

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 766 832**

51 Int. Cl.:

A61K 31/65 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2014 PCT/IN2014/000186**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2014 WO14167575**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2014 E 14782395 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 2978426**

54 Título: **Composición estable de tigeciclina**

30 Prioridad:

26.03.2013 IN 1127MU2013

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.06.2020

73 Titular/es:

**INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
Corporate House, Nr. Sola Bridge, S.G. Highway,
Thaltej
Ahmedabad - 380054, Gujrat, IN**

72 Inventor/es:

**PARIKH, DHARA;
PATEL, ADITYA;
BHASKAR, PALLERLA y
SEHGAL, ASHISH**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 766 832 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

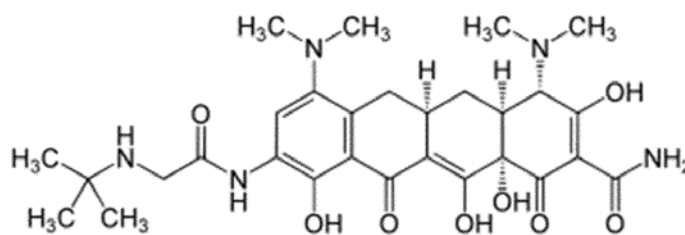
Composición estable de tigeciclina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica estable que comprende tigeciclina y maltosa. Además, la presente invención desvela un proceso para la preparación de dicha composición.

10 Antecedentes de la invención

La tigeciclina es un derivado de tetraciclina (una glicilciclina) que químicamente es (4S,4aS,5aR,12aS)-9-[2-(*terc*-butilamino)acetamido]-4,7bis(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida. La fórmula molecular de la tigeciclina es $C_{29}H_{39}N_5O_8$ y el peso molecular es 585,65 y tiene la siguiente estructura química:



(tigeciclina)

20 El documento USRE40183 desvela amino-6-desmetil-6-desoxitetraciclinas 7-sustituidas-9-sustituidas que cubren la tigeciclina. Wyeth comercializa la tigeciclina como polvo liofilizado para reconstitución para infusión intravenosa con el nombre comercial TYGACIL®; que contiene tigeciclina como principio activo y monohidrato de lactosa como principio inactivo. La tigeciclina está aprobada para infecciones complicadas de la piel y la estructura de la piel, infecciones intraabdominales complicadas y neumonía bacteriana adquirida en la comunidad.

25 Por la bibliografía se sabe que la tigeciclina sufre degradación por dos vías diferentes. Una de ellas es la degradación oxidativa y otra es la epimerización. La degradación oxidativa se puede controlar disminuyendo el pH de la composición. A pH menor, la epimerización surge como la vía de degradación más predominante. Para superar dicho problema se presentan varios enfoques de la siguiente manera:

30 Wyeth comercializa actualmente la tigeciclina como TYGACIL®; que contiene monohidrato de lactosa como principio inactivo. El pH de la composición después de la reconstitución es ácido. La composición usa monohidrato de lactosa como estabilizador para controlar la degradación de la tigeciclina por las vías de epimerización.

35 El documento US7879828 desvela una composición que comprende tigeciclina, lactosa y un ácido seleccionado entre ácido clorhídrico y ácido genticónico, y el pH de la composición en solución está entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 7,0. El enfoque del documento US7879828 es usar lactosa y un pH menor para obtener una composición estable de tigeciclina.

40 El documento US7705168 desvela un proceso de fabricación para la producción de tigeciclina como un polvo reconstituible que tiene menos del 0,9 % de degradantes totales que comprende las etapas de reducir y mantener el nivel de oxígeno en el agua para inyección hasta menos o igual a 0,5 ppm. El enfoque del documento US7705168 es controlar la vía de oxidación controlando el nivel de oxígeno.

45 El documento US2009275660 desvela formulaciones parenterales estables de tigeciclina y el proceso de preparación de las mismas, en donde la formulación comprende un edetato, un agente modificador del pH o un antioxidante, de modo que la formulación permanezca estable durante al menos 45 horas. El enfoque del documento US2009275660 es proporcionar una composición estable usando edetato.

50 El documento US2010035845 desvela una formulación farmacéutica congelada adecuada para administración a un sujeto por vía parenteral, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de tigeciclina y un agente seleccionado entre el grupo que consiste en lactosa, dextrosa, glucosa, manosa, sacarosa, ribosa, xilosa y una combinación de las mismas.

55 El enfoque de US2010035845 es usar lactosa, dextrosa, glucosa, manosa, sacarosa, ribosa, xilosa para obtener una composición estable de tigeciclina.

El documento WO2011/143503 desvela composiciones que comprenden tigeciclina, un exceso de cationes metálicos

divalentes o trivalentes, y opcionalmente lactosa. El enfoque del documento WO2011/143503 es mejorar la estabilidad frente a la degradación oxidativa y la epimerización de composiciones de tetraciclinas (por ejemplo, tigeciclina) y reducir la incidencia de hemólisis tras la inyección añadiendo un exceso de catión(cationes) de metal divalente o trivalente.

5 Teniendo en cuenta los esfuerzos anteriores como se desvela en la técnica anterior, existe una necesidad que abordaría los problemas relacionados con la degradación de la tigeciclina en la composición farmacéutica y proporciona una composición farmacéutica estable de la tigeciclina.

10 Objeto de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica liofilizada estable que comprende tigeciclina y maltosa.

15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica liofilizada estable que comprende tigeciclina y maltosa en donde el pH de la composición después de la reconstitución esté entre 3 - 6, Preferentemente entre 4 - 5, y más preferentemente entre 4,3 - 4,9.

20 Además, otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica liofilizada estable que comprende tigeciclina y maltosa en donde la composición se prepara a partir de una solución a granel que comprende tigeciclina de 15 - 50 mg/ml, maltosa de 30 - 100 mg/ml, y en donde el pH de la solución a granel está entre 3 - 6, Preferentemente entre 4 - 5, y más preferentemente entre 4,3 - 4,9. Todavía otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica liofilizada estable que comprende tigeciclina y maltosa en donde la impureza 4-epimérica de tigeciclina sea inferior al 3 % durante la vida útil.

25 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de una composición farmacéutica liofilizada estable que comprende tigeciclina y maltosa que comprende las etapas de:

- 30 1. Tomar agua para inyección (WFI) en un tanque de fabricación, rociando gas inerte hasta que se alcance el nivel deseado de oxígeno disuelto;
- 35 2. Añadir maltosa y tigeciclina a la solución de la etapa 1 en cualquier orden y ajustar el pH de la solución entre 3 - 6, que se logra preferentemente mediante la adición de los agentes de ajuste de pH NaOH y/o HCl;
3. Opcionalmente filtrar la solución a granel a través de un filtro adecuado;
4. Llenar la solución requerida en viales, cargar los viales en el liofilizador;
5. Realizar un ciclo de liofilización adecuado para obtener la composición farmacéutica estable que comprende tigeciclina y maltosa.

Todavía un objeto adicional de la presente invención es desvelar el uso de maltosa como agente estabilizante para la preparación de una composición farmacéutica liofilizada estable que comprende tigeciclina.

40 Sumario de la invención

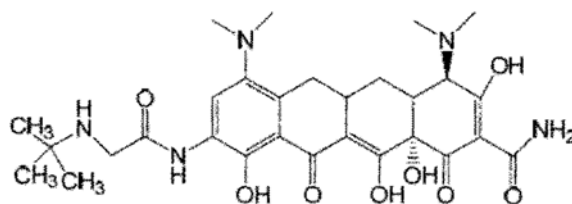
45 La presente invención proporciona una composición farmacéutica liofilizada estable que comprende tigeciclina y maltosa. Además, la invención proporciona el uso de maltosa como agente estabilizante para la preparación de una composición farmacéutica liofilizada estable que comprende tigeciclina. En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica liofilizada estable que comprende tigeciclina y maltosa. En otra realización, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica liofilizada estable que comprende tigeciclina y maltosa en donde el pH de la composición después de la reconstitución está entre 3 - 6.

50 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica liofilizada estable que comprende tigeciclina y maltosa y un proceso para la preparación de dicha composición.

55 Además, de acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica liofilizada estable comprende tigeciclina y maltosa; en donde la composición se prepara a partir de una solución a granel que comprende tigeciclina de 15 - 50 mg/ml, maltosa de 30 - 100 mg/ml y el pH de la solución a granel está entre 3 - 6.

60 De acuerdo con la presente invención, una composición farmacéutica liofilizada estable se define como una composición liofilizada que comprende tigeciclina y maltosa; en donde la impureza 4-epimérica de tigeciclina es inferior al 3 % durante la vida útil. De acuerdo con la presente invención, el 4-epímero de tigeciclina tiene la siguiente estructura:



La composición farmacéutica estable de la presente invención se analiza mediante el método HPLC. El método de análisis por HPLC es bien conocido en la técnica.

5

De acuerdo con la presente invención, una solución a granel se define como una solución que comprende tigeciclina y maltosa, que se liofiliza adicionalmente para obtener una composición farmacéutica estable según la presente invención. El pH de la solución a granel está entre 3 - 6, en donde el pH se alcanza por adición de agentes de ajuste del pH como NaOH o HCl.

10

La liofilización, también conocida como secado por congelación, es un proceso en donde el disolvente se elimina de una solución a granel después de congelarlo y colocarlo al vacío, permitiendo que el disolvente cambie directamente de fase sólida a fase gaseosa sin pasar por una fase líquida. El proceso de liofilización es bien conocido por el experto en la materia.

15

De acuerdo con la presente invención el nivel deseado de oxígeno disuelto (DO) se refiere a una baja cantidad de oxígeno disuelto en disolvente, Preferentemente en el intervalo de 0,5 ppm a 2 ppm.

20

En una de las realizaciones, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica estable que comprende tigeciclina y maltosa que comprende la etapa de:

1. Tomar WFI en el tanque de fabricación, rociando gas inerte hasta que se alcance el nivel deseado de oxígeno disuelto;
2. Añadir maltosa y tigeciclina a la solución de la etapa 1 en cualquier orden y ajustar el pH de la solución entre 3 - 6;
3. Opcionalmente filtrar la solución a granel a través de un filtro adecuado;
4. Llenar la solución requerida en viales, cargar los viales en el liofilizador;
5. Realizar un ciclo de liofilización adecuado para obtener la composición farmacéutica estable que comprende tigeciclina y maltosa.

25

30

En una de las realizaciones, un proceso para la preparación de una composición farmacéutica estable que comprende la etapa de añadir maltosa y tigeciclina al agua para inyección (WFI) en cualquier orden y ajustar el pH de la solución entre 3 - 6.

35

En una de las realizaciones, un proceso para la preparación de una composición farmacéutica estable que comprende una etapa de agregar maltosa y tigeciclina al agua para inyección (WFI) en cualquier orden; en donde se añade ácido clorhídrico antes de la adición de tigeciclina.

40

En una de las realizaciones, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica estable que comprende tigeciclina y maltosa que comprende la etapa de:

1. Tomar WFI en el tanque de fabricación, rociando gas inerte hasta que se alcance el nivel deseado de oxígeno disuelto;
2. Añadir maltosa a la solución de la etapa 1 y agitar;
3. Añadir solución de ácido clorhídrico en solución de la etapa 2 c.s. para pH aproximadamente 1,1 y agitar;
4. Añadir tigeciclina a la solución de la etapa 3 y agitar;
5. Ajustar el pH de la solución a aproximadamente 4,7;
6. Volumen compensado hasta el tamaño del lote;
7. Opcionalmente filtrar la solución a granel a través de un filtro adecuado;
8. Llenar la solución requerida en viales, cargar los viales en el liofilizador;
9. Realizar un ciclo de liofilización adecuado para obtener la composición farmacéutica estable que comprende tigeciclina y maltosa.

45

50

55

En una de las realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica estable que comprende tigeciclina y maltosa en donde el pH de la composición después de la reconstitución está entre 3 - 6, preferentemente entre 4 - 5, y más preferentemente entre 4,3 - 4,9 y el proceso para la preparación de los mismos.

En una de las realizaciones, la presente invención desvela el uso de maltosa como agente estabilizante para la preparación de una composición estable de tigeciclina.

Ejemplos

La presente invención se ha descrito a modo de ejemplo.

5

Ejemplo 1: Composición de la solución a granel de tigeciclina:

N.º de Serie	Ingredientes	Inyección 50 mg/vial
		Solución a granel (mg/ml)
1.	Tigeciclina*	25,00*
2.	Monohidrato de Maltosa	50,00
3.	Ácido Clorhídrico	c.s. para pH
4.	Hidróxido sódico	c.s. para pH
5.	Agua para inyección**	c.s. para 1 ml**
* Corrección de potencia a realizar		
** Eliminado durante el proceso de liofilización		
Nota: el pH de la solución a granel/reconstituida es de aprox. 4,5.		

Procedimiento de fabricación:

- 10 1. Tomar WFI (2-8 °C) en el tanque de fabricación, rociando gas inerte hasta alcanzar el nivel deseado de oxígeno disuelto.
2. Añadir maltosa y tigeciclina a la solución de la etapa 1 en cualquier orden.
- 15 3. Ajustar del pH de la solución a aproximadamente 4,5.
4. Opcionalmente filtrar la solución a granel a través de un filtro adecuado.
- 20 5. Llenar la solución requerida en viales, cargar los viales en el liofilizador.
6. Realizar un ciclo de liofilización adecuado para obtener la composición farmacéutica estable que comprende tigeciclina y maltosa.

Ejemplo 2: Composición de la solución a granel de tigeciclina:

N.º de Serie	Ingredientes	Inyección 50 mg/vial
		Solución a granel (mg/ml)
1.	Tigeciclina*	35,00*
2.	Monohidrato de Maltosa	70,00
3.	Ácido Clorhídrico	c.s. para pH
4.	Hidróxido sódico	c.s. para pH
5.	Agua para inyección**	c.s. para 1 ml**
* Corrección de potencia a realizar		
** Eliminado durante el proceso de liofilización		
Nota: el pH de la solución a granel/reconstituida es de aprox. 4,7.		

25

Procedimiento de fabricación:

1. Tomar WFI en el tanque de fabricación, rociando gas inerte hasta alcanzar el nivel deseado de oxígeno disuelto.
- 30 2. Añadir maltosa a la solución de la etapa 1 y agitar.
3. Añadir solución de ácido clorhídrico en solución de la etapa 2 c.s. para pH aproximadamente 1,1 y agitar.
- 35 4. Añadir tigeciclina a la solución de la etapa 3 y agitar.
5. Ajustar del pH de la solución a aproximadamente 4,7.
6. Volumen compensado hasta el tamaño del lote.
- 40 7. Opcionalmente filtrar la solución a granel a través de un filtro adecuado.

ES 2 766 832 T3

8. Llenar la solución requerida en viales, cargar los viales en el liofilizador.

9. Realizar un ciclo de liofilización adecuado para obtener la composición farmacéutica estable que comprende tigeclina y maltosa.

5 El producto liofilizado obtenido según los Ejemplos 1 y 2 comprende tigeclina y maltosa; en donde el pH de la composición después de la reconstitución está entre 3 - 6.

10 Estudio de estabilidad: El estudio de estabilidad de la composición obtenida en el Ejemplo 2 se realizó a 25 °C y 60 % de HR, 40 °C y 75 % de HR y 50 °C durante 1 mes. Los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad se proporcionan a continuación:

Datos del estudio de estabilidad:

Observación	Inicial	14 días/50 °C	14 días/40 °C	1M/50 °C	1M/40 °C	1M/25 °C
Descripción	\$	\$	\$	\$	\$	\$
Ensayo	105,7	ND	ND	105,4	106,7	106,7
Sustancia Relacionada						
9-amino Minociclina	0,022	0,026	0,04	0,034	0,034	0,034
9-nitro minociclina	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4-epímero de tigeclina	0,359	1,363	0,577	1,699	0,799	0,504
Minociclina	ND	ND	ND	0,02	0,019	0,013
Cualquier otra impureza individual	0,107 (RRT 0,75)	0,126 (RRT 0,89), 0,118 (RRT 0,74)	0,123 (RRT 0,74), 0,121 (RRT 0,89)	0,098 (RRT 0,79), 0,011 (RRT 0,75), 0,064 (RRT 0,85)	0,087 (RRT 0,79), 0,051 (RRT 0,85),	0,083 (RRT 0,79)
Impureza total (que no sea 4-epímero)	0,19	0,335	0,284	0,349	0,322	0,290
Agua	2,81 %	ND	ND	3,49 %	2,38 %	3,50 %
Tiempo de reconstitución	40 segundos	ND	ND	44 segundos	41 segundos	43 segundos
pH	4,75	ND	ND	4,77	4,77	4,73
\$ - Torta liofilizada naranja en un vial de vidrio transparente						

15 Por los datos del estudio de estabilidad, se concluye que la composición que comprende tigeclina y maltosa es estable.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica liofilizada estable que comprende tigeciclina y maltosa.
- 5 2. La composición farmacéutica estable según la reivindicación 1, en donde la composición se prepara a partir de una solución a granel que comprende: a) tigeciclina; b) maltosa; y en donde el pH de la solución a granel está entre 3 - 6.
3. La composición farmacéutica estable según la reivindicación 1, en donde la composición se prepara a partir de una solución a granel que comprende: a) tigeciclina de 15 - 50 mg/ml, b) maltosa de 30 - 100 mg/ml; y en donde el pH de la solución a granel está entre 3 - 6.
- 10 4. La composición farmacéutica estable según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, en donde el pH se alcanza mediante la adición de los agentes de ajuste de pH NaOH y/o HCl.
- 15 5. La composición farmacéutica estable según la reivindicación 1, en donde el pH de la composición después de la reconstitución está entre 3 - 6.
6. La composición farmacéutica estable según la reivindicación 1, en donde la composición comprende: a) tigeciclina de 15 - 50 mg/ml, b) maltosa de 30 - 100 mg/ml; y en donde el pH de la solución reconstituida está entre 3 - 6.
- 20 7. La composición farmacéutica estable según la reivindicación 1, en donde la impureza 4-epimérica de tigeciclina es inferior al 3 % durante la vida útil.
8. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica estable según la reivindicación 1 que comprende las etapas de:
 1. Tomar agua para inyección (WFI) en un tanque de fabricación, rociando gas inerte hasta que se alcance el nivel deseado de oxígeno disuelto;
 2. Añadir maltosa y tigeciclina a la solución de la etapa 1 en cualquier orden y ajustar el pH de la solución entre 3 - 6, que se logra preferentemente mediante la adición de los agentes de ajuste de pH NaOH y/o HCl;
 3. Opcionalmente filtrar la solución a granel a través de un filtro adecuado;
 4. Llenar la solución requerida en viales, cargar los viales en el liofilizador;
 5. Realizar un ciclo de liofilización adecuado para obtener la composición farmacéutica estable que comprende tigeciclina y maltosa.
- 25 9. El proceso para la preparación de una composición farmacéutica estable de acuerdo con la reivindicación 8, en donde se añade ácido clorhídrico antes de la adición de tigeciclina.
10. El proceso para la preparación de una composición farmacéutica estable de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende las etapas de:
 1. Tomar agua para inyección (WFI) en un tanque de fabricación, rociando gas inerte hasta que se alcance el nivel deseado de oxígeno disuelto;
 2. Añadir maltosa a la solución de la etapa 1 y agitar;
 3. Añadir solución de ácido clorhídrico en solución de la etapa 2 c.s. para pH aproximadamente 1,1 y agitar;
 4. Añadir tigeciclina a la solución de la etapa 3 y agitar;
 5. Ajustar el pH de la solución a aproximadamente 4,7, que se logra preferentemente mediante la adición de los agentes de ajuste de pH NaOH y/o HCl.
 6. Volumen compensado hasta el tamaño del lote;
 7. Opcionalmente filtrar la solución a granel a través de un filtro adecuado;
 8. Llenar la solución requerida en viales, cargar los viales en el liofilizador;
 9. Realizar un ciclo de liofilización adecuado para obtener la composición farmacéutica estable que comprende tigeciclina y maltosa.
- 35 11. Uso de maltosa como agente estabilizante para la preparación de una composición farmacéutica liofilizada estable que comprende tigeciclina.
12. Uso según la reivindicación 11, en donde el contenido de la impureza 4-epimérica de tigeciclina es inferior al 3 % durante la vida útil.
- 60 13. Uso según la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, en donde la composición se prepara a partir de una solución a granel que comprende: a) tigeciclina; b) maltosa; y en donde el pH de la solución a granel está entre 3 - 6.
- 65 14. Uso según la reivindicación 13, en donde el pH se alcanza mediante la adición de los agentes de ajuste de pH NaOH y/o HCl.

15. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, en donde el pH de la composición después de la reconstitución está entre 3 - 6.