(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 795 421**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/65 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2013** **PCT/CN2013/000397**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2013** **WO13139179**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2013** **E 13763736 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020** **EP 2881109**

(54) Título: **Composición de tigeciclina para inyección**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.11.2020

(73) Titular/es:

GALENICUM HEALTH S.L. (100.0%)
Avenida Diagonal 123, 11th floor
08005 Barcelona, ES

(72) Inventor/es:

QIN, JIHONG

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 795 421 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 de tigeciclina para inyección

Campo técnico

La invención pertenece al campo técnico de las preparaciones farmacéuticas, y se refiere particularmente a una composición de tigeciclina estable para inyección.

Antecedentes de la técnica

Las bacterias resistentes a los medicamentos, particularmente infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), se está extendiendo violentamente en las siete áreas principales del mercado médico mundial. En América, la infección por MRSA adquirida por comunidad está en aumento. Según datos de investigaciones recientes, 9 % de los pacientes con enfermedades infecciosas en los hospitales del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS) adquirieron la infección a través de operaciones quirúrgicas o servicios ambulatorios; aproximadamente 100.000 personas padecen la invasión de la infección cada año, y aproximadamente 5.000 personas mueren, y además, puede causar un gasto de más de mil millones de libras. Por tanto, la gravedad de la infección por MRSA es evidente.

La tigeciclina es el primer antibiótico de glicilciclina aprobado para administración intravenosa clínica, similar a las tetraciclinas en estructura, y fue desarrollado por Wyeth y está en el mercado. Los preparados antibióticos de glicilciclina son derivados de la minociclina. El mecanismo de acción de las tetraciclinas es que las tetraciclinas se unen al sitio A del ribosoma 30S para evitar que el ARN de transferencia cargado de aminoácidos entre en el ribosoma, bloqueando así la formación de cadenas peptídicas con residuos de aminoácidos. Las glicilciclinas son similares a las tetraciclinas en su mecanismo de acción, pero tienen mayor afinidad que estas últimas. Las glicilciclinas interactúan directamente con otra área del sitio A del ribosoma. La tigeciclina inhibe la formación de cadenas peptídicas e influye en la formación estructural de bacterias y la realización de ciertas funciones para eliminar las bacterias o inhibir la reproducción bacteriana.

La investigación muestra que la tigeciclina puede usarse para infecciones intraabdominales en adultos (cIAI) e infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (cSSSI) causadas por *Escherichia coli, Enterococcus faecalis* (solo cepas susceptibles a vancomicina), *Staphylococcus aureus* (cepas resistentes y susceptibles a meticilina), *Streptococcus agalactiae,* género *Streptococcus anginosus* (incluyendo *Streptococcus anginosus, Streptococcus anginosus intermedius,* y *Streptococcus constellatus), Streptococcus pyogenes* y *Bacteroides fragilis, Citrobacter freundii, Aerobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumonia, Enterococcus faecalis* (solo cepas susceptibles a vancomicina), *Staphylococcus aureus* (solo cepas susceptibles a meticilina), *Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Clostridium perfringens, Peptostreptococcus micros* y similares. La tigeciclina tiene la característica de que el espectro antibacteriano es amplio.

Además, la investigación también muestra que la tigeciclina puede superar dos mecanismos principales de resistencia a medicamentos, bomba de eflujo y protección de ribosomas, que han limitado el uso de muchos antibióticos. Por tanto, la tigeciclina no desarrolla resistencia a fármacos fácilmente, y será aplicable en un rango muy amplio.

La tigeciclina no es lo suficientemente estable en solución, y se somete fácilmente a rotura debido a la degradación por oxidación y epimerización, y la rotura puede acelerarse por calentamiento; una solución común es que la tigeciclina se prepare en un polvo liofilizado para inyección; sin embargo, descubrimos que incluso si la tigeciclina se prepara en una preparación liofilizada, la estabilidad de la tigeciclina durante la preparación, transporte y almacenamiento, no pueden garantizarse, las sustancias relacionadas en la preparación todavía aumentan significativamente, además, los requisitos para la formulación y el tiempo de infusión en uso clínico son estrictos y, por tanto, esto será muy inconveniente y se traerá un peligro oculto para la seguridad de los pacientes que toman el medicamento.

El documento CN 102138925 A se refiere a una composición de tigeciclina adecuada para inyección y a un método de preparación de la misma. La composición se prepara añadiendo uno o más seleccionados de vitamina C o sales farmacéuticamente aceptables de la misma y aminoácidos. La composición de tigeciclina descrita no solo restringe la degradación oxidativa, sino también disminuye la epimerización de tigeciclina y mejora la estabilidad de la tigeciclina.

El documento CN 101132775 A describe un polvo para inyección liofilizado que consiste en tigeciclina y un carbohidrato adecuado. La aparición de oxidación y epimerización en el polvo para inyección también se inhibe eficazmente por la formulación. El carbohidrato adecuado descrito por Wyeth es lactosa, y fue validado por la FDA y aprobado para aparecer en el mercado. Sin embargo, según los estándares de lactosa en la versión 2010 de la farmacopea China, la lactosa solo puede usarse como excipiente de una preparación oral. La lactosa no se usa como excipiente de inyección en ningún Formulario Nacional en el mundo en la actualidad, podrían generarse riesgos potenciales para la seguridad usando lactosa como excipiente para inyección y, además, la proporción de intolerancia a la lactosa de los asiáticos es mayor, y los efectos adversos causados por la intolerancia a la lactosa pueden aumentar.

Con el fin de ampliar el rango aplicable de personas y reducir el riesgo de uso clínico, y aumentar la estabilidad de la tigeciclina al mismo tiempo, la invención proporciona una nueva composición de tigeciclina para inyección.

Sumario de la invención

Un fin de la invención es proporcionar una composición de tigeciclina estable para inyección.

Otro fin de la invención es proporcionar una solución reconstituida estable y farmacéuticamente aceptable de tigeciclina liofilizada.

La invención proporciona una composición de tigeciclina para inyección, que comprende un componente activo, tigeciclina, y un agente de apoyo.

La composición de tigeciclina para inyección también comprende un agente estabilizante.

La relación en peso entre los componentes de la composición de tigeciclina para inyección es: tigeciclina 1,0, agente de apoyo 0,2-10, y agente estabilizante 0-4, preferentemente tigeciclina 1,0, agente de apoyo 0,3-4, y agente estabilizante 0-2.

El valor de pH de la composición de tigeciclina para inyección es 3,0-8,0. Preferentemente el valor de pH es 4,0-6,0.

La cantidad de tigeciclina en la composición es 50 mg.

El agente de apoyo en la misma se selecciona de uno o varios de L-arginina, clorhidrato de L-arginina, y una sal formada por L-arginina con un ácido o álcali.

El agente estabilizante en la misma se selecciona de uno de cloruro de sodio, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio o una mezcla de ácido clorhídrico e hidróxido de sodio, preferentemente cloruro de sodio.

En una realización preferente de la invención, el agente de apoyo es el clorhidrato de L-arginina y el agente estabilizante es cloruro de sodio.

La composición de tigeciclina para inyección de la invención es una solución inyectable o una preparación sólida para inyección, preferentemente una preparación sólida para inyección, tal como un polvo para inyección liofilizado.

Se prepara una solución reconstituida estable y farmacéuticamente aceptable de tigeciclina liofilizada de la invención tratando el polvo liofilizado de la composición de tigeciclina para inyección con una cantidad adecuada de un diluyente farmacéuticamente aceptable. El diluyente es solución salina normal, solución de glucosa al 5 % o solución de Ringer lactato, y la solución reconstituida formada tiene buena estabilidad.

La composición de tigeciclina para inyección de la invención tiene buena redisolución, y puede disolverse sin agitación vigorosa. Por tanto, pueden evitarse las espumas causadas por sacudidas vigorosas.

Los experimentos demostraron que la composición de tigeciclina para inyección y la solución reconstituida formada al diluir la composición de tigeciclina para inyección de la invención habían reducido significativamente la degradación por oxidación y la generación de epímeros, y mejorado la estabilidad de una preparación de tigeciclina. En comparación con las composiciones existentes para uso clínico, la composición de la invención puede evitar posibles riesgos de seguridad que pueden ser causados por la lactosa, tiene estabilidad durante la producción, almacenamiento y uso clínico, y cumple con los requisitos de medicamentos clínicos.

Realizaciones particulares

Los métodos descritos a continuación son ejemplares y no pretenden limitar la invención.

En primer lugar, el agente de apoyo se disuelve en agua enfriada a temperatura ambiente después de hervirlo; en segundo lugar, se agrega tigeciclina y se agita hasta que la tigeciclina se disuelva completamente, y luego se ajusta a un valor de pH correspondiente usando un ácido o álcali; y finalmente, la solución se liofiliza, y se carga con nitrógeno, se tapa con un tapón de goma y un sello. Durante la preparación, se agrega carbón activado para inyección según sea necesario, se agita, se filtra toscamente, se descarboniza, filtra con una membrana de filtración de microporos y esteriliza.

La solución de la composición de la invención puede liofilizarse en un vial tubular y convertirse en una administración de dosis única. Cuando sea necesario, puede añadirse una cantidad deseada de diluyente para reconstitución, y se formará una solución reconstituida totalmente disuelta en poco tiempo agitando suavemente.

Las composiciones en cada realización posterior se liofilizan una vez en el mismo liofilizador, y se colocan en el mismo

horno de secado, y las materias primas utilizadas son del mismo lote. Las relaciones numéricas entre paréntesis en los siguientes ejemplos son relaciones en peso.

Solo los ejemplos que desvelan la materia objeto reivindicada pertenecen a la invención.

Ejemplo 1

Formulación I: agua + tigeciclina, pH 4,5

se pesaron 500 mg de tigeciclina y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada (agua pura enfriada después de hervir, lo mismo que a continuación), el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación II: lactosa + tigeciclina (2:1), pH 4,5 (la formulación ventajosa de la patente CN 101132775 A)

se pesaron 1000 mg de lactosa y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación III: manitol + vitamina C + tigeciclina (4:0,3:1), pH 4,5

se pesaron 2000 mg de manitol y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, y después se añadieron y disolvieron 150 mg de vitamina C, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación IV: manitol + vitamina C + glicerol + tigeciclina (4:0,3:0,25:1), pH 4,5

se pesaron 2000 mg de manitol y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, y después se añadieron y disolvieron 150 mg de vitamina C y 125 mg de glicerol, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación V: manitol + vitamina C + tigeciclina (4:0,3:1), pH 8,0

se pesaron 2000 mg de manitol y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, y después se añadieron y disolvieron 150 mg de vitamina C, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 8,0 con 1 mol/l de NaOH y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación VI: manitol + vitamina C + Tween 80 + tigeciclina (4:0,3:0,25:1), pH 4,5

se pesaron 2000 mg de manitol y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, y después se añadieron y disolvieron 150 mg de vitamina C y 125 mg de Tween 80, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación VII: sacarosa + tigeciclina (2:1), pH 4,5

se pesaron 1000 mg de sacarosa y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación VIII: sacarosa + glicerol + tigeciclina (2:0,15:1), pH 4,5

se pesaron 1000 mg de sacarosa y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, y después se añadieron y disolvieron 75 mg de glicerol, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación IX: manitol + cloruro de calcio + tigeciclina (4:0,4:1), pH 4,5

se pesaron 2000 mg de manitol y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, y después se añadieron y disolvieron 200 mg de cloruro de calcio, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación X: manitol + cloruro de sodio + tigeciclina (4:0,4:1), pH 4,5

se pesaron 2000 mg de manitol y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, y después se añadieron y disolvieron 200 mg de cloruro de sodio, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación XI: manitol + tigeciclina (4:1), pH 4,5

se pesaron 2000 mg de manitol y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación XII: L-arginina + tigeciclina (0,5:1), pH 8

se pesaron 250 mg de L-arginina y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 8,0 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Todos los viales que contenían las soluciones de muestra se pusieron en el liofilizador para liofilizar, y después de liofilizar, los viales se cargaron con nitrógeno, con tapones compactados y tapas prensadas. La humedad y la pureza se determinaron en el día 0, luego las muestras restantes se colocaron en el horno de secado a 60 °C, y la pureza se determinó en el día 5 y el día 10. Los resultados del experimento se muestran en la Tabla 1 (los datos en la tabla están ordenados de mayor a menor pureza en el día 10 a 60 °C).

Tabla 1

Número de formulación	Nombre de formulación (relación en peso)	Pureza a 60 °C el día 0	Pureza a 60 °C el día 5	Pureza a 60 °C el día 10	% humedad	Notas
Formulación II	Lactosa + tigeciclina (2:1), pH 4,5	99,58 %	98,76 %	97,71 %	1,87 %	
Formulación XII	L-arginina + tigeciclina (0,5:1), pH 8,0	99,50 %	97,89 %	95,04 %	2,04 %	El color de la muestra pasó de amarillo naranja a amarillo grisáceo después de 10 días
Formulación VII	Sacarosa + tigeciclina (2:1), pH 4,5	99,71 %	90,85 %	91,81 %	3,29 %	
Formulación I	Agua + tigeciclina, pH 4,5	99,63 %	94,67 %	89,72 %	3,67 %	
Formulación X	Manitol + cloruro de sodio + tigeciclina (4:0,4:1), pH 4,5	99,84 %	93,09 %	87,53 %	0,89 %	
Formulación XI	Manitol + tigeciclina (4:1), pH 4,5	99,68 %	91,34 %	83,53 %	0,94 %	
Formulación V	Manitol + Vitamina C + tigeciclina (4:0,3: 1), pH 8,0	99,01 %	87,50 %	79,01 %	0,95 %	El color de la muestra pasó de amarillo naranja a amarillo grisáceo después de 10 días
Formulación III	Manitol + Vit C + tigeciclina (4:0,3:1), pH 4,5	98,79 %	79,63 %	72,82 %	1,96 %	
Formulación VI	Manitol + Vit C + Tween 80 + tigeciclina (4:0,3: 0,25:1), pH 4,5	96,84 %	77,37 %	68,65 %	1,39 %	
Formulación VIII	Sacarosa + glicerol + tigeciclina (2:0,15:1), pH 4,5	99,75 %	62,23 %	61,01 %	2,20 %	Las muestras se redujeron a una masa después de 10 días
Formulación IV	Manitol + Vit C + glicerol + tigeciclina (4:0,3:0,25:1), pH 4,5	96,23 %	62,72 %	59,64 %	1,59 %	
Formulación IX	Manitol + cloruro de calcio + tigeciclina (4:0,4:1), pH 4,5	----	---	---	0,95 %	Reconstituido se precipita, sin detección

Se puede ver en la Tabla 1 que la formulación II (la formulación ventajosa de la patente CN 101132775 A) tiene una estabilidad óptima y tiene ventajas notables; paralelamente, las sustancias relacionadas después de 10 días a 60 °C aún cumplen con la especificación; comparando la pureza de las muestras de formulaciones III, IV, VI y XI después de 10 días a 60 °C, se puede ver que la estabilidad de la tigeciclina se vuelve pobre cuando se añaden vitamina C,

glicerol y Tween 80; comparando la pureza de las muestras liofilizadas de las formulaciones X y XI después de 10 días a 60 °C, la estabilidad de la tigeciclina puede aumentar cuando se agrega cloruro de sodio; aunque el color de la muestra de la formulación XII cambió después de 10 días a 60 °C, esta formulación es solo inferior a la formulación de lactosa en la estabilidad de tigeciclina.

Ejemplo 2

Formulación I: agua + tigeciclina, pH 8,0

se pesaron 500 mg de tigeciclina, se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, el pH se ajustó a 8,0 con 1 mol/l de NaOH y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación II: sulfito de sodio + tigeciclina (0,2:1), pH 8,0

se pesaron 100 mg de sulfito de sodio anhidro y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 8,0 con 1 mol/l de NaOH y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación III: Vitamina C + tigeciclina (0,5:1), pH 8,0

se pesaron 250 mg de vitamina C y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 8,0 con 1 mol/l de NaOH y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación IV: L-arginina + tigeciclina (0,5:1), pH 8,0

se pesaron 250 mg de L-arginina y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 8,0 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación V: L-arginina + cloruro de sodio + tigeciclina (0,5:0,4:1), pH 8,0

se pesaron 250 mg de L-arginina y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, y después se añadieron y disolvieron 200 mg de cloruro de sodio, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 8,0 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación VI: L-arginina + sulfito de sodio + tigeciclina (0,5:0,2:1), pH 8,0

se pesaron 250 mg de L-arginina y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, y después se añadieron y disolvieron 100 mg de sulfito de sodio anhidro, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 8,0 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación VII: L-arginina + vitamina C + tigeciclina (0,5:0,5:1), pH 8,0

se pesaron 250 mg de L-arginina y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, y después se añadieron y disolvieron 250 mg de Vc, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 8,0 con 1 mol/l de NaOH y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación VIII: lactosa + tigeciclina (2:1), pH 4,5 (la formulación ventajosa de la patente CN 101132775 A)

se pesaron 1000 mg de lactosa y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación IX: L-arginina + tigeciclina (0,5:1), pH 4,5

se pesaron 250 mg de L-arginina y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Todos los viales que contenían las soluciones de muestra se pusieron en el liofilizador para liofilizar, y después de liofilizar, los viales se cargaron con nitrógeno, con tapones compactados y tapas prensadas. La humedad y la pureza se determinaron en el día 0, luego las muestras restantes se colocaron en el horno de secado a 60 °C, y la pureza se determinó en el día 5 y el día 10. Los resultados del experimento se muestran en la Tabla 2 (los datos en la tabla están ordenados de mayor a menor pureza en el día 10 a 60 °C).

Tabla 2

Número de formulación	Nombre de formulación	Pureza a 60 °C el día 0	Pureza a 60 °C el día 5	Pureza a 60 °C el día 10	% humedad	Notas
Formulación V	L-arginina + NaCl + tigeciclina (0,5:0,4:1), pH 8,0	99,76 %	99,33 %	98,82 %	1,87 %	El color de la muestra pasó de amarillo naranja a amarillo grisáceo después de 10 días
Formulación VIII	lactosa + tigeciclina (2:1), pH 4,5	99,79 %	98,71 %	98,05 %	1,08 %	
Formulación IX	L-arginina + tigeciclina (0,5:1), pH 4,5	99,76 %	98,31 %	96,89 %	1,52 %	
Formulación I	agua + tigeciclina, pH 8,0	99,31 %	98,15 %	96,67 %	1,35 %	El color de la muestra pasó de amarillo naranja a amarillo grisáceo después de 10 días
Formulación VI	L-arginina + sulfito de sodio + tigeciclina (0,5:0,2:1), pH 8,0	99,81 %	97,46 %	96,65 %	2,82 %	El color de la muestra pasó de amarillo naranja a amarillo grisáceo después de 10 días
Formulación IV	L-arginina + tigeciclina (0,5:1), pH 8,0	99,68 %	98,34 %	96,41 %	1,17 %	El color de la muestra pasó de amarillo naranja a amarillo grisáceo después de 10 días
Formulación VII	L-arginina + vitamina C + tigeciclina (0,5:0,5:1), pH 8,0	99,05 %	96,40 %	95,27 %	4,20 %	El color de la muestra pasó de amarillo naranja a grisáceo amarillo después de 10 días
Formulación III	Vitamina C + tigeciclina (0,5:1), pH 8,0	99,02 %	92,45 %	92,99 %	4,25 %	El color de la muestra pasó de amarillo naranja a amarillo grisáceo después de 10 días
Formulación II	sulfito de sodio + tigeciclina (0,2:1), pH 8,0	99,73 %	90,35 %	89,83 %	2,99 %	El color de la muestra pasó de amarillo naranja a amarillo grisáceo después de 10 días

En la tabla 2, comparando la pureza de las muestras liofilizadas de las formulaciones V y VIII después de 10 días a 60 °C, aunque la pureza de la formulación V es mayor que la de la formulación VIII (la formulación ventajosa de la patente CN 101132775 A) después de 10 días a 60 °C, el color de la muestra de formulación V cambió después de 10 días a 60 °C y, además, se descubre que el color de la solución de la capa superior de la solución reconstituida se volvió rápidamente verde de amarillo naranja durante la determinación de pureza; comparando la pureza de las muestras liofilizadas de formulaciones IV, VI y VII después de 10 días a 60 °C, se puede ver que la estabilidad de la tigeciclina no puede aumentar seleccionando L-arginina y un antioxidante; comparando la pureza de las muestras liofilizadas de las formulaciones IV y IX después de 10 días a 60 °C, se puede ver que la estabilidad de la tigeciclina puede aumentar utilizando L-arginina como agente de apoyo en condiciones ácidas.

Además, L-arginina es un aminoácido básico, y la tigeciclina se puede oxidar fácilmente en condiciones alcalinas; por tanto, para reducir las impurezas generadas durante un proceso de preparación, se reemplaza L-arginina con clorhidrato de L-arginina.

Ejemplo 3

Formulación I: agua + tigeciclina, pH 4,5

se pesaron 500 mg de tigeciclina y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación II: lactosa + tigeciclina (2:1), pH 4,5 (la formulación ventajosa de la patente CN 101132775 A)

se pesaron 1000 mg de lactosa y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales

de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación III: treonina + tigeciclina (2:1), pH 4,5 (la formulación ventajosa de la patente CN 102138925 A)

se pesaron 1000 mg de treonina y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación IV: clorhidrato de L-arginina + tigeciclina (0,61:1), pH 4,5

se pesaron 303 mg de clorhidrato de L-arginina (que contenía 250 mg de L-arginina) y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidizada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación V: clorhidrato de L-arginina + cloruro de sodio + tigeciclina (0,61:0,4:1), pH 4,5

se pesaron 303 mg de clorhidrato de L-arginina (que contenía 250 mg de L-arginina) y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, y después se añadieron y disolvieron 200 mg de cloruro de sodio, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación VI: clorhidrato de L-arginina + cloruro de sodio + tigeciclina (0,61:0,8:1), pH 4,5

se pesaron 303 mg de clorhidrato de L-arginina (que contenía 250 mg de L-arginina) y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, y después se añadieron y disolvieron 400 mg de cloruro de sodio, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación VII: clorhidrato de L-arginina + tigeciclina (1,2:1), pH 4,5

se pesaron 606 mg de clorhidrato de L-arginina (que contenía 500 mg de L-arginina) y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidizada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación VIII: clorhidrato de L-arginina + tigeciclina (2,4:1), pH 4,5

se pesaron 1212 mg de clorhidrato de L-arginina (que contenía 1000 mg de L-arginina) y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidizada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación IX: clorhidrato de L-arginina + tigeciclina (0,3:1), pH 4,5

se pesaron 152 mg de clorhidrato de L-arginina (que contenía 125 mg de L-arginina) y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidizada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación X: clorhidrato de L-arginina + tigeciclina (0,61:1), pH 6,0

se pesaron 303 mg de clorhidrato de L-arginina (que contenía 250 mg de L-arginina) y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidizada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 6,0 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación XI: dextrano-20 + sulfito de sodio + citrato de sodio + tigeciclina (2:0,1:0,1:1), pH 8,0 (la formulación ventajosa de la patente CN 101401812 B)

se pesaron 1000 mg de dextrano-20 y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, y después se añadieron y disolvieron 50 mg de sulfito de sodio anhidro y 50 mg de citrato de sodio, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 8,0 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Todos los viales que contenían las soluciones de muestra se pusieron en el liofilizador para liofilizar, y después de liofilizar, los viales se cargaron con nitrógeno, se tapa con un tapón de goma y un sello. La humedad y la pureza se determinaron en el día 0; se tomaron dos viales de muestra de cada formulación y se colocaron en el horno de secado a 60 °C, y se determinó la pureza en el día 5 y el día 10; se tomaron dos viales de muestra de cada formulación y se colocaron en una cámara de humedad a temperatura constante de 40 °C/75 % HR, y la formulación ventajosa y las formulaciones en las patentes se seleccionaron para la determinación de la pureza en el día 68. Los resultados del

experimento se muestran en la Tabla 3a (los datos en la tabla están ordenados de mayor a menor pureza en el día 10 a 60 °C).

Además, se tomó un vial de cada muestra liofilizada de las formulaciones II, V, VII, VIII y XI que se pusieron a 60 °C durante 5 días, se añadieron 5 ml de solución salina normal y se agitaron para su disolución, y la solución reconstituida se dejó a 25 °C/60 % HR durante 6 horas y se determinó la pureza, para estudiar de forma simulada la estabilidad de una solución reconstituida de producto disponible comercialmente. Después de dejar la solución reconstituida durante 6 horas, se añadieron 45 ml de solución salina normal para dilución, la solución diluida se colocó a 25 °C/60 % HR durante 18 horas y se determinó la pureza, para inspeccionar miméticamente la estabilidad de una solución diluida de producto disponible comercialmente. Los resultados del experimento se muestran en la Tabla 3b.

Tabla 3a

Número de formulación	Nombre de formulación (relación en peso)	Pureza a 60 °C el día 0	Pureza a 60 °C el día 5	Pureza a 60 °C el día 10	Pureza a 40 °C/75 % HR el día 68	% humedad	Notas
Formulación V	Clorhidrato de L-arginina + NaCl + tigeciclina (0,61:0,4:1), pH 4,5	99,88 %	99,57 %	99,51 %	99,17 %	1,48 %	
Formulación VII	clorhidrato de L-arginina + tigeciclina (1,2:1), pH 4,5	99,83 %	99,31 %	99,04 %		1,89 %	
Formulación VI	Clorhidrato de L-arginina + NaCl + tigeciclina (0,61:0,8:1), pH 4,5	99,79 %	99,41 %	99,03 %		1,30 %	
Formulación VIII	clorhidrato de L-arginina + tigeciclina (2,4:1), pH 4,5	99,81 %	99,72 %	98,83 %		2,69 %	
Formulación II	lactosa + tigeciclina (2:1), pH 4,5	99,81 %	98,75 %	98,65 %	97,93 %	1,68 %	Formulación ventajosa de la patente CN101132775
Formulación XI	dextrano + sulfito de sodio + citrato de sodio + tigeciclina (2,0,1:0,1:0,1:1), pH 8,0	99,87 %	99,20 %	98,42 %	97,83 %	2,23 %	Formulación ventajosa de la patente CN101401812B, 60 °C durante 10 días, 40 °C/75 % HR, el color de la muestra pasó de amarillo naranja a amarillo grisáceo el día 68
Formulación IV	clorhidrato de L-arginina + tigeciclina (0,61:1), pH 4,5	99,78 %	98,59 %	98,27 %		2,03 %	
Formulación X	clorhidrato de L-arginina + tigeciclina (0,61:1), pH 6,0	99,90 %	98,83 %	98,03 %		2,41 %	

(continuación)

Número de formulación	Nombre de formulación (relación en peso)	Pureza a 60 °C el día 0	Pureza a 60 °C el día 5	Pureza a 60 °C el día 10	Pureza a 40 °C/75 % HR el día 68	% humedad	Notas
Formulación IX	clorhidrato de L-arginina + tigeciclina (0,3:1), pH 4,5	99,84 %	96,50 %	94,46 %		2,20 %	
Formulación I	agua + tigeciclina, pH 4,5	99,74 %	94,25 %	93,68 %		2,42 %	
Formulación III	treonina + tigeciclina (2:1), pH 4,5	99,75 %	75,92 %	66,84 %	88,72 %	3,87 %	Patente CN102138925A, formulación ventajosa

Tabla 3b

Número de formulación	Nombre de formulación (relación en peso)	Pureza de solución reconstituida a 0 h	Pureza de solución reconstituida, a 25 °C, a 6 h	Pureza de solución diluida, a 25 °C, a 18 h
Formulación V	Clorhidrato de L-arginina + NaCl + tigeciclina (0,61:0,4:1), pH 4,5	99,68 %	98,92 %	98,85 %
Formulación VIII	clorhidrato de L-arginina + tigeciclina (2,4:1), pH 4,5	99,66 %	99,08 %	98,81 %
Formulación VII	clorhidrato de L-arginina + tigeciclina (1,2:1), pH 4,5	99,15 %	98,48 %	98,21 %
Formulación XI	dextrano + sulfito de sodio + citrato de sodio + tigeciclina (2:0,1:0,1:1), pH 8,0	99,28 %	98,39 %	97,69 %
Formulación II	lactosa + tigeciclina (2:1), pH 4,5	98,70 %	97,56 %	97,49 %

En la Tabla 3a, comparando la pureza de las muestras liofilizadas de formulaciones IV, VII, VIII y IX el día 10 a 60 °C, se puede ver que junto con el aumento de la cantidad de clorhidrato de L-arginina dentro de un cierto rango en la composición, la estabilidad de la tigeciclina también aumenta; comparando la pureza de las muestras liofilizadas de formulaciones IV, V y VI el día 10 a 60 °C, se puede ver que la tigeciclina puede hacerse más estable agregando una cantidad adecuada de cloruro de sodio; comparando la pureza de las muestras liofilizadas de las formulaciones IV y X el día 10 a 60 °C, se puede ver que la tigeciclina es estable entre pH 4,5 y 6; la muestra de la formulación XI es relativamente estable, el aspecto de la muestra liofilizada de esta formulación cambió después de 10 días a 60 °C y, además, la muestra se disuelve a baja velocidad y se genera espuma fácilmente por agitación; y se puede ver en las Tablas 3a y 3b, ya sea la muestra liofilizada o la solución reconstituida y la solución diluida de muestra, la prescripción de clorhidrato de L-arginina + NaCl + tigeciclina (0,61:0,4:1), pH 4,5 es superior a la formulación (la formulación ventajosa de la patente CN101132775 A) lactosa + tigeciclina (2:1), pH 4,5 en estabilidad.

Ejemplo 4

Formulación I: lactosa + tigeciclina (2:1), pH 4,5 (la formulación ventajosa de la patente CN101132775 A)

se pesaron 1000 mg de lactosa y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación II: clorhidrato de L-arginina + cloruro de sodio + tigeciclina (0,61:0,4:1), pH 4,5

se pesaron 303 mg de clorhidrato de L-arginina (que contenía 250 mg de L-arginina) y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, y después se añadieron y disolvieron 200 mg de cloruro de sodio, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación III: D-arginina + tigeciclina (2:1), pH 4,5

se pesaron 1000 mg de D-arginina y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación IV: DL-arginina + tigeciclina (2:1), pH 4,5

se pesaron 1000 mg de DL-arginina y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación V: serina + tigeciclina (2:1), pH 4,5 (la formulación ventajosa de la patente CN 102138925 A)

se pesaron 1000 mg de treonina y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Formulación VI: metionina + tigeciclina (1:1), pH 4,5 (la patente CN 101152152 A se refiere a la metionina)

se pesaron 500 mg de metionina y se disolvieron en 20 ml de agua desoxidada, se añadieron 500 mg de tigeciclina y se agitaron para su disolución, el pH se ajustó a 4,5 con 1 mol/l de HCl, y luego la solución se distribuyó en 10 viales de 10 ml, con 2 ml por vial.

Todos los viales que contenían las soluciones de muestra se pusieron en el liofilizador para liofilizar, y después de liofilizar, las botellas se cargaron con nitrógeno, con tapones compactados y tapas prensadas. La humedad y la pureza se determinaron en el día 0, luego, las muestras restantes se colocaron en el horno de secado a 60 °C, y la pureza se determinó en el día 10. Los resultados del experimento se muestran en la Tabla 4a (los datos en la tabla están ordenados de mayor a menor pureza en el día 10 a 60 °C).

Además, se tomó un vial de cada muestra de las formulaciones I y II que se puso a 60 °C durante 10 días, se añadieron 5 ml de solución de glucosa al 5 % respectivamente y se agitaron para su disolución, y la solución reconstituida se dejó a 25 °C/60 % HR durante 6 horas, y se determinó la pureza a la hora 0 y la hora 6. Seis horas después, se añadieron respectivamente 45 ml de solución de glucosa al 5 % para dilución, y la solución diluida se dejó a 25 °C/60 % HR durante 18 horas, y luego se determinó la pureza. Los resultados del experimento se muestran en la Tabla 4b.

Además, se tomó un vial de cada muestra de las formulaciones I y II que se dejó a 60 °C durante 10 días, se añadieron 5 ml de solución de Ringer lactato y se agitaron para su disolución, y la solución reconstituida se uso a 25 °C/60 % HR durante 6 horas, y se determinó la pureza a la hora 0 y a la hora 6. Seis horas después, se añadió solución de Ringer lactato respectivamente para dilución, y la solución diluida se puso a 25 °C/60 % HR durante 18 horas, y luego se determinó la pureza. Los resultados del experimento se muestran en la Tabla 4c.

Tabla 4a

Número de formulación	Nombre de formulación (relación en peso)	Pureza a 60 °C el día 0	Pureza a 60 °C el día 10	% humedad	Notas
Formulación III	D-arginina + tigeciclina (2:1), pH 4,5 clorhidrato de L-arginina + NaCl + tige	99,69 %	98,90 %	2,15 %	
Formulación II	Ciclina (0,61:0,4:1), pH 4,5	99,73 %	98,58 %	3,71 %	
Formulación IV	DL-arginina + tigeciclina (0:1), pH 4,5	99,35 %	98,55 %	2,83 %	
Formulación I	lactosa + tigeciclina (2:1), pH 4,5	99,72 %	97,84 %	0,95 %	Patente CN 101132775 A, formulación ventajosa
Formulación VI	L-metionina + tigeciclina (1:1), pH 4,5	99,58 %	92,05 %	3,01 %	La patente CN101152152 A se refiere a metionina
Formulación V	L-serina + tigeciclina (2:1), pH 4,5	99,66 %	80,26 %	3,31 %	Patente CN 102138925 A, formulación ventajosa

Tabla 4b

Número de formulación	Nombre de formulación (relación en peso)	Pureza de solución reconstituida, a 25 °C, a 0 h	Pureza de solución reconstituida, a 25 °C, a 6 h	Pureza de solución diluida, a 25 °C, a 18 h
Formulación I	lactosa + tigeciclina (2:1), pH 4,5	97,88 %	97,40 %	96,41 %
Formulación II	Clorhidrato de L-arginina + NaCl + tigeciclina (0,61:0,4:1), pH 4,5	98,74 %	97,95 %	96,89 %

Tabla 4c

Número de formulación	Nombre de formulación (relación en peso)	Pureza de solución reconstituida, a 25 °C, a 0 h	Pureza de solución reconstituida, a 25 °C, a 6 h	Pureza de solución diluida, a 25 °C, a 18 h
Formulación I	lactosa + tigeciclina (2:1), pH 4,5	97,85 %	96,82 %	95,51 %
Formulación II	Clorhidrato de L-arginina + NaCl + tigeciclina (0,61:0,4:1), pH 4,5	97,92 %	97,05 %	95,85 %

Se puede ver a partir de los resultados en la Tabla 4a que la estabilidad de la tigeciclina también puede aumentar con D-arginina y DL-arginina; se puede ver en la Tabla 4b que las muestras de la formulación I son superiores a las muestras de formulación II en estabilidad de solución reconstituida a 6 horas y solución diluida a 18 h usando una solución de glucosa al 5 %; y se puede ver en la Tabla 4c que las muestras de la formulación II son superiores a las muestras de la formulación I en estabilidad de solución reconstituida en 6 horas y solución diluida en 18 h usando solución de Ringer lactato.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de tigeciclina para inyección, **caracterizada por que** comprende el componente activo tigeciclina y un agente de apoyo, **caracterizada por que** dicho agente de apoyo se selecciona de uno o varios de L-arginina, clorhidrato de L-arginina y una sal formada por L-arginina con un ácido o álcali, en donde el valor de pH de la composición de tigeciclina para inyección se ajusta a 3,0-8,0.

2. La composición de tigeciclina para inyección según la reivindicación 1, **caracterizada por que** dicho agente de apoyo es clorhidrato de L-arginina.

3. La composición de tigeciclina para inyección según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada por que** además comprende un agente estabilizante.

4. La composición de tigeciclina para inyección según la reivindicación 3, **caracterizada por que** la relación en peso entre los componentes de la composición de tigeciclina para inyección es: tigeciclina 1,0, agente de apoyo 0,2-10, y agente estabilizante 0-4.

5. La composición de tigeciclina para inyección según la reivindicación 3, **caracterizada por que** la relación en peso entre los componentes de la composición de tigeciclina para inyección es: tigeciclina 1,0, agente de apoyo 0,3-4, y agente estabilizante 0-2.

6. La composición de tigeciclina para inyección según la reivindicación 3, **caracterizada por que** dicho agente estabilizante es cloruro de sodio.

7. La composición de tigeciclina para inyección según la reivindicación 3, **caracterizada por que** el valor de pH de la composición de tigeciclina para inyección se ajusta además a 4,0-6,0 usando un ajustador de pH.

8. La composición de tigeciclina para inyección según la reivindicación 1, **caracterizada por que** dicho ajustador de pH es ácido clorhídrico, hidróxido de sodio o una mezcla de los mismos.

9. La composición de tigeciclina para inyección según la reivindicación 7, **caracterizada por que** dicho ajustador de pH es ácido clorhídrico, hidróxido de sodio o una mezcla de los mismos.

10. La composición de tigeciclina para inyección según la reivindicación 1, **caracterizada por que** la cantidad de tigeciclina es 50 mg.

11. La composición de tigeciclina para inyección según la reivindicación 1, **caracterizada por que** la composición inyectable de tigeciclina es una solución para inyección o una preparación sólida para inyección.

12. La composición de tigeciclina para inyección según la reivindicación 11, **caracterizada por que** dicha preparación sólida para inyección es un polvo liofilizado para inyección.

13. Una solución reconstituida estable y farmacéuticamente aceptable de tigeciclina liofilizada, **caracterizada por que** se prepara tratando el polvo liofilizado de la composición de tigeciclina para inyección según la reivindicación 1 con una cantidad adecuada de un diluyente farmacéuticamente aceptable.

14. La solución reconstituida según la reivindicación 13, **caracterizada por que** dicho diluyente es solución salina normal, solución de glucosa al 5 % o solución de Ringer lactato.