/ml | 98,29 | 97,11 | 93,1 | | | |

TABLA 35

| Sal | Formulación almacenada a 4 °C | Estabilidad de la tigeclina (%) | | | | | |
|-------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------|---------|---------|---------|----------|
| | | 0 días | 14 días | 28 días | 35 días | 58 días | 162 días |
| MgCl ₂ | 12 eq 20 mg/ml | 97,97 | 97,68 | 96,16 | 95,36 | 89,95 | |
| | 5 eq 20 mg/ml | 98,09 | 96,22 | 78,05 | 69,76 | | |
| | 2 eq 20 mg/ml | 97,95 | 91,23 | 54,38 | 43,33 | | |
| | 12 eq 3 mg/ml | 98,17 | 97,76 | 95,76 | 94,19 | 80,31 | |
| | 5 eq 3 mg/ml | 98,3 | 97,48 | 91,75 | 86,21 | | |
| | 2 eq 3 mg/ml | 98,21 | 96,23 | 84,6 | 76,81 | | |
| CaCl ₂ | 12 eq 20 mg/ml | 98,3 | 98,28 | 97,78 | 97,61 | 97,87 | 96,4 |
| | 5 eq 20 mg/ml | 98,16 | 97,97 | 97,65 | 97,79 | 97,78 | 95,22 |
| | 2 eq 20 mg/ml | 98,25 | 98,08 | 97,69 | 97,8 | 97,75 | 94,9 |
| | 12 eq 3 mg/ml | 98,29 | 98,37 | 98,16 | 97,79 | 98,15 | 97,27 |
| | 5 eq 3 mg/ml | 98,21 | 98,17 | 97,97 | 97,76 | 97,99 | 96,75 |
| | 2 eq 3 mg/ml | 98,17 | 98,14 | 97,45 | 97,53 | 97,56 | 93,35 |
| | ZnCl ₂ | 1 eq 20 mg/ml | 98,26 | 77,12 | 53,06 | 45,63 | |
| | 1 eq 3 mg/ml | 98,29 | 97,73 | 96,38 | 95,02 | 88,53 | |

Ejemplo 11 - Solubilidad de formulaciones de tetraciclina

- 5 Se examinó la solubilidad de cuatro tetraciclinas sin dimetilamino, con y sin Mg²⁺. Los resultados se resumen en la Tabla 36.

TABLA 36

| Relación molar de cationes (Mg ²⁺): antibióticos | | 0 | 0,5:1 | 1:1 | 2:1 | 3:1 | 5:1 | 7:1 |
|--|------|---|-------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 10 mg/ml de tetraciclina | pH 4 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| | pH 5 | ○ | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| | pH 6 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 10 mg/ml de doxiciclina | pH 4 | ● | | | | | ○ | ○ |
| | pH 5 | ● | | | | | ● | ● |
| | pH 6 | ● | | | | | ● | ● |
| 10 mg/ml de clortetraciclina | pH 4 | ○ | | | | | ● | ● |
| | pH 5 | ○ | | | | | ● | ● |
| | pH 6 | | | | | | ○ # | ○ # |
| 10 mg/ml de oxitetraciclina | pH 4 | ● | | | | | ● | ● |
| | pH 5 | ● | | | | | ● | ○ |
| | pH 6 | ● | | | | | ● | ○ |

●: insoluble; ○: soluble; #: Precipita después de 24 horas a temperatura ambiente

- 10 Una comparación con los resultados de la minociclina descritos en el Ejemplo 9 indica que las tetraciclinas sin dimetilamino, tales como tetraciclina, clortetraciclina, doxiciclina, y oxitetraciclina tienen características de solubilidad que difieren de las tetraciclinas con dimetilamino. Por ejemplo, como se resume en la Tabla 36, la tetraciclina sigue siendo insoluble a diversos pH y cantidades de catión divalente, tal como Mg²⁺. La clortetraciclina se vuelve soluble con concentraciones crecientes de un catión divalente, pero sigue siendo insoluble en ausencia de cualquier catión divalente, tal como Mg²⁺. La doxiciclina es soluble en ausencia de cationes divalentes, tales como Mg²⁺, pero es insoluble en presencia de cationes divalentes a pH bajo. Del mismo modo, la oxitetraciclina sigue siendo insoluble en presencia de cationes divalentes, tales como Mg²⁺, a pH bajo.

Ejemplo 12 - Estudio del efecto del Mg²⁺ en la captación de minociclina en células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC)

Células y reactivos: Se obtuvieron células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) en Lonza y se mantuvieron de acuerdo con las recomendaciones del fabricante en medio EGM-2. Se preparó una solución de 10

mg/ml de minociclina de 13,6 mg/ml de acetato de Na sin la adición de Mg. Esta solución madre se diluyó adicionalmente en solución salina a 1 mg/ml con la adición de Mg en forma de $MgSO_4$ 1 M para generar las siguientes relaciones molares de Mg a la minociclina: 0, 1, 2,5, 5, 10, 25.

- 5 Condiciones experimentales de captación: Las HUVEC se sembraron a una densidad de $4,5 \times 10^5$ células/pocillo en placas de 6 pocillos en medio EGM-2. Dos días después de la siembra, las células se lavaron una vez con 2 ml de solución salina, y se pusieron 2 ml de solución de fármaco a 1 mg/ml en solución salina preparada como se describe anteriormente en cada pocillo por triplicado. Las placas se incubaron en una incubadora de CO_2 a 37 °C durante 30 minutos. Las soluciones de fármacos se aspiraron y las células se lavaron una vez con 2 ml de solución salina. Se
10 pusieron 0,5 ml de solución salina en cada pocillo y la monocapa de células se raspó con un raspador celular de plástico. Las suspensiones celulares se transfirieron a tubos de plástico de 1,5 ml y se sonicaron durante 30 segundos a potencia máxima. Los lisados celulares se centrifugaron durante 10 min en una microcentrífuga de sobremesa con la mayor velocidad y se recogieron los sobrenadantes. Varios pocillos de células HUVEC se trataron solo con solución salina y se procesan de la misma manera que las células tratadas con fármaco para generar un
15 lisado celular simulado, que se utilizó a continuación para la preparación de la curva de calibración.

Preparación de la muestra para el análisis de LCMS: Para preparar una curva de calibración, se diluyó una solución de minociclina a 1 mg/ml en agua en lisado celular simulado para producir 100 µl de patrones con las siguientes concentraciones: 10, 5, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,02, 0,01 µg/ml.

- 20 50 µl de los sobrenadantes de las muestras o de los patrones tratados con el fármaco se mezclaron con 200 µl de ácido trifluoroacético al 1 % en acetonitrilo que contiene 1 µg/ml de gatifloxacina, se agita con un vórtex y se centrifugan a 3000 g durante 30 min a TA. Se retiraron 150 µl de los sobrenadantes y se mezclaron con 450 µl de agua. Después de agitar, la mezcla se centrifugó a 3000 g durante 5 min a TA. Se recogieron los sobrenadantes y se sometieron a análisis de LCMS para determinar la concentración de minociclina.

Procesamiento de datos: Los datos de captación se presentan como porcentaje relativo a la muestra sin Mg presente, que se consideró el 100 %.

- 30 Se analizó la captación de minociclina a 1 mg/ml en solución salina con varias relaciones de Mg/minociclina en HUVEC con un tiempo de incubación de 30 min. Los resultados se resumen en la FIG. 6 y FIG. 7. Las figuras 6 y 7 demuestran que se observa una disminución en la absorción intracelular de minociclina a medida que aumenta la concentración de un catión divalente, tal como Mg^{2+} . Aunque no se desea estar ligado por ninguna teoría en particular, este resultado sugiere que el mecanismo para la reducción de la hemólisis observado en las
35 formulaciones de minociclina/catión descritas en este documento se puede atribuir a la reducción de la captación de GR.

Ejemplo 13 - Preparación de ciertas formulaciones de dimetilamino-tetraciclinas

40 Formulación 1

Se prepara una formulación que comprende minociclina con $MgCl_2$ y NaOH adecuada para la administración intravenosa. Se añaden 100 mg de minociclina a una solución acuosa de 10 ml de $MgCl_2 \cdot 6 H_2O$ para proporcionar una relación molar de catión a minociclina de 5:1 y una solución de minociclina de 10 mg/ml. El pH de la mezcla se
45 ajusta añadiendo NaOH a un pH en el intervalo de pH 4,5-pH 5,5. Un solo intento de liofilización dio lugar a un sólido no floculante.

Formulación 2

- 50 Se prepara una formulación que comprende minociclina con MgO_4 y acetato de sodio adecuada para la administración intravenosa. Se añaden 100 mg de minociclina a una solución acuosa de $MgSO_4 \cdot 7 H_2O$ para proporcionar una relación molar de catión a minociclina de 5:1 y una solución de minociclina de 10 mg/ml. El pH de la solución se ajusta añadiendo acetato de sodio a un pH en el intervalo de pH 4,5-pH 5,5. A continuación la solución se liofiliza hasta sequedad. La reconstitución del liofilizado en 10 ml agua da como resultado una solución que tiene
55 un pH en el intervalo de pH 4,5-pH 5,5 y una osmolalidad en el intervalo de 275 mOsm/kg a 375 mOsm/kg.

Formulación 3

- 60 Se prepara una formulación que comprende minociclina con $Mg(C_2H_3O_2)_2$ adecuada para la administración intravenosa. Se añade 100 mg de minociclina a una solución acuosa de $Mg(C_2H_3O_2)_2 \cdot 3 H_2O$ para proporcionar una relación molar de catión a minociclina de 5:1 y una solución de minociclina de 10 mg/ml. A continuación la solución se liofiliza hasta sequedad.

Formulación 4

5 Se prepara una formulación que comprende minociclina con $MgSO_4$ y NaOH adecuada para la administración intravenosa. Se añaden 100 mg de minociclina a una solución acuosa de $MgSO_4 \cdot 7 H_2O$ para proporcionar una relación molar de catión a minociclina de 5:1 y una solución de minociclina de 10 mg/ml. El pH de la solución se ajusta añadiendo NaOH a un pH en el intervalo de pH 4,5-pH 5,5. La solución se liofiliza hasta sequedad. La reconstitución del liofilizado en 10 ml agua da como resultado una solución que tiene un pH en el intervalo de pH 4,5-pH 5,5 y una osmolalidad en el intervalo de 150 mOsm/kg a 250 mOsm/kg.

10 Formulación 5

15 Se prepara una formulación que comprende tigeclina con MgO_4 y NaOH adecuada para la administración intravenosa. Se añaden 50 mg de tigeclina a la solución acuosa de 10 ml de $MgSO_4 \cdot 7 H_2O$ para proporcionar una relación molar de catión a tigeclina de 5:1. El pH de la solución se ajusta añadiendo NaOH a un pH en el intervalo de pH 5,5-pH 6,5. A continuación la solución se liofiliza hasta sequedad. La reconstitución del liofilizado en 10 ml agua da como resultado una solución que tiene un pH en el intervalo de pH 5,5-pH 6,5.

Formulación 6

20 Se prepara una formulación que comprende tigeclina con $MgSO_4$ y NaOH adecuada para la administración intravenosa. Se añaden 50 mg de tigeclina a la solución acuosa de 10 ml de $MgSO_4 \cdot 7 H_2O$ para proporcionar una relación molar de catión a tigeclina de 12:1. El pH de la solución se ajusta añadiendo NaOH a un pH en el intervalo de pH 5,5-pH 6,5. A continuación la solución se liofiliza hasta sequedad. La reconstitución del liofilizado en 10 ml agua da como resultado una solución que tiene un pH en el intervalo de pH 5,5-pH 6,5.

25

Formulación 7

30 Se prepara una formulación que comprende tigeclina con $MgCl_2$ y NaOH adecuada para la administración intravenosa. Se añaden 50 mg de tigeclina a la solución acuosa de 10 ml de $MgCl_2 \cdot 6 H_2O$ para proporcionar una relación molar de catión a tigeclina de 5:1. El pH de la solución se ajusta añadiendo NaOH a un pH en el intervalo de pH 5,5-pH 6,5. A continuación la solución se liofiliza hasta sequedad. La reconstitución del liofilizado en 10 ml agua da como resultado una solución que tiene un pH en el intervalo de pH 5,5-pH 6,5.

35 Formulación 8

40 Se prepara una formulación que comprende tigeclina con $MgCl_2$ y NaOH adecuada para la administración intravenosa. Se añaden 50 mg de tigeclina a la solución acuosa de 10 ml de $MgCl_2 \cdot 6 H_2O$ para proporcionar una relación molar de catión a tigeclina de 12:1. El pH de la solución se ajusta añadiendo NaOH a un pH en el intervalo de pH 5,5-pH 6,5. A continuación la solución se liofiliza hasta sequedad. La reconstitución del liofilizado en 10 ml agua da como resultado una solución que tiene un pH en el intervalo de pH 5,5-pH 6,5.

Formulación 9

45 Se prepara una formulación que comprende tigeclina con $MgSO_4$ y NaOH adecuada para la administración tópica. Se añaden 50 mg de tigeclina a la solución acuosa de 10 ml de $MgSO_4 \cdot 7 H_2O$ para proporcionar una relación molar de catión a tigeclina de 5:1. El pH de la solución se ajusta añadiendo NaOH a un pH en el intervalo de pH 6,0-pH 7,0. A continuación la solución se liofiliza hasta sequedad. La reconstitución del liofilizado en 10 ml agua da como resultado una solución que tiene un pH en el intervalo de pH 6,0-pH 7,0.

50 Formulación 10

55 Se prepara una formulación que comprende tigeclina con $MgSO_4$ y NaOH adecuada para la administración tópica. Se añaden 50 mg de tigeclina a la solución acuosa de 10 ml de $MgSO_4 \cdot 7 H_2O$ para proporcionar una relación molar de catión a tigeclina de 12:1. El pH de la solución se ajusta añadiendo NaOH a un pH en el intervalo de pH 6,0-pH 7,0. A continuación la solución se liofiliza hasta sequedad. La reconstitución del liofilizado en 10 ml agua da como resultado una solución que tiene un pH en el intervalo de pH 6,0-pH 7,0.

Formulación 11

60 Se prepara una formulación que comprende tigeclina con $CaCl_2$ y NaOH adecuada para la administración tópica. Se añaden 50 mg de tigeclina a la solución acuosa de 10 ml de $CaCl_2 \cdot 6 H_2O$ para proporcionar una relación molar de catión a tigeclina de 5:1. El pH de la solución se ajusta añadiendo NaOH a un pH en el intervalo de pH 6,0-pH 7,0. A continuación la solución se liofiliza hasta sequedad. La reconstitución del liofilizado en 10 ml agua da como resultado una solución que tiene un pH en el intervalo de pH 6,0-pH 7,0.

65

Formulación 12

- 5 Se prepara una formulación que comprende tigeciclina con CaCl_2 y NaOH adecuada para la administración tópica. Se añaden 50 mg de tigeciclina a la solución acuosa de 10 ml de $\text{CaCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ para proporcionar una relación molar de catión a tigeciclina de 12:1. El pH de la solución se ajusta añadiendo NaOH a un pH en el intervalo de pH 6,0-pH 7,0. A continuación la solución se liofiliza hasta sequedad. La reconstitución del liofilizado en 10 ml agua da como resultado una solución que tiene un pH en el intervalo de pH 6,0-pH 7,0.

Ejemplo 14 – Kits de minociclina

10

Kit 1

- 15 Se prepara un kit que comprende dos viales. El primer vial se prepara disolviendo 108 mg de HCl de minociclina en una solución ácida. La solución se liofiliza hasta sequedad. El segundo vial contiene 10 ml de diluyente que incluye 26,9 mg/ml de $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ y 13,6 mg/ml de $\text{Na}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$. A continuación, el liofilizado se reconstituye con el diluyente antes de su uso.

Kit 2

- 20 Se prepara un kit que comprende dos viales. El primer vial se prepara disolviendo 108 mg de HCl de minociclina en una solución ácida. La solución se liofiliza hasta sequedad. El segundo vial contiene 10 ml de diluyente que incluye 26,9 mg/ml de $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ y suficiente NaOH para ajustar el pH a aproximadamente 5. A continuación, el liofilizado se reconstituye con el diluyente antes de su uso.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende

5 (A) una solución acuosa de un antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina y un catión de magnesio, en la que la relación molar de catión de magnesio a antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina es superior a 2:1 y en la que la solución no comprende un aceite farmacéuticamente aceptable, tiene un pH superior a 4 e inferior a 7, tiene una osmolalidad inferior a 500 mOsm/kg y es adecuada para la administración intravenosa, preferentemente el antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina es minociclina, o

10 (B) que comprende una solución acuosa de minociclina y un catión de magnesio, en la que la concentración de minociclina es de al menos 1 mg/ml, en la que la relación molar de catión de magnesio a minociclina es superior a 2:1 y en la que la solución tiene un pH superior a 4 e inferior a 5 y es adecuada para la administración intravenosa.

15 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la solución no comprende un componente seleccionado del grupo que consiste en aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, un antioxidante, un compuesto que contiene piridina, nicotinamida, un alcohol, glicerol, polietilenglicol, gluconato, un compuesto de pirrolidona, un anestésico local miscible en agua, procaína, urea, lactosa, y un agente deshidratante seleccionado del grupo que consiste en acetato de etilo, anhídrido acético, etanol absoluto, acetato de etilo, anhídrido acético y mezclas de los mismos.

20 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 alternativa (A), en la que la solución tiene un pH inferior a 7, preferentemente inferior a 6, más preferentemente inferior a 5, o en la que la solución tiene un pH superior a 4 e inferior a 6, preferentemente superior a 4 e inferior a 5.

25 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la relación molar de catión divalente o trivalente a minociclina es superior a 3:1, preferentemente superior a 5:1, más preferentemente superior a 8:1, mucho más preferentemente superior a 10:1,

o en la que la osmolalidad de la solución es inferior a 400 mOsm/kg, preferentemente inferior a 350 mOsm/kg,

30 o en la que la solución comprende una sal seleccionada del grupo que consiste en sulfato de magnesio, óxido de magnesio, acetato de magnesio y cloruro de magnesio,

o en la que la solución comprende un tampón,

o en la que la solución comprende una base.

35 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la concentración de minociclina es de al menos 5 mg/ml, más preferentemente de al menos 10 mg/ml.

40 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que la solución comprende acetato, o en la que la base comprende NaOH.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 alternativa (A), en la que la 7-dimetilamino-tetraciclina se selecciona entre PTK796 y una glicilciclina, preferentemente en la que la glicilciclina es tigeiclina.

45 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 alternativa (A) que comprende:

10 mg/ml de minociclina, $MgCl_2$ y NaOH, en la que la relación molar de Mg a minociclina es 5:1, y el pH es superior a 4,5 e inferior a 5,5, o 10 mg/ml de minociclina, $MgSO_4$ y acetato de sodio, en la que la relación molar de Mg a minociclina es 5:1, el pH es superior a 4,5 e inferior a 5,5 y la osmolalidad es superior a 275 mOsm/kg e inferior a 375 mOsm/kg, o

50 10 mg/ml de minociclina y $Mg(C_2H_3O_2)_2$, en la que la relación molar de Mg a minociclina es 5:1, y el pH es superior a 4,5 e inferior a 5,5, o

10 mg/ml de minociclina, $MgSO_4$ y NaOH, en la que la relación molar de Mg a minociclina es 5:1, el pH es superior a 4,5 e inferior a 5,5 y la osmolalidad es superior a 150 mOsm/kg e inferior a 250 mOsm/kg.

55 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 alternativa (A) que comprende 5 mg/ml de tigeiclina, $MgCl_2$ o $MgSO_4$, y NaOH, en la que la relación molar de Mg a tigeiclina es 5:1, y el pH es superior a 5,5 e inferior a 6,5, o en la que la relación molar de Mg a tigeiclina es 12:1 y el pH es superior a 5,5 e inferior a 6,5.

60 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 alternativa (A) adecuada para la administración tópica que comprende 5 mg/ml de tigeiclina, $MgSO_4$ y NaOH, en la que la relación molar de Mg a tigeiclina es 5:1 o 12:1 y el pH es superior a 6,0 e inferior a 7,0.

65 11. Una composición sólida soluble en agua, que comprende un antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina o una de sus sales y una sal que comprende un catión divalente o trivalente, en la que la relación molar de catión divalente o trivalente a 7-dimetilamino-tetraciclina es superior a 3:1 y en la que tras la disolución de la composición sólida en agua se forma una solución que tiene un pH superior a 4 e inferior a 7, preferentemente el antibiótico de 7-

dimetilamino-tetraciclina o una sal del mismo es minociclina o una sal de la misma.

12. La composición de la reivindicación 11, en la que la relación molar de catión divalente o trivalente a antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina es superior a 5:1, preferentemente superior a 8:1, preferentemente superior a 10:1, o en donde la composición está en forma de un liofilizado, o en donde la composición comprende acetato de sodio, o en donde la composición comprende NaOH, o en la que la sal se selecciona entre cloruro de magnesio, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, cloruro de calcio, bromuro de calcio, sulfato de calcio, cloruro de zinc, cloruro de galio, malato de magnesio, citrato de magnesio, acetato de magnesio, citrato de calcio, acetato de zinc y citrato de zinc, o en donde la composición no comprende un componente seleccionado del grupo que consiste en un antioxidante, un compuesto que contiene piridina, nicotinamida, gluconato, o en la que la 7-dimetilamino-tetraciclina se selecciona entre PTK796 y una gliciliciclina.

13. Un método para preparar una composición farmacéutica, que comprende:

la disolución en agua de la composición sólida soluble en agua de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12 para formar una solución.

14. Un método para preparar una composición farmacéutica, que comprende:

disolver una 7-dimetilamino-tetraciclina en una solución que comprende un catión divalente o trivalente, en donde la relación molar de catión divalente o trivalente a 7-dimetilamino-tetraciclina en la solución es superior a 3:1, ajustando el pH de la solución para que sea superior a 4 e inferior a 7; y liofilizar la composición, preferentemente la 7-dimetilamino-tetraciclina se selecciona entre minociclina, PTK796 y una gliciliciclina.

15. El método de la reivindicación 14, en el que el pH de la solución se ajusta para sea inferior a 6, preferentemente inferior a 5, o en el que el pH de la solución se ajusta para que sea superior a 4 e inferior a 6, preferentemente superior a 4 e inferior a 5, o

en el que el ajuste del pH comprende la adición de un ácido o la adición de una base o la formación de un tampón, preferentemente el ácido es HCl o la base es NaOH, o el tampón comprende la adición de acetato de sodio, o en el que el catión divalente o trivalente se selecciona entre hierro, cobre, zinc, manganeso, níquel, cobalto, aluminio, calcio, magnesio y galio.

16. Un kit, que comprende:

un primer recipiente que comprende un diluyente que comprende una solución acuosa de un catión divalente o trivalente; y

un segundo recipiente que comprende una composición sólida soluble en el diluyente, en donde la composición sólida comprende (C) minociclina en una cantidad tal que la relación molar de catión divalente o trivalente a minociclina es superior a 2:1, o

en donde la composición sólida comprende (D) un antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina en una cantidad tal que la relación molar de catión divalente o trivalente a antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina es superior a 3:1, y en donde la disolución de la composición sólida en el diluyente produce una solución que tiene un pH superior a 4 e inferior a 7.

17. El kit de la reivindicación 16, en el que el diluyente comprende un ácido o una base o un tampón; preferentemente, el ácido es HCl o la base es NaOH o el diluyente comprende acetato de sodio, o en el que el pH del diluyente es superior a pH 6 e inferior a pH 8, o

en donde el catión divalente o trivalente se selecciona entre hierro, cobre, zinc, manganeso, níquel, cobalto, aluminio, calcio, magnesio y galio, o

en donde la relación molar de catión divalente o trivalente a minociclina es superior a 3:1, o en donde la 7-dimetilamino-tetraciclina de la alternativa (D) se selecciona entre minociclina, PTK796 y una gliciliciclina.

18. El kit de la reivindicación 16, en el que la relación molar de catión divalente o trivalente a minociclina o a antibiótico de 7-dimetilamino-tetraciclina es superior a 5:1, preferentemente superior a 8:1, más preferentemente superior a 10:1.

19. El kit de la reivindicación 18, la composición de la reivindicación 12 y el método de la reivindicación 15, en donde la gliciliciclina es tigeciclina.

20. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana en un sujeto, en donde la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa o por vía tópica.

21. Una composición farmacéutica preparada de acuerdo con el método de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15 para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana en un sujeto, en donde la

composición farmacéutica se administra por vía intravenosa o por vía tópica.

22. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 21, en donde una dosis intravenosa comprende menos de 200 ml de la composición o
5 en donde la composición se administra en menos de 60 minutos por vía intravenosa.

23. Una composición que comprende una solución acuosa de tigeciclina y un catión divalente o trivalente, en la que la relación molar de dicho catión divalente o trivalente a dicha tigeciclina es superior a 2:1 y en la que la solución tiene un pH superior a 4 e inferior a 7, preferentemente en la que la relación molar de dicho catión divalente o
10 trivalente a dicha tigeciclina es superior a 3:1.

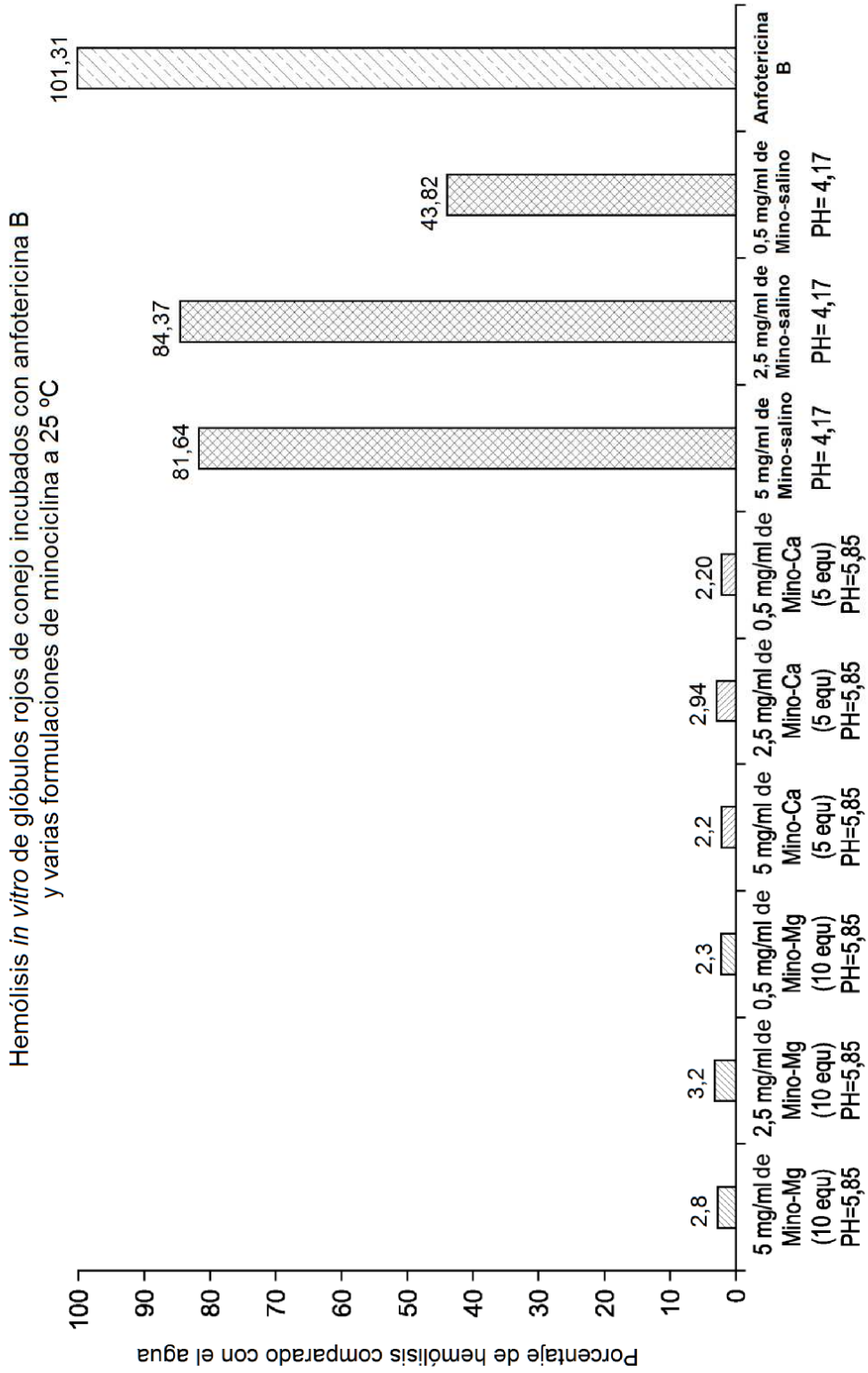


FIG. 1

Hemólisis *in vitro* de glóbulos rojos de conejo incubados con anfotericina B y varias formulaciones de minociclina a 25 °C: Influencia del pH bajo sobre formulaciones de cationes divalentes

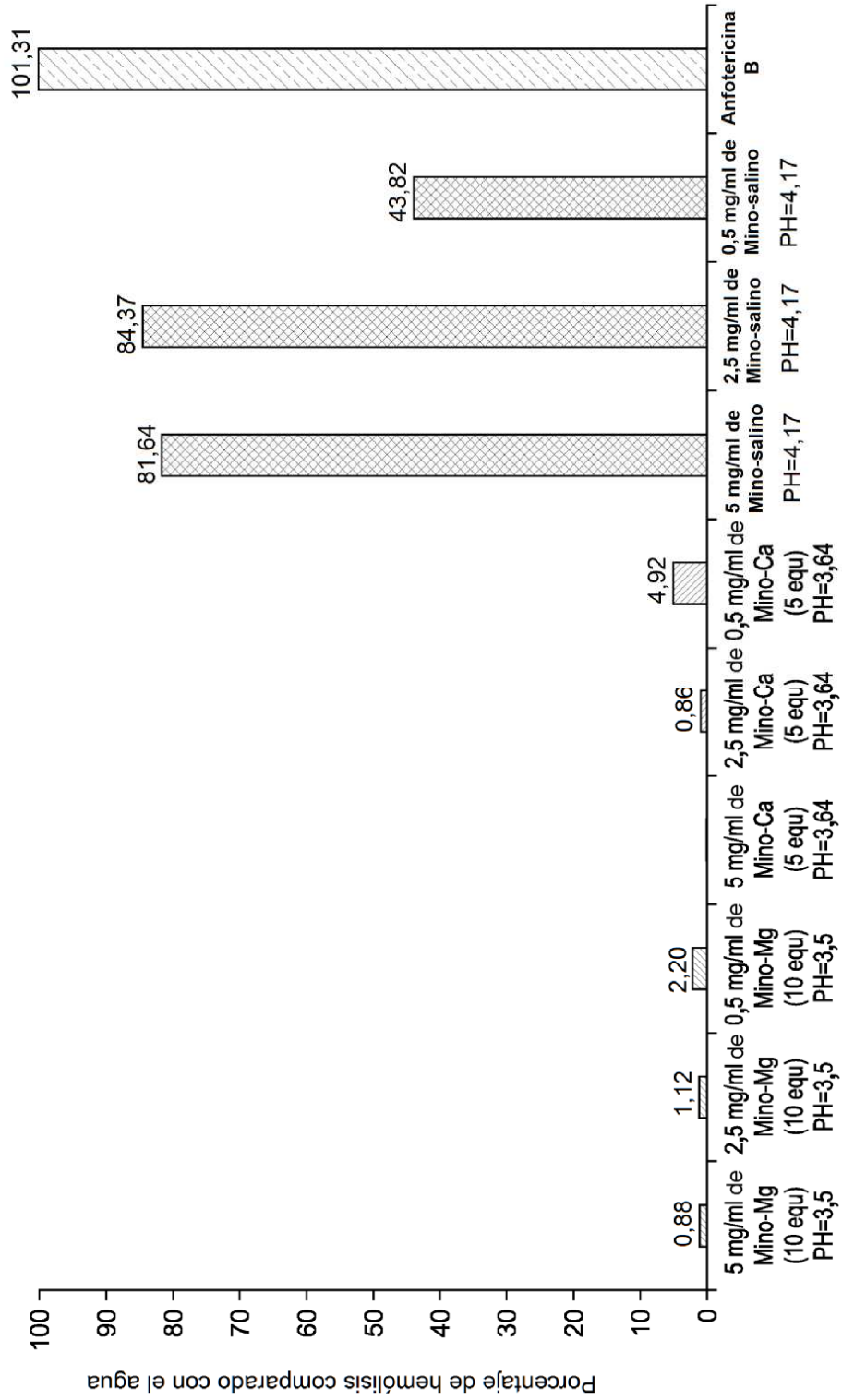


FIG. 2

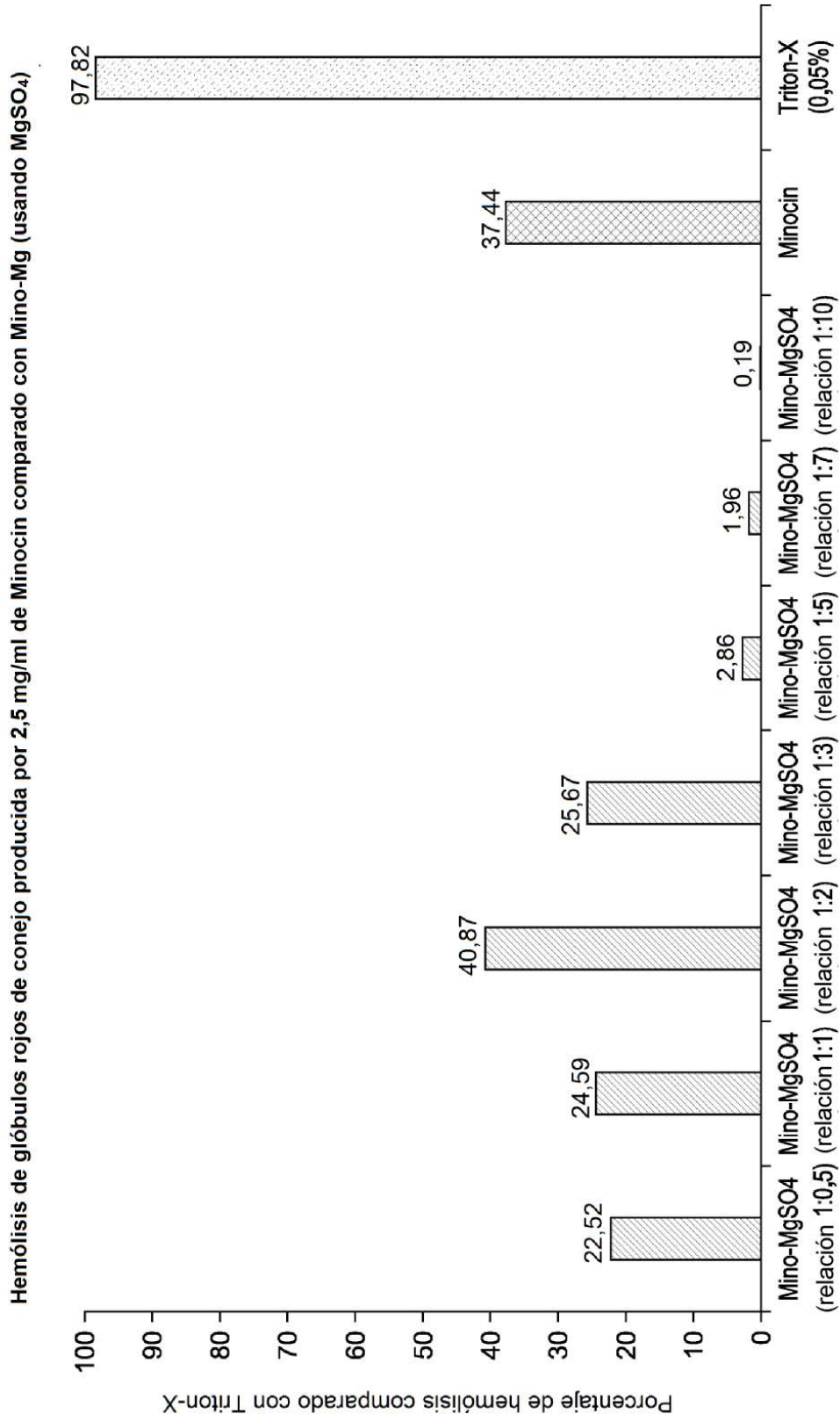


FIG. 3

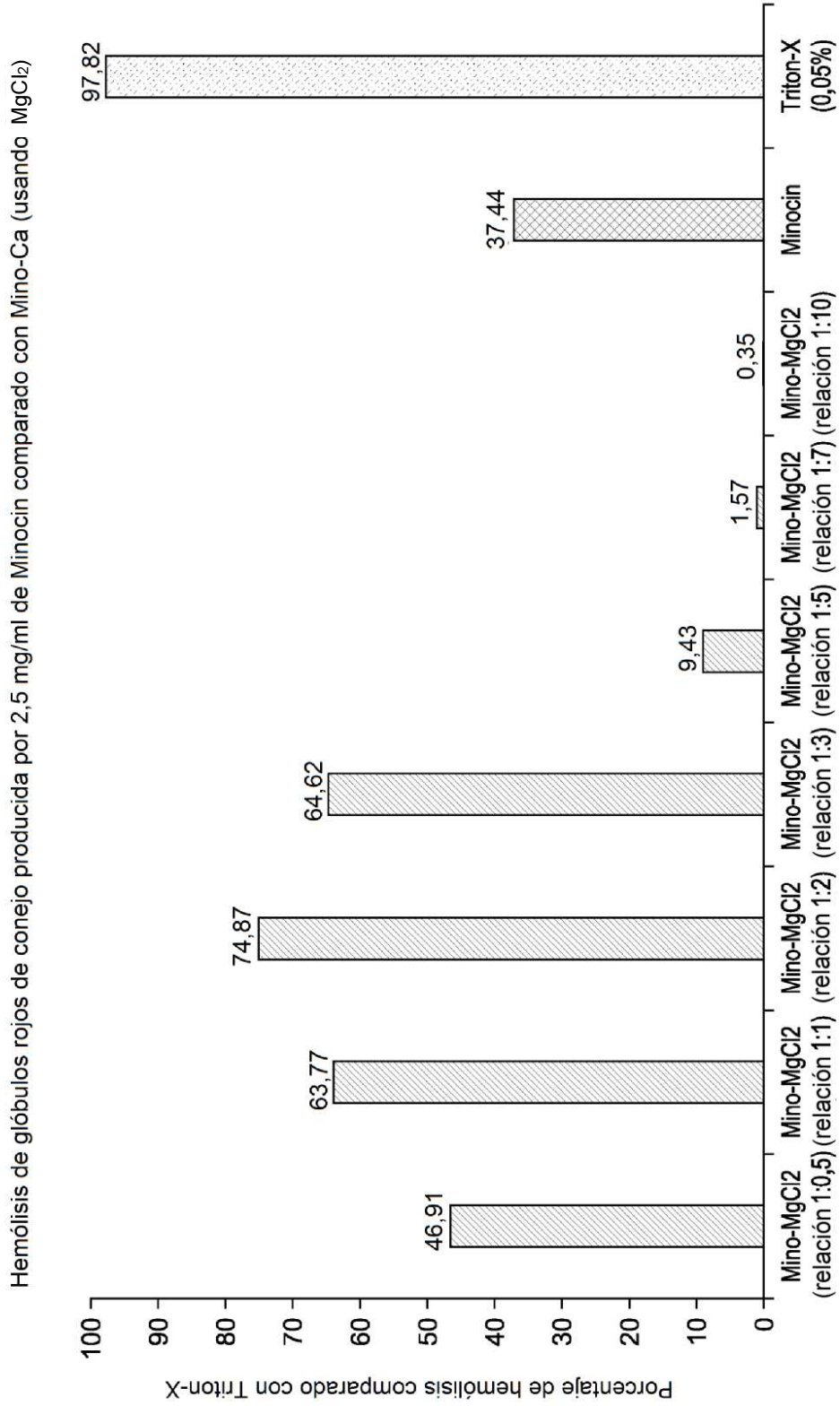


FIG. 4

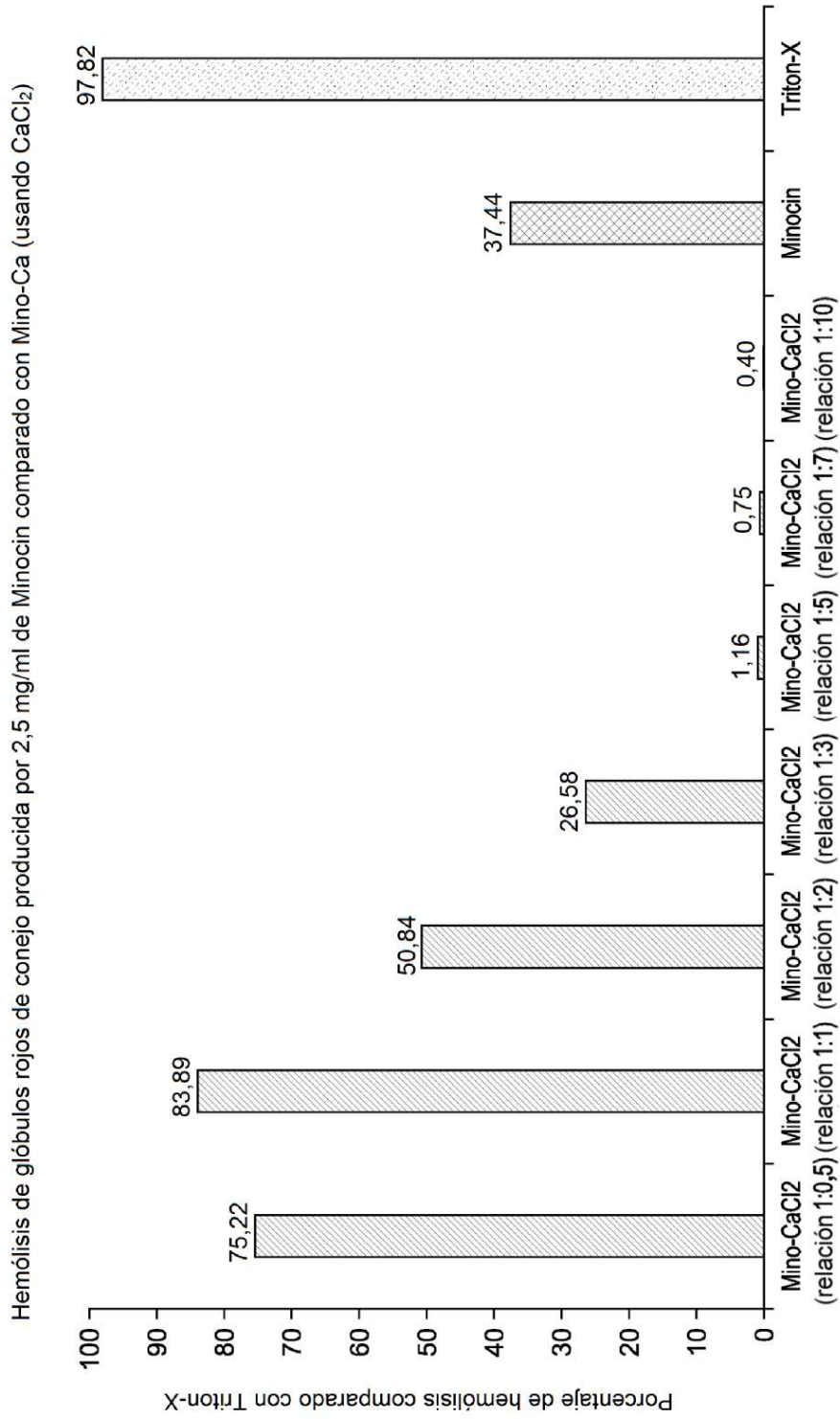


FIG. 5

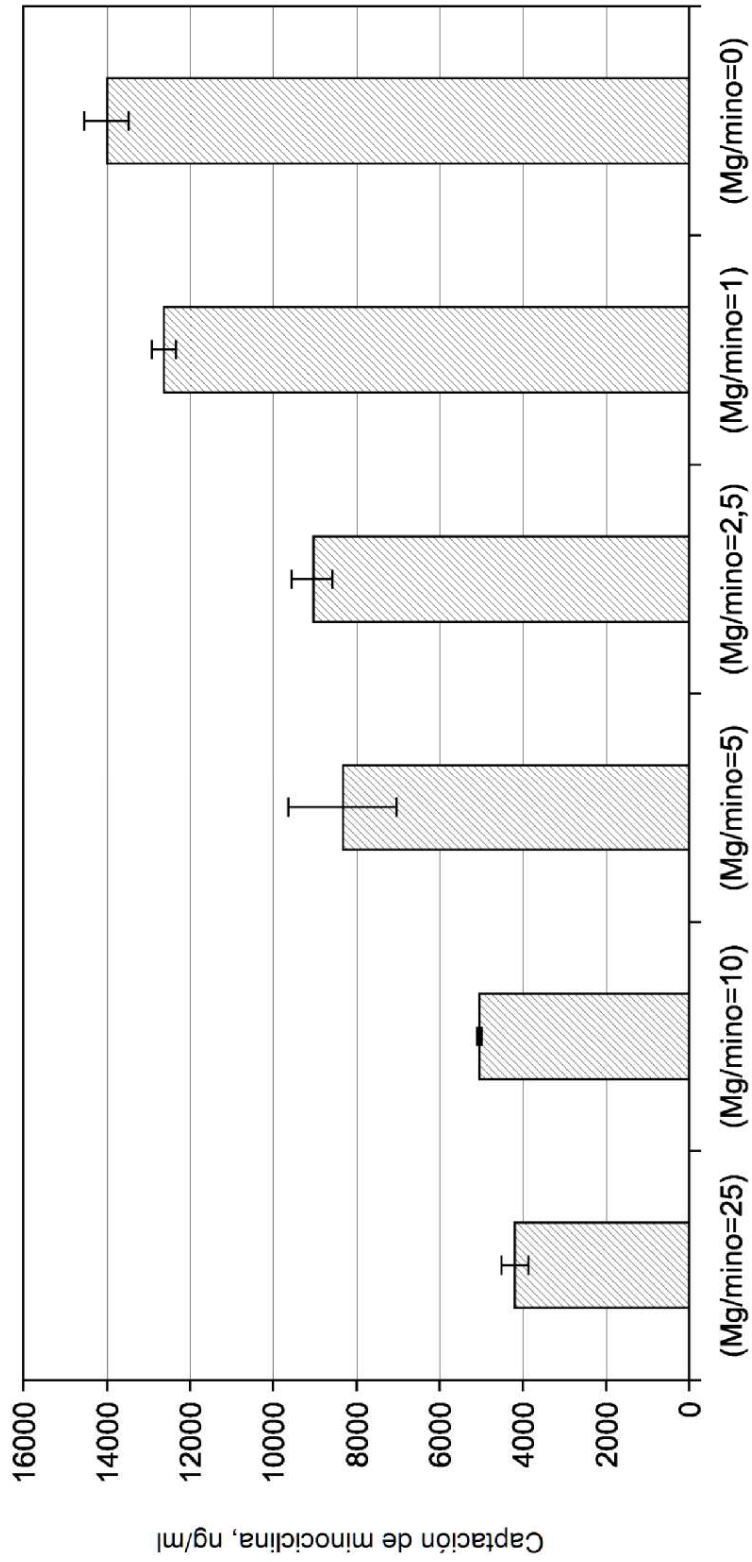


FIG. 6

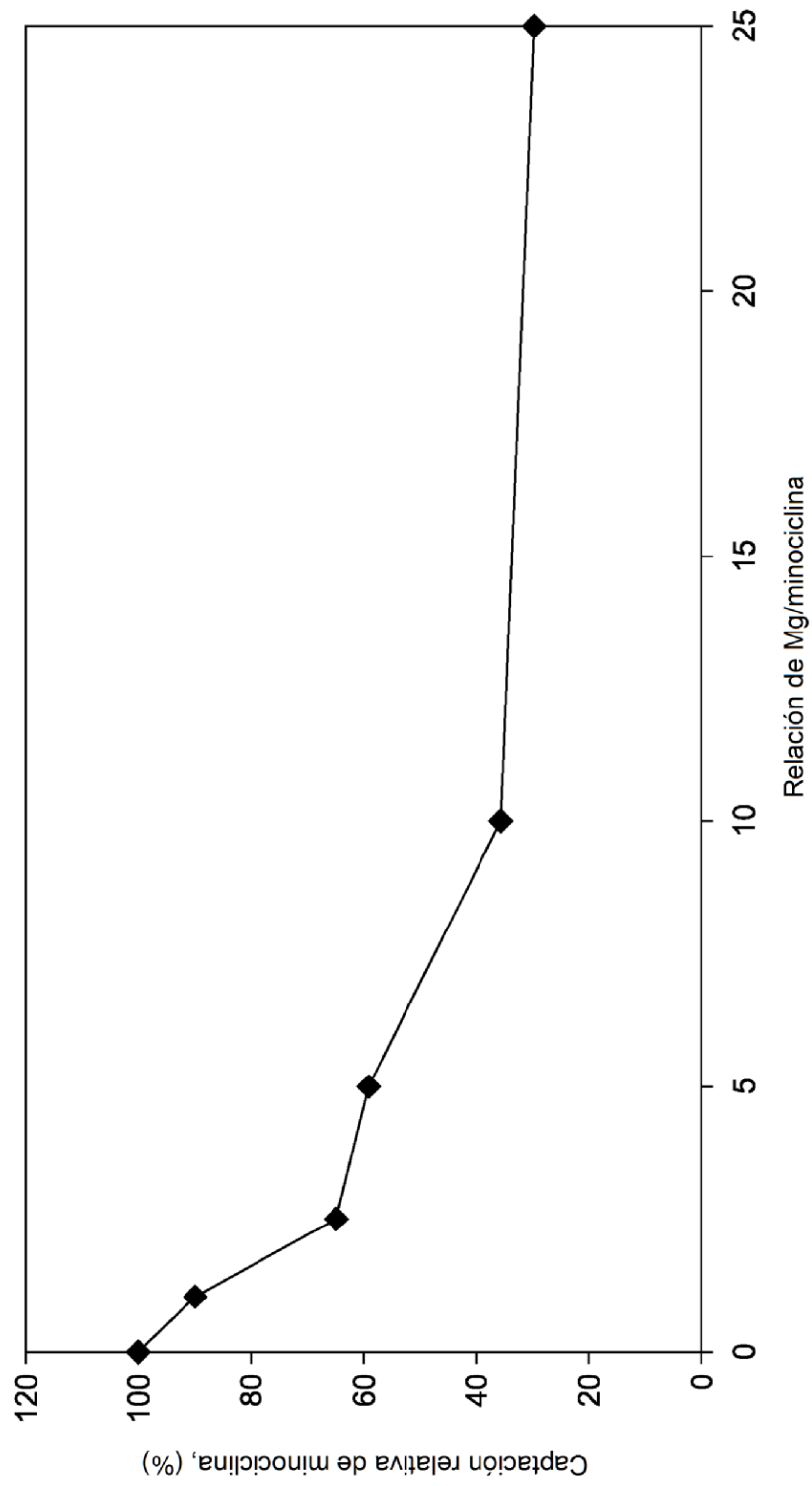


FIG. 7