(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 775 702**

(51) Int. Cl.:

C07C 237/26 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2016** **PCT/GB2016/053695**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **01.06.2017** **WO17089809**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2016** **E 16805888 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020** **EP 3365323**

(54) Título: **Sales de tetraciclinas**

(30) Prioridad:

24.11.2015 PT 2015108978

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.07.2020

(73) Titular/es:

HOVIONE SCIENTIA LIMITED (100.0%)
Loughbeg, Ringaskiddy, Co.
Cork, IE

(72) Inventor/es:

SOBRAL, LUIS;
SANTANA DE ARRUDA, LIVIA;
FIGUEIREDO, MARGARIDA;
ANTUNES, RAFAEL y
FILIPE, ANA PAULA

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 775 702 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).

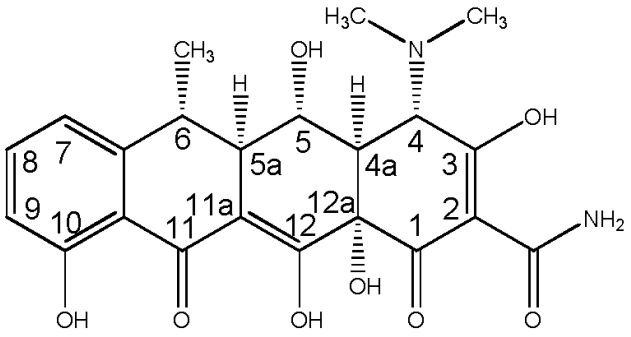
DESCRIPCIÓN

Sales de tetraciclinas

La presente invención se refiere generalmente a compuestos de tetraciclina, en particular a sus sales, y más en particular a ciertas nuevas sales de tetraciclinas. La invención también se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de tetraciclina, en particular sus sales y a las formulaciones farmacéuticas y dispositivos médicos que incorporan tales compuestos, y a su uso en la medicina.

Antecedentes de la invención

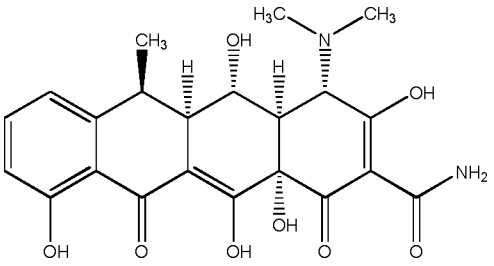
La doxiciclina, también designada por α-6-desoxi-5-hidroxitetraciclina o por α-6-desoxioxitetracidina, es un antibiótico semisintético de amplio espectro de estructura molecular (I) desvelado por primera vez en la patente US3019260.



(I)

La patente US3019260 desvela la preparación de sales de doxiciclina mediante la adición de ácidos a doxiciclina hasta un pH menor que 4. Se hace referencia a que las sales de los ácidos clorhídrico, sulfato, fosfato, tricloroacetato, oxalato, citrato, gluconato se preparan de acuerdo con el general procedimiento impartido por los autores.

La patente US3200149 desvela la preparación de 6-epi-doxiciclina (II) y en el ejemplo XXXIX desvela la preparación de sales de 6-epi-6-desoxi-5-oxitetraciclina tal como los ácidos clorhídrico, yodhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, así como sales de ácidos orgánicos tal como tartárico, acético, cítrico, málico, benzoico, glicólico, glucónico, gulónico, succínico, arilsulfónico.

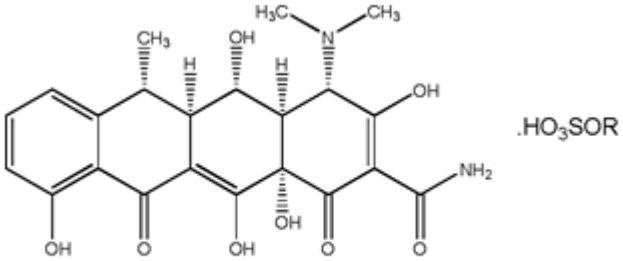


(II)

Las sales se preparan mediante la disolución de 6-epi-6-desoxi-5-oxitetraciclina en metanol conteniendo una cantidad equimolar del ácido. Las sales se precipitan mediante la adición de éter a la solución metanólica y se aíslan por filtración y secado. No se presentan datos analíticos que respalden la formación de sales ni se informa el rendimiento. El ámbito de esta patente consistió en desvelar 6-epi-6-desoxitetraciclinas, análogos sustituidos en anillo D, análogos 11α-sustituidos y análogos 11α-sustituidos en anillo D, así como el procedimiento para producir estos compuestos. Los inventores usan las designaciones "6-epi" y "α" indistintamente para hacer referencia a las 6-epi-6-desoxi tetraciclinas.

La patente GB1228629 desvela el uso de sales de doxiciclina para preparar soluciones acuosas con polivinilpirrolidona para administración parenteral, oral y tópica. Las sales usadas fueron clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, ascorbato, citrato, gluconato, lactato, isonicotinato, gentisinato, pantotenato, salicilato, glucoronato, formiato y glutamato. Los inventores argumentaron que estas soluciones eran sorprendentemente estables y tópicamente bien toleradas.

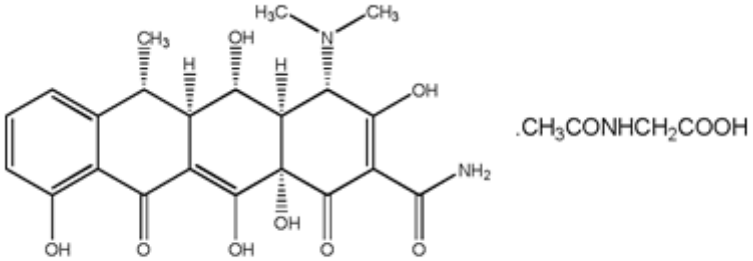
La patente BE896423 desvela sales de alquil sulfato de doxiciclina de fórmula (III) en la que R es un radical alquilo de cadena lineal o ramificada saturado o insaturado, con 6 a 18 átomos de carbono.



(III)

Las sales se preparan mediante el tratamiento de la base de doxiciclina con una cantidad estequiométrica del ácido alquilsulfúrico o mediante la reacción de una sal inorgánica de doxiciclina con una sal alcalina o de amonio del ácido alquilsulfúrico. En ambos casos, la preparación se lleva a cabo en agua o en soluciones acuosas de alcohol. De acuerdo con los inventores, los grupos alquil sulfato disminuyen la tensión superficial de la doxiciclina y aumentan la liposolubilidad, la dispersión del polvo, así como el efecto de humectabilidad.

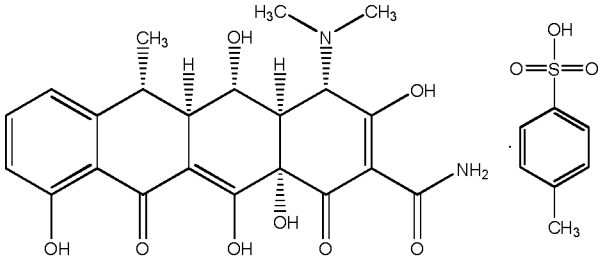
La patente US3932490 desvela aceturato de doxiciclina (IV) y su preparación por reacción de doxiciclina con el ácido acetúrico (ácido acetilaminoacético).



(IV)

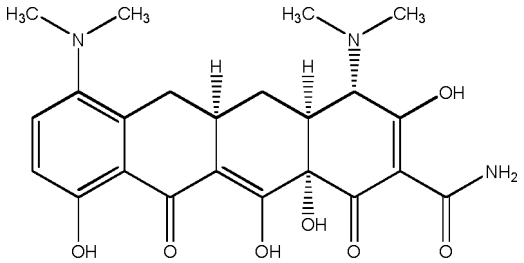
Para preparar la sal, los inventores tratan una solución de doxiciclina con una solución de una cantidad equimolar de ácido acetilaminoacético y aíslan el producto por evaporación del disolvente o por liofilización de la mezcla de reacción. El producto se caracteriza por análisis elemental, punto de fusión, solubilidad e infrarrojos en Nujol. La invención enseña que el aceturato de doxiciclina es más soluble en agua que la doxiciclina y, por lo tanto, es más adecuado para la administración parenteral.

La patente US4877559 desvela la preparación de p-toluenosulfonato de doxiciclina, compuesto de fórmula (V), mediante la adición de ácido p-toluenosulfónico a la solución de doxiciclina obtenida por hidrogenación de metaciclina, en un disolvente que no es disolvente para la sal, por ejemplo, metanol.



(V)

El producto obtenido se caracterizó por cromatografía en papel circular.



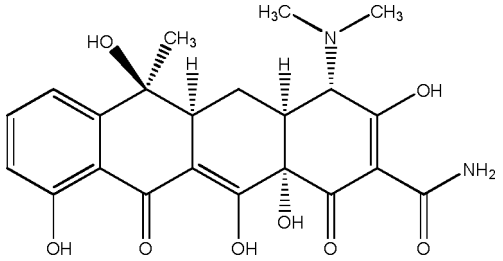
(VI)

La minociclina, compuesto de fórmula (VI), también designada por 7-dimetilamino-6-desmetil-6-desoxitetraciclina, es un antibiótico semisintético de amplio espectro de estructura molecular (I) desvelado en la patente US3226436.

Esta patente se refiere a la preparación profética de las sales de clorhidrato, ácido sulfúrico y ácido tricloroacético de minociclina.

La solicitud de patente US20090099376 se refiere al uso de sales de minociclina de ácido acético, benzoico, maleico y succínico, entre otros, en la preparación de tigeciclina, pero no desvela la sal de oxalato de minociclina. No se proporciona ninguna descripción sobre la preparación de las sales anteriores ni se presentan datos analíticos que muestren la caracterización de las sales mencionadas.

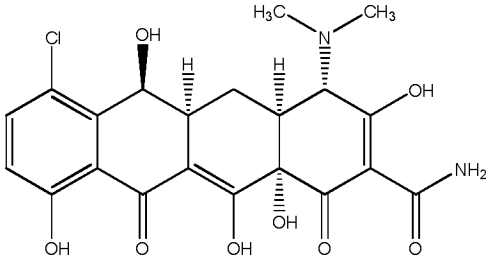
La tetraciclina, compuesto de fórmula VII, anteriormente designado por omegamicina, es un antibiótico producido por fermentación.



(VII)

La patente US2886595 se refiere a la preparación de sales de tetraciclina tal como el citrato, el ácido tartárico, el benzoato, el acetato, el succinato, entre otras, pero no a la sal de oxalato. Se hace referencia a los procedimientos generales para preparar las sales, tal como el ajuste del pH de una solución de tetraciclina a un punto justo por debajo del que el antibiótico comienza a separarse, la adición de cantidades estequiométricas de ácido a una solución de base de tetraciclina en agua o disolvente orgánico para formar la sal de adición de ácido. La sal sólida se aísla por evaporación de la solución salina, o por liofilización, o por recolección de la sal precipitada por filtración, o por precipitación de la sal mediante la adición de otro disolvente orgánico. Los ejemplos dados describen la extracción de tetraciclina del caldo de fermentación y describen solo la preparación de clorhidrato de tetraciclina y formiato de tetraciclina. Estas sales se caracterizan solo por el punto de fusión.

La demeclociclina (VIII), también denominada 7-cloro-6-demetiltetraciclina, un antibiótico fabricado por fermentación se desveló en la patente US2878289.

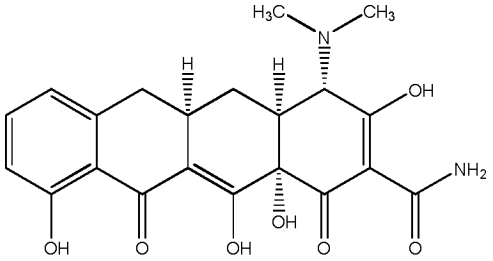


(VIII)

La patente US2878289 se refiere a que la demeclociclina forma sales del mismo tipo y de manera general como las tetraciclinas y a que las sales ácidas se pueden formar por tratamiento de demeclociclina con ácidos de pH menor que aproximadamente 4. Los autores se refieren a la sal acetato y otras sales orgánicas, pero no se especifican sales

orgánicas adicionales además del acetato ni se dan ejemplos sobre cómo prepararlas. No se dan ejemplos, ni descripciones detalladas sobre la preparación de sales orgánicas de demeclociclina.

La sanciclina, también designada por 6-demetil-6-desoxi-tetraciclina (IX), un antibiótico semisintético se desveló en la patente US3019260.

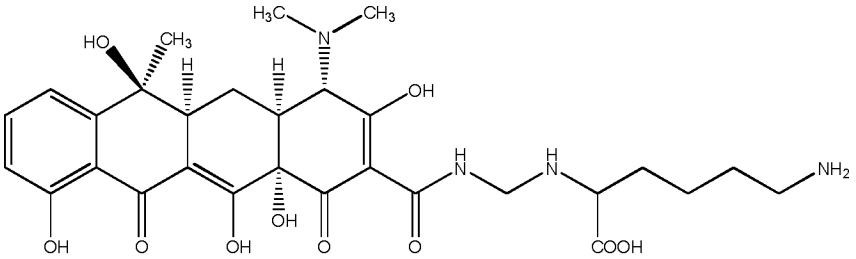


(IX)

La patente US3019260 se refiere a la preparación de sales ácidas tal como tricloroacetato, citrato, oxalato, entre otras, pero no se refiere a la sal de maleato. Los inventores se refieren a que las sales de ácido mineral de las tetraciclinas allí desveladas se pueden preparar mediante el tratamiento con ácidos tal como ácido clorhídrico a pH menor que aproximadamente 4 y a que las sales ácidas tal como sulfato, fosfato, tricloroacetato, oxalato, citrato y gluconato se pueden formar de manera similar. Los ejemplos enseñan cómo obtener la sal clorhidrato, pero no enseñan cómo preparar las sales de ácido orgánico ni se proporciona una descripción sobre la preparación de estas sales.

La patente GB901209 desvela complejos de sales metálicas polivalentes de sanciclina y se refiere en el ejemplo V a la preparación de sales de adición de ácido de sanciclina mediante la adición de ácidos minerales a la solución metanólica de sanciclina. Las sales se aíslan por evaporación de la solución acuosa o mediante la adición de un no disolvente. Las sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, sulfosalicilato, fosfato y tanato (en el ejemplo VII) se preparan de acuerdo con el ejemplo. No se realiza ninguna divulgación con respecto a la sal de adición de ácido de maleato.

La limeciclina, compuesto de fórmula X, también designado por N-lisinometiltetraciclina, es un antibiótico semisintético derivado de tetraciclina.



(X)

La patente US3042716 se refiere a que se pueden formar sales de adición de ácido de limeciclina, a saber, los ácidos bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, acético, tartárico, málico, cítrico y glucónico, pero no se refiere a las sales de adición de ácido benzoico, succínico, ácido maleico y oxálico. No se presenta una descripción de la preparación de estas sales y los ejemplos no enseñan cómo preparar estas sales.

El documento US2929837 se refiere a un procedimiento para purificar tetraciclina, particularmente cuando está asociada con pequeñas cantidades de clortetraciclina, mediante el contacto de una solución conteniendo tetraciclina y clortetraciclina con un compuesto del grupo que consiste en ácido oxálico/ácido succínico y sus sales de metales alcalinos.

El documento DE 1045398 se refiere a un procedimiento para la preparación de sales de tetraciclina pura, que en particular también contiene clortetraciclina, añadiendo ácido oxálico a la solución del material de tetraciclina.

El documento DE 1593015 se refiere a un nuevo derivado de tetraciclina y a un procedimiento para prepararlo mediante la reacción de tetraciclina en presencia de formaldehído o un polímero de formaldehído en un disolvente orgánico.

En general, la técnica anterior proporciona detalles insuficientes o nulos sobre la preparación de las sales orgánicas de tetraciclinas. La mayoría de las patentes desvelan la preparación de las sales al afirmar que se pueden preparar

mediante la mezcla de la tetraciclina con el ácido orgánico en proporciones equimolares o mediante la mezcla del derivado de clorhidrato de tetraciclina con una sal metálica del ácido orgánico. Cuando se dan ejemplos, la descripción de los procedimientos es insuficiente y no se hace referencia a problemas técnicos que pueden surgir durante la preparación de las sales. Además, los datos analíticos presentados son insuficientes para demostrar la identidad y la pureza de las sales. Por ejemplo, no se presentan los procedimientos analíticos mostrando la formación de la sal de adición de ácido mediante la protonación de los grupos amina de las tetraciclinas, tal como H^1-RMN o la presencia del anión carboxilato en la sal, tal como los espectros infrarrojos del producto. Además, la descripción de sales en la técnica anterior no proporciona datos analíticos suficientes sobre la pureza de las sales de adición de ácido orgánico obtenidas. En el transcurso del trabajo realizado en esta invención, se encontraron problemas técnicos en la preparación de las sales de ácido orgánico de las tetraciclinas y, a diferencia de las divulgaciones de la técnica anterior, se ha observado que, en las condiciones descritas, los productos aislados no son las sales deseadas sino los compuestos de tetraciclina base, o mezclas de las tetraciclinas con los ácidos orgánicos.

Los efectos adversos de las sales inorgánicas ácidas de doxiciclina se describen en la técnica anterior. Por ejemplo, las úlceras gástricas inducidas por el clorhidrato de doxiciclina, una sal con un pH de aproximadamente 3, se han asociado con el efecto cáustico en la mucosa esofágica y gástrica de esta sal muy ácida. Se considera que la doxiciclina actúa a través de un efecto cáustico directo en la mucosa esofágica y gástrica, probablemente debido a su naturaleza ácida (se puede hacer referencia, por ejemplo, a: Gastroenterology Research, 2012, Vol. 5, Nr. 6, Dec 2012, pages 236-238, Aviva Leber, Jeff Stal, Sherman A, Bini EJ. Pill-induced gastric injury. Am J Gastroenterol, 1999;94(2):511-513, Carlborg B, Densert O, Lindqvist C.; Laryngoscope, Tetracycline induced esophageal ulcers. a clinical and experimental study 1983;93(2):184-187). En estudios animales, la exposición directa de mucosa esofágica a tetraciclina produce ulceraciones profundas (véase, por ejemplo: Carlborg B, Densert O, Lindqvist C., Tetracycline induced esophageal ulcers, a clinical and experimental study, Laryngoscope. 1983;93(2):184-187). Además, la formulación de la píldora es un factor contribuyente importante, con un mayor riesgo de úlceras esofágicas asociadas con las cápsulas debido a su revestimiento gelatinoso y su tendencia a pegarse y alojarse en la mucosa esofágica (véase, por ejemplo: Corleto VD, D'Alonzo L, Zykaj E, Carnuccio A, Chiesara F, Pagnini C, Di Somma S, et al, A case of oesophageal ulcer developed after taking homeopathic pill in a young woman, World J Gastroenterol. 2007;13(14):2132-2134].

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a sales orgánicas de tetraciclinas nuevas y útiles que presentan ventajas respecto de las sales descritas en la técnica anterior con respecto a los efectos adversos relacionados con el uso de tetraciclinas. Las sales de tetraciclinas de la presente invención comprenden una tetraciclina en que la tetraciclina es doxiciclina, minociclina, sanciclina, limeciclina o demeclociclina, y comprenden un ácido orgánico en el que el ácido orgánico es ácido oxálico o ácido maleico.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una sal de tetraciclina comprendiendo una tetraciclina y un ácido orgánico, en la que el ácido orgánico es ácido oxálico o ácido maleico y la tetraciclina es doxiciclina, minociclina, sanciclina, limeciclina, o demeclociclina. Las sales son típicamente sales de adición de ácidos.

La tetraciclina es doxiciclina, minociclina, sanciclina, limeciclina, o demeclociclina.

Preferentemente, la sal es maleato de doxiciclina, oxalato de minociclina, maleato de demeclociclina, oxalato de demeclociclina, maleato de sanciclina, maleato de limeciclina, u oxalato de limeciclina.

La invención en consecuencia proporciona, en particular, las siguientes sales como sales novedosas que hasta ahora no se han proporcionado: maleato de doxiciclina, oxalato de minociclina, maleato de demeclociclina, oxalato de demeclociclina, maleato de sanciclina, maleato de limeciclina, y oxalato de limeciclina.

Cuando se hace referencia a las sales de tetraciclina de la invención, por ejemplo, maleato de doxiciclina, se debe entender que todas las formas de la sal se consideran abarcadas por el término. Por lo tanto, se debe entender que una referencia a "maleato de doxiciclina" (y esto se aplica igualmente a todas las demás sales) abarca todas las diferentes formas posibles del compuesto - por ejemplo, hidratos, solvatos, polimorfos, isómeros, que incluyen estereoisómeros, mezclas racémicas, y demás, a condición de que el componente de tetraciclina y el componente de ácido orgánico estén presentes en forma de sal.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación farmacéutica comprendiendo una sal de tetraciclina de acuerdo con la invención, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Adecuadamente, como se entenderá, la formulación comprende típicamente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la naturaleza de la formulación. Se puede usar cualquier formulación adecuada, aunque preferentemente, la formulación es una formulación oral, oftálmica o tópica. En un aspecto preferente, la formulación es una formulación de liberación retardada o una formulación de liberación sostenida.

Las sales y formulaciones farmacéuticas de la invención preferentemente tienen un pH mayor que la formulación equivalente en base a la sal clorhidrato de la tetraciclina. Preferentemente, las sales y formulaciones se caracterizan por un pH en solución acuosa igual a o mayor que 3. En particular, la invención proporciona una sal de acuerdo con

invención caracterizada por un pH en solución acuosa igual o mayor que 3.

En otro aspecto, las sales o formulaciones farmacéuticas de la invención también se caracterizan por ser ligeramente amargas o insípidas en solución acuosa en la escala estándar de sabor amargo en base a clorhidrato de quinina.

También se proporciona una sal, o una formulación farmacéutica correspondiente, de acuerdo con la invención caracterizada por tener una solubilidad menor en solución acuosa que la sal clorhidrato o sal hiclato correspondiente. El oxalato de doxiciclina y el maleato de doxiciclina son ejemplos particulares de esto, particularmente cuando se comparan con el clorhidrato de doxiciclina.

También se proporciona una sal, o una formulación farmacéutica correspondiente, de acuerdo con la invención caracterizada por tener un color más claro de acuerdo con la clasificación Munsell que una sal inorgánica correspondiente, en particular la sal clorhidrato o sal hiclato correspondiente. Nuevamente, el oxalato de doxiciclina y el maleato de doxiciclina son ejemplos particulares de esto, particularmente cuando se comparan con la sal hiclato correspondiente.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona un dispositivo médico que tiene revestido sobre el mismo una sal o una formulación de acuerdo con la invención. Se puede usar cualquier dispositivo adecuado, pero preferentemente el dispositivo médico es un implante. Por ejemplo, el implante puede ser un catéter y/o un stent.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona una sal de la invención, o una formulación de la invención, para uso como un medicamento, particularmente en el tratamiento o prevención de una inflamación y/o una infección. Se puede tratar cualquier afección de este tipo, pero la invención es particularmente útil cuando la infección y/o inflamación es una infección o inflamación del ojo. La sal o formulación, por ejemplo, se puede revestir sobre un dispositivo médico, tal como un implante, por ejemplo, un catéter y/o un stent.

En otro aspecto, esta invención está relacionada con un procedimiento para preparar sales orgánicas de tetraciclinas, comprendiendo dicho procedimiento la disolución de la tetraciclina en la forma básica en un disolvente que contiene un exceso de un ácido orgánico. La sal orgánica de la tetraciclina precipita de la mezcla de reacción. El producto después se puede filtrar, y típicamente se lava con el disolvente usado en la reacción, y después se seca. Se pueden usar procedimientos convencionales para estas etapas.

Por lo tanto, la invención también proporciona un procedimiento para preparar una sal de tetraciclina, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar una base de tetraciclina con un exceso de un ácido orgánico en un disolvente.

La tetraciclina usada en la preparación de sal es doxiciclina, minociclina, sanciclina, limeciclina o demeclociclina. Las sales preferidas que se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento de la invención incluyen maleato de doxiciclina, oxalato de minociclina, maleato de demeclociclina, oxalato de demeclociclina, maleato de sanciclina, maleato de limeciclina, u oxalato de limeciclina.

El ácido orgánico usando en el procedimiento es ácido oxálico o ácido maleico. Preferentemente, el exceso del ácido orgánico es mayor que un equivalente molar con respecto a la tetraciclina. El exceso del ácido orgánico puede ser 5 o más equivalentes molares con respecto a la tetraciclina.

Se puede usar cualquier disolvente adecuado, y los expertos en este campo conocen los disolventes adecuados para uso con tetraciclinas. El disolvente es típicamente un disolvente orgánico y, por ejemplo, puede ser un alcohol o una mezcla de un alcohol con un disolvente de amida, tal como dimetilformamida, aunque se entenderá que se pueden usar otros disolventes de amida adecuados. Preferentemente, el disolvente es un alcohol. Más preferentemente, el disolvente es metanol o una mezcla de metanol y dimetilformamida. El ácido orgánico se usa adecuadamente en una cantidad superior a un equivalente molar con respecto a la tetraciclina. Preferentemente, se usa en una cantidad de 5 equivalentes molares o más con respecto a la tetraciclina.

Por ejemplo, la preparación de maleato de doxiciclina y oxalato de doxiciclina se puede llevar a cabo por reacción de la base de doxiciclina con el ácido correspondiente. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en un alcohol.

La presente invención se refiere así a sales orgánicas de tetraciclinas nuevas y útiles que presentan ventajas sobre las sales descritas en la técnica anterior con respecto a los efectos adversos relacionados con el uso de tetraciclinas. Más particularmente, se refiere a sales de tetraciclina liposolubles que exhiben valores de pH adecuados para prevenir efectos irritantes, tal como lesiones gástricas y oftálmicas, inducidas por la administración de formas más ácidas de las tetraciclinas. Otra característica técnica importante de las sales de esta invención es su baja solubilidad en agua y esto presenta una ventaja para las formulaciones de liberación retardada y liberación sostenida. Una ventaja adicional de las sales de esta invención es su menor luminosidad en comparación con la luminosidad (color más claro) de las sales de la técnica anterior, una característica técnica ventajosa para los efectos adversos de hiperpigmentación inducidos por la terapia a largo plazo con tetraciclinas. Además, las sales descritas en la presente memoria presentan un sabor amargo menos intenso, una característica técnica ventajosa para los medicamentos de administración oral. La presente invención también se refiere a un procedimiento mejorado para preparar sales orgánicas de tetraciclina.

En los intentos por preparar las sales orgánicas de acetato, succinato, maleato y oxalato de doxiciclina por reacción del derivado de clorhidrato de doxiciclina con la sal metálica básica correspondiente del ácido orgánico en medio acuoso, se ha observado que se produjo la precipitación de la base de doxiciclina de la mezcla de reacción en lugar de la precipitación de la sal orgánica respectiva. Estos ejemplos ilustran una dificultad técnica hallada cuando se siguen las divulgaciones de la técnica anterior.

Otra dificultad técnica es que la sal orgánica de tetraciclina aislada puede retener la base de tetraciclina sin reaccionar y no es una sal orgánica de tetraciclina pura. Los inventores de la presente inesperadamente han descubierto que se requería un exceso de ácido orgánico para promover la disolución completa de la tetraciclina antes del comienzo de la cristalización de la sal orgánica de la tetraciclina. Se requiere la disolución completa de la base de tetraciclina para asegurar el consumo completo de este material de partida. Esta es una característica técnica importante del procedimiento desvelado en la presente memoria porque, si la tetraciclina no se disuelve completamente, la sal orgánica de tetraciclina que cristaliza en la mezcla de reacción no es pura y contiene cantidades residuales de la base de tetraciclina.

Ciertas sales de esta invención exhiben un pH menos ácido que la sal clorhidrato correspondiente y su administración evita o minimiza el desarrollo de lesiones gastrointestinales relacionadas con la naturaleza ácida de la sal. El pH de las sales de maleato y oxalato de doxiciclina es menos ácido que el de la sal hiclato como se desvela en la tabla a continuación. El pH de la sal oxalato de tetraciclina es menos ácido que el pH de la tetraciclina. Por lo tanto, el riesgo de inducir lesiones gástricas cuando se usan estas sales es reducido en comparación con el de los clorhidratos ácidos.

Doxiciclina	**pH**
Maleato de doxiclina	3,3
Oxalato de doxiclina	3,2
Hiclato de doxiclina	2,0 a 3,0
Monohidrato de doxiclina	5,0 a 6,5
Demeclociclina	**pH**
Oxalato de demeclociclina	3,4
Oxalato de demeclociclina	3,3
Minociclina	**pH**
Oxalato de minociclina	3,0
Clorhidrato de minociclina	3,5 a 4,5
Minociclina base	6,8
Tetraciclina	**pH**
Oxalato de tetraciclina	3,2
Clorhidrato de tetraciclina	1,8 a 2,8

Los datos de pH presentados anteriormente para las sales de ácidos orgánicos se midieron en soluciones acuosas de los productos con una concentración de aproximadamente 10^{-3} M y los intervalos de pH para los productos disponibles en el mercado son los desvelados en las monografías de Farmacopea Europea y de los Estados Unidos.

El comportamiento ácido moderado puede ser beneficioso para la administración de fármacos para tratar infecciones o inflamaciones oculares debido a los riesgos asociados con la lesión química ocular. La lesión ocular química es una emergencia oftálmica, que puede ser causada por la exposición al ojo de una solución ácida (pH <4) o alcalina (pH >10) (véase, por ejemplo: Int J Ophthalmol, 2014; 7 (6) : 1067-1068). Para manejar los efectos adversos de las lesiones oculares químicas, se requiere irrigación abundante con agua limpia o estéril o solución de Ringer (pH 7,3-7,4) o su equivalente, de un pH casi neutro. A menudo se requieren volúmenes de irrigación de hasta 20 litros o más para alcanzar el nivel de pH fisiológico. Sin embargo, los pacientes pueden sentir un dolor intenso después de la irrigación inicial causado por un defecto epitelial y una irritación del cuerpo ciliar. En muchas ocasiones, se usan gotas oculares anestésicas locales para reducir el dolor ocular, lo que puede ayudar a una mejor apertura del ojo para un examen detallado.

En un aspecto, el uso de las sales de esta invención en formulaciones orales presenta una ventaja sobre las sales de la técnica anterior dado que no promueve efectos adversos relacionados con la naturaleza ácida de la sustancia farmacéutica activa. En otro aspecto, las sales de esta invención presentan una ventaja sobre las sales de la técnica anterior dado que no promueven efectos adversos relacionados con la naturaleza básica de la sustancia farmacéutica activa. En aún aspecto adicional, las sales de esta invención se pueden usar para nuevas aplicaciones en las que es necesario prevenir la irritación de los tejidos blandos, por ejemplo, la mucosa, tal como aplicaciones nasales, aplicaciones para inhalación, aplicaciones oftálmicas, aplicaciones orales o aplicaciones dentales.

La solubilidad de las sales de esta invención se midió a pH = 1,0, pH = 1,2, pH = 4,5, pH = 6,8 y pH = 7,5, respectivamente, y los resultados se presentan en la siguiente tabla. Los tampones a pH 1,0 y 1,2 se prepararon con soluciones acuosas de cloruro de potasio 0,2 M y ácido clorhídrico 0,2 M, los tampones a pH 6,8 y 7,5 se prepararon con soluciones acuosas de fosfato de potasio monobásico 0,2 M e hidróxido de sodio 0,2 M y el tampón a pH 4,5 con soluciones acuosas de biftalato de potasio 0,2 M y ácido clorhídrico 0,2 M, de acuerdo con la Farmacopea USP31.

"Tetraciclinas"	**Solubilidad**				
	pH=1,0	**pH=1,2**	**pH=4,5**	**pH=6,8**	**pH=7,5**
Maleato de doxiclina	Soluble 13 ml/g	Soluble 13 ml/g	Escasamente soluble 63 ml/g	Escasamente soluble 83 ml/g	Escasamente soluble 77 ml/g
Oxalato de doxiclina	Ligeramente soluble 500 ml/g	Muy ligeramente Soluble 1900 ml/g	Ligeramente soluble 500 ml/g	Ligeramente soluble 125 ml/g	Ligeramente soluble 143 ml/g
Hiclato de doxiclina	Soluble 16 ml/g	Fácilmente soluble 3 ml/g	Escasamente soluble 53 ml/g	Fácilmente soluble 2 ml/g	Escasamente soluble 100 ml/g
Monohidrato de doxiclina	Soluble 19 ml/g	Soluble 25 ml/g	Ligeramente soluble 1000 ml/g	Ligeramente soluble 333 ml/g	Ligeramente soluble 1000 ml/g
Maleato de demeclociclina	Soluble 30 ml/g	Soluble 30 ml/g	Escasamente soluble 38 ml/g	Escasamente soluble 77 ml/g	Escasamente soluble 67 ml/g
Oxalato de demeclociclina	Fácilmente soluble 10 ml/g	Soluble 18 ml/g	Escasamente soluble 53 ml/g	Escasamente soluble 34 ml/g	Escasamente soluble 77 ml/g
Oxalato de minociclina	Soluble 1 ml/g	Soluble 1 ml/g	Fácilmente soluble 10 ml/g	Soluble 5 ml/g	Fácilmente soluble 8 ml/g
Clorhidrato de minociclina	Soluble 25 ml/g	Soluble 3 ml/g	Escasamente soluble 38 ml/g	Escasamente soluble 37 ml/g	Escasamente soluble 36 ml/g
Base minociclina	Soluble 14 ml/g	Soluble 20 ml/mg	Soluble 19 ml/g	Ligeramente soluble 200 ml/g	Ligeramente soluble 111 ml/g
Tetraciclina	Soluble 25 ml/g	Escasamente Soluble 50 ml/g	Ligeramente soluble 200 ml/g	Ligeramente soluble 250 ml/g	Ligeramente soluble 333 ml/g
Oxalato de tetraciclina	Escasamente soluble 50 ml/g	Soluble 17 ml/g	Escasamente soluble 77 ml/g	Escasamente soluble 83 ml/g	Ligeramente soluble 167 ml/g

La característica distintiva de las sales de esta invención es que su perfil de solubilidad es distinto del de las sales de clorhidrato correspondientes, así como el de los compuestos de base. A un pH = 1,0, pH = 1,2, pH = 4,5, pH = 6,8 y pH = 7,5 la solubilidad del maleato de doxiciclina es similar a la del clorhidrato, pero a un pH = 1,0 y pH = 1,2 es similar a la del monohidrato de doxiciclina mientras que a un pH = 4,5, pH = 6,8 y pH = 7,5 es mayor que la del monohidrato. Por otro lado, la solubilidad del oxalato de doxiciclina es menor que la del hiclato en todos los valores de pH probados, mientras que es menor que la del monohidrato a un pH = 1,0 y pH = 1,2 y es similar a un pH = 4,5, pH = 6,8 y pH = 7,5.

Inesperadamente, la sal de oxalato de minociclina es más soluble que el clorhidrato y los compuestos de base

correspondientes a todos los valores de pH probados. Además, el oxalato de minociclina es mucho más soluble que cualquiera de los otros compuestos de tetraciclina enumerados en la tabla de solubilidad.

El término fácilmente soluble significa que el volumen de disolvente (requerido para la disolución) en ml por gramo de soluto es de 1 a 10. El término soluble significa que el volumen de disolvente (requerido para la disolución) en ml por gramo de soluto es de 1 al 30. El término escasamente soluble significa que el volumen de disolvente (requerido para la disolución) en ml por gramo de soluto es de 30 a 100. El término ligeramente soluble significa que el volumen de disolvente (requerido para la disolución) en ml por gramo de soluto es de 100 a 1000. El término muy ligeramente soluble significa que el volumen del disolvente (requerido para la disolución) en ml por gramo de soluto es de 1000 a 10000.

La baja solubilidad de las sales de esta invención es una ventaja para los medicamentos de liberación retardada y/o de liberación sostenida. Las formulaciones de liberación retardada o de liberación sostenida se usan para promover la disolución lenta y la liberación lenta de un fármaco en un período de tiempo. La ventaja de estos medicamentos se basa en el hecho de que se pueden tomar con menos frecuencia que las preparaciones de liberación instantánea, de este modo manteniendo niveles constantes del fármaco en el torrente sanguíneo. Por lo general, estos medicamentos usan sustancias insolubles en las que se puede incrustar la sustancia farmacéutica activa y después liberarse en el sitio activo a través de los orificios de una matriz o a través de los poros de una membrana. El uso de ingredientes farmacéuticos activos liposolubles en estas formulaciones refuerza el retraso de la liberación del fármaco en el sitio activo. Por lo tanto, en otro aspecto, el uso de las sales de esta invención en formulaciones de liberación retardada y liberación sostenida presenta una ventaja respecto de las sales de la técnica anterior dado que mejora el perfil de liberación retardada o sostenida de la sustancia farmacéutica activa.

Las formulaciones de liberación sostenida son particularmente útiles en dispositivos médicos revestidos con ingredientes farmacéuticos activos. Las partículas de los ingredientes farmacéuticos activos están dispuestas sobre la superficie del dispositivo y se adhieren de manera efectiva a su superficie, de este modo permitiéndose una liberación controlada del ingrediente farmacéutico activo de la superficie del dispositivo para un tratamiento deseado. El dispositivo médico es adecuado para la inserción o implantación en un individuo. Los dispositivos médicos revestidos con API se usan para tratar o prevenir enfermedades en los seres humanos, más específicamente, se han usado para la administración localizada de ingredientes farmacéuticos activos. Los ingredientes farmacéuticos activos usados tienen una o más actividades terapéuticas tal como actividad antibacteriana, actividad antiinflamatoria, actividad antiproliferativa, actividad vasodilatadora o actividad hipolipemiante. Es bien conocido el uso de dispositivos médicos revestidos en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En otro aspecto, las sales de esta invención presentan una ventaja sobre las sales de la técnica anterior con respecto a su baja solubilidad en medios acuosos de agua y la consiguiente disolución lenta, lo que las vuelve preferentes para las formulaciones de liberación retardada lenta y liberación sostenida revestidas en la superficie de los dispositivos médicos.

Las sales de esta invención exhiben un color más claro que el color de las sales inorgánicas de doxiciclina. El color del hiclato de doxiciclina de acuerdo con el sistema de color Munsell es amarillento 10Y, mientras que las sales orgánicas descritas en la presente memoria son de color blanquecino a amarillento 5Y, lo que significa una luminosidad más baja. La siguiente tabla presenta la clasificación del color de las sales de doxiciclina de acuerdo con el sistema de color Munsell.

"Tetraciclina"	Descripción de color	Clasificación de Munsell
Hiclato de doxiciclina	Amarillento	10Y 9/3,5 NN
Monohidrato de doxiciclina	Amarillento	10Y/9/3,5 NN
Oxalato de doxiciclina	Amarillento	5Y/9/4 NN
Maleato de doxiciclina	Blanquecino	9,25/10Y/2,5 NN
Base de minociclina	Amarillento	7,5Y/9/10 NN
Oxalato de minociclina	Amarillento	10/Y/9/3,5 NN
Maleato de demeclociclina	Amarillento	5Y/9/2 NN
Oxalato de demeclociclina	Amarillento	5Y/9/2,5 NN
Base de tetraciclina	Amarillento	5Y/9/4 NN
Oxalato de tetraciclina	Amarillento	10Y/9/8 NN

La luminosidad más baja puede ser una ventaja para los efectos adversos de hiperpigmentación inducidos por las tetraciclinas tras el uso a largo plazo de las tetraciclinas. Los efectos adversos de hiperpigmentación se han observado en la piel, en las superficies mucosas, en los dientes, en las uñas y también en los ojos. Los niños pueden desarrollar coloración marrón permanente de los dientes debido al depósito de fármacos, probablemente debido a las propiedades quelantes de las tetraciclinas y la formación de un complejo de tetraciclina-ortofosfato de calcio. Por esta razón, no se recomienda administrar tetraciclinas a mujeres embarazadas después del cuarto mes de embarazo y a niños después de su nacimiento y hasta los ocho años de edad. Se han propuesto otros mecanismos para los efectos adversos de hiperpigmentación. Uno de los mecanismos propuestos para la decoloración inducido por las tetraciclinas es la acumulación del fármaco debajo de cualquier capa de la piel, generalmente la dermis o la epidermis. La acumulación de tetraciclinas que exhiben una luminosidad más baja, particularmente las que exhiben un color blanquecino, no induce decoloración.

En otro aspecto, algunas de las sales de esta invención presentan un sabor amargo menos intenso que el del clorhidrato de quinina, el estándar de sabor amargo. En comparación con las sustancias activas en el mercado, algunas de las sales presentan un sabor más agradable.

Tetraciclina	**Sabor**
Clorhidrato de quinina	Amargo
Hiclato de doxiciclina	Ligeramente amargo
Monohidrato de doxiciclina	Ligeramente amargo, casi insípido
Oxalato de doxiciclina	Ligeramente amargo
Maleato de doxiciclina	Ligeramente amargo, como fruta
Clorhidrato de minociclina	Casi insípido
Base de minociclina	Casi insípido, ácido
Oxalato de minociclina	Ligeramente amargo, como la citrina
Maleato de demeclociclina	Desagradable, como el aceite
Oxalato de demeclociclina	Amargo, ácido
Base de tetraciclina	Casi insípido
Oxalato de tetraciclina	Casi insípido, ácido

La comparación de los sabores se realizó con soluciones acuosas con una concentración de 0,5 mg/ml de cada uno de los compuestos probados.

El sabor es una característica técnica importante de los medicamentos para administración oral. Muchas sustancias farmacéuticas activas tienen un sabor amargo y son aversivas tanto para los niños como para muchos adultos, lo que crea problemas de adhesión a la terapia (es decir, cumplimiento del paciente). Más de 90% de los pediatras han informado que el sabor y la palatabilidad de un fármaco eran las mayores barreras para completar el tratamiento (véase, por ejemplo: Milne CP, Bruss JB. The economics of pediatric formulation development for off-patent drugs. Clin.Ther. 2008; 30(11):2133-2145.

La encapsulación del medicamento en forma de píldora o comprimido, o la adición de ingredientes de enmascaramiento del sabor, tal como azúcares o saborizantes agradables, puede ayudar a evitar el sabor desagradable, sin embargo, algunos de estos ingredientes no se pueden añadir a formas de dosis sólidas y, además, a menudo no son eficaces en la supresión de los sabores amargos. El uso de ingredientes farmacéuticos activos que exhiben un sabor amargo menos intenso mejora el sabor de la formulación de dosis sólidas, contribuyendo de este modo a una mejor adhesión a la terapia.

Ejemplos:

Los siguientes ejemplos son ilustrativos y bajo ningún concepto se consideran limitantes del ámbito de la invención.

Ejemplo 1 (oxalato de doxiciclina):

A una solución de ácido oxálico (10,80 g) en metanol (80 ml), previamente enfriada a una temperatura entre 5 °C y 0 °C y bajo atmósfera inerte, se añadió monohidrato de doxiciclina (10 g) manteniéndose la temperatura entre 0 °C y 5

°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C/5 °C, bajo atmósfera inerte. La suspensión se filtró y el producto húmedo se lavó con metanol (80 ml) previamente enfriado a 5 °C/0 °C. El producto húmedo se secó a presión reducida a temperatura ambiente. Se obtuvo oxalato de doxiciclina (5,94 g), 99,65% puro por % de área de HPLC. El espectro IR en KBr presentó las bandas COO^- del grupo carboxilato, una entre 1586 cm^{-1} y 1618 cm^{-1}, y la otra a 1339 cm^{-1}. El espectro de RMN en DMSO deuterado presentó los protones N-Me como un singlete a 2,67 ppm, demostrando un desplazamiento a un campo más bajo, en comparación con el material de partida. El punto de fusión por DSC fue de 147,0 °C. El difractograma XRPD presenta picos a 2 theta grados (+/- 0,2 theta grados) 6,04, 10,16, 11,90, 16,40, 17,80, 19,24 y 20,04.

Ejemplo 2 (maleato de doxiciclina):

Se añadió a metanol (80 ml) ácido maleico (14,02 g) y la solución se enfrió a 5 °C/0 °C, bajo atmósfera inerte. Se añadió monohidrato de doxiciclina (10 g) manteniéndose la mezcla a 5 °C/0 °C y atmósfera inerte. Se añadió metil ter-butil éter (960 ml) a la mezcla y la suspensión resultante se agitó durante 1 h a 5 °C/0 °C. El producto se filtró, se lavó con una mezcla de metil ter-butil éter (74 ml) y metanol (6 ml) previamente enfriado a 5 °C/0 °C y después se secó a presión reducida a 40 °C. El producto se obtuvo 99,08% puro por % de área de HPLC (9,48 g), y fue maleato de doxiciclina con un punto de fusión de 137,0 °C. El espectro IR en KBr presentó las dos bandas del grupo COO^-, a 1617 cm^{-1} y 1363 cm^{-1}. El espectro de RMN en DMSO deuterado presentó los protones N-Me como un singlete a 2,73 ppm, lo que muestra un desplazamiento un desplazamiento a un campo más bajo, en comparación con el material de partida. El difractograma XRPD 50 no presenta picos y corresponde a un sólido amorfo.

Ejemplo 3: (oxalato de minociclina):

Se añadió ácido oxálico (1,52 g) a metanol (16 ml) y la solución resultante se enfrió a una temperatura entre -10 ºC y 0 ºC, bajo atmósfera inerte. Se añadió base de minociclina (1 g) manteniéndose la temperatura entre -10 °C y 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a -10 °C/0 °C, bajo atmósfera inerte. El producto precipitó mediante la adición de éter dietílico (50 ml) a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, el producto húmedo se lavó con éter dietílico (80 ml) a temperatura ambiente y se secó al vacío. Se obtuvo oxalato de minociclina (0,83 g). El espectro IR en KBr presentó las dos bandas características del grupo carboxilato COO^- en resonancia, una a 1618 cm^{-1} y la otra a 1403 cm^{-1}. El difractograma XRPD demostró que la muestra era amorfa. El espectro de RMN en DMSO deuterado presentó los protones N-Me como dos singletes: uno a 2,54 ppm, y otro a 2,69 ppm, demostrando un desplazamiento a un campo más bajo, en comparación con el material de partida.

Ejemplo 4 (oxalato de tetraciclina):

Se añadió ácido oxálico (3,02 g) a metanol (16 ml) y la solución resultante se enfrió a una temperatura entre -10 °C y 0 °C, bajo atmósfera inerte. Se añadió monohidrato de tetraciclina (2 g) manteniéndose la temperatura entre -10 °C y 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a -10 °C/0 °C, bajo atmósfera inerte. El producto (oxalato de tetraciclina) precipitó mediante la adición de éter dietílico (100 ml). La suspensión se filtró, el producto húmedo se lavó con éter dietílico (80 ml) y se secó al vacío. El espectro IR en KBr presentó las dos bandas características del grupo carboxilato COO^- en resonancia, una a 1615 cm^{-1} y la otra a 1403 cm^{-1}. El difractograma XRPD demostró que la muestra era amorfa. El espectro de RMN en DMSO deuterado presentó los protones N-Me como dos singletes: uno a 2,62 ppm y otro a 2,90 ppm, demostrando un desplazamiento a un campo más bajo, en comparación con el material de partida.

Ejemplo 5 (maleato de demeclociclina):

Se añadió ácido maleico (12,48 g) a éter dietílico (400 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añadió monohidrato de demeclociclina (10 g) a metanol (400 ml) y después se añadió gota a gota a la solución de ácido maleico. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C/5 °C. La suspensión se filtró, el producto húmedo se lavó con agua (100 ml) previamente enfriada a 5 ºC/0 ºC y se secó a presión reducida a temperatura ambiente. Se obtuvo maleato de demeclociclina. El espectro IR en KBr presentó una de las dos bandas características del grupo carboxilato COO^- en resonancia, una a 1578 cm^{-1} y la otra a 1340 cm^{-1}. La vibración simétrica de COO^- no se asignó debido a la complejidad de la zona de composición única. El difractograma XRPD presenta picos a 2 theta grados (+/- 0,2 theta grados) 6,82, 8,32, 11,02, 12,46, 13,38, 15,5, 17,06, 17,62, 20,64, 21,14, 22,92. El espectro de RMN en DMSO deuterado presentó los protones N-Me como un singlete a 2,74 ppm (demostrando un desplazamiento a un campo más bajo, en comparación con el material de partida). Los protones de vinilo del maleato se identificaron mediante un singlete a 6,09 ppm.

Ejemplo 6 (oxalato de demeclociclina):

Se añadió ácido oxálico (15 g) a metanol (160 ml) y la solución resultante se enfrió a una temperatura entre -10 °C y 0 °C, bajo atmósfera inerte. Se añadió monohidrato de demeclociclina (10 g) manteniéndose la temperatura entre -10 °C y 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a -10 °C/0 °C, bajo atmósfera inerte. La suspensión se filtró, el producto húmedo se lavó con éter dietílico (80 ml) previamente enfriado a -10 ºC/0 ºC y se secó a presión reducida a temperatura ambiente. Se obtuvo oxalato de demeclociclina. El espectro IR en KBR presentó las dos bandas características del grupo carboxilato COO^- en resonancia, una a 1615 cm^{-1} y la otra a 1403 cm^{-1}. El difractograma XRPD presenta picos a 2 theta grados (+/- 0,2 theta grados) 8,62, 10,24, 10,92, 12,06, 13,28, 14,96, 16,20, 17,64, 18,86, 19,18, 20,96, 21,66,

21,86, 22,36, 23,12, 24,70, 26,16, 26,60, 26,76. El espectro de RMN presentó los protones N-Me como un singlete a 2,59 ppm (demostrando un desplazamiento a un campo más bajo, en comparación con el material de partida).

Los espectros de espectro infrarrojo (IR) se recolectaron de un Perkin-Elmer Spectrum 1000, en pellets KBr. Las mediciones de resonancia magnética nuclear (RMN) se realizaron con Bruker, Avance III 400, sonda QNP Z-GRD Z8400-0250 de 5 mm, pico de referencia $Si(CH_3)_3$, intervalo de barrido de 0-10 ppm, muestras disueltas en dimetilsulfóxido deuterado (DMSO).

Las mediciones de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizaron usando TA Instruments, DSC Q2000 V24,9 Build 121, peso de muestra 4-10 mg, tasa de calentamiento: 5 °C/min, intervalo de barrido: 30-250 °C, en corriente de N_2, caudal 40 ml/min.

Las mediciones de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se realizaron usando RIGAKU MiniFlex II, fuente de rayos X de CuKα (30 KV/15 mA), intervalo de barrido 0° -50º 2θ, barrido continuo, tasa: 3 °/min, exactitud de las posiciones de pico +/- 0,2°.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de tetraciclina comprendiendo una tetraciclina y un ácido orgánico, en la que el ácido orgánico es ácido oxálico o ácido maleico y la tetraciclina es doxiciclina, minociclina, sanciclina, limeciclina, o demeclociclina.

2. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la sal es maleato de doxiciclina, oxalato de minociclina, maleato de demeclociclina, oxalato de demeclociclina, maleato de sanciclina, maleato de limeciclina, u oxalato de limeciclina.

3. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 **caracterizada por** un pH en solución acuosa igual a, o mayor que, 3.

4. Una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 **caracterizada por** tener al menos una de las siguientes características:

(i) ser ligeramente amarga o insípida en solución acuosa en la escala estándar de sabor amargo a base de clorhidrato de quinina;

(ii) tener una solubilidad más baja en solución acuosa que la sal clorhidrato o sal hiclato correspondiente; y

(iii) tener un color más claro de acuerdo con la clasificación de Munsell que una sal inorgánica correspondiente, en particular la sal clorhidrato o sal hiclato correspondiente.

5. Una formulación farmacéutica que comprende una sal de tetraciclina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

6. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 en la que la formulación es al menos una de las siguientes:

- una formulación oral, oftálmica o tópica;

- una formulación de liberación retardada o una formulación de liberación sostenida.

7. Un dispositivo médico que tiene revestida en el mismo una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o 6.

8. Una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o 6 para su uso como un medicamento.

9. Una sal para su uso, o una formulación farmacéutica para su uso, de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento o prevención de una inflamación y/o una infección, opcionalmente la infección y/o inflamación es una infección o inflamación del ojo.

10. Una sal para su uso, o una formulación farmacéutica para su uso, de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la sal o formulación está revestida sobre un dispositivo médico.

11. Una sal para su uso, o una formulación farmacéutica para su uso, de acuerdo con la reivindicación 10 o un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el dispositivo médico es un implante, opcionalmente el implante es un catéter y/o un stent.

12. Un procedimiento de preparación de una sal de tetraciclina, procedimiento que comprende hacer reaccionar una base de tetraciclina con un exceso de un ácido orgánico en un disolvente, en el que la sal de tetraciclina es de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el ácido orgánico es opcionalmente ácido oxálico o ácido maleico.

13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el exceso del ácido orgánico es: (i) más que un equivalente molar con respecto a la tetraciclina; o (ii) 5 o más equivalentes molares con respecto a la tetraciclina.

14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en el que el disolvente es al menos uno de los siguientes:

- un alcohol o una mezcla de un alcohol con un disolvente amida;

- metanol o una mezcla de metanol y dimetilformamida.

15. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que la base de tetraciclina está completamente disuelta en el disolvente antes de la cristalización de la sal.

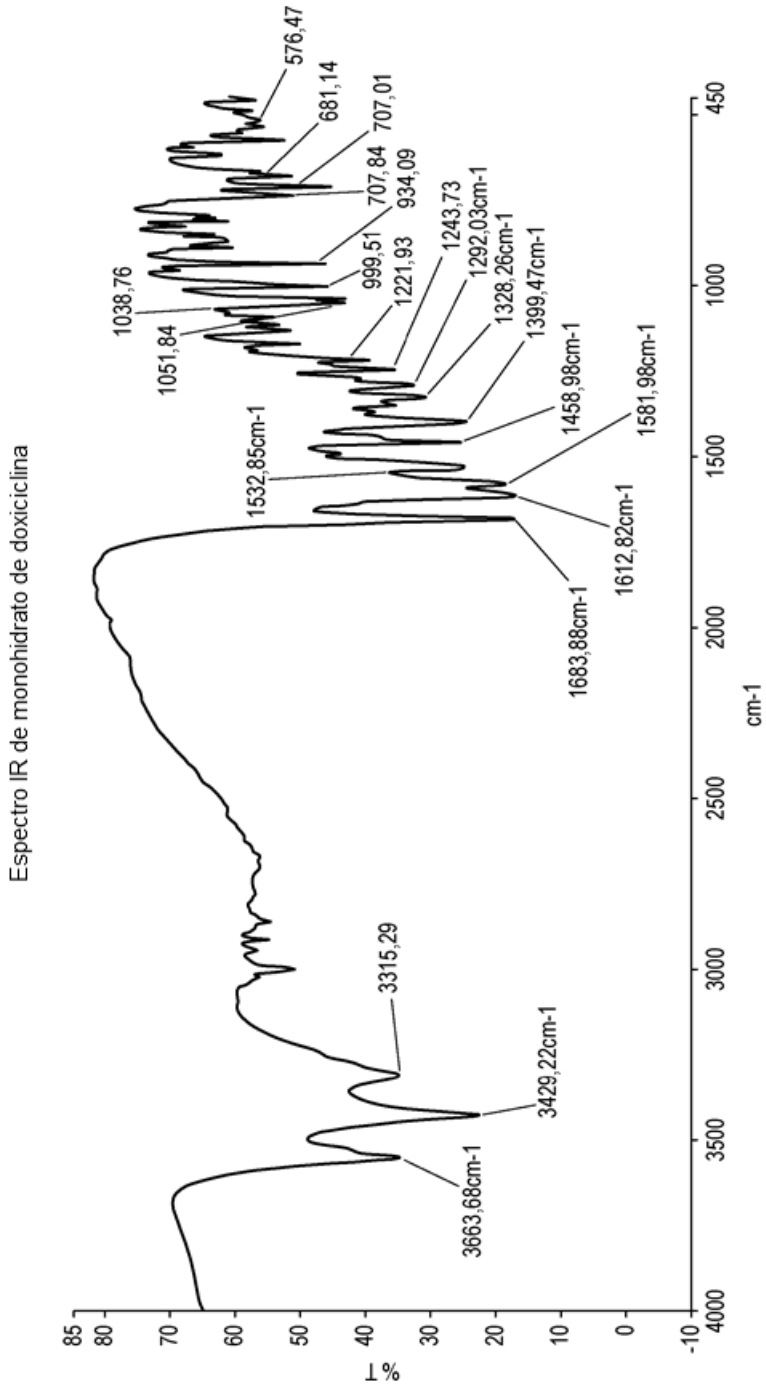

Espectro IR de monohidrato de doxiciclina
576,47
681,14
707,01
707,84
934,09
999,51
1221,93
1243,73
1292,03cm-1
1328,26cm-1
1399,47cm-1
1458,98cm-1
1581,98cm-1
1612,82cm-1
1683,88cm-1
1532,85cm-1
1051,84
1038,76
3315,29
3429,22cm-1
3663,68cm-1
%T
85
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
450
cm-1

FIG. 1

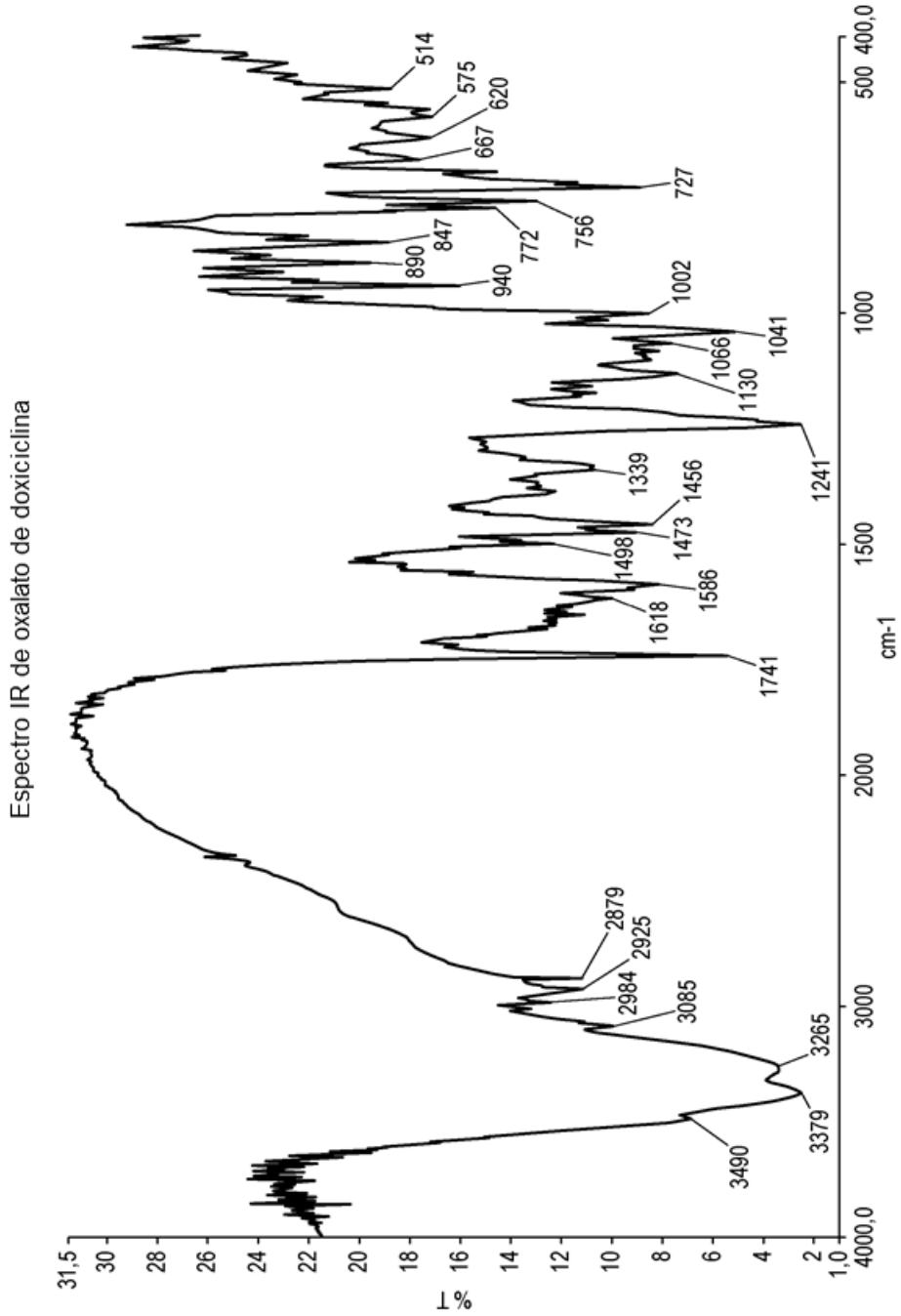

Espectro IR de oxalato de doxiciclina
%T
31,5
30
28
26
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
1,0
4000,0
3000
2000
1500
1000
500
400,0
cm-1
3490
3379
3265
3085
2984
2925
2879
1741
1618
1586
1498
1473
1456
1339
1241
1130
1066
1041
1002
940
890
847
772
756
727
667
620
575
514

FIG. 2

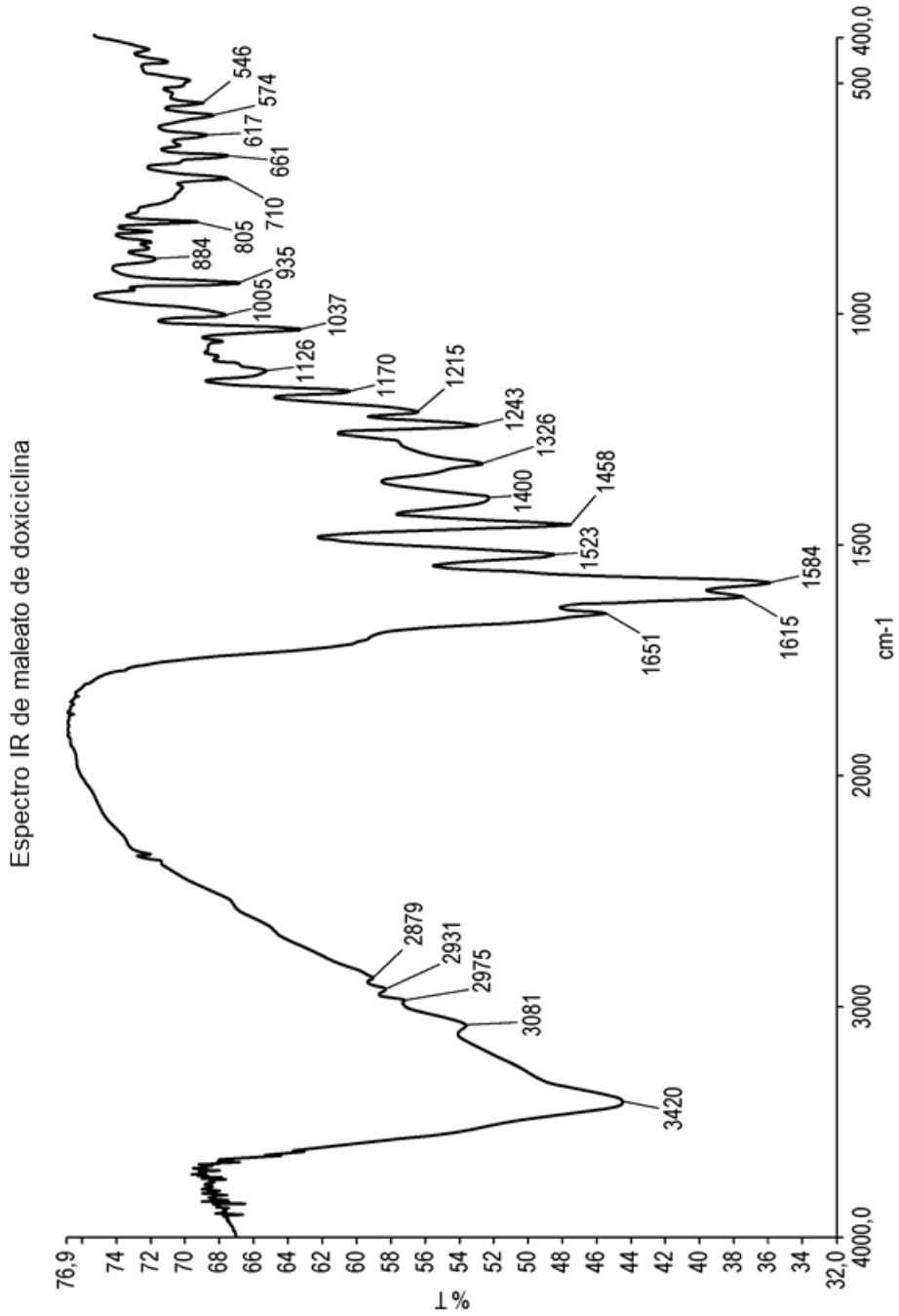

Espectro IR de maleato de doxiciclina
%T
76,9
74
72
70
68
66
64
62
60
58
56
54
52
50
48
46
44
42
40
38
36
34
32,0
4000,0
3000
2000
1500
1000
500
400,0
cm-1
3420
3081
2975
2931
2879
1651
1615
1584
1523
1458
1400
1326
1243
1215
1170
1126
1037
1005
935
884
805
710
661
617
574
546

FIG. 3

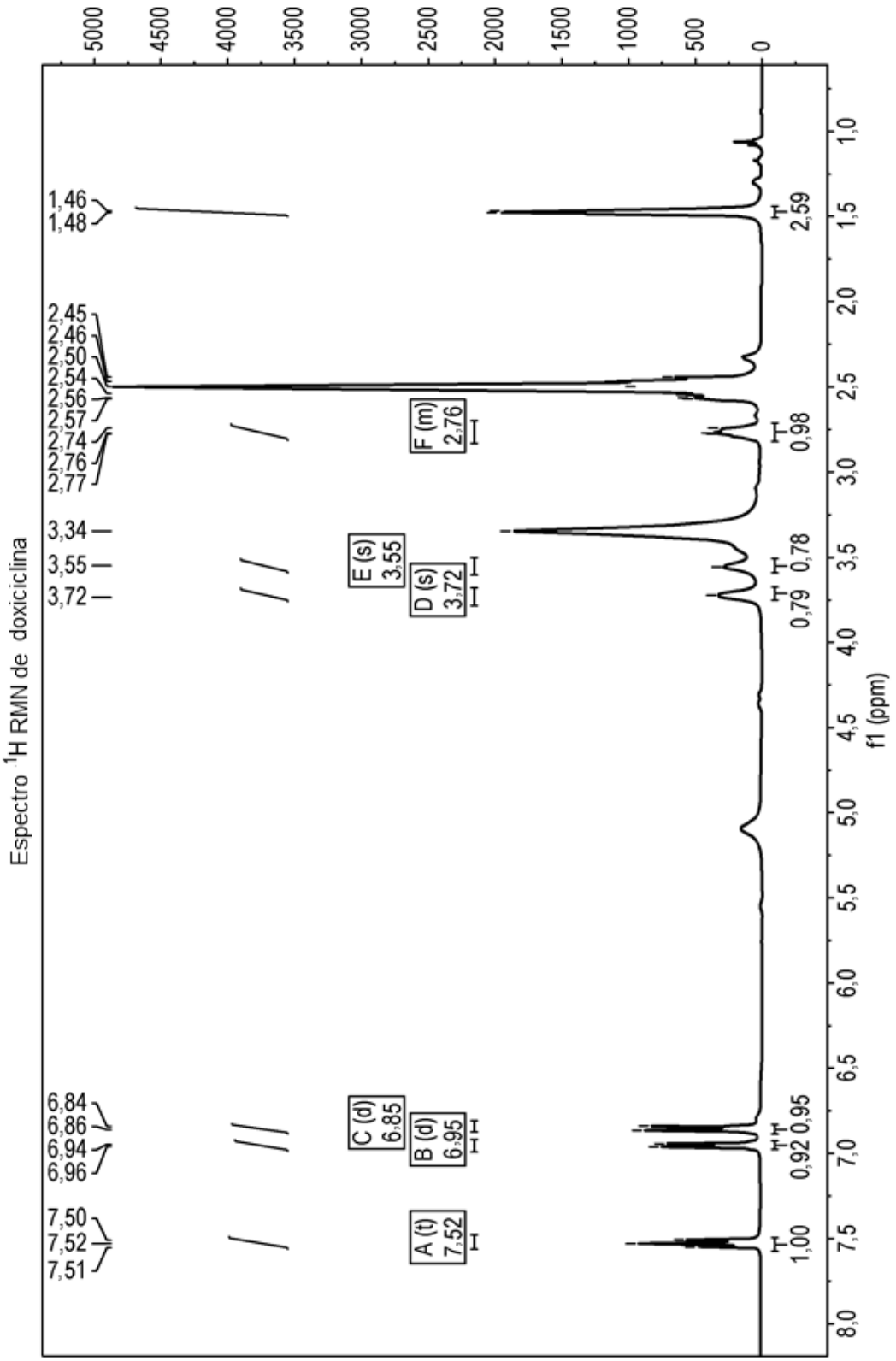

Espectro 1H RMN de doxiciclina
f1 (ppm)
1,46
1,48
2,45
2,46
2,50
2,54
2,56
2,57
2,74
2,76
2,77
3,34
3,55
3,72
6,84
6,86
6,94
6,96
7,50
7,52
7,51
A (t) 7,52
B (d) 6,95
C (d) 6,85
D (s) 3,72
E (s) 3,55
F (m) 2,76
1,00
0,92
0,95
0,79
0,78
0,98
2,59

FIG. 4

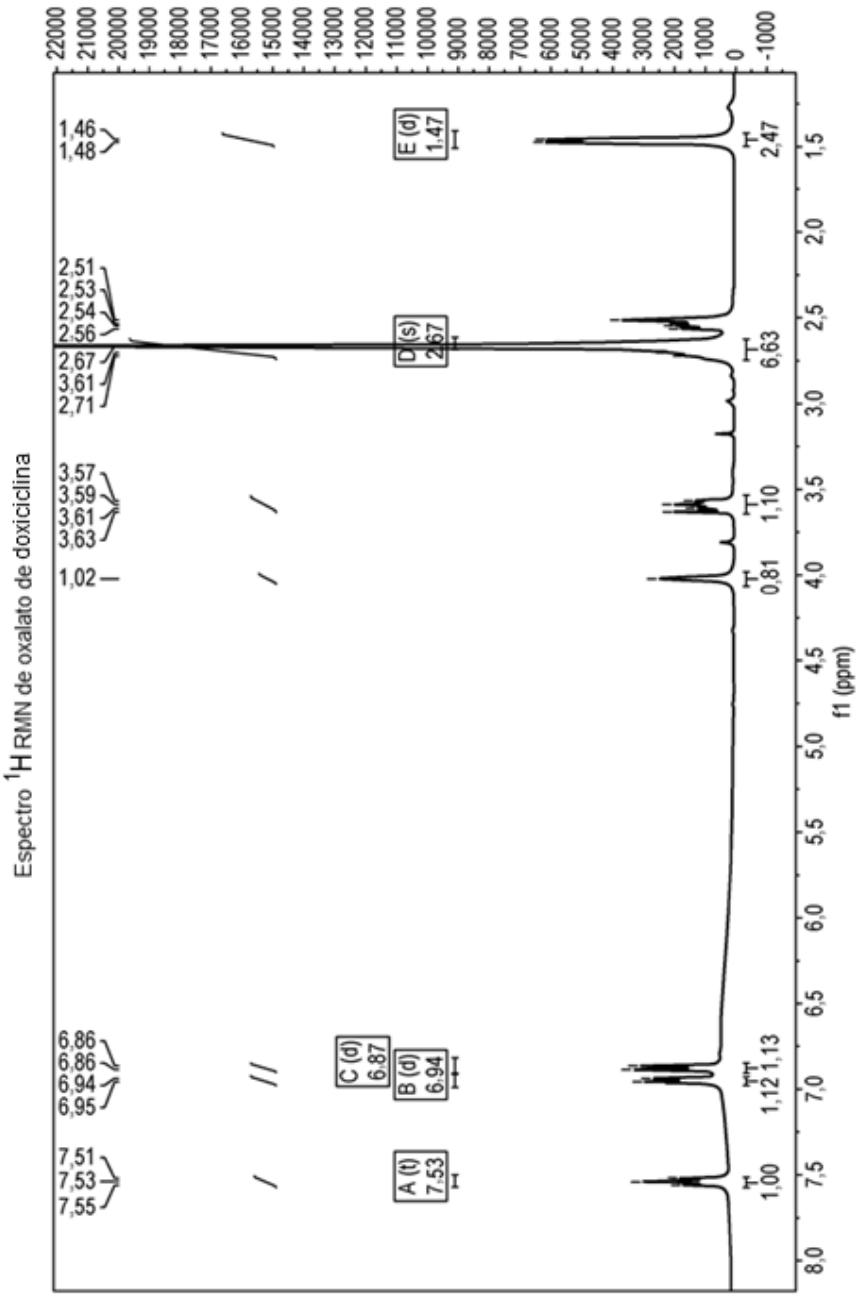

Espectro ^{1}H RMN de oxalato de doxiciclina
f1 (ppm)
A (t) 7,53
B (d) 6,94
C (d) 6,87
D (s) 2,67
E (d) 1,47
1,46
1,48
2,51
2,53
2,54
2,56
2,67
3,61
2,71
3,57
3,59
3,61
3,63
1,02
6,86
6,86
6,94
6,95
7,51
7,53
7,55
1,00
1,12
1,13
0,81
1,10
6,63
2,47

FIG. 5

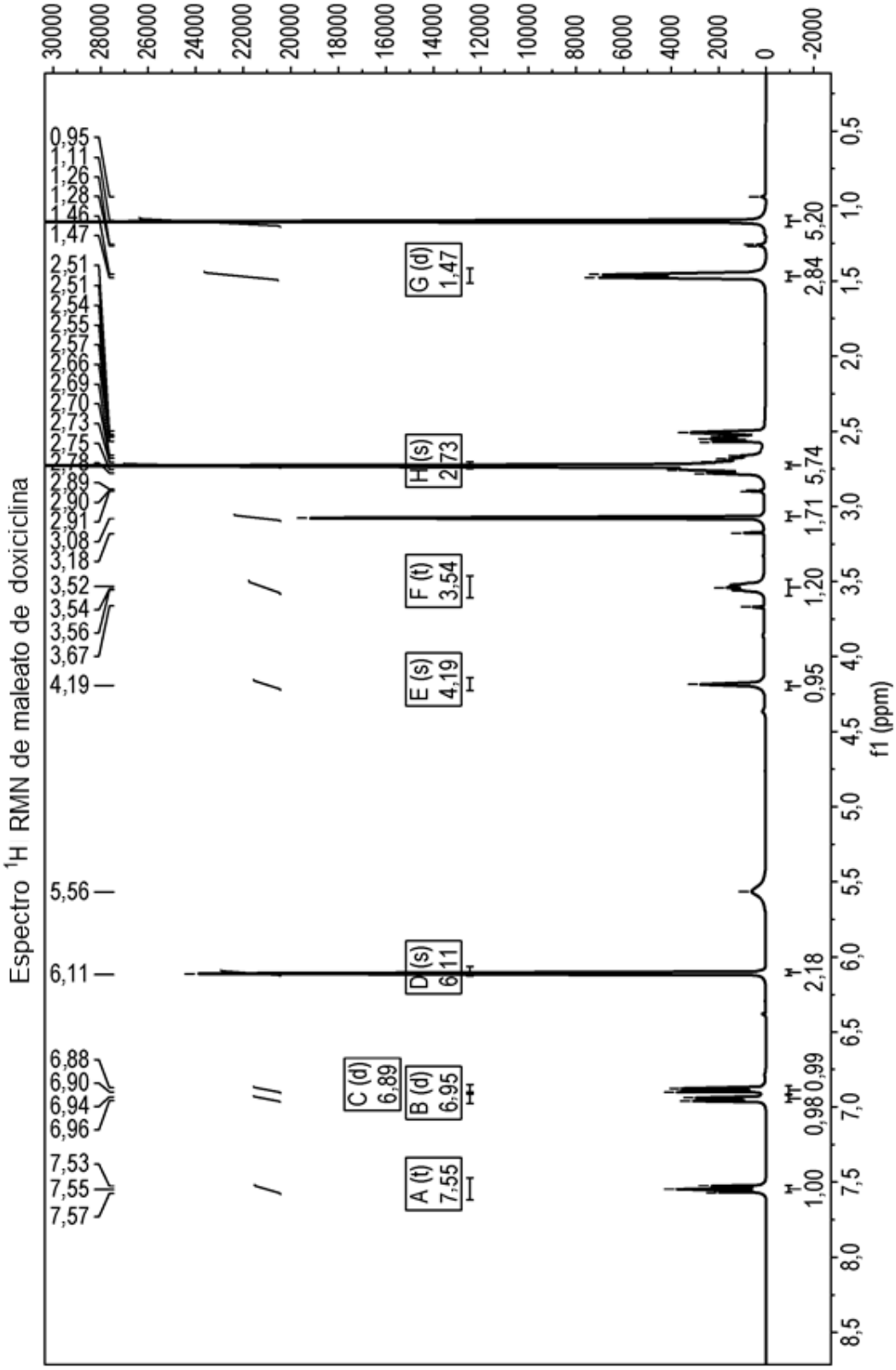

Espectro ¹H RMN de maleato de doxiciclina
f1 (ppm)
A (t) 7,55
B (d) 6,95
C (d) 6,89
D (s) 6,11
E (s) 4,19
F (t) 3,54
G (d) 1,47
H (s) 2,73

FIG. 6

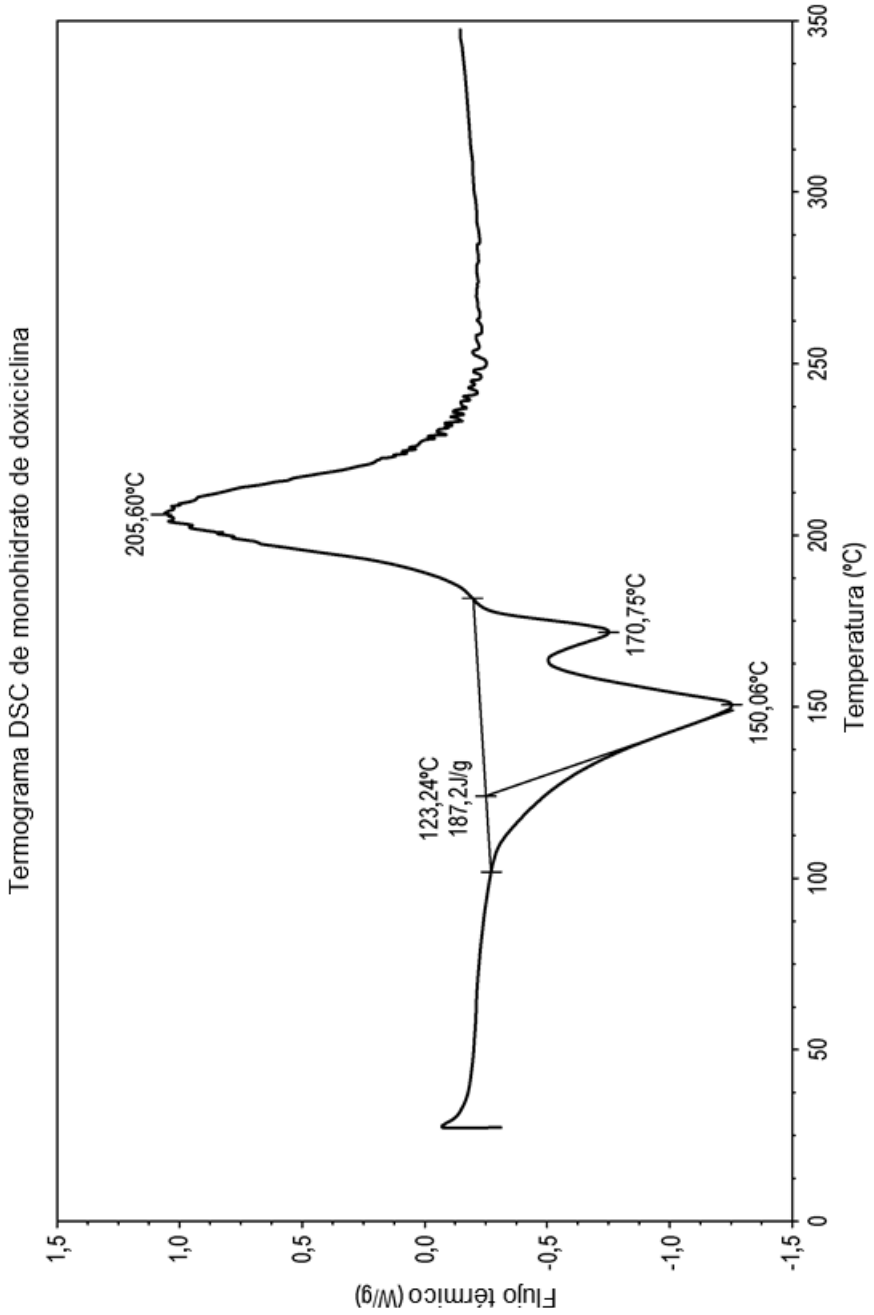

Termograma DSC de monohidrato de doxiciclina
205,60ºC
170,75ºC
150,06ºC
123,24ºC
187,2J/g
Temperatura (ºC)
Flujo térmico (W/g)
0
50
100
150
200
250
300
350
1,5
1,0
0,5
0,0
-0,5
-1,0
-1,5

FIG. 7

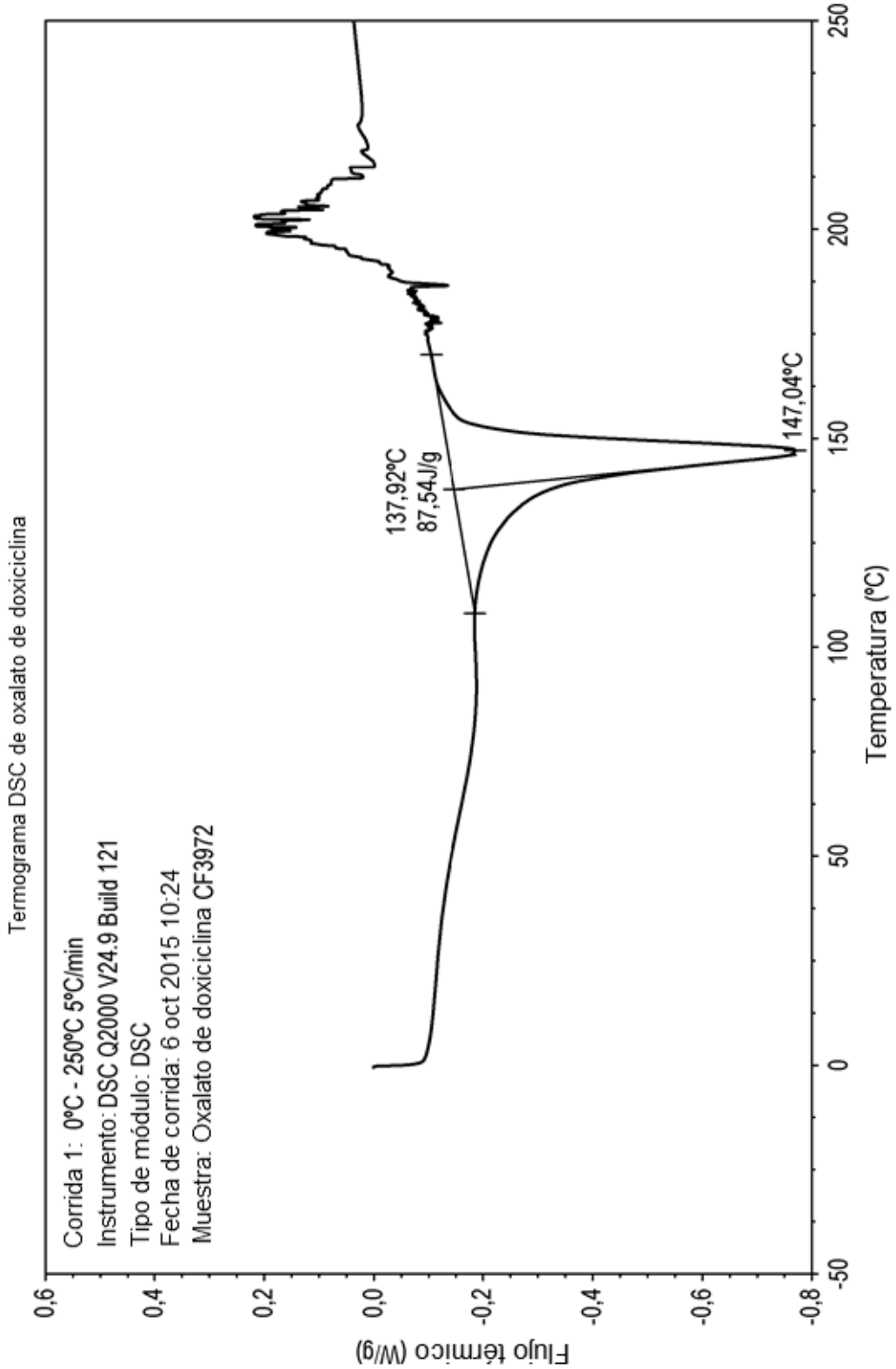

Termograma DSC de oxalato de doxiciclina
Corrida 1: 0ºC - 250ºC 5ºC/min
Instrumento: DSC Q2000 V24.9 Build 121
Tipo de módulo: DSC
Fecha de corrida: 6 oct 2015 10:24
Muestra: Oxalato de doxiciclina CF3972
137,92ºC
87,54J/g
147,04ºC
Flujo térmico (W/g)
0,6
0,4
0,2
0,0
-0,2
-0,4
-0,6
-0,8
-50
0
50
100
150
200
250
Temperatura (ºC)

FIG. 8

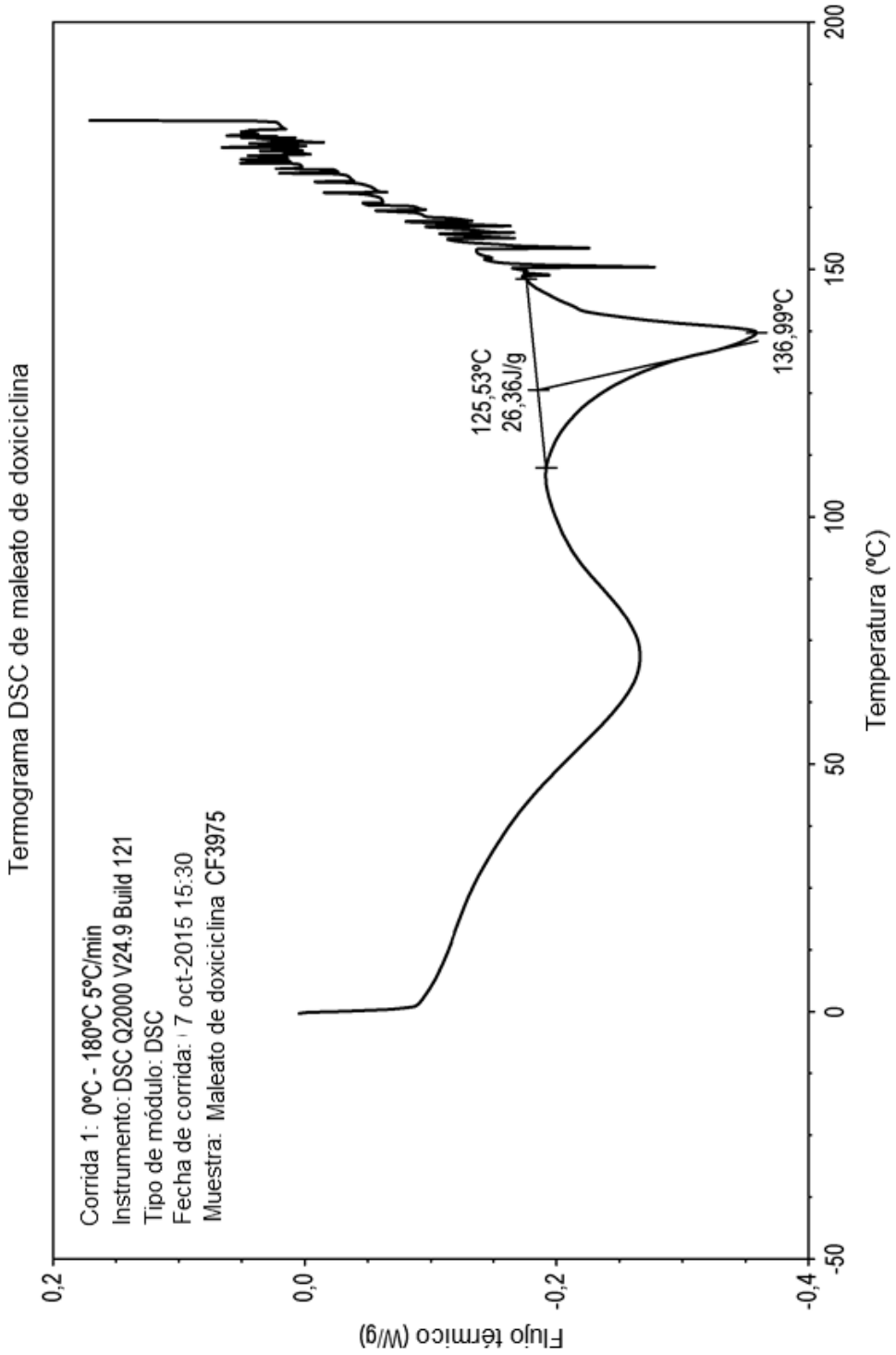

Termograma DSC de maleato de doxiciclina
Corrida 1: 0ºC - 180ºC 5ºC/min
Instrumento: DSC Q2000 V24.9 Build 121
Tipo de módulo: DSC
Fecha de corrida: 7 oct-2015 15:30
Muestra: Maleato de doxiciclina CF3975
125,53ºC
26,36J/g
136,99ºC
Flujo térmico (W/g)
0,2
0,0
-0,2
-0,4
-50
0
50
100
150
200
Temperatura (ºC)

FIG. 9

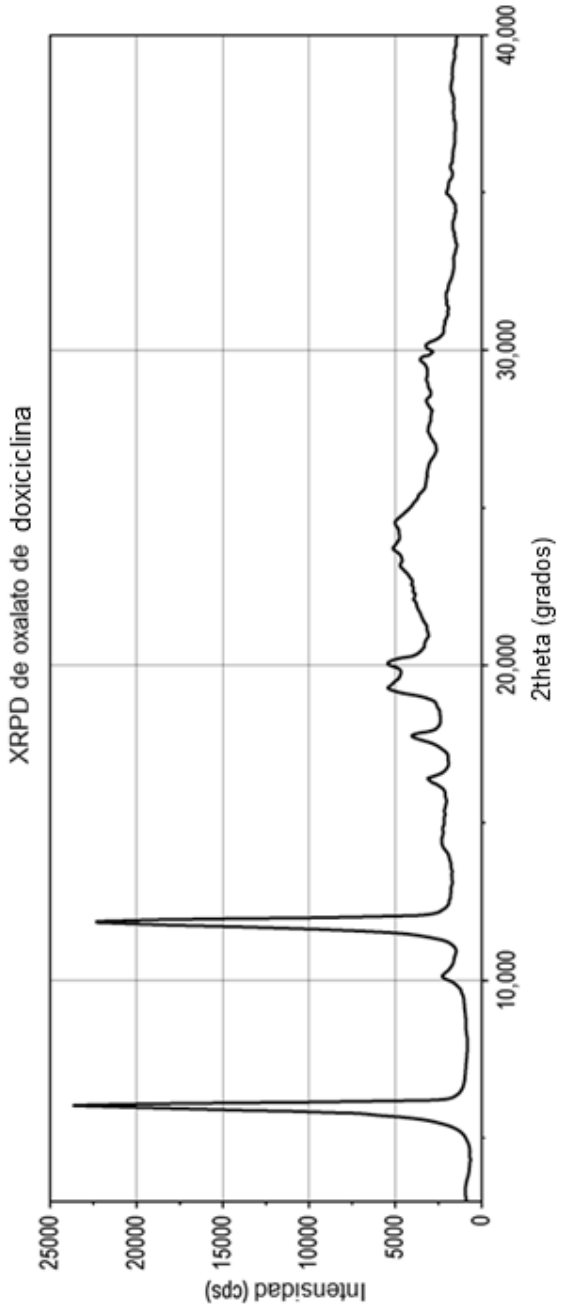

XRPD de oxalato de doxiciclina
Intensidad (cps)
25000
20000
15000
10000
5000
0
10,000
20,000
30,000
40,000
2theta (grados)

FIG. 10

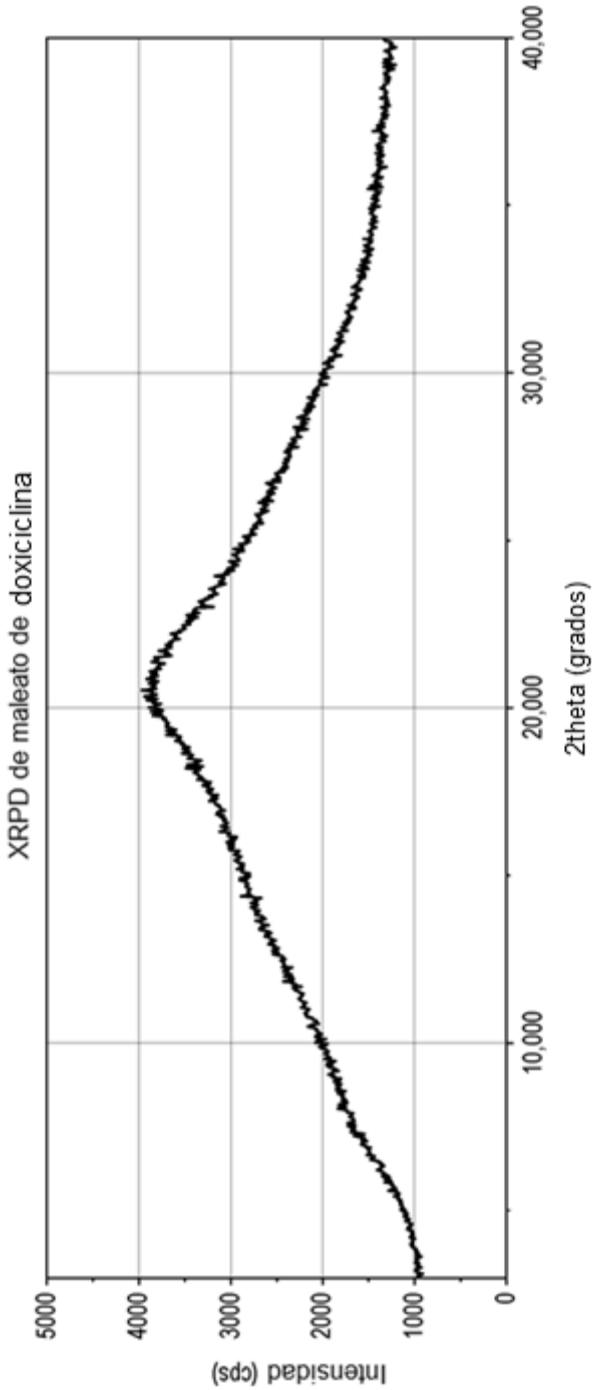

XRPD de maleato de doxiciclina
Intensidad (cps)
5000
4000
3000
2000
1000
0
10,000
20,000
30,000
40,000
2theta (grados)

FIG. 11

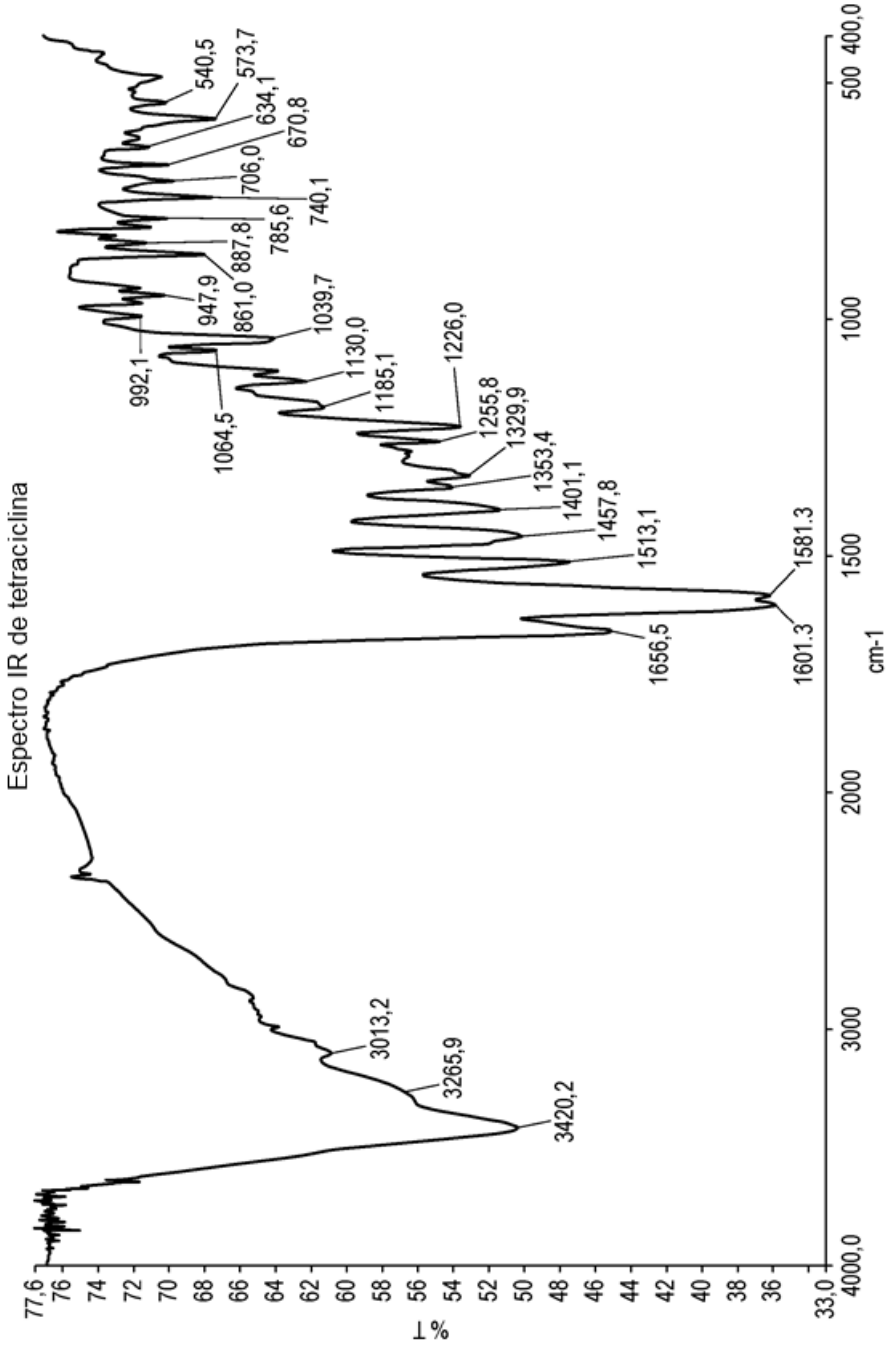

Espectro IR de tetraciclina
%T
cm-1
77,6
76
74
72
70
68
66
64
62
60
58
56
54
52
50
48
46
44
42
40
38
36
33,0
4000,0
3000
2000
1500
1000
500
400,0
3420,2
3265,9
3013,2
1656,5
1601.3
1581.3
1513,1
1457,8
1401,1
1353,4
1329,9
1255,8
1226,0
1185,1
1130,0
1039,7
1064,5
992,1
947,9
861,0
887,8
785,6
740,1
706,0
670,8
634,1
573,7
540,5

FIG. 12

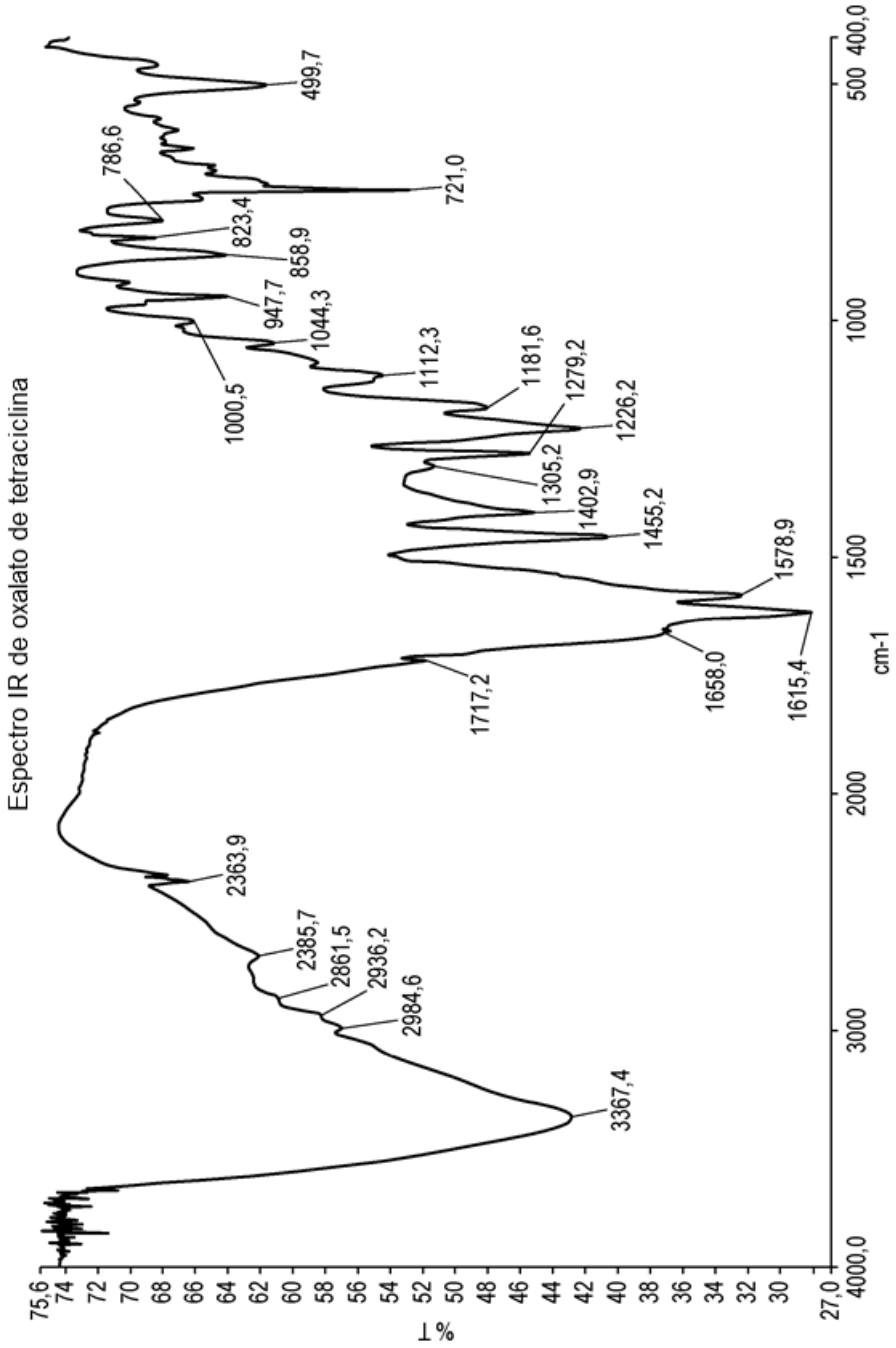

Espectro IR de oxalato de tetraciclina
%T
cm-1
75,6
74
72
70
68
66
64
62
60
58
56
54
52
50
48
46
44
42
40
38
36
34
32
30
27,0
4000,0
3000
2000
1500
1000
500
400,0
3367,4
2363,9
2385,7
2861,5
2936,2
2984,6
1717,2
1658,0
1615,4
1578,9
1455,2
1402,9
1305,2
1279,2
1226,2
1181,6
1112,3
1044,3
947,7
858,9
823,4
786,6
721,0
499,7
1000,5

FIG. 13

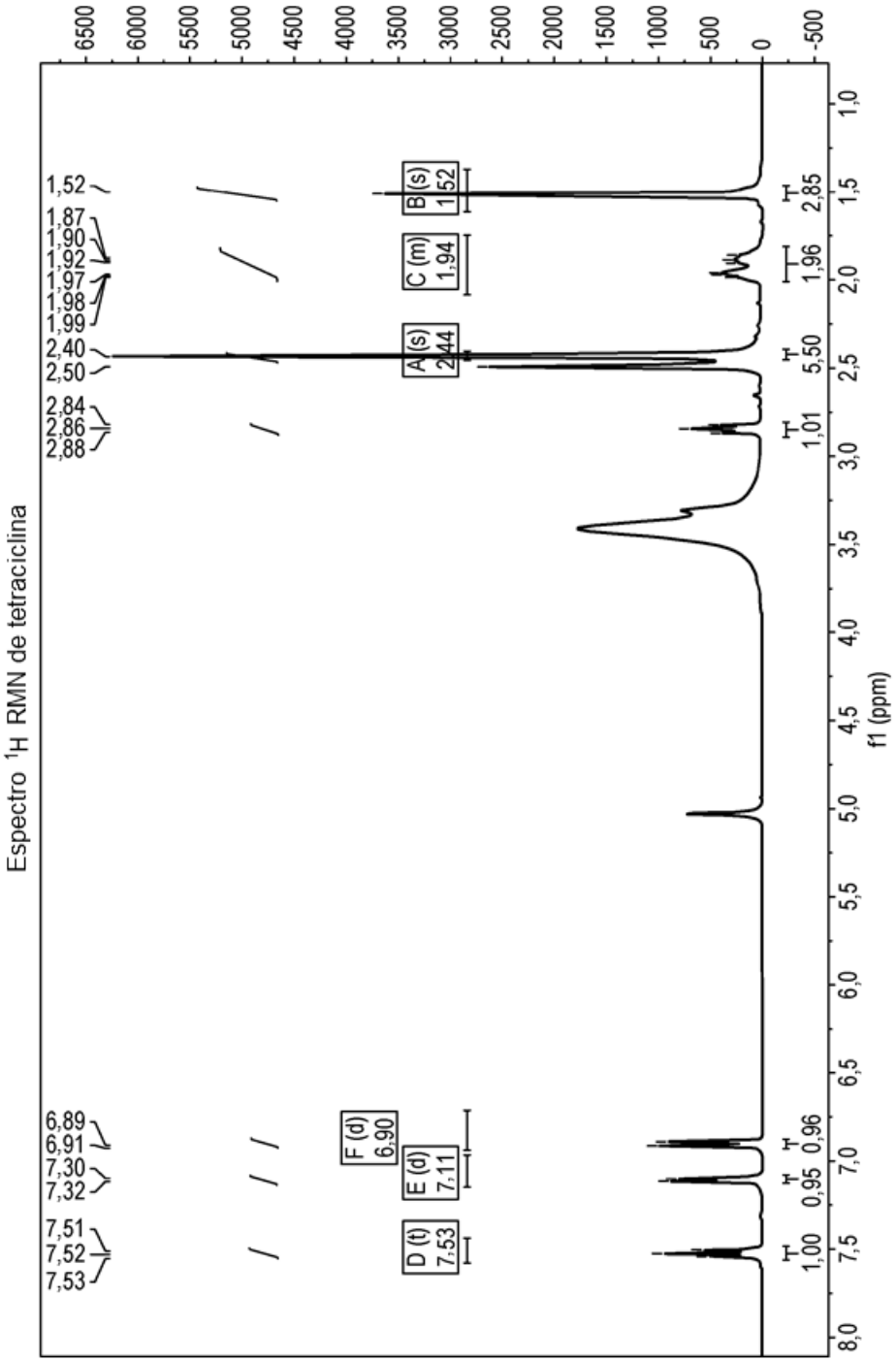

Espectro 1H RMN de tetraciclina
f1 (ppm)
1,52
1,87
1,90
1,92
1,97
1,98
1,99
2,40
2,50
2,84
2,86
2,88
6,89
6,91
7,30
7,32
7,51
7,52
7,53
A (s) 2,44
B (s) 1,52
C (m) 1,94
D (t) 7,53
E (d) 7,11
F (d) 6,90
1,00
0,95
0,96
1,01
5,50
1,96
2,85

FIG. 14

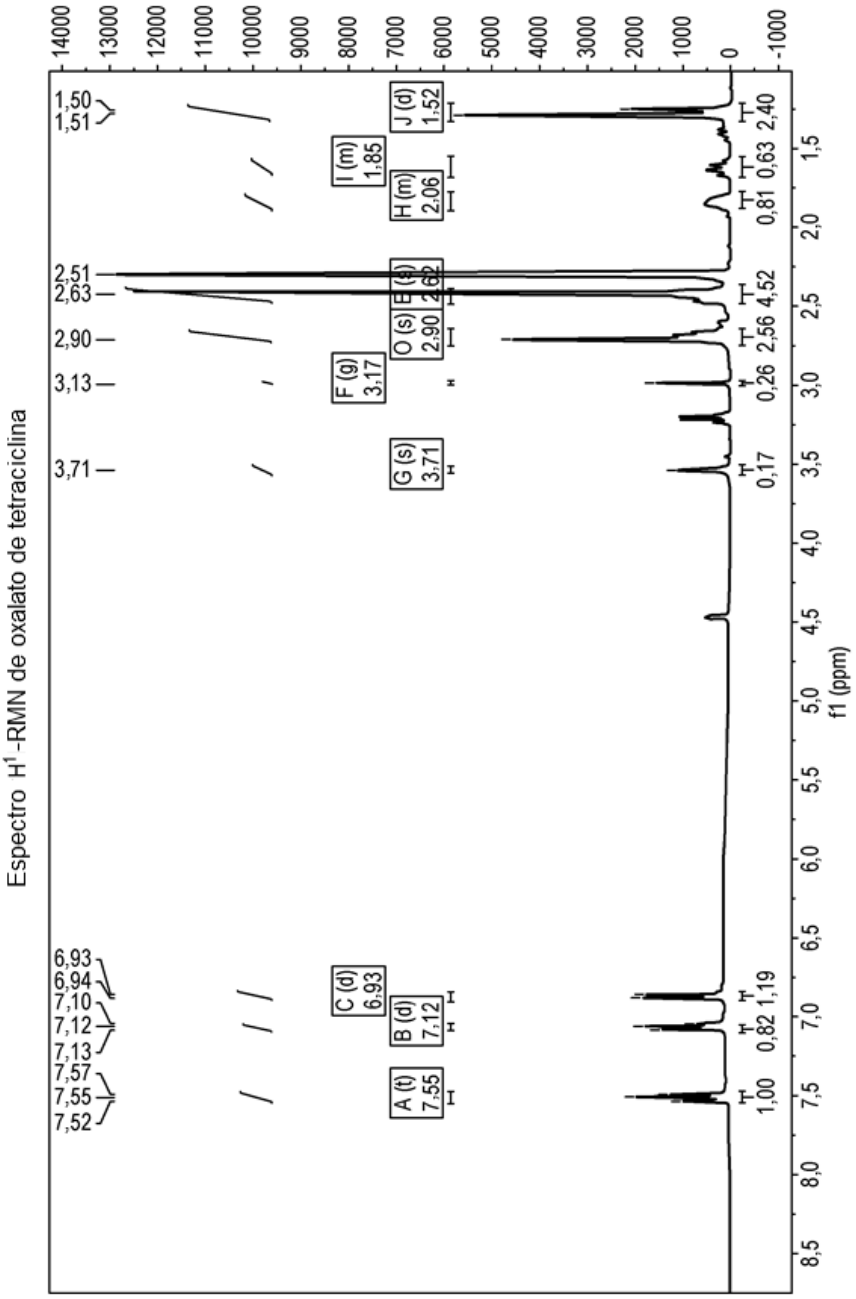

Espectro H1-RMN de oxalato de tetraciclina
f1 (ppm)
A (t) 7,55
B (d) 7,12
C (d) 6,93
F (g) 3,17
G (s) 3,71
O (s) 2,90
E (s) 2,62
H (m) 2,06
I (m) 1,85
J (d) 1,52
6,93
6,94
7,10
7,12
7,13
7,57
7,55
7,52
3,71
3,13
2,90
2,63
2,51
1,50
1,51
1,00
0,82
1,19
0,17
0,26
2,56
4,52
0,81
0,63
2,40

FIG. 15

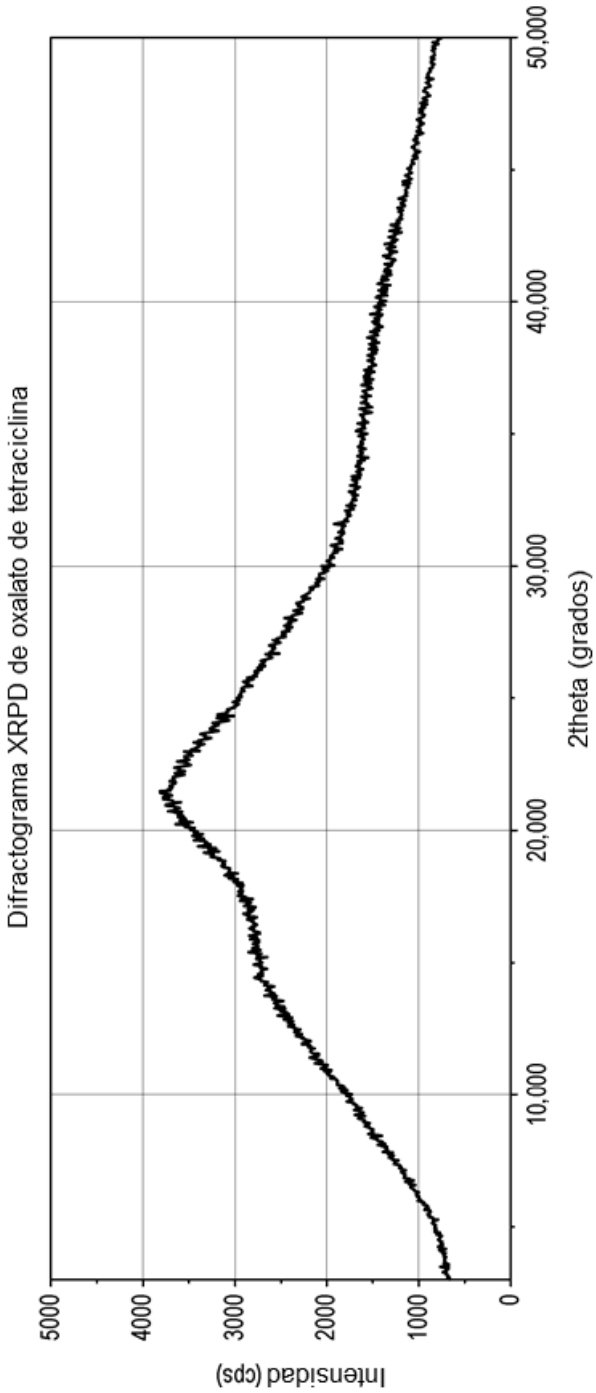

Difractograma XRPD de oxalato de tetraciclina
Intensidad (cps)
5000
4000
3000
2000
1000
0
10,000
20,000
30,000
40,000
50,000
2theta (grados)

FIG. 16

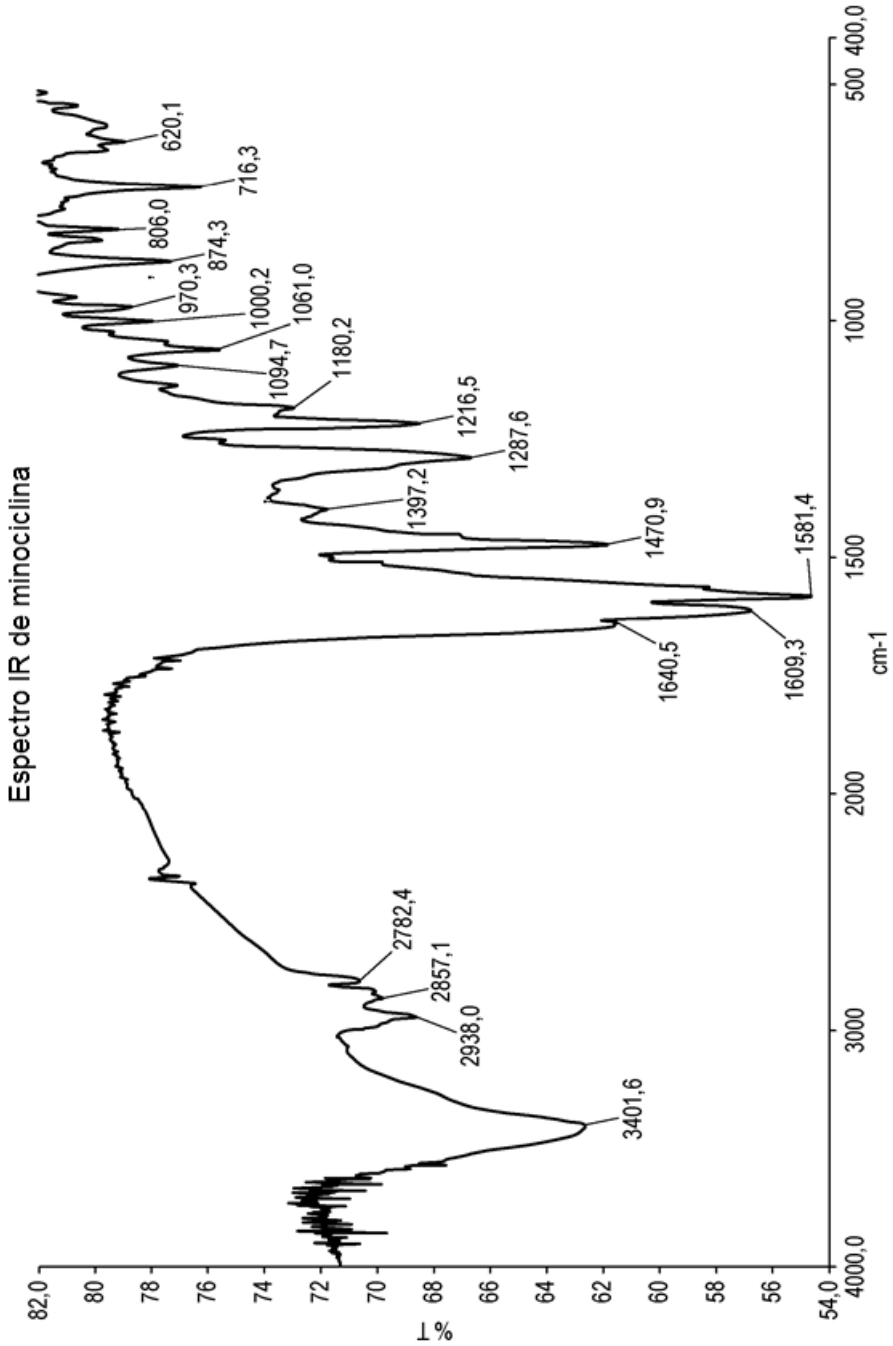

Espectro IR de minociclina
%T
82,0
80
78
76
74
72
70
68
66
64
62
60
58
56
54,0
4000,0
3000
2000
1500
1000
500
400,0
cm-1
3401,6
2938,0
2857,1
2782,4
1640,5
1609,3
1581,4
1470,9
1397,2
1287,6
1216,5
1180,2
1094,7
1061,0
1000,2
970,3
874,3
806,0
716,3
620,1

FIG. 17

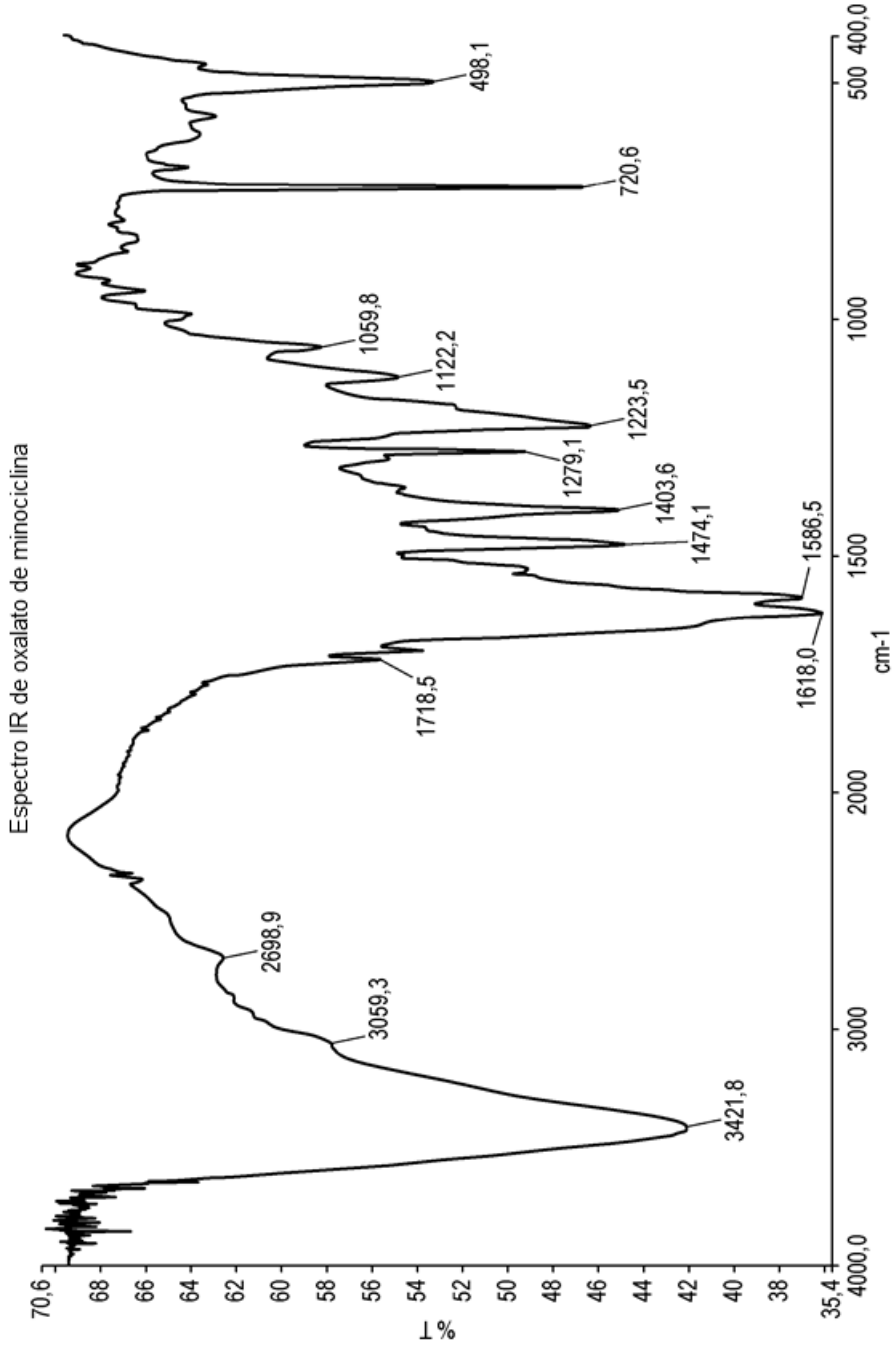

Espectro IR de oxalato de minociclina
%T
70,6
68
66
64
62
60
58
56
54
52
50
48
46
44
42
40
38
35,4
4000,0
3000
2000
1500
1000
500
400,0
cm-1
3421,8
3059,3
2698,9
1718,5
1618,0
1586,5
1474,1
1403,6
1279,1
1223,5
1122,2
1059,8
720,6
498,1

FIG. 18

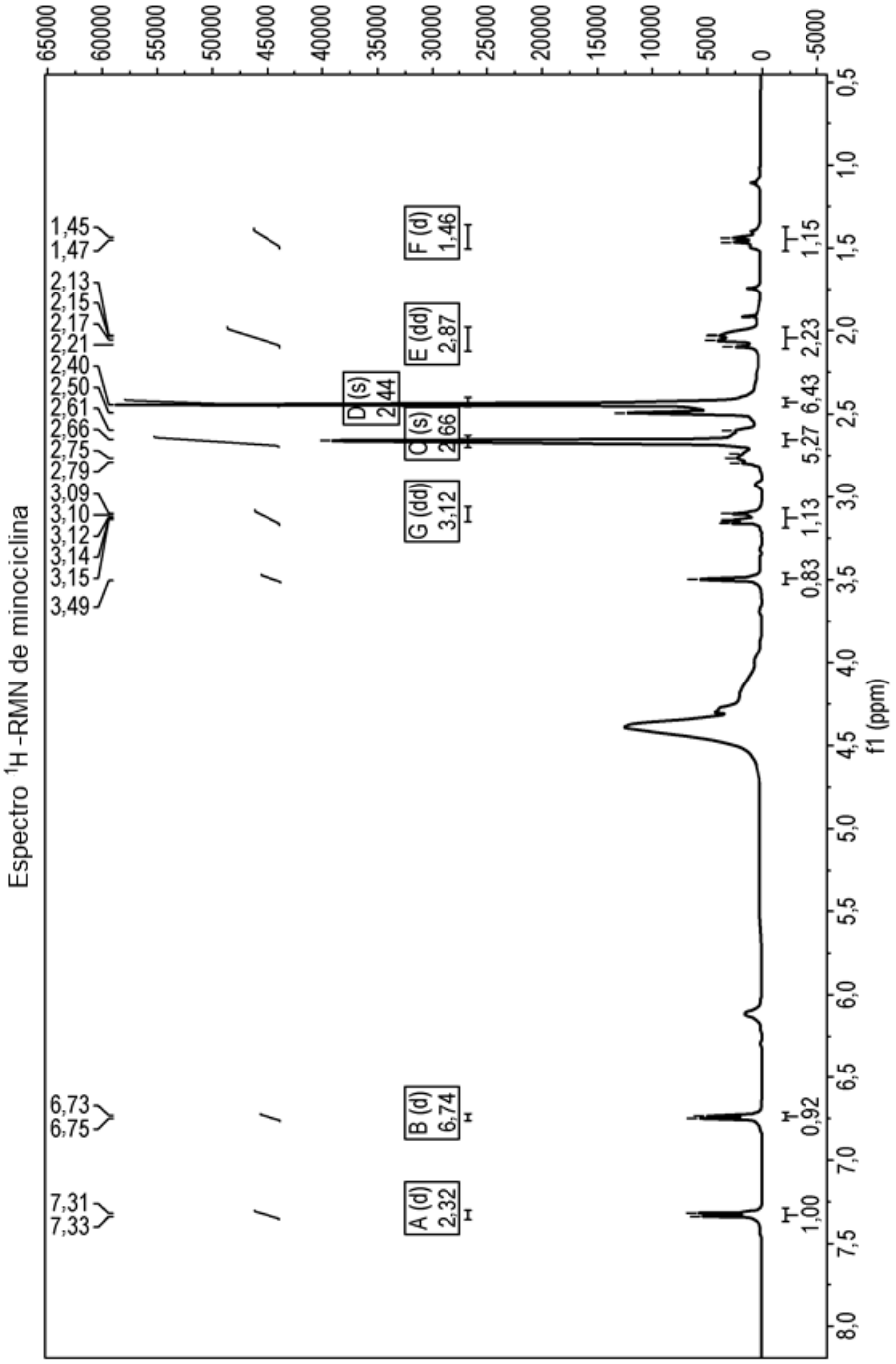

Espectro ¹H-RMN de minociclina
f1 (ppm)
A (d) 2,32
B (d) 6,74
C (s) 2,66
D (s) 2,44
E (dd) 2,87
F (d) 1,46
G (dd) 3,12
7,31
7,33
6,73
6,75
3,49
3,15
3,14
3,12
3,10
3,09
2,79
2,75
2,66
2,61
2,50
2,40
2,21
2,17
2,15
2,13
1,47
1,45
1,00
0,92
0,83
1,13
5,27
6,43
2,23
1,15

FIG. 19

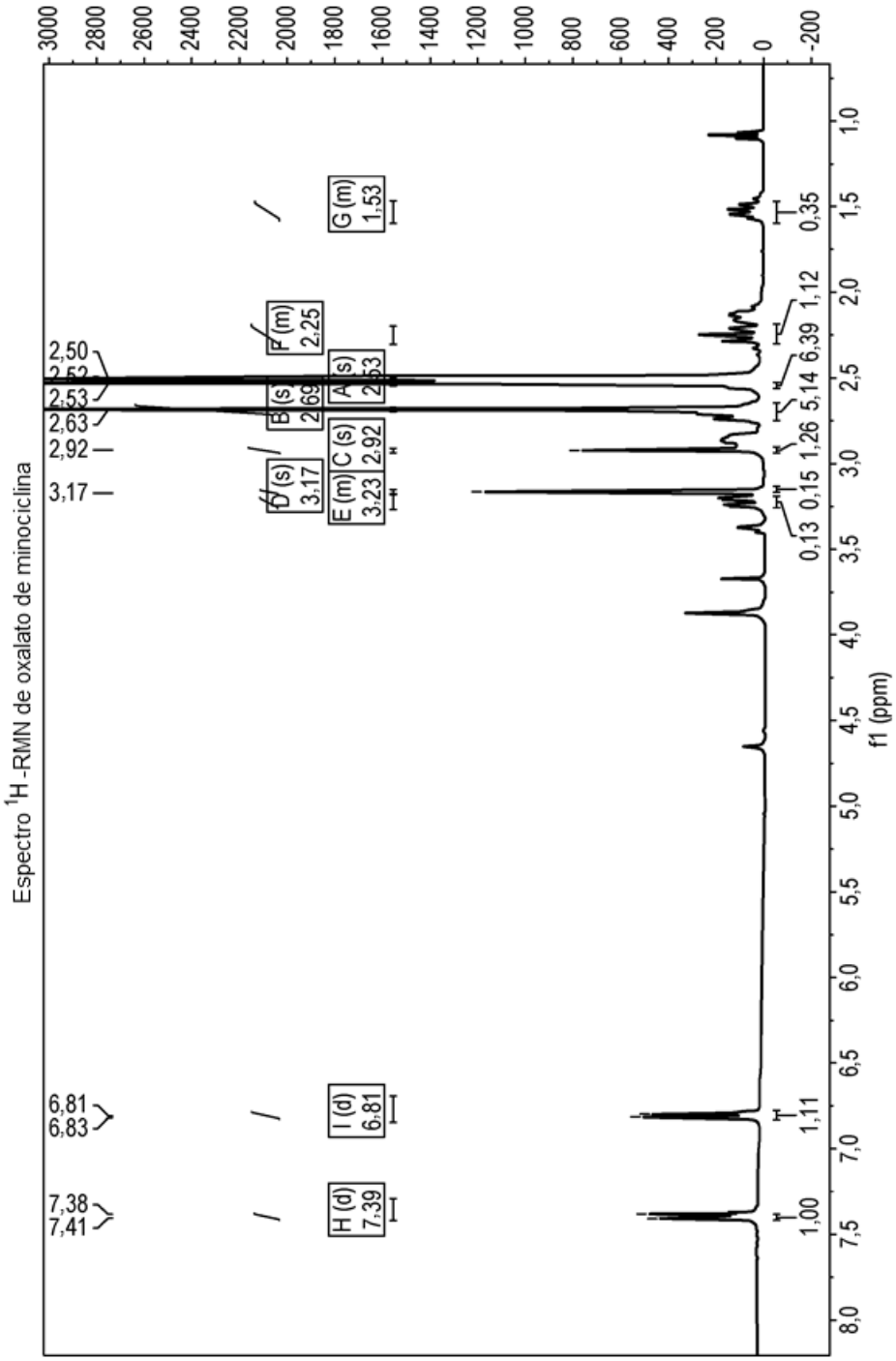

Espectro ^{1}H-RMN de oxalato de minociclina
f1 (ppm)
2,50
2,52
2,53
2,63
2,92
3,17
6,81
6,83
7,38
7,41
D (s) 3,17
B (s) 2,69
F (m) 2,25
A (s) 2,53
C (s) 2,92
E (m) 3,23
G (m) 1,53
I (d) 6,81
H (d) 7,39
0,13
0,15
1,26
5,14
6,39
1,12
0,35
1,11
1,00

FIG. 20

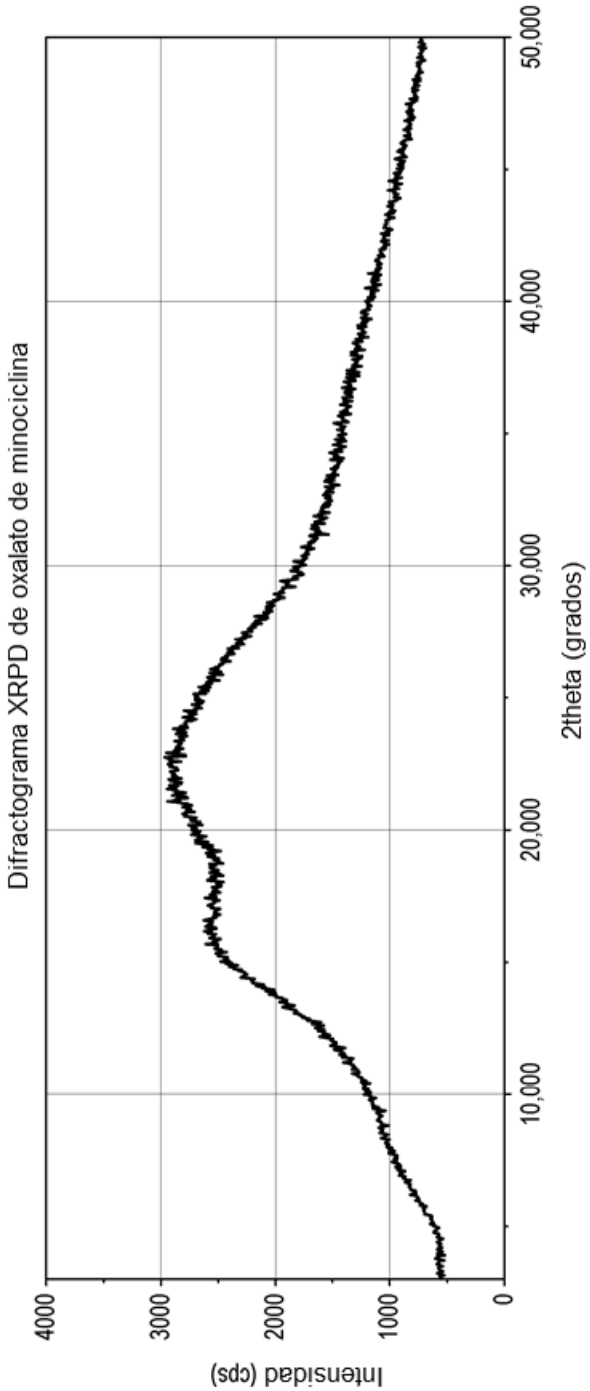

Difractograma XRPD de oxalato de minociclina
Intensidad (cps)
4000
3000
2000
1000
0
10,000
20,000
30,000
40,000
50,000
2theta (grados)

FIG. 21

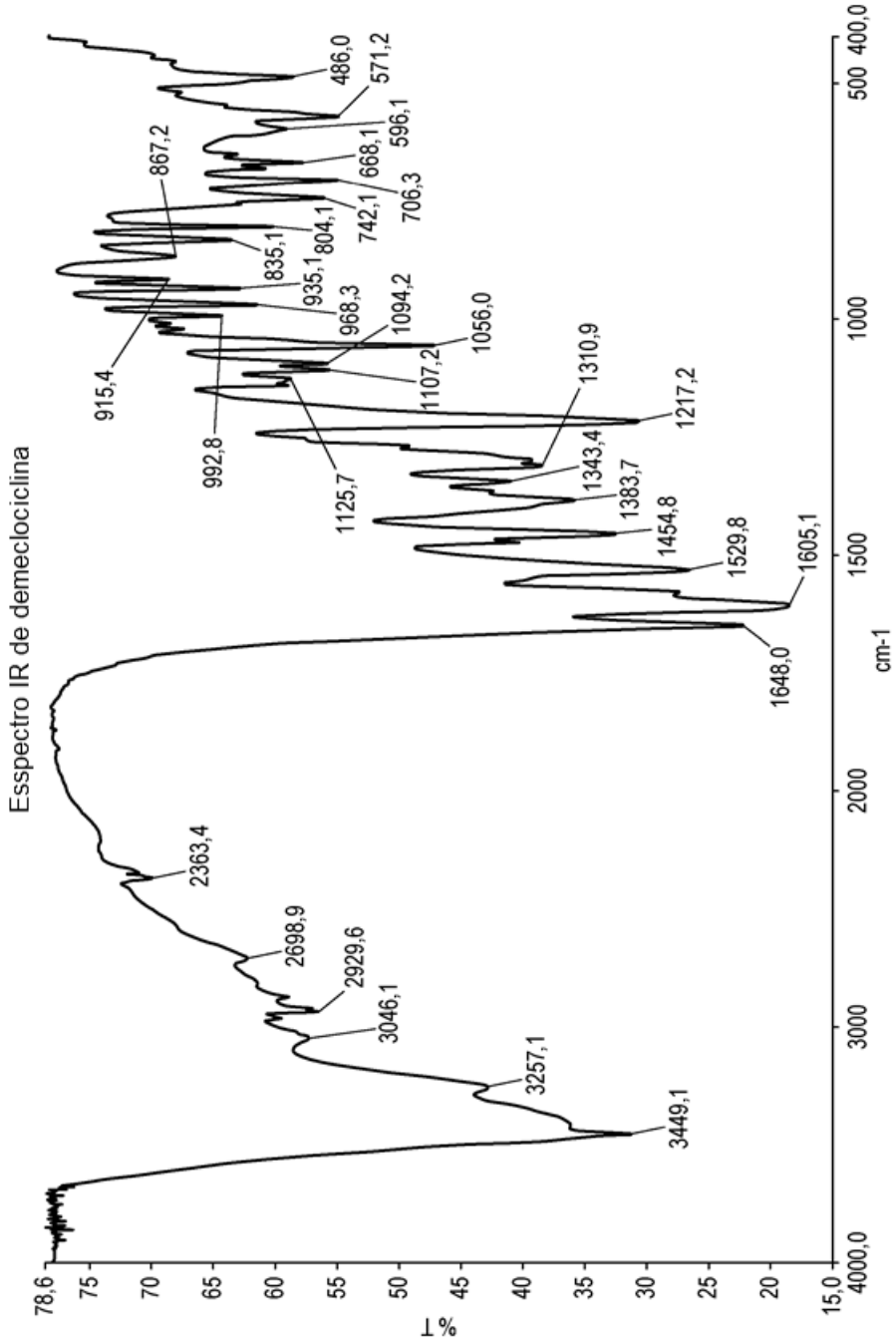

Esspectro IR de demeclociclina
%T
78,6
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15,0
4000,0
3000
2000
1500
1000
500
400,0
cm-1
3449,1
3257,1
3046,1
2929,6
2698,9
2363,4
1648,0
1605,1
1529,8
1454,8
1383,7
1343,4
1310,9
1217,2
1125,7
1107,2
1094,2
1056,0
992,8
968,3
935,1
915,4
867,2
835,1
804,1
742,1
706,3
668,1
596,1
571,2
486,0

FIG. 22

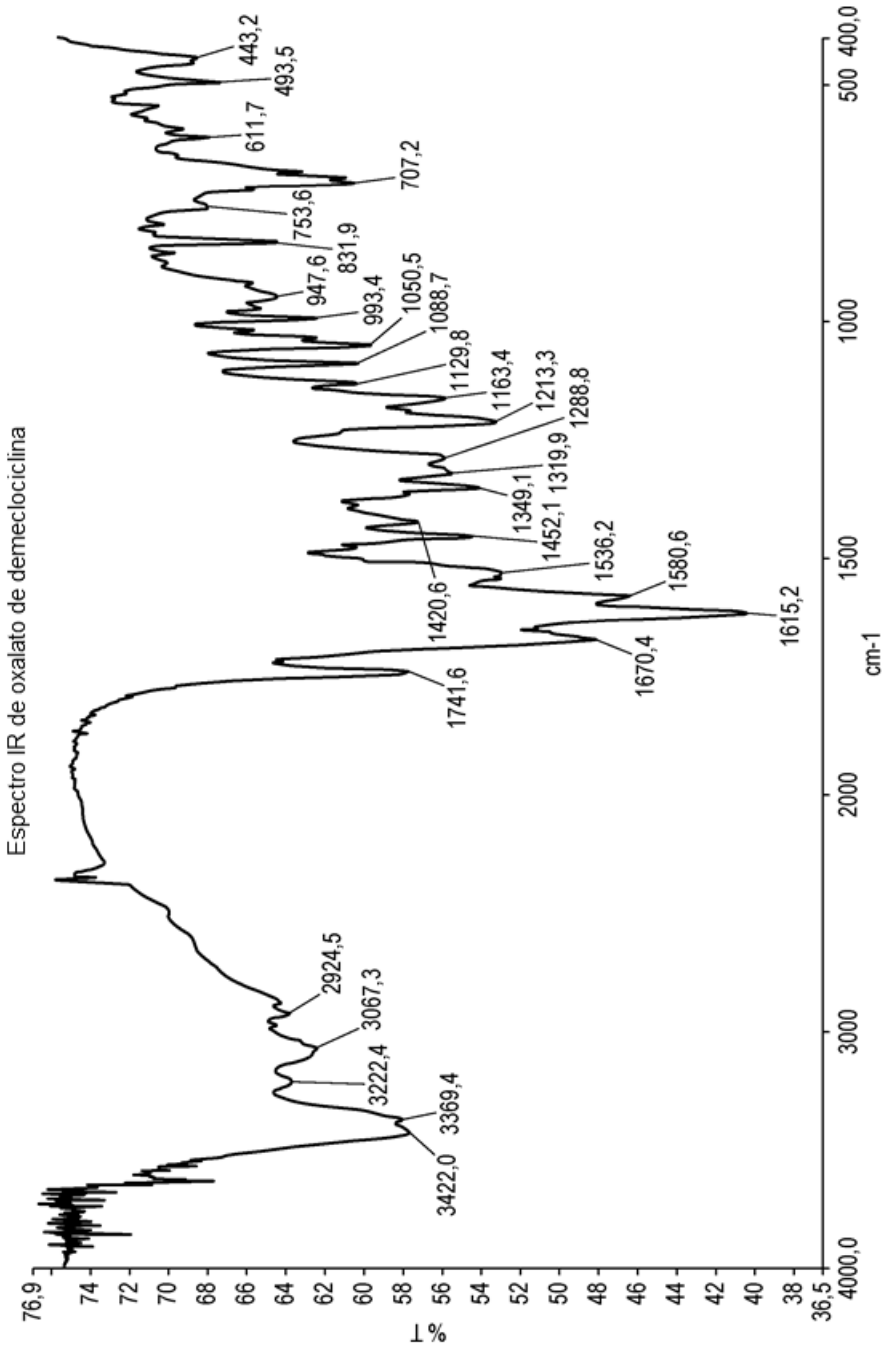

Espectro IR de oxalato de demeclociclina
%T
cm-1
76,9
74
72
70
68
66
64
62
60
58
56
54
52
50
48
46
44
42
40
38
36,5
4000,0
3000
2000
1500
1000
500
400,0
3422,0
3369,4
3222,4
3067,3
2924,5
1741,6
1670,4
1615,2
1580,6
1536,2
1420,6
1452,1
1349,1
1319,9
1288,8
1213,3
1163,4
1129,8
1088,7
1050,5
993,4
947,6
831,9
753,6
707,2
611,7
493,5
443,2

FIG. 23

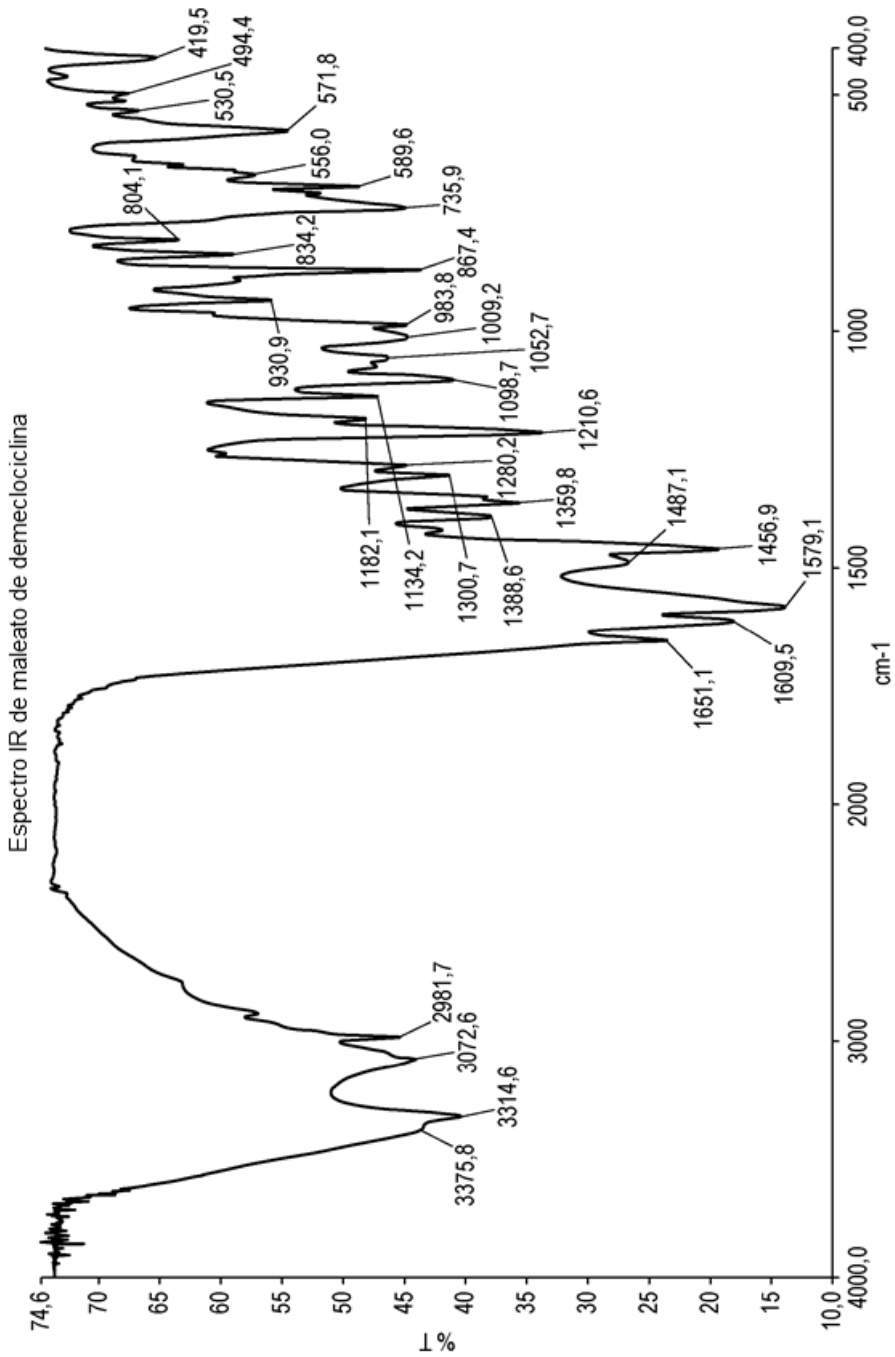

Espectro IR de maleato de demeclociclina
%T
cm-1
74,6
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10,0
4000,0
3000
2000
1500
1000
500
400,0
2981,7
3072,6
3314,6
3375,8
1651,1
1609,5
1579,1
1456,9
1487,1
1359,8
1280,2
1210,6
1182,1
1134,2
1300,7
1388,6
1098,7
1052,7
1009,2
983,8
930,9
867,4
834,2
804,1
735,9
589,6
556,0
571,8
530,5
494,4
419,5

FIG. 24

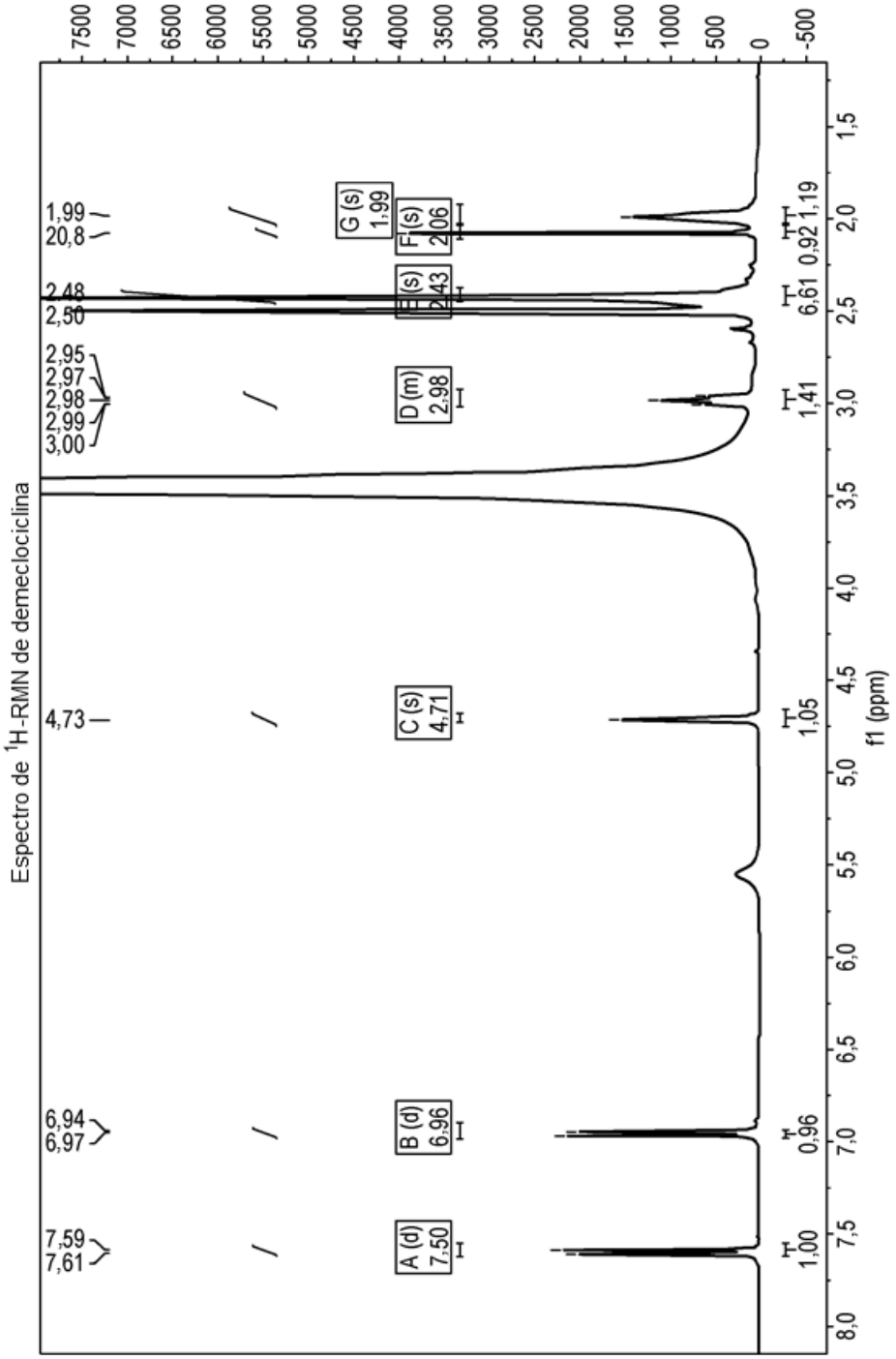

Espectro de 1H-RMN de demeclociclina
f1 (ppm)
A (d) 7.50
B (d) 6,96
C (s) 4,71
D (m) 2,98
E (s) 2,43
F (s) 2,06
G (s) 1,99
7,59
7,61
6,94
6,97
4,73
2,95
2,97
2,98
2,99
3,00
2,48
2,50
1,99
20,8
1,00
0,96
1,05
1,41
6,61
0,92
1,19

FIG. 25

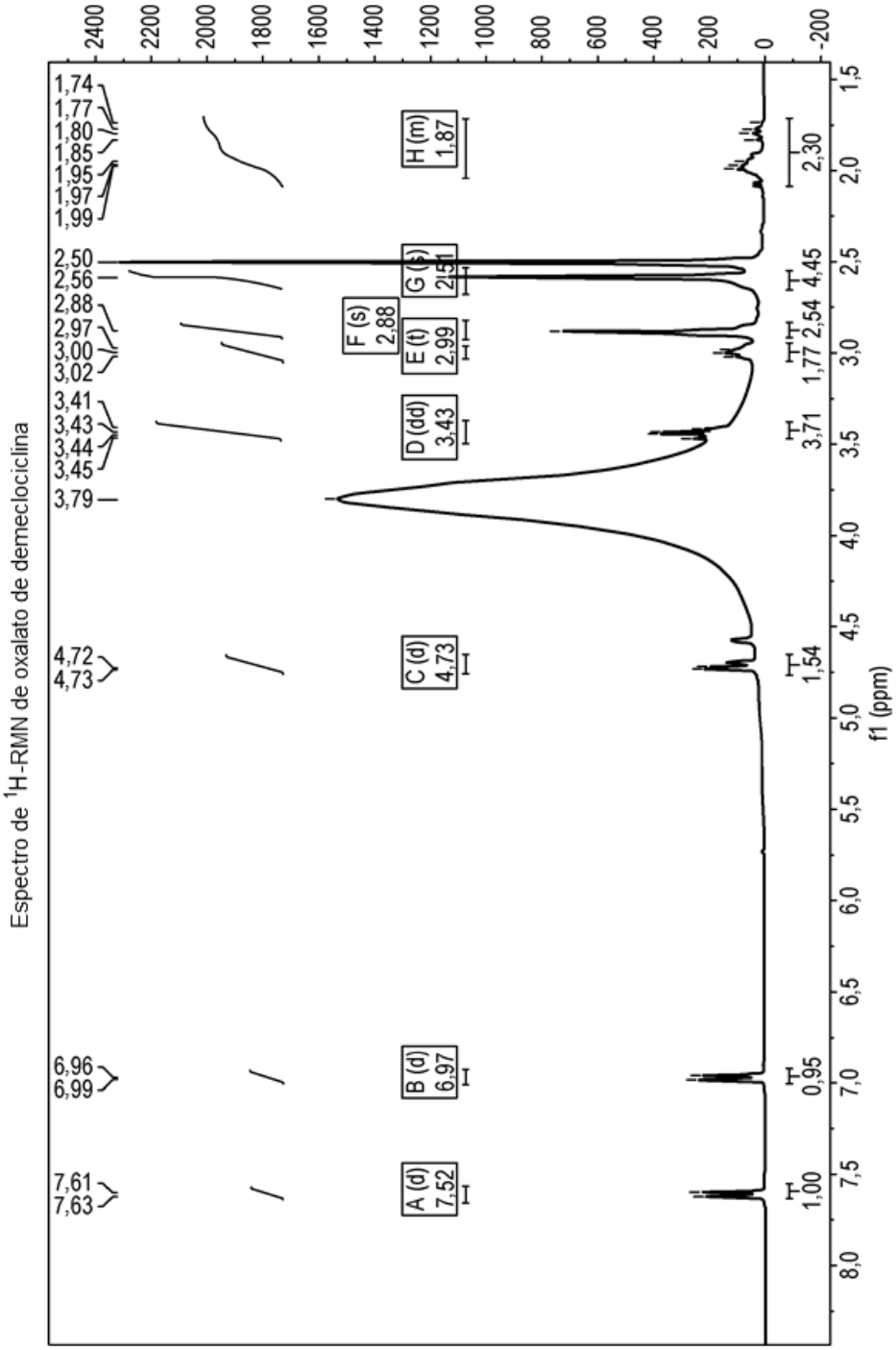

Espectro de 1H-RMN de oxalato de demeclociclina
f1 (ppm)
A (d) 7,52
B (d) 6,97
C (d) 4,73
D (dd) 3,43
E (t) 2,99
F (s) 2,88
G (s) 2,51
H (m) 1,87
1,00
0,95
1,54
3,71
1,77
2,54
4,45
2,30

FIG. 26

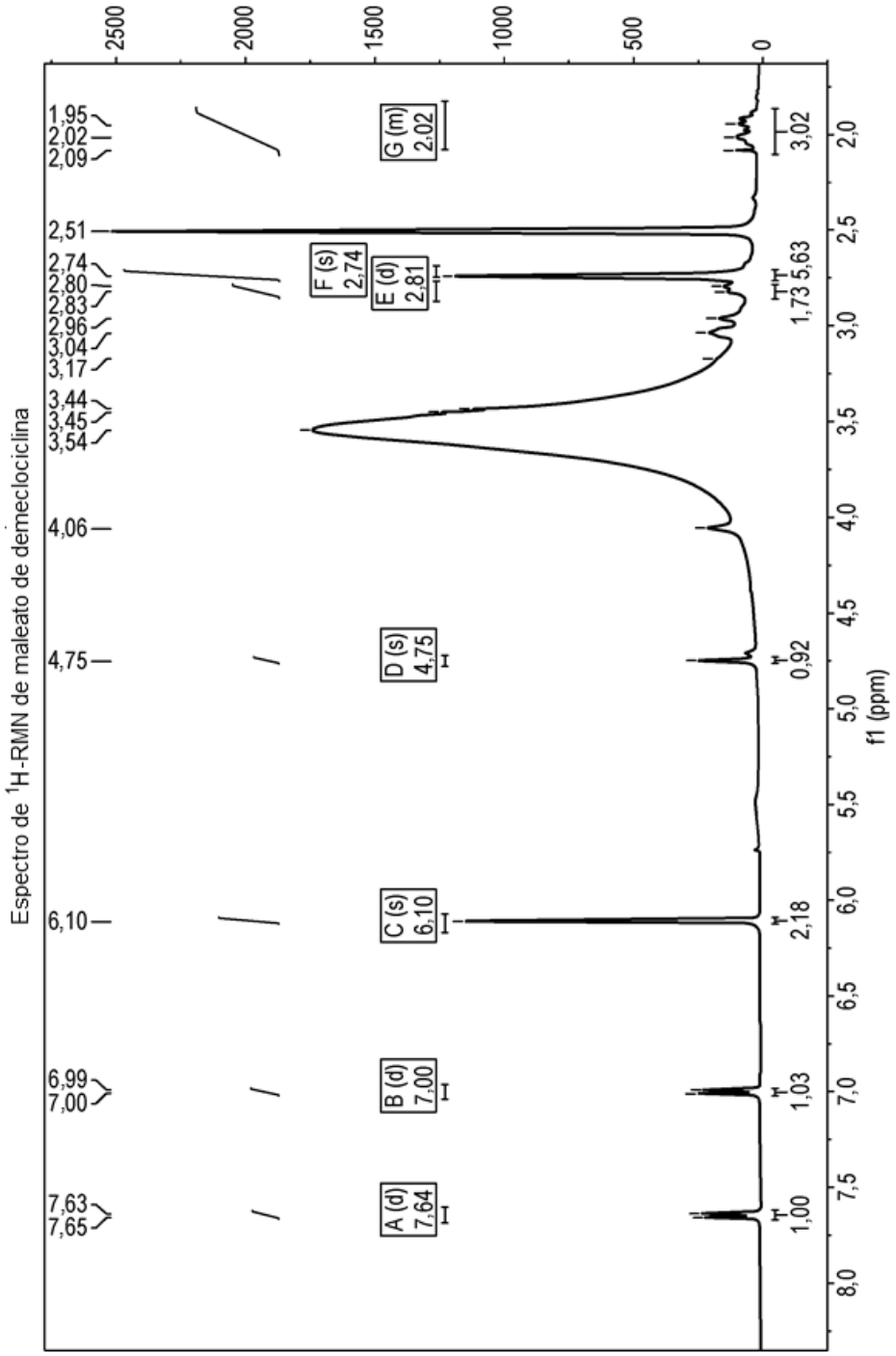

Espectro de ¹H-RMN de maleato de demeclociclina
2500
2000
1500
1000
500
0
1,95
2,02
2,09
2,51
2,74
2,80
2,83
2,96
3,04
3,17
3,44
3,45
3,54
4,06
4,75
6,10
6,99
7,00
7,63
7,65
G (m)
2,02
F (s)
2,74
E (d)
2,81
D (s)
4,75
C (s)
6,10
B (d)
7,00
A (d)
7,64
3,02
1,73 5,63
0,92
2,18
1,03
1,00
2,0
2,5
3,0
3,5
4,0
4,5
5,0
5,5
6,0
6,5
7,0
7,5
8,0
f1 (ppm)

FIG. 27

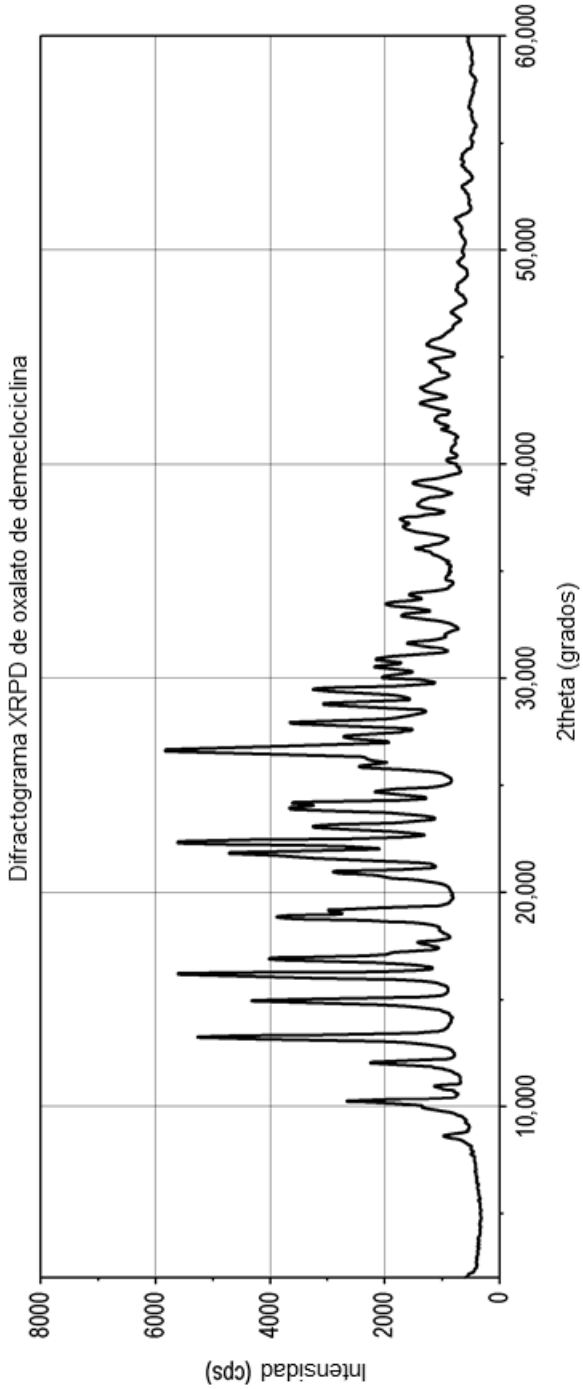

Difractograma XRPD de oxalato de demeclociclina
Intensidad (cps)
8000
6000
4000
2000
0
10,000
20,000
30,000
40,000
50,000
60,000
2theta (grados)

FIG. 28

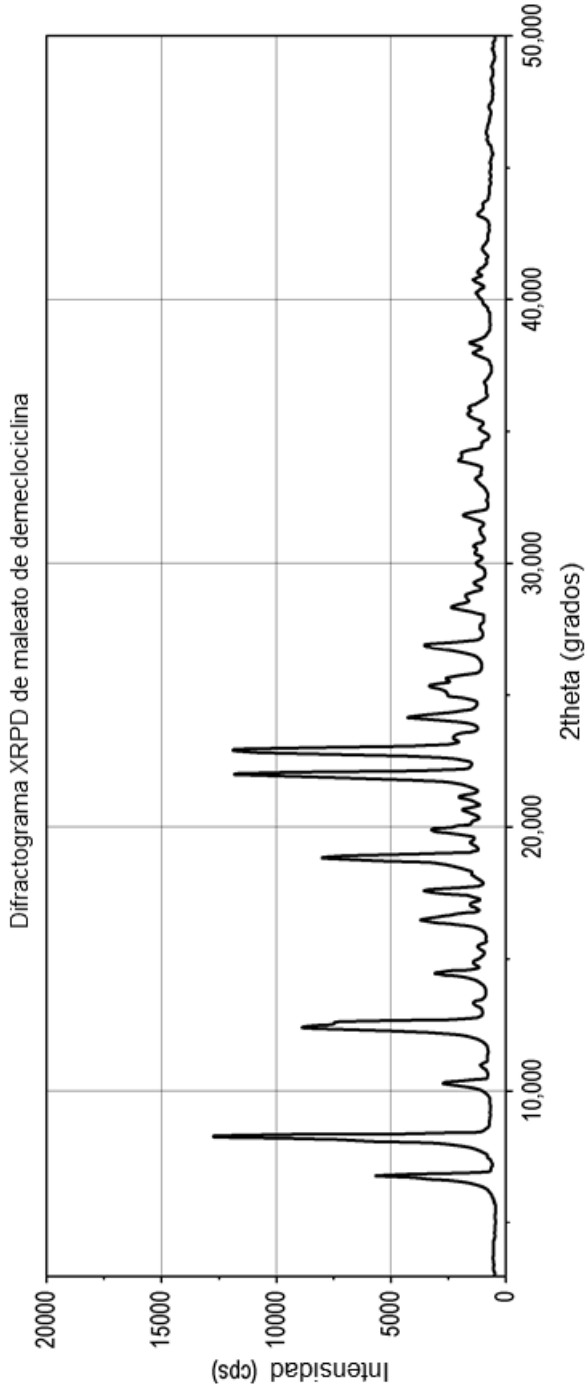

Difractograma XRPD de maleato de demeclociclina
Intensidad (cps)
20000
15000
10000
5000
0
10,000
20,000
30,000
40,000
50,000
2theta (grados)

FIG. 29