(11) Número de Publicação: **PT 2016045 E**

(51) Classificação Internacional:
C07C 237/26 (2014.01) ***C07C 231/24*** (2014.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2007.04.24**

(30) Prioridade(s): **2006.04.24 US 794763 P**
2006.05.01 US 796800 P

(43) Data de publicação do pedido: **2009.01.21**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.10.29**
025/2015

(73) Titular(es):
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.
5 BASEL STREET PETAH-TIKVA, 49131 IL

(72) Inventor(es):

(74) Mandatário:
NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO
RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **FORMA CRISTALINA DE TIGECICLINA E PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO**

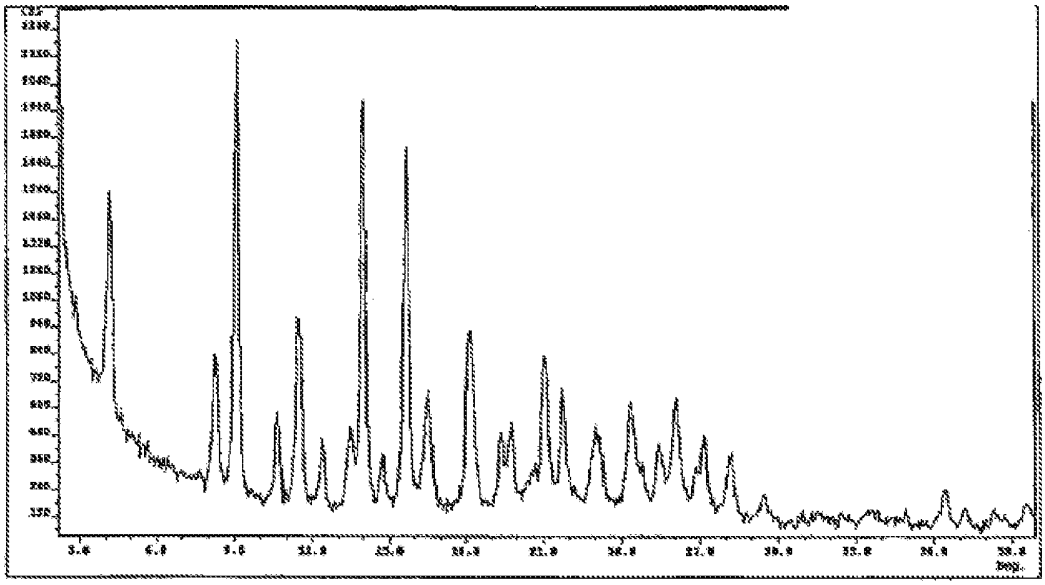
(57) Resumo:
A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A TIGECICLINA CRISTALINA SÓLIDA E FORMAS CRISTALINAS DESTA.

RESUMO

"FORMA CRISTALINA DE TIGECICLINA E PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO"

A presente invenção refere-se a Tigeciclina cristalina sólida e formas cristalinas desta.

um difratograma de DRX de Tigeciclina Forma I



DESCRIÇÃO

"FORMA CRISTALINA DE TIGECICLINA E PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO"

CAMPO DA INVENÇÃO

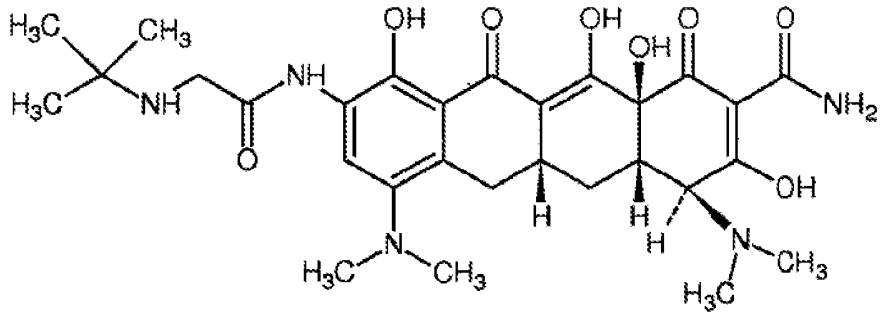
A presente invenção refere-se a uma forma cristalina de Tigeciclina e processos para a sua preparação.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A Tigeciclina (CAS 220620-09-7), (4S,4aS,5aR,12aS)-9-(2-(*terc*-butilamino)acetamido)-4,7-bis(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octa-hidro-3,10,12,12a-tetra-hidroxi-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida, é o primeiro fármaco de uma nova geração de antibióticos tetraciclina designados glicilciclinas. A Tigeciclina tem uma variedade mais ampla de bioactividade que a tetraciclina-mãe e seus análogos descobertos até agora. Além disso, pode ser administrada com menos frequência e/ou em doses menores.

A Tigeciclina foi introduzida e comercializada pela Wyeth sob o nome comercial TYGACIL® e é especialmente indicada contra infeções letais agudas causadas por bactérias Gram-negativas. TYGACIL® é comercializado como pó liofilizado ou bolo para injeção intravenosa. A substância do fármaco não contém excipientes ou conservantes.

A Tigeciclina tem a seguinte estrutura:



Tigeciclina: $C_{29}H_{39}N_5O_8$

PM: 585,65 g/mol

e foi divulgada na Patente U.S. Nos. 5,494,903 e 5,284,963.

A Patente U.S. No. 5,675,030 descreve um método específico para obtenção de Tigeciclina sólida através de evaporação a partir de uma solução de diclorometano. O Pedido P.C.T. No. WO 2006128150 divulga formas cristalinas e processos destas.

A presente invenção refere-se às propriedades físicas do estado sólido da Tigeciclina. Estas propriedades podem ser influenciadas através do controlo das condições sob as quais a Tigeciclina é obtida na forma sólida. Propriedades físicas do estado sólido incluem, por exemplo, a fluidez do sólido moído. A fluidez afecta a facilidade com que o material é manuseado durante o processamento num produto farmacêutico. Quando as partículas do composto em pó não fluem facilmente umas pelas outras, um especialista em formulação deve necessitar da utilização de agentes de deslizamento tais como dióxido de silício coloidal, talco, amido, ou fosfato de cálcio tribásico.

Outra propriedade importante do estado sólido de um composto farmacêutico é a sua taxa de dissolução em fluido aquoso. A taxa de dissolução de um ingrediente ativo no fluido do estômago de um paciente pode ter consequências terapêuticas uma vez que impõe um limite superior à taxa à qual um ingrediente ativo administrado oralmente pode atingir a corrente sanguínea do paciente. A taxa de dissolução também é uma consideração na formulação de xaropes, elixires e outros medicamentos líquidos. A forma no estado sólido de um composto pode também afectar o seu comportamento na compactação e na sua estabilidade em armazenamento.

Estas características físicas práticas são influenciadas pela conformação e orientação das moléculas na célula unitária, que definem uma determinada forma polimórfica de uma substância. A forma polimórfica pode dar origem a um comportamento térmico diferente do do material amorfo ou de outra forma polimórfica. O comportamento térmico é medido no laboratório através de técnicas tais como ponto de fusão capilar, análise termogravimétrica ("TGA") e calorimetria de varrimento diferencial ("DSC") e pode ser utilizado para distinguir algumas formas polimórficas de outras. Uma determinada forma polimórfica pode também dar origem a propriedades espectroscópicas distintas que podem ser detetáveis através de cristalografia de raios X do pó, espectrometria de RMN de ^{13}C de estado sólido, e espectrometria de infravermelhos.

Geralmente, o sólido cristalino tem estabilidade química e física melhorada sobre a forma amorfa, e forma-se com baixa cristalinidade. Podem também exibir melhor higroscopicidade, propriedades de volume, e/ou fluidez.

A descoberta de novas formas polimórficas de um composto farmaceuticamente útil proporciona uma nova oportunidade para melhorar as características de desempenho de um produto farmacêutico. Isso aumenta o repertório de materiais que um cientista de formulação tem disponível para a concepção, por exemplo, uma forma de dosagem farmacêutica de um fármaco com um perfil de libertação dirigido ou outra característica desejada. Existe a necessidade na técnica de Tigeciclina cristalina e formas polimórficas desta.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Numa primeira forma de realização, a presente invenção proporciona uma forma cristalina de Tigeciclina, caracterizada por reflexões de difração de raios X a 6,8, 9,5, 9,8, 12,1, 12,6, 18,1, 20,2 21,6, 23,3 e 26,8 ± 0,2 graus dois-teta. Esta forma é doravante denominada "forma cristalina ou a presente invenção".

Noutro aspeto, a presente invenção proporciona métodos para a preparação da forma cristalina acima.

Noutro aspeto, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo a Tigeciclina cristalina descrita acima, feita pelos processos da presente invenção, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

A presente invenção proporciona ainda um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica compreendendo a combinação da forma cristalina de Tigeciclina descrita

acima, com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção proporciona ainda a utilização da forma cristalina de Tigeciclina descrita acima para o fabrico de uma composição farmacêutica para o tratamento de infeções.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 ilustra um padrão de difração de raios X de pó para Tigeciclina amorfa.

A Figura 2 ilustra um padrão de difração de raios X de pó para a Tigeciclina na forma cristalina caracterizada por reflexões de difração de raios X de pó a cerca de 4,2, 9,1, 11,4, 14,0 e 15,7 ± 0,2 graus dois-teta (tal como preparada através do exemplo 1).

Figura 3 ilustra um padrão de difração de raios X de pó para a forma cristalina de Tigeciclina caracterizada pelas reflecções de difração de raios X de pó a cerca de 9,5, 9,8, 18,1, 20,2 e 21,6 ± 0,2 graus dois-teta (tal como preparada através do exemplo 2).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Tal como aqui utilizado, o termo "temperatura ambiente" refere-se a uma temperatura de entre cerca de 15°C até cerca de 30°C. Além disso, o termo "evaporação espontânea" refere-se à evaporação de um solvente a partir de uma mistura, solução, ou suspensão sem manipulação da temperatura e/ou pressão do ambiente de tal mistura, solução ou suspensão. Em geral, tal evaporação espontânea

ocorre a cerca da temperatura ambiente e a cerca da pressão atmosférica.

Tal como aqui utilizado, "solvato" refere-se a qualquer forma cristalina que incorpore solvente a um nível de mais de cerca de 1% em peso.

A Patente U.S. No. 5,675,030 menciona o isolamento de Tigeciclina sólida através de evaporação a partir de uma solução de diclorometano. De acordo com a FIG. 1, a repetição da evaporação a partir do passo de diclorometano resulta em Tigeciclina amorfa.

A presente invenção proporciona uma forma cristalina de Tigeciclina, caracterizada através de reflecções de difração de raios X de pó a 6,8, 9,5, 9,8, 12,1, 12,6 18,1, 20,2, 21,6, 23,3 e 26,8 ± 0,2 graus dois-teta. Esta forma cristalina pode ainda ser caracterizada através de difração de raios X de pó substancialmente tal como representado na FIG. 3. De preferência, esta forma cristalina de Tigeciclina está substancialmente na forma pura, possuindo menos de cerca de 20% de quaisquer outras formas de Tigeciclina, de maior preferência possuindo menos de cerca de 10% de quaisquer outras formas de Tigeciclina, ainda de preferência possuindo menos de cerca de 5% de quaisquer outras formas de Tigeciclina, e ainda de maior preferência possuindo menos de cerca de 2% de quaisquer outras formas de Tigeciclina.

Uma perda de peso de até cerca de 1,1% foi medida através de TGA no intervalo de cerca de 25°C a cerca de 180°C. O teor de água de até cerca de 1% foi medido através de Karl Fisher.

A presente invenção proporciona processos para a preparação da forma cristalina de Tigeciclina, caracterizada através de reflecções de difração de raios X de pó a 6,8, 9,5, 9,8, 12,1, 12,6, 18,1, 20,2, 21,6, 23,3 e 26,8 ± 0,2 graus dois-teta, compreendendo a preparação e manutenção de uma mistura de Tigeciclina, de preferência Tigeciclina amorfa, num solvente selecionado a partir de um nitrilo C_{1-5}, durante um período para permitir a evaporação do solvente e a formação de precipitado. De preferência, a evaporação é realizada a uma taxa à qual é obtida uma forma cristalina. De maior preferência, o solvente evapora-se espontaneamente. Alternativamente, a suspensão pode ser filtrada.

De preferência, o solvente é acetonitrilo. De maior preferência, o solvente está numa razão de volume para peso de Tigeciclina de cerca de 10 a cerca de 30, ainda de preferência o solvente está numa razão de volume para peso de cerca de 20.

De preferência, a mistura é mantida a uma temperatura de cerca de -10°C a cerca de 30°C, de maior preferência de cerca de 0°C a cerca de 25°C. Ainda de preferência, a mistura é mantida durante pelo menos cerca de 1 hora, apesar de ser digno de nota que, dependendo de certas variáveis, incluindo a quantidade de material a cristalizar, este tempo variará.

Padrões periódicos de difração de raios X de pó podem ser tomados para determinar o período de tempo necessário. De preferência, a mistura é agitada. Opcionalmente, o precipitado pode ser seco, por exemplo, de um dia para o

outro a cerca de 30°C até cerca de 50°C, preferencialmente a cerca de 40°C.

Noutro aspeto, esta forma de Tigeciclina pode ser preparada através do proporcionar de uma solução de Tigeciclina, de preferência na forma amorfa, em dimetoxietano ("DME"), e mistura de uma quantidade de n-heptano para obter uma suspensão. Tipicamente, uma suspensão é obtida após pelo menos cerca de uma hora, embora seja digno de nota que, dependendo de certas variáveis, incluindo a quantidade de material a cristalizar, este tempo variará. Padrões periódicos de difração de raios X de pó podem ser tomados para determinar o período de tempo necessário. De preferência, a suspensão pode ser então agitada. De preferência, a forma do precipitado é recuperada a partir da suspensão e seca sob vácuo.

As formas cristalinas da Tigeciclina da presente invenção têm um tamanho de partícula máximo de cerca de 300 µm. De preferência, estas formas de Tigeciclina têm um tamanho de partícula de menos de cerca de 200 µm, de maior preferência possuindo um tamanho de partícula de menos de cerca de 100 µm, e ainda de preferência possuindo um tamanho de partícula de menos de cerca de 50 µm.

A Tigeciclina amorfa pode ser preparada através de exposição de uma forma cristalina de Tigeciclina caracterizada através de reflecções de difração de raios X de pó a cerca de 4,2, 9,1, 11,4, 14,0, e 15,7 ± 0,2 graus dois-teta a 100% de humidade ambiente durante 7 dias à temperatura ambiente.

Noutro aspeto da presente invenção, a presente invenção proporciona uma formulação terapêutica compreendendo a forma cristalina de Tigeciclina da presente invenção. Esta composição farmacêutica pode compreender adicionalmente pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Noutro aspeto da presente invenção, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo a forma cristalina de Tigeciclina da presente invenção produzida através dos processos da presente invenção, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

A presente invenção engloba ainda um processo para preparação de uma formulação terapêutica compreendendo a combinação da forma cristalina de Tigeciclina da presente invenção, com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção proporciona ainda a utilização da forma cristalina de Tigeciclina da presente invenção, para o fabrico de uma composição farmacêutica para o tratamento de infeções, incluindo infeções bacterianas, infeções de bactérias Gram-negativas, e infeções letais.

As formulações terapêuticas da presente invenção contêm a forma cristalina de Tigeciclina da presente invenção. Além da tigeciclina cristalina, as formulações farmacêuticas da presente invenção podem conter um ou mais excipientes. Excipientes incluindo agentes desintegrantes, deslizantes, aglutinantes, diluentes, lubrificantes, aromatizantes e corantes, são adicionados à formulação para uma variedade de fins.

Os diluentes aumentam o volume de uma composição farmacêutica sólida, e podem tornar uma forma de dosagem farmacêutica contendo a composição mais fácil de manusear para o paciente e cuidador. Diluentes para composições sólidas incluem, por exemplo, celulose microcristalina (p. ex., Avicel®), celulose microfina, lactose, amido, amido pré-gelatinizado, carbonato de cálcio, sulfato de cálcio, açúcar, dextratos, dextrina, dextrose, di-hidrato de fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico, caulino, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos (p. ex., Eudragit®), cloreto de potássio, celulose em pó, cloreto de sódio, sorbitol e/ou talco.

Composições farmacêuticas sólidas que são compactadas numa forma de dosagem, tal como um comprimido, podem incluir excipientes cujas funções incluem ajudar a ligar o ingrediente ativo e outros excipientes em conjunto após compressão. Ligantes para composições farmacêuticas sólidas incluem, por exemplo, goma-arábica, ácido algínico, carbomero (p. ex. carbopol), carboximetilcelulose de sódio, dextrina, etilcelulose, gelatina, goma de guár, óleo vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose (p. ex., Klucel®), hidroxipropilmetilcelulose (p. ex. Methocel®), glicose líquida, silicato de magnésio e alumínio, maltodextrina, metilcelulose, polimetacrilatos, povidona (p. ex., Kollidon®, Plasdone®), amido pré-gelatinizado, alginato de sódio, e/ou amido.

A velocidade de dissolução de uma composição farmacêutica sólida compactada no estômago do paciente pode ser aumentada através da adição de um desintegrante à

composição. Desintegrantes incluem, por exemplo, ácido algínico, carboximetilcelulose de cálcio, carboximetilcelulose de sódio (p. ex., Ac-Di-Sol®, Primellose®), dióxido de silício coloidal, croscarmelose de sódio, crospovidona (p. ex., Kollidon®, Polyplasdone®), goma de guár, silicato de magnésio e alumínio, metilcelulose, celulose microcristalina, polacrilina de potássio, celulose em pó, amido pré-gelatinizado, alginato de sódio, glicolato sódico de amido (p. ex., Explotab®), e/ou amido.

Podem ser adicionados deslizantes para melhorar a fluidez de uma composição sólida não compactada e melhorar a precisão da dosagem. Excipientes que podem funcionar como deslizantes incluem, por exemplo, dióxido de silício coloidal, trissilicato de magnésio, celulose em pó, amido, talco, e/ou fosfato de cálcio tribásico.

Quando uma forma de dosagem tal como um comprimido é feita através de compactação de uma composição em pó, a composição é submetida a pressão a partir de compressora e tintura. Alguns excipientes e ingredientes ativos têm tendência para aderir às superfícies da tintura, o que pode fazer com que o produto tenha furos e outras irregularidades da superfície. Um lubrificante pode ser adicionado à composição para reduzir a adesão e facilitar a libertação do produto a partir da tintura. Lubrificantes incluem, por exemplo, estearato de magnésio, estearato de cálcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, óleo de rícino hidrogenado, óleo vegetal hidrogenado, óleo mineral, polietilenoglicol, benzoato de sódio, laurilsulfato de sódio, estearilfumarato de sódio, ácido esteárico, talco, e/ou estearato de zinco.

Os agentes aromatizantes e/ou intensificadores de sabor tornam a forma de dosagem mais saborosa para o paciente. Agentes aromatizantes e/ou intensificadores de sabor comuns para produtos farmacêuticos que podem ser incluídos na composição da presente invenção incluem, por exemplo, maltol, vanilina, etilvanilina, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etilmaltol, e/ou ácido tartárico.

Composições sólidas e líquidas podem também ser tingidas utilizando qualquer corante farmaceuticamente aceitável para melhorar o seu aspeto e/ou facilitar a identificação do produto e o nível da unidade de dosagem pelo paciente.

Nas composições farmacêuticas líquidas da presente invenção, a Tigeciclina e quaisquer outros excipientes sólidos são dissolvidos ou suspensos num transportador líquido tal como água, óleo vegetal, álcool, polietilenoglicol, propilenoglicol, ou glicerina.

As composições farmacêuticas líquidas podem conter agentes emulsionantes para dispersar um ingrediente ativo ou outro excipiente que não seja solúvel no transportador líquido de modo uniforme por toda a composição. Agentes emulsionantes que podem ser úteis nas composições líquidas da presente invenção incluem, por exemplo, gelatina, gema de ovo, caseína, colesterol, goma-arábica, tragacanto, condrus, pectina, metilcelulose, carbómero, álcool cetoestearílico e/ou álcool cetílico.

As composições farmacêuticas líquidas da presente invenção podem também conter um agente de aumento da viscosidade para melhorar a sensação na boca do produto e/ou revestir o

forro do trato gastrointestinal. Tais agentes incluem, por exemplo, goma-arábica, ácido algínico, bentonite, carbómero, carboximetilcelulose de cálcio ou sódio, álcool cetostearílico, metilcelulose, etilcelulose, gelatina de goma de guár, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, maltodextrina, álcool polivinílico, povidona, carbonato de propileno, alginato de propilenoglicol, alginato de sódio, glicolato sódico de amido, amido de tragacanto, e/ou goma xantana.

Agentes edulcorantes tais como sorbitol, sacarina, sacarina de sódio, sacarose, aspartame, frutose, manitol e açúcar invertido podem ser adicionados para melhorar o sabor.

Conservantes e agentes quelantes tais como álcool, benzoato de sódio, hidroxiltolueno butilado, hidroxianisole butilado, e ácido etilenodiaminotetracético podem ser adicionados a níveis seguros para ingestão, para melhorar a estabilidade em armazenamento.

De acordo com a presente invenção, uma composição líquida pode também conter um tampão, tal como ácido glucónico, ácido láctico, ácido cítrico, ou ácido acético, gluconato de sódio, lactato de sódio, citrato de sódio, ou acetato de sódio. A seleção de excipientes e as quantidades utilizadas podem ser prontamente determinadas pelo cientista de formulações com base em experiências e consideração de procedimentos padrão e trabalhos de referência no campo.

As composições sólidas da presente invenção incluem pós, granulados, agregados e composições compactadas. As dosagens incluem dosagens adequadas para administração oral, bucal, rectal, parentérica (incluindo subcutânea,

intramuscular e intravenosa), por inalação e oftálmica. Embora a administração mais adequada em qualquer caso dependa da natureza e gravidade da condição a tratar, a via mais preferida da presente invenção é a oral. As dosagens podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária e preparadas através de qualquer um dos métodos bem conhecidos nas técnicas farmacêuticas.

As formas de dosagem incluem formas de dosagem sólidas tais como comprimidos, pós, cápsulas, supositórios, saquetas, trociscos e pastilhas, bem como xaropes, suspensões e elixires líquidos.

A forma de dosagem da presente invenção pode ser uma cápsula contendo a composição, de preferência uma composição sólida em pó ou granulada da invenção, dentro de um invólucro duro ou mole. O invólucro pode ser feito a partir de gelatina e conter opcionalmente um plastificante tal como glicerina e sorbitol, e um agente opacificante ou corante.

O ingrediente ativo, Tigeciclina, e excipientes podem ser formulados em composições e formas de dosagem de acordo com métodos conhecidos na técnica.

Uma composição para a formação de comprimidos ou enchimento de cápsulas pode ser preparada através de granulação húmida. Na granulação húmida, alguns ou todos os ingredientes ativos e excipientes na forma de pó são misturados e depois adicionalmente misturados na presença de um líquido, tipicamente água, que faz com que os pós se aglutinem em grânulos. O granulado é peneirado e/ou moído, seco, e, em seguida, peneirado e/ou moído até ao tamanho de

partícula desejado. O granulado pode então ser transformado em comprimidos, ou outros excipientes podem ser adicionados antes da formação de comprimidos, tais como um deslizante e/ou um lubrificante.

Uma composição de formação de comprimidos pode ser preparada convencionalmente através de mistura a seco. Por exemplo, a composição misturada dos ingredientes ativos e excipientes pode ser compactada numa massa ou numa folha e fragmentada depois em grânulos compactados. Os grânulos compactados podem ser subsequentemente prensados num comprimido.

Como uma alternativa à granulação a seco, uma composição misturada pode ser comprimida diretamente numa forma de dosagem compactada utilizando técnicas de compressão direta. A compressão direta produz um comprimido mais uniforme sem grânulos. Excipientes que são particularmente bem adequados para a formação de comprimidos por compressão direta incluem celulose microcristalina, lactose seca por pulverização, fosfato dicálcico di-hidratado, e sílica coloidal. A utilização correta destes e de outros excipientes na formação de comprimidos por compressão direta é conhecida dos peritos na técnica com experiência e perícia em desafios de formulação particulares para a formação de comprimidos por compressão direta.

Um enchimento de cápsulas da presente invenção pode compreender qualquer uma das misturas acima mencionadas e os granulados que foram descritos com referência à formação de comprimidos, mas não são submetidos a um passo final de formação de comprimidos.

A presente invenção proporciona também métodos compreendendo a administração de uma formulação terapêutica de Tigeciclina. A Tigeciclina é de preferência formulada para administração a um mamífero, de preferência um humano, através de injeção. A Tigeciclina pode ser formulada, por exemplo, como uma solução ou suspensão líquida viscosa, de preferência uma solução límpida, para injeção. A formulação pode conter um ou mais solventes. Um solvente adequado pode ser selecionado considerando a estabilidade física e química do solvente a vários níveis de pH, viscosidade (que permitiria a seringabilidade), fluidez, ponto de ebulição, miscibilidade, e pureza. Solventes adequados incluem álcool USP, álcool benzílico NF, benzoato de benzilo USP, e óleo de rícino USP. Substâncias adicionais podem ser adicionadas à formulação tais como tampões, solubilizantes, e antioxidantes, entre outros. Ansel *et al.*, "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", 7ª ed.

A presente invenção proporciona também métodos de tratamento de infeções em mamíferos, de preferência humanos, através de administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma cristalina de Tigeciclina, tal como aqui divulgado.

Tendo descrito a invenção, a invenção é ainda ilustrada pelos seguintes exemplos não limitativos. Os Exemplos são apresentados para auxiliar na compreensão da invenção mas não se pretende que limitem, e não devem ser interpretados como limitando o seu âmbito de modo algum. Os exemplos não incluem descrições detalhadas de métodos convencionais. Tais métodos são bem conhecidos dos peritos na técnica e estão descritos em numerosas publicações. "Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Drugs and the Pharmaceutical

Sciences", Volume 95 pode ser utilizado para orientação. Todas as referências aqui mencionadas são incorporadas na sua totalidade.

EXEMPLOS

Parte Experimental

Os dados de difração de raios X de pó foram obtidos através da utilização de métodos conhecidos na técnica, utilizando um difractómetro de Raios X de pó modelo X'TRA de SCINTAG equipado com um detetor de estado sólido. Foi utilizada uma radiação de cobre de 1,5418 Å. Foi utilizado um suporte de amostras de alumínio redondo com zero de fundo. Os parâmetros de varrimento incluíram: intervalo: 2° a 40° 2θ; modo de varrimento: varrimento contínuo; tamanho do passo: 0,05°. A velocidade foi de 3°/min usando rotação. Todas as posições de pico estão dentro de ±0,2 graus dois teta.

Exemplo Comparativo 1: Preparação de uma forma cristalina de Tigeciclina caracterizada através de um padrão de DRX de pó possuindo picos a cerca de 4,2, 9,1, 11,4, 14,0 e 15,7 ± 0,2 graus 2-teta (Forma I)

O pó de Tigeciclina amorfa foi agitado com tolueno à temperatura ambiente num recipiente aberto até o solvente se evaporar. O sólido restante foi recolhido e identificado como Forma I.

Exemplo 2: Preparação de uma forma cristalina de Tigeciclina caracterizada por um padrão de DRX possuindo picos a cerca de 9,5, 9,8, 18,1, 20,2, e 21,6 ± 0,2 graus 2-teta (Forma II)

O pó de Tigeciclina amorfa foi agitado com acetonitrilo à temperatura ambiente num recipiente aberto até o solvente se evaporar. O sólido restante foi recolhido e identificado como Forma II.

Exemplo 3: Preparação das Formas I e II de Tigeciclina

Uma suspensão de Tigeciclina foi preparada através de mistura de uma amostra de Tigeciclina sólida com um solvente tal como listado na Tabela 1 em quantidades aproximadas às que correspondem às proporções listadas na Tabela 1. A mistura foi então agitada sob as condições especificadas na Tabela 1. A filtração da suspensão e a secagem ao ar do bolo proporcionaram o chamado material molhado. Em certas experiências (indicadas na referida tabela), o material húmido foi adicionalmente seco de um dia para o outro a cerca de 40°C sob vácuo e o sólido assim obtido é referido como material seco.

Tabela 1. Resultados das experiências de acordo com o Exemplo 1

Solvente	V(mL)/g	Temp.	Tempo	Produto	Forma
MEK	20	TA	o/n	seco	I
EtOAc	20	TA	o/n	húmido/seco	I
Tolueno	20	TA	o/n	húmido	I
acetonitrilo	20	TA	3 h depois 0-5°C	seco	II
acetonitrilo	20	0-5 °C	1 h	seco	II
o/n = de um dia para o outro					

Exemplo 4: Preparação da Forma II de Tigeciclina

Uma amostra de Tigeciclina sólida foi dissolvida em 1,2-dimetoxietano, após o que foi adicionado n-heptano à solução resultante para induzir precipitação. A suspensão formada foi agitada durante cerca de uma hora à temperatura ambiente e depois filtrada. O sólido assim obtido foi seco de um dia para o outro a cerca de 40°C sob vácuo para obter a Forma II.

Exemplo Comparativo 5: Preparação da Forma I de Tigeciclina amorfa

Preparada a partir de acetato de etilo (cerca de 80 mg), foi exposta a cerca de 100% de humidade ambiente ("HA") durante cerca de 7 dias a cerca da temperatura ambiente. Após a exposição, a forma cristalina foi monitorizada através de DRX.

% HA	Forma cristalina
100	Amorfa

Lisboa, 16 de Janeiro de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina de Tigeciclina **caracterizada por** um padrão de DRX de pó possuindo picos a 6,8, 9,5, 9,8, 12,1, 12,6, 18,1, 20,2, 21,6, 23,3, e 26,8 ± 0,2 graus 2-teta.

2. Tigeciclina cristalina da reivindicação 1, ainda **caracterizada por** um padrão de DRX de pó tal como representado na Figura 3.

3. Tigeciclina cristalina de qualquer uma das reivindicações 1-2, em que a referida Tigeciclina cristalina está presente numa composição possuindo menos de 20% de qualquer outra forma de Tigeciclina.

4. Tigeciclina cristalina da reivindicação 3, em que a referida Tigeciclina cristalina está presente numa composição possuindo menos de 10% de qualquer outra forma de Tigeciclina.

5. Tigeciclina cristalina da reivindicação 4, em que a referida Tigeciclina cristalina está presente numa composição possuindo menos de 5% de qualquer outra forma de Tigeciclina.

6. Tigeciclina cristalina de qualquer uma das reivindicações 1-5, em que a referida Tigeciclina cristalina tem um tamanho de partícula máximo de 300 µm.

7. Tigeciclina cristalina da reivindicação 6, em que a referida Tigeciclina cristalina tem um tamanho de partícula máximo de 200 µm.

8. Tigeciclina cristalina da reivindicação 7, em que a referida Tigeciclina cristalina tem um tamanho de partícula máximo de 100 µm.

9. Tigeciclina cristalina da reivindicação 8, em que a referida Tigeciclina cristalina tem um tamanho de partícula máximo de 50 µm.

10. Processo para a preparação da forma cristalina de Tigeciclina de qualquer uma das reivindicações anteriores, compreendendo a cristalização de Tigeciclina a partir de um solvente compreendendo um nitrilo C_{1-5} saturado.

11. Processo da reivindicação 10, em que o referido solvente é acetonitrilo.

12. Processo da reivindicação 10 ou reivindicação 11, em que a referida cristalização compreende os passos de:

a) preparação de uma solução de Tigeciclina no referido solvente; e

b) evaporação do referido solvente para obter a referida forma cristalina.

13. Processo da reivindicação 12, em que a referida solução é mantida à temperatura de -10°C a 30°C.

14. Processo da reivindicação 13, em que a referida solução é mantida à temperatura de 0°C a 25°C.

15. Processo de qualquer uma das reivindicações 12 a 14, em que a referida solução é mantida durante uma hora.

16. Processo para a preparação da forma cristalina de Tigeciclina de qualquer uma das reivindicações 1-9, compreendendo a cristalização de Tigeciclina a partir de uma mistura de dimetoxietano e n-heptano.

17. Processo da reivindicação 16, em que a referida cristalização compreende os passos de:

a) preparação de uma solução de Tigeciclina em dimetoxietano;

b) mistura de n-heptano na referida solução para obter uma suspensão; e

c) recuperação da referida Tigeciclina cristalina a partir da referida suspensão.

18. Formulação terapêutica compreendendo a forma da Tigeciclina cristalina tal como definida em qualquer uma das reivindicações 1-9 e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

19. Formulação terapêutica da reivindicação 18, em que o referido excipiente é selecionado a partir do grupo que consiste em diluentes, aglomerantes, desintegrantes, deslizantes, lubrificantes, agentes aromatizantes e corantes.

20. Composto de qualquer das reivindicações 1-9 para tratamento de um mamífero sofrendo de infeções.

Lisboa, 16 de Janeiro de 2015

Figura 1: um difratograma de DRX da forma de Tigeciclina Amorfa

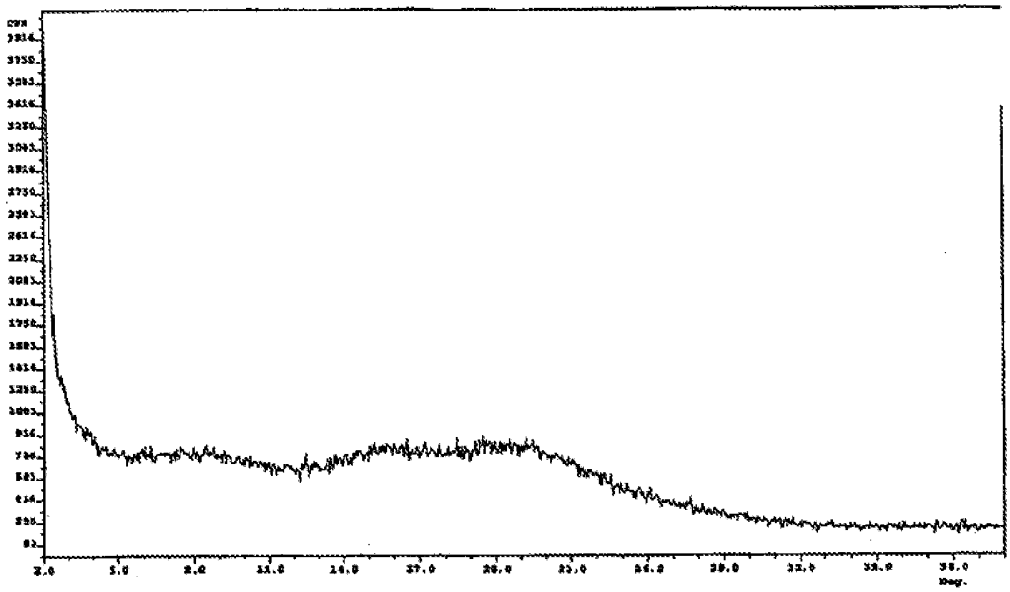


Figura 2: um difratograma de DRX da Forma I de Tigeciclina

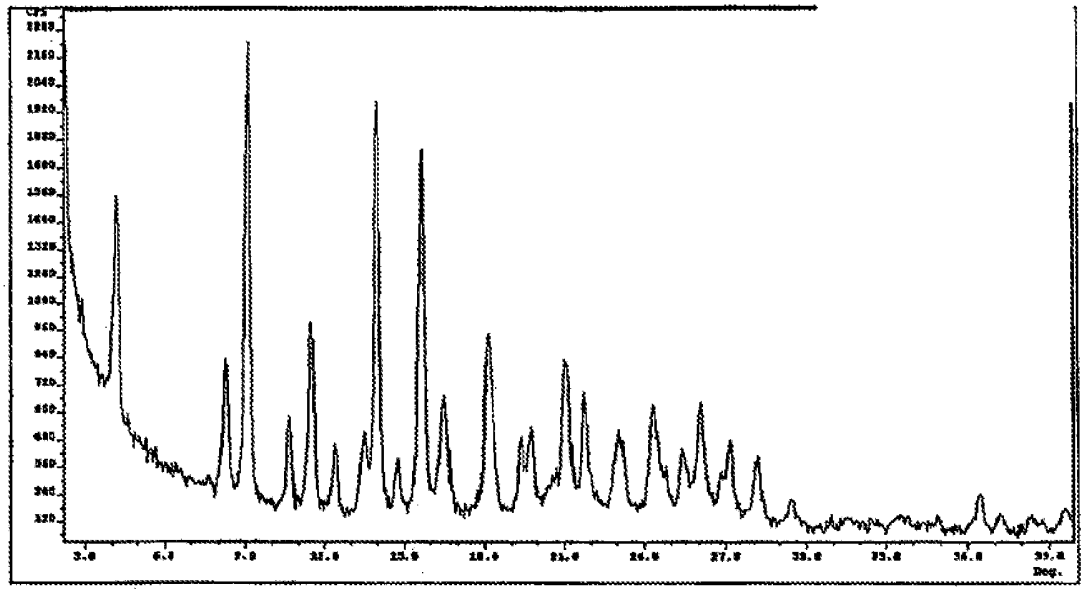


Figura 3: um difratograma de DRX da Forma II de Tigeciclina

