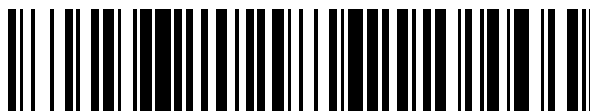


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 356**

51 Int. Cl.:

C07C 237/26 (2006.01)

C07C 231/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2007** **E 14185362 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017** **EP 2857386**

54 Título: **Formas cristalinas de tigeciclina y procesos para su preparación**

30 Prioridad:

24.04.2006 US 794763 P

01.05.2006 US 796800 P

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

06.07.2017

73 Titular/es:

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.
(100.0%)

5 Basel Street, P.O. Box 3190

49131 Petah Tikva, IL

72 Inventor/es:

TSIPERMAN, EVGENY;

LEVI, SIGALIT;

ARONHIME, JUDITH y

KOLTAI, TAMAS

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 622 356 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de tigeciclina y procesos para su preparación

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a formas cristalinas de tigeciclina y a procesos para su preparación.

Antecedentes de la invención

10

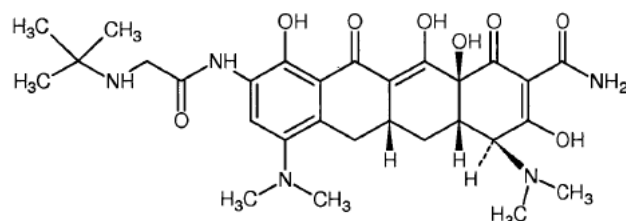
La tigeciclina (CAS 220620-09-7), (4S,4aS,5aR,12aS)-9-(2-(terc-butilamino)acetamido)-4,7-bis(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida, es el primer fármaco de una nueva generación de antibióticos de tetraciclina denominados gliciliciclinas. La tigeciclina tiene un espectro más amplio de bioactividad que la tetraciclina original y sus análogos descubiertos hasta ahora. Además puede

15

administrarse con menor frecuencia y/o en dosis menores. La tigeciclina se ha introducido y comercializado por Wyeth bajo la marca TYGACIL[®] y está indicado especialmente contra infecciones letales agudas provocadas por bacterias Gram negativas. TYGACIL[®] se comercializa como polvo liofilizado o torta para inyección intravenosa. La sustancia farmacológica no contiene excipientes o conservantes.

20

La tigeciclina tiene la siguiente estructura:



Tigeciclina: C₂₉H₃₉N₅O₈
PM: 585,65 g/mol

25

y se dio a conocer en las patentes estadounidenses n.^{os} 5.494.903 y 5.284.963.

30

La patente estadounidense n.º 5.675.030 describe un método específico para obtener tigeciclina sólida mediante evaporación a partir de una disolución de diclorometano. La solicitud P.C.T. n.º WO 2006128150 da a conocer formas cristalinas y procesos de las mismas.

35

La presente invención se refiere a las propiedades físicas del estado sólido de la tigeciclina. Puede influirse en estas propiedades controlando las condiciones en las que se obtiene la tigeciclina en forma sólida. Las propiedades físicas del estado sólido incluyen, por ejemplo, la fluidez del sólido molido. La fluidez afecta a la facilidad con la que se manipula el material durante su procesamiento para dar un producto farmacéutico. Cuando las partículas del compuesto en polvo no fluyen fácilmente unas más allá de otras, un especialista en formulación debe necesitar el uso de agentes de deslizamiento tales como dióxido de silicio coloidal, talco, almidón o fosfato de calcio tribásico.

40

Otra propiedad importante del estado sólido de un compuesto farmacéutico es su velocidad de disolución en un fluido acuoso. La velocidad de disolución de un principio activo en el fluido estomacal de un paciente puede tener consecuencias terapéuticas puesto que impone un límite superior a la velocidad a la que un principio activo administrado por vía oral puede alcanzar el torrente sanguíneo del paciente. La velocidad de disolución también se considera en la formulación de jarabes, elixires y otros medicamentos líquidos. La forma del estado sólido de un

45

compuesto también puede afectar a su comportamiento en caso de compactación y su estabilidad de almacenamiento.

50

Estas características físicas prácticas se ven influidas por la conformación y orientación de las moléculas en la célula unitaria, que definen una forma polimórfica particular de una sustancia. La forma polimórfica puede dar lugar a un comportamiento térmico diferente al del material amorfo u otra forma polimórfica. El comportamiento térmico se mide en el laboratorio mediante técnicas tales como punto de fusión capilar, análisis termogravimétrico ("ATG") y calorimetría diferencial de barrido ("CDB") y pueden usarse para distinguir algunas formas polimórficas de las otras. Una forma polimórfica también puede dar lugar a propiedades espectroscópicas distintas que pueden detectarse mediante cristalografía de rayos X de polvo, espectrometría RMN ¹³C en estado sólido y espectrometría infrarroja.

55

Generalmente, el sólido cristalino tiene estabilidad química y física mejorada con respecto a la forma amorfa y las formas con baja cristalinidad. También pueden presentar higroscopicidad, propiedades volumétricas y/o fluidez mejoradas.

El descubrimiento de nuevas formas polimórficas de un compuesto farmacéuticamente útil proporciona una nueva oportunidad para mejorar las características de funcionamiento de un producto farmacéutico. Amplía el repertorio de materiales que tiene disponibles un científico formulador para el diseño de, por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación dirigida u otra característica deseada. Hay una necesidad de tigeciclina cristalina y formas polimórficas de la misma en la técnica.

Sumario de la invención

En una primera realización de la presente invención, se proporciona tigeciclina cristalina caracterizada por un patrón de DRX de polvo obtenido utilizando radiación de cobre de 1,5418 Å que tiene picos a 6,8, 9,5, 9,8, 12,1, 12,6, 18,1, 20,2, 21,6, 23,3 y $26,8 \pm 0,2$ grados 2-theta para su uso en el tratamiento de infecciones.

En otra realización de la presente invención, se proporciona el uso de tigeciclina cristalina caracterizada por un patrón de DRX de polvo obtenido utilizando radiación de cobre de 1,5418 Å que tiene picos a 6,8, 9,5, 9,8, 12,1, 12,6, 18,1, 20,2, 21,6, 23,3 y $26,8 \pm 0,2$ grados 2-theta en la fabricación de un medicamento para tratar infecciones.

La presente invención proporciona además un proceso de preparación de tigeciclina cristalina para su uso de acuerdo con la invención, en el que dicha tigeciclina se cristaliza en un disolvente que comprende un nitrilo C_{1-5} .

La presente invención proporciona además un proceso de preparación de tigeciclina cristalina para su uso de acuerdo con la invención, en el que dicha tigeciclina se cristaliza en una mezcla de dimetoxietano y n-heptano, preferiblemente en el que dicha cristalización comprende las etapas de:

- a) preparar una solución de tigeciclina en dimetoxietano;
- b) mezclar n-heptano en dicha solución para obtener una suspensión; y
- c) recuperar dicha tigeciclina cristalina a partir de dicha suspensión.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo para la tigeciclina amorfa.

La figura 2 ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo para una forma cristalina de tigeciclina caracterizada por reflexiones de difracción de rayos x de polvo a aproximadamente 4,2, 9,1, 11,4, 14,0 y $15,7 \pm 0,2$ grados dos-theta (tal como se preparó en el ejemplo 1).

La figura 3 ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo para una forma cristalina de tigeciclina caracterizada por reflexiones de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 9,5, 9,8, 18,1, 20,2 y $21,6 \pm 0,2$ grados dos-theta (tal como se preparó en el ejemplo 2).

Descripción detallada de la invención

Tal como se usa en el presente documento, el término "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura de entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 30°C. Además, el término "evaporación espontánea" se refiere a la evaporación de un disolvente de una mezcla, disolución o suspensión sin manipular la temperatura y/o presión del ambiente de tal mezcla, disolución o suspensión. En general, tal evaporación espontánea se lleva a cabo a aproximadamente temperatura ambiente y a aproximadamente presión atmosférica.

Tal como se usa en el presente documento, "solvato" se refiere a cualquier forma cristalina que incorpora disolvente a un nivel de más de aproximadamente el 1% en peso.

La patente estadounidense n.º 5.675.030 menciona el aislamiento de tigeciclina sólida mediante evaporación a partir de una disolución de diclorometano. Según la figura 1, la repetición de la etapa de evaporación a partir de diclorometano da como resultado tigeciclina amorfa.

La presente divulgación proporciona un solvato de tigeciclina. Preferiblemente, el solvato es un solvato de MEK o un solvato de acetato de etilo.

La presente divulgación proporciona una forma cristalina de tigeciclina, caracterizada por reflexiones de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 4,2, 9,1, 11,4, 14,0 y $15,7 \pm 0,2$ grados dos-theta. Esta forma cristalina se puede caracterizar adicionalmente por reflexiones de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 8,3, 16,6, 18,1, 21,0 y $21,7 \pm 0,2$ grados dos-theta, o sustancialmente como se representa en la FIG. 2. Preferiblemente, esta forma cristalina de tigeciclina está en una forma sustancialmente pura, teniendo menos de aproximadamente el 20% de cualquier otra forma de tigeciclina presente, más preferiblemente teniendo menos de aproximadamente el 10% de cualquier otra forma de tigeciclina presente, aún más preferiblemente teniendo menos de aproximadamente el 5% de cualquier otra forma de tigeciclina presente y lo más preferiblemente teniendo menos de aproximadamente el

2% de cualquier otra forma de tigeciclina presente. Esta forma cristalina puede ser un solvato o bien de MEK o de acetato de etilo, dependiendo del disolvente en el que se prepare.

5 Cuando esta forma se prepara en MEK, presenta una pérdida de peso de aproximadamente el 11,7% tal como se mide mediante análisis termogravimétrico ("ATG") en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 180°C. Se midió un contenido de agua de aproximadamente el 1,4% mediante Karl Fisher para este solvato. Esta forma es preferiblemente un monosolvato de MEK y, por lo tanto, contiene aproximadamente del 10% al 12% de disolvente.

10 Cuando esta forma se prepara en acetato de etilo, presenta una pérdida de peso de aproximadamente el 16,5% tal como se mide mediante ATG en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 180°C. Se midió un contenido de agua de aproximadamente el 0,7% mediante Karl Fisher para este solvato.

15 La presente divulgación proporciona procesos para la preparación de la forma de tigeciclina descrita anteriormente que comprenden preparar y mantener una mezcla de tigeciclina, preferiblemente tigeciclina amorfa, en un disolvente seleccionado entre un hidrocarburo C₅-C₆ saturado o aromático, una cetona de punto de ebullición bajo y un éster de punto de ebullición bajo. Preferiblemente, la mezcla se mantiene durante al menos aproximadamente una hora. Lo más preferiblemente, el disolvente se evapora espontáneamente.

20 Una cetona o un éster de punto ebullición bajo es preferiblemente una cetona o un éster que tiene un punto de ebullición inferior a aproximadamente 120°C.

Preferiblemente, el disolvente se selecciona entre benceno, tolueno, xileno, MEK o acetato de etilo. Lo más preferiblemente, el disolvente es tolueno.

25 Preferiblemente, la mezcla o solución se mantiene a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 40°C, más preferiblemente a temperatura ambiente o una temperatura inferior. Aún más preferiblemente, la mezcla se agita.

30 Normalmente, la mezcla se mantiene durante al menos aproximadamente 0,5 horas, preferiblemente durante más de aproximadamente 6 horas, más preferiblemente durante entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 16 horas, aunque el periodo de tiempo variará dependiendo de la cantidad de material que se esté cristalizando, entre otros factores. Se pueden registrar patrones de difracción de rayos X de polvo hasta que se obtenga la forma deseada.

35 Preferiblemente, el disolvente se encuentra en una relación de volumen respecto a peso de tigeciclina de aproximadamente 10 a aproximadamente 30, preferiblemente en una relación de volumen respecto a peso de aproximadamente 20. Preferiblemente, cuando se utiliza MEK como disolvente, el precipitado obtenido se seca, aún más preferiblemente, el precipitado se seca durante aproximadamente 16 horas a aproximadamente 40°C.

40 La presente invención proporciona otra forma cristalina de tigeciclina, caracterizada por reflexiones de difracción de rayos X de polvo obtenidas utilizando radiación de cobre a 1,5418 Å que tienen picos a 6,8, 9,5, 9,8, 12,1, 12,6, 18,1, 20,2, 21,6, 23,3 y 26,8 ± 0,2 grados dos-theta para su uso en el tratamiento de infecciones. La presente invención proporciona además el uso de tigeciclina cristalina caracterizada por un patrón de DRX de polvo obtenido utilizando radiación de cobre a 1,5418 Å que tiene picos a 6,8, 9,5, 9,8, 12,1, 12,6, 18,1, 20,2, 21,6, 23,3 y 26,8 ± 0,2 grados dos-theta en la fabricación de un medicamento para tratar infecciones. Preferiblemente, esta forma cristalina de tigeciclina para su uso de acuerdo con la invención está sustancialmente en forma pura, teniendo menos de aproximadamente el 20% de cualquier otra forma de tigeciclina, más preferiblemente teniendo menos de aproximadamente el 10% de cualquier otra forma de tigeciclina, incluso más preferiblemente teniendo menos de aproximadamente el 5% de cualquier otra forma de tigeciclina, y lo más preferiblemente teniendo menos de aproximadamente el 2% de cualquier otra forma de tigeciclina.

50 Se midió una pérdida de peso de hasta aproximadamente el 1,1% mediante ATG en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 180°C. Se midió un contenido en agua de hasta aproximadamente el 1% mediante el método de Karl Fisher.

60 La presente invención proporciona procesos para la preparación de la forma cristalina de tigeciclina anterior, para su uso de acuerdo con la invención, que comprenden preparar y mantener una mezcla de tigeciclina, preferiblemente tigeciclina amorfa, en un disolvente seleccionado de un nitrilo C₁₋₅, durante un periodo de tiempo para permitir la evaporación del disolvente y la formación del precipitado. Preferiblemente, la evaporación se realiza a una velocidad en la que se obtiene una forma cristalina. Más preferiblemente, el disolvente se evapora espontáneamente. Alternativamente, puede filtrarse la suspensión.

Preferiblemente, el disolvente es acetonitrilo. Más preferiblemente, el disolvente está en una razón de volumen con respecto a peso de tigeciclina de aproximadamente 10 a aproximadamente 30, incluso más preferiblemente el disolvente está en una razón de volumen con respecto a peso de aproximadamente 20.

Preferiblemente, la mezcla se mantiene a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 30°C, más preferiblemente desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 25°C. Incluso más preferiblemente, la mezcla se mantiene durante al menos aproximadamente 1 hora, aunque vale la pena observar que dependiendo de determinadas variables, incluyendo la cantidad de material que está cristalizándose, este tiempo variará.

Pueden tomarse patrones de difracción de rayos X de polvo periódicos para determinar el periodo de tiempo necesario. Preferiblemente, la mezcla se agita. Opcionalmente, el precipitado puede secarse, por ejemplo, durante la noche a de aproximadamente 30°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente a aproximadamente 40°C.

En otro aspecto, esta forma de tigeciclina puede prepararse proporcionando una disolución de tigeciclina, preferiblemente en forma amorfa, en dimetoxietano ("DME") y mezclando con una cantidad de n-heptano para obtener una suspensión. Normalmente, una suspensión se obtiene tras al menos aproximadamente una hora, aunque vale la pena observar que dependiendo de determinadas variables, incluyendo la cantidad de material que está cristalizándose, este tiempo variará. Pueden tomarse patrones de difracción de rayos X de polvo periódicos para determinar el periodo de tiempo necesario. Preferiblemente, la suspensión puede entonces agitarse. Preferiblemente, la forma precipitada se recupera a partir de la suspensión y se seca a vacío.

Las formas cristalinas de tigeciclina de la presente invención tienen un tamaño de partícula máximo de aproximadamente 300 µm. Preferiblemente, estas formas de tigeciclina tienen un tamaño de partícula menor de aproximadamente 200 µm, teniendo más preferiblemente un tamaño de partícula menor de aproximadamente 100 µm y teniendo lo más preferiblemente un tamaño de partícula menor de aproximadamente 50 µm.

La presente divulgación además proporciona un proceso para la preparación de tigeciclina amorfa exponiendo una forma cristalina de tigeciclina caracterizada por reflexiones de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 4,2, 9,1, 11,4, 14,0 y $15,7 \pm 0,2$ grados dos-theta durante 7 días al 100% de humedad ambiente a temperatura ambiente.

En otro aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cualquiera o más de las formas de tigeciclina cristalina de la presente invención. Esta composición farmacéutica puede comprender adicionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cualquiera o más de las formas de tigeciclina cristalina de la presente invención preparada mediante los procesos de la presente invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente divulgación abarca además un proceso para preparar una formulación farmacéutica que comprende combinar una o más de las formas de tigeciclina cristalina de la presente invención, con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las infecciones de la presente invención incluyen infecciones bacterianas, infecciones por bacterias Gram negativas e infecciones letales.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente divulgación contienen al menos una de las formas de tigeciclina cristalina de la presente invención. Además de la tigeciclina cristalina, las formulaciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden contener uno o más excipientes. Excipientes que incluyen disgregantes, agentes de deslizamiento, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, agentes aromatizantes y colorantes, se añaden a la formulación con una variedad de fines

Los diluyentes aumentan el volumen de una composición farmacéutica sólida y pueden facilitarles al paciente y al cuidador la manipulación de una forma de dosificación farmacéutica que contiene la composición. Los diluyentes para composiciones sólidas incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina (por ejemplo Avicel®), celulosa microfina, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, carbonato de calcio, sulfato de calcio, azúcar, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato de calcio dibásico dihidratado, fosfato de calcio tribásico, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos (por ejemplo Eudragit®), cloruro de potasio, celulosa en polvo, cloruro de sodio, sorbitol y/o talco.

Las composiciones farmacéuticas sólidas que se compactan para dar una forma farmacéutica, tal como un comprimido, pueden incluir excipientes cuyas funciones incluyen ayudar a unir el principio activo y otros excipientes entre sí tras compresión. Los aglutinantes para composiciones farmacéuticas sólidas incluyen, por ejemplo, goma arábiga, ácido algínico, carbómero (por ejemplo carbopol), carboximetilcelulosa sódica, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo Klucel®),

hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo Metocel®), glucosa líquida, silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, metilcelulosa, polimetacrilatos, povidona (por ejemplo Kollidon®, Plasdone®), almidón pregelatinizado, alginato de sodio y/o almidón.

- 5 La velocidad de disolución de una composición farmacéutica sólida compactada en el estómago de un paciente puede aumentarse mediante la adición de un disgregador a la composición. Los disgregantes incluyen, por ejemplo, ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica (por ejemplo Ac-Di-Sol®, Primellose®), dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona (por ejemplo Kollidon®, Polyplasdone®), goma guar, silicato de magnesio y aluminio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, glicolato sódico de almidón (por ejemplo Explotab®) y/o almidón.

10 Pueden añadirse agentes de deslizamiento para mejorar la fluidez de una composición sólida no compactada y para mejorar la exactitud de dosificación. Los excipientes que pueden funcionar como agentes de deslizamiento incluyen, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y/o fosfato de calcio tribásico.

15 Cuando una forma de dosificación tal como un comprimido se prepara mediante la compactación de una composición en polvo, la composición está sujeta a la presión de un punzón y una matriz. Algunos excipientes y principios activos tienen tendencia a adherirse a la superficie del punzón y la matriz, lo que puede provocar que el producto tenga picaduras y otras irregularidades superficiales. Puede añadirse un lubricante a la composición para reducir la adherencia y facilitar la liberación del producto de la matriz. Los lubricantes incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco y/o estearato de zinc.

20 Los agentes aromatizantes y/o potenciadores del sabor hacen que la forma de dosificación sea más agradable para el paciente. Los agentes aromatizantes y/o potenciadores del sabor comunes para productos farmacéuticos que pueden incluirse en la composición de la presente invención incluyen, por ejemplo, maltol, vainillina, etilvainillina, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etilmaltol y/o ácido tartárico.

25 Las composiciones sólidas y líquidas también pueden colorearse usando cualquier colorante farmacéuticamente aceptable para mejorar su apariencia y/o facilitarle al paciente la identificación del producto y el nivel de dosificación unitaria.

30 En las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente divulgación, la tigeciclina y cualquier otro excipiente sólido se disuelven o suspenden en un excipiente líquido tal como agua, aceite vegetal, alcohol, polietilenglicol, propilenglicol o glicerina.

35 Las composiciones farmacéuticas líquidas pueden contener agentes emulsionantes para dispersar uniformemente por toda la composición un principio activo u otro excipiente que no es soluble en el vehículo líquido. Los agentes emulsionantes que pueden ser útiles en las composiciones líquidas de la presente invención incluyen, por ejemplo, gelatina, yema de huevo, caseína, colesterol, goma arábica, goma tragacanto, chondrus, pectina, metilcelulosa, carbómero, alcohol cetosteárilico y/o alcohol cetílico.

40 Las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente divulgación también pueden contener un agente potenciador de la viscosidad para mejorar la sensación bucal del producto y/o recubrir el revestimiento del tracto gastrointestinal. Tales agentes incluyen, por ejemplo, goma arábica, ácido algínico, bentonita, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica o sódica, alcohol cetosteárilico, metilcelulosa, etilcelulosa, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, poli(alcohol vinílico), povidona, carbonato de propileno, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, glicolato sódico de almidón, almidón, tragacanto y/o goma xantana.

45 Agentes edulcorantes tales como sorbitol, sacarina, sacarina sódica, sacarosa, aspartamo, fructosa, manitol y azúcar invertido pueden añadirse para mejorar el sabor.

50 Conservantes y agentes quelantes tales como alcohol, benzoato de sodio, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado y ácido etilendiaminotetraacético pueden añadirse a niveles seguros para la ingestión para mejorar la estabilidad de almacenamiento.

55 Según la presente divulgación, una composición líquida puede contener también un tampón tal como ácido glucónico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido acético, gluconato de sodio, lactato de sodio, citrato de sodio o acetato de sodio. La selección de los excipientes y las cantidades usadas pueden determinarse fácilmente por el científico formulador en base a la experiencia y la consideración de procedimientos convencionales y trabajos de referencia en el campo.

60

Las composiciones sólidas de la presente divulgación incluyen polvos, granulados, agregados y composiciones compactadas. Las dosificaciones incluyen dosificaciones adecuadas para administración oral, bucal, rectal, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), por inhalación y oftálmica. Aunque la administración más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad del estado que está tratándose, la vía más preferida de la presente divulgación es oral. Las dosificaciones pueden presentarse convenientemente en forma de forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

Las formas de dosificación incluyen formas de dosificación sólidas como comprimidos, polvos, cápsulas, supositorios, sobres, trociscos y pastillas para chupar, así como jarabes líquidos, suspensiones y elixires.

La forma de dosificación de la presente divulgación puede ser una cápsula que contiene la composición, preferiblemente una composición sólida en polvo o granulada de la divulgación, dentro de una vaina o bien dura o bien blanda. La vaina puede estar hecha de gelatina y contener opcionalmente un plastificante tal como glicerina y sorbitol, y un agente opacificante o colorante.

El principio activo, tigeciclina, y los excipientes pueden formularse para dar composiciones y formas de dosificación según métodos conocidos en la técnica.

Una composición para preparación de comprimidos o llenado de cápsulas puede prepararse mediante granulación en húmedo. En la granulación en húmedo, algunos o todos los principios activos y excipientes en forma de polvo se combinan y luego se mezclan adicionalmente en presencia de un líquido, normalmente agua, que provoca que los polvos se aglutinen en gránulos. El granulado se criba y/o se muele, se seca y luego se criba y/o muele hasta el tamaño de partícula deseado. El granulado puede prepararse entonces para dar comprimidos, o antes de la preparación de comprimidos pueden añadirse otros excipientes, tales como un agente de deslizamiento y/o un lubricante.

Una composición de preparación de comprimidos puede prepararse convencionalmente mediante combinación en seco. Por ejemplo, la composición combinada de los agentes activos y excipientes puede compactarse para dar un lingote o una lámina y luego triturarse para dar gránulos compactados. Los gránulos compactados pueden comprimirse posteriormente para dar un comprimido.

Como alternativa a la granulación en seco, una composición combinada puede comprimirse directamente para dar una forma de dosificación compactada usando técnicas de compresión directa. La compresión directa produce un comprimido más uniforme sin gránulos. Los excipientes que son particularmente muy adecuados para la preparación de comprimidos por compresión directa incluyen celulosa microcristalina, lactosa secada por pulverización, fosfato de dicalcio dihidratado y sílice coloidal. El uso apropiado de estos y otros excipientes para la preparación de comprimidos por compresión directa es conocido para aquellos en la técnica con experiencia y habilidades en los retos de formulación particulares de preparación de comprimidos por compresión directa.

Un relleno de cápsulas de la presente divulgación puede comprender cualquiera de las combinaciones y granulados mencionados anteriormente que se describieron con referencia a la preparación de comprimidos, pero no se someten a la etapa de preparación de comprimidos final.

La presente divulgación también proporciona métodos que comprenden administrar una formulación farmacéutica de tigeciclina. La tigeciclina se formula preferiblemente para administrarse por inyección a un mamífero, preferiblemente a un ser humano. La tigeciclina puede formularse, por ejemplo, como una disolución o suspensión líquida viscosa, preferiblemente una disolución clara, para inyección. La formulación puede contener uno o más disolventes. Un disolvente adecuado puede seleccionarse considerando la estabilidad física y química del disolvente a diversos niveles de pH, viscosidad (que permitiría la inyectabilidad), fluidez, punto de ebullición, miscibilidad y pureza. Los disolventes adecuados incluyen alcohol USP, alcohol bencílico NF, benzoato de bencilo USP y aceite de ricino USP. Pueden añadirse a la formulación sustancias adicionales tales como tampones, solubilizadores y antioxidantes, entre otros. Ansel *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7ª ed.

La presente divulgación también proporciona métodos de tratamiento de infecciones en mamíferos, preferiblemente seres humanos, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de tigeciclina, tal como se da a conocer en el presente documento.

Tras describir la invención, la invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos. Habiéndose descrito de este modo la invención con referencia a realizaciones preferidas particulares y ejemplos ilustrativos, los expertos en la técnica podrán apreciar modificaciones de la invención tal como se ha descrito e ilustrado que no se alejen del contenido tal como se define en las reivindicaciones. Los ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención pero no están destinados a limitar, y no deben interpretarse como que limitan, su alcance en modo alguno. Los ejemplos no incluyen descripciones detalladas de métodos convencionales. Tales métodos se conocen bien por los expertos habituales en la técnica y se describen en numerosas publicaciones.

Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, volumen 95 puede usarse como orientación.

Ejemplos

5

Los ejemplos marcados con un (*) se encuentran fuera del alcance de la invención

Parte experimental

- 10 Se obtuvieron datos de difracción de rayos X de polvo usando métodos conocidos en la técnica, usando un difractómetro de rayos X de polvo SCINTAG modelo X'TRA equipado con un detector de estado sólido. Se usó una radiación de cobre de 1,5418 Å. Se usó un portamuestras de aluminio redondo de fondo cero. Los parámetros de barrido incluyeron: intervalo: de 2° a 40° 2θ; modo de barrido: barrido continuo; tamaño de paso: 0,05°. La velocidad fue de 3°/min usando espín. Todas las posiciones de los picos están dentro de $\pm 0,2$ grados dos-theta.

15

Ejemplo 1: Preparación de una forma cristalina de tigeciclina caracterizada por un patrón de DRX de polvo que tiene picos a aproximadamente 4,2, 9,1, 11,4, 14,0 y $15,7 \pm 0,2$ grados 2-theta (forma I)

20

Se agitó polvo de tigeciclina amorfa con tolueno a temperatura ambiente en un recipiente abierto hasta la evaporación del disolvente. Se recogió el sólido restante y se identificó como la forma I.

Ejemplo 2: Preparación de una forma cristalina de tigeciclina caracterizada por un patrón de DRX de polvo que tiene picos a aproximadamente 9,5, 9,8, 18,1, 20,2 y $21,6 \pm 0,2$ grados 2-theta (forma II)

25

Se agitó polvo de tigeciclina amorfa con acetonitrilo a temperatura ambiente en un recipiente abierto hasta la evaporación del disolvente. Se recogió el sólido restante y se identificó como la forma II.

Ejemplo 3: Preparación de formas I y II de tigeciclina

30

Se preparó una suspensión de tigeciclina mezclando una muestra de tigeciclina sólida y un disolvente como se indica en la tabla 1 en cantidades aproximadas que corresponden a las razones que se indican en la tabla 1. Se agitó entonces la mezcla en las condiciones especificadas en la tabla 1. La filtración de la suspensión y secado al aire de la torta produjo el denominado material húmedo. En determinados experimentos (indicados en dicha tabla), el material húmedo se secó adicionalmente durante la noche a aproximadamente 40°C a vacío y el sólido así obtenido se denomina material seco.

35

Tabla 1. Resultados de los experimentos según el ejemplo 1

Disolvente	V (ml)/g	Temp.	Tiempo	Producto	Forma
MEK	20	TA	d/n	seco	I
EtOAc	20	TA	d/n	húmedo/seco	I
Tolueno	20	TA	d/n	húmedo	I
Acetonitrilo	20	TA	3 h luego 0-5°C	seco	II
Acetonitrilo	20	0-5°C	1 h	seco	II

d/n = durante la noche

- 40 Ejemplo 4: Preparación de la forma II de tigeciclina

Se disolvió una muestra de tigeciclina sólida en 1,2-dimetoxietano, tras lo cual se añadió n-heptano a la disolución resultante para inducir la precipitación. Se agitó la suspensión formada durante aproximadamente una hora a temperatura ambiente y luego se filtró. El sólido así obtenido se secó durante la noche a aproximadamente 40°C a vacío para obtener la forma anterior II.

45

*Ejemplo 5: La preparación de la forma I de tigeciclina amorfa, preparada a partir de acetato de etilo (aproximadamente 80 mg), se expuso a aproximadamente el 100% de humedad ambiente ("HA") durante aproximadamente 7 días a aproximadamente temperatura ambiente. Tras la exposición, se monitorizó la forma cristalina mediante DRX.

50

% HA	Forma cristalina
------	------------------

REIVINDICACIONES

1. Tigeciclina cristalina caracterizada por un patrón de DRX de polvo obtenido utilizando radiación de cobre de 1,5418 Å que tiene picos a 6,8, 9,5, 9,8, 12,1, 12,6, 18,1, 20,2, 21,6, 23,3 y $26,8 \pm 0,2$ grados 2-theta para su uso en el tratamiento de infecciones.
2. Uso de tigeciclina cristalina caracterizada por un patrón de DRX de polvo obtenido utilizando radiación de cobre de 1,5418 Å que tiene picos a 6,8, 9,5, 9,8, 12,1, 12,6, 18,1, 20,2, 21,6, 23,3 y $26,8 \pm 0,2$ grados 2-theta en la fabricación de un medicamento para tratar infecciones.
3. Tigeciclina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o uso de tigeciclina de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha tigeciclina cristalina está presente en una composición que tiene menos del 20% de cualquier otra forma de tigeciclina.
4. Tigeciclina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o uso de tigeciclina de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha tigeciclina cristalina está presente en una composición que tiene menos del 10% de cualquier otra forma de tigeciclina.
5. Tigeciclina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o uso de tigeciclina de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha tigeciclina cristalina está presente en una composición que tiene menos del 5% de cualquier otra forma de tigeciclina.
6. Tigeciclina para su uso en el tratamiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3 a 5 o uso de tigeciclina en la fabricación de un medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 2 a 5, en el que dicha tigeciclina cristalina tiene un tamaño de partícula máximo de 300 μm .
7. Tigeciclina para su uso en el tratamiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3 a 5 o uso de tigeciclina en la fabricación de un medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 2 a 5, en el que dicha tigeciclina cristalina tiene un tamaño de partícula máximo de 200 μm .
8. Tigeciclina para su uso en el tratamiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3 a 5 o uso de tigeciclina en la fabricación de un medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 2 a 5, en el que dicha tigeciclina cristalina tiene un tamaño de partícula máximo de 100 μm .
9. Tigeciclina para su uso en el tratamiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3 a 5 o uso de tigeciclina en la fabricación de un medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 2 a 5, en el que dicha tigeciclina cristalina tiene un tamaño de partícula máximo de 50 μm .
10. Proceso de preparación de tigeciclina cristalina para su uso en el tratamiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3 a 9 o para la fabricación de un medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 2 a 9, en el que dicha tigeciclina se cristaliza en un disolvente que comprende un nitrilo C_{1-5} saturado.
11. Proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho disolvente es acetonitrilo.
12. Proceso de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en el que dicha cristalización comprende las etapas de:
 - a) preparar una disolución de tigeciclina en dicho disolvente; y
 - b) evaporar dicho disolvente para obtener dicha forma cristalina.
13. Proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicha disolución se mantiene a una temperatura de -10°C a 30°C .
14. Proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicha disolución se mantiene a una temperatura de 0°C a 25°C , preferiblemente en el que dicha disolución se mantiene durante una hora.
15. Proceso de preparación de tigeciclina cristalina para su uso en el tratamiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3 a 9 o para la fabricación de un medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 2 a 9, en el que dicha tigeciclina se cristaliza en una mezcla de dimetoxietano y n-heptano, preferiblemente en el que dicha cristalización comprende las etapas de:
 - a) preparar una disolución de tigeciclina en dimetoxietano;
 - b) mezclar n-heptano en dicha disolución para obtener una suspensión; y

c) recuperar dicha tigeciclina cristalina a partir de dicha suspensión.

Figura 1: un difractograma de DRX de la forma amorfa de tigeciclina

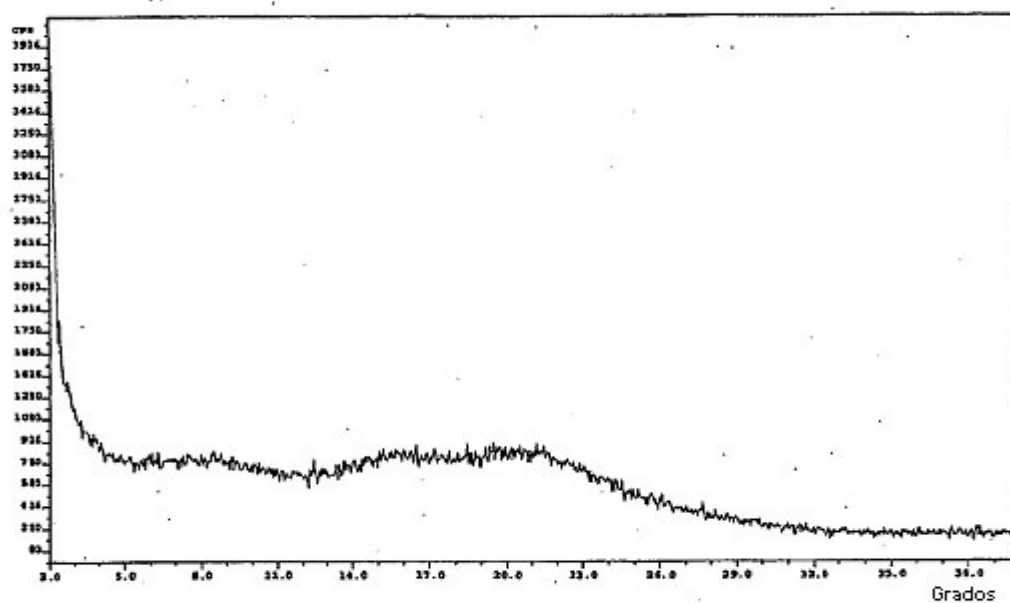


Figura 2: un difractograma de DRX de la forma I de tigeciclina

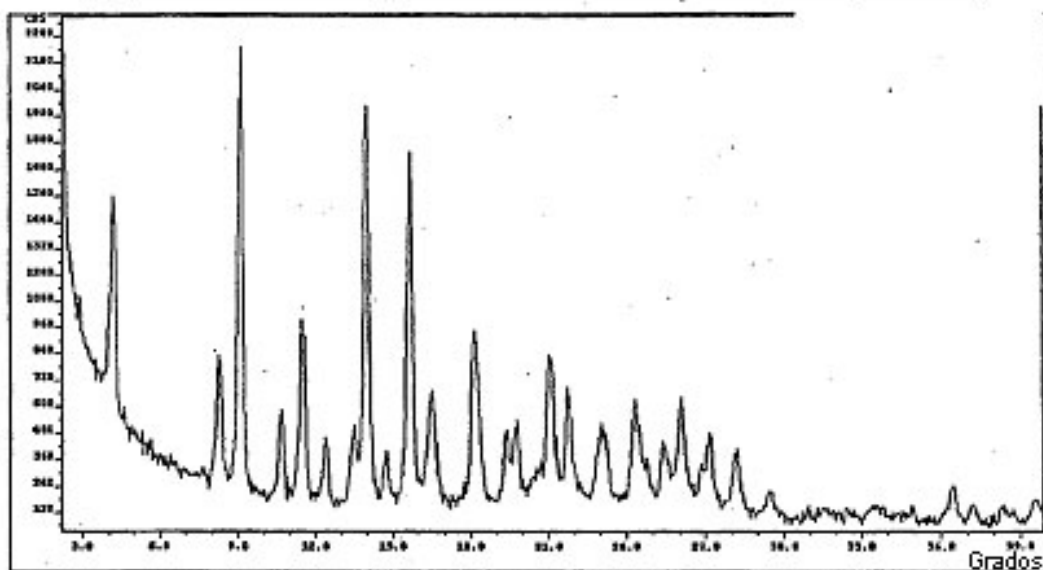


Figura 3: un difractograma de DRX de la forma II de tigeciclina

