



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0612228-0 A2**

(22) Data de Depósito: 16/06/2006
(43) Data da Publicação: 29/03/2011
(RPI 2099)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/19
A61K 31/65
C07C 237/26

(54) Título: **PROCESSO DE FABRICAÇÃO PARA A PRODUÇÃO DE TIGECICLINA COMO UM PÓ RECONSTITUÍVEL; PÓ DE TIGECICLINA LIOFILIZADO; E PRODUTO**

(57) Resumo: PROCESSO DE FABRICAÇÃO PARA A PRODUÇÃO DE TIGECICLINA COMO UM PÓ RECONSTITUÍVEL; PÓ DE TIGECICLINA LIOFILIZADO; E PRODUTO. A invenção descreve um processo de fabricação para a preparação de tigeciclina apropriada para infusão intravenosa.

(30) Prioridade Unionista: 16/06/2005 US 60/691,173

(73) Titular(es): WYETH

(72) Inventor(es): Dominic Ventura, Gurmukh Chanana, Mahdi B. Fawzi, Richard Saunders

(74) Procurador(es): Trench, Rossi e Watanabe

(86) Pedido Internacional: PCT US2006023613 de 16/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/138641 de 28/12/2006

"PROCESSO DE FABRICAÇÃO PARA A PRODUÇÃO DE TIGECICLINA COMO UM PÓ RECONSTITUÍVEL; PÓ DE TIGECICLINA LIOFILIZADO; E PRODUTO".

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a um processo de fabricação para a preparação de tigeciclina.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A tigeciclina é um antibiótico a um amplo espectro de atividade antibacteriana. De forma importante, a tigeci-
 10 clina é eficaz contra várias cepas resistentes de baterias. A tigeciclina na forma de apresentação em pó é reconstituída pela adição de um diluente de reconstituição compatível ates da infusão intravenosa. O antibiótico tigeciclina é uma base livre de naftacenocarboxamida substituída com t-butil-
 15 glicila.

Entretanto, a tigeciclina é difícil de fabricar porque ela é vulnerável à degradação, incluindo degradação oxidante, a partir do oxigênio atmosférico e formação de epímeros.

20 Existe, portanto, uma necessidade de se obter um processo de fabricação que controla a epimerização e a oxidação da tigeciclina na fabricação a granel.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um processo de
 25 fabricação de tigeciclina controlando a formação de epímeros e a degradação por oxidação durante a fabricação a granel da apresentação em pó liofilizado. Particularmente, o controle da temperatura e do nível de oxigênio durante as etapas do

processo são características importantes da invenção. A tigeciclina é protegida durante o processo pelo espargimento de um meio gasoso inerte que compreende um gás não-reativo, tal como nitrogênio, e pelo controle da temperatura.

5 Uma modalidade da invenção é a disponibilização da fabricação de tigeciclina com degradantes totais de menos do que 0,9%, controlando o nível de oxigênio dissolvido em conjunto com o controle da temperatura da solução aquosa a granel.

10 Uma outra modalidade da invenção é a disponibilização de um processo de fabricação de tigeciclina como um pó reconstituível, tendo menos do que 0,9% de degradantes totais, e ainda a disponibilização do pó reconstituível de tigeciclina a partir de soluções de água para injeção e
15 tigeciclina em uma escala de pelo menos 80 L.

 Uma modalidade da invenção é a disponibilização de um processo de fabricação de tigeciclina em água para injeção em uma concentração de cerca de 10 a 50 mg/mL, de preferência 20 mg/mL, onde o nível de oxigênio na água é
20 menor do que 0,5 ppm, espargindo a dita água com nitrogênio gasoso, e onde a dita solução pode ser adicionada a frascos e a solução nos ditos frascos é liofilizada para dar um pó reconstituível.

 Uma modalidade adicional da invenção é fornecer um
25 processo de fabricação que tem um tempo total de retenção da fabricação para a solução a granel de cerca de 13 a cerca de 24 horas para a produção de tigeciclina em pó.

Uma outra modalidade da invenção é o fornecimento de tigeciclina em pó disponível para reconstituição antes da administração intravenosa e tendo um tempo de validade de pelo menos 18 meses.

5 Uma modalidade adicional da invenção é o fornecimento de um processo de fabricação no qual a água para injeção fica em uma temperatura de cerca de 2°C a cerca de 8°C.

10 Uma outra modalidade da invenção é a disponibilização de um tempo de retenção estéril máximo entre o enchimento do primeiro frasco e o início do ciclo de liofilização de 6 horas.

15 Uma modalidade da invenção é a disponibilização de um processo de fabricação para a produção de tigeciclina como um pó reconstituível que tem menos do que 0,9% de degradantes totais, compreendendo as etapas de:

20 (a) reduzir e manter o nível de oxigênio na água para injeção em um nível menor ou igual a 0,5 ppm, e ao mesmo tempo, mantendo a temperatura em cerca de 2°C a cerca de 8°C;

 (b) formar uma solução de tigeciclina na dita água da Etapa (a) em uma concentração de cerca de 10 a 50 mg/mL, e ao mesmo tempo, mantendo a dita temperatura e o dito nível de oxigênio;

25 (c) encher frascos com a dita solução da Etapa (b);

 (d) vedar o dito frasco sob nitrogênio.

De preferência, uma solução de tigeciclina na Etapa (b) do processo descrito acima está em uma concentração de cerca de 20 mg/mL.

De preferência, 50 mg a 150 mg, mais preferivelmente 50 mg de pó reconstituível ficam no frasco da Etapa (d) do processo descrito acima.

O pó de tigeciclina liofilizado e reconstituído foi analisado e tem um perfil de eluição em HPLC em fase reversa substancialmente como ilustrado na Figura 1.

10

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 ilustra um cromatograma típico do perfil de eluição em HPLC em fase reversa de tigeciclina a partir do processo de fabricação.

15

A Figura 2 ilustra as etapas do processo de fabricação de tigeciclina.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

20

A presente invenção fornece um processo de fabricação de tigeciclina como um pó reconstituível que tem menos do que 0,9% de degradantes totais. O processo para preparar o pó reconstituível de tigeciclina pode ser realizado a partir de soluções de água para injeção e tigeciclina em uma escala de 80 L ou em uma escala maior do que 80 L.

25

O termo "degradantes totais" significa compostos ou produtos que são resultado da degradação de tigeciclina, incluindo aqueles formados devido à oxidação da tigeciclina (por exemplo, na posição C-11 formando um grupo hidroxila ou na posição C-6 e em seguida desidratação para formar um produto 6-eno) ou aqueles compostos ou produtos formados

devido a reações secundárias (por exemplo, descarboxilação, hidrólise, fotorreações ou fechamento de anéis) (por exemplo, aqueles produtos formados devido a uma reação fotoinduzida através da hidrólise e desaminação na posição C-4. Estão
5 incluídos na definição os epímeros. Estão excluídos da definição a minociclina e a 9-amino-minociclina.

O termo "menos do que 0,9% de degradantes totais" significa que a razão de degradantes totais para tigeciclina é menor do que 0,9% em 24 horas depois da formação da
10 solução de tigeciclina, mas antes da liofilização.

Genericamente, o processo produz uma solução de tigeciclina em água para injeção em uma concentração de cerca de 10 a 50 mg/mL, de preferência 20 mg/mL, onde o nível de oxigênio na água é menor do que 0,5 ppm espargindo
15 a dita água com nitrogênio gasoso, e onde a dita solução pode ser adicionada a frascos e a solução nos ditos frascos é liofilizada para dar um pó reconstituível.

A invenção fornece um processo de fabricação que tem um tempo total de retenção de fabricação para a solução
20 a granel de cerca de 13 a cerca de 24 horas para a produção de tigeciclina em pó disponível para reconstituição e tendo ainda um prazo de validade de pelo menos 18 meses.

A invenção fornece um processo de fabricação no qual a água para injeção é mantida em uma temperatura de
25 cerca de 2°C a cerca de 8°C e a água é ainda espargida com nitrogênio de tal modo que o nível de oxigênio fique abaixo de 5 ppm.

Foi desenvolvido um tempo máximo de retenção estéril entre o enchimento do primeiro frasco com a solução a granel e o início do ciclo de liofilização de 6 h, para assegurar o controle da degradação.

5 A invenção fornece um processo de fabricação para a produção de tigeciclina como um pó reconstituível que tem menos do que 0,9% de degradantes totais, primeiramente reduzindo e mantendo o nível de oxigênio na água para injeção em menos do que 0,5 ppm, e ao mesmo tempo, mantendo
10 a temperatura de cerca de 2°C a cerca de 8°C antes de adicionar a tigeciclina e formar uma solução a cerca de 10 a 50 mg/mL, e ao mesmo tempo, mantendo a temperatura e o nível de oxigênio. A solução de tigeciclina em água pode ser adicionada a frascos e ainda liofilizada para dar um pó
15 reconstituível, e o frasco é ainda vedado sob nitrogênio.

De preferência, a solução de tigeciclina é a 20 mg/mL e o frasco tem cerca de 50 mg de pó reconstituível depois da liofilização.

EXEMPLOS

20 Os exemplos que se seguem representam o processo da invenção e são apresentados com propósitos apenas ilustrativos. Embora a invenção tenha sido descrita detalhadamente e fazendo referência a modalidades específicas, deve ficar evidente para os versados nessas técnicas que várias
25 mudanças e modificações podem ser feitas nessas modalidades sem fugir do espírito e do âmbito da invenção.

O texto que se segue descreve um processo de fabricação típico para a produção de tigeciclina para injeção em um tamanho típico de batelada de 80 L.

Estágio de Formação a Granel Não-estéril

5 1. Antes de iniciar o estágio de formulação a granel, purga-se com nitrogênio filtrado a formulação e as linhas de enchimento, a linha de transferência de produto e a formulação, e os tanques intermediários e de retenção.

10 2. Adiciona-se aproximadamente 95% (76 L) da quantidade necessária de água para injeção no tanque de formulação e refrigera-se a água até 2°C a 8°C, e ao mesmo tempo, espargindo com nitrogênio filtrado, até que o teor de oxigênio dissolvido seja $\leq 0,5$ mg/L (ppm).

15 3. Mede-se o teor de oxigênio dissolvido na água. Caso o teor de oxigênio dissolvido seja maior do que 0,5 mg/L, continua-se a espargir a água com nitrogênio filtrado até que o teor de oxigênio dissolvido seja $\leq 0,5$ mg/L (ppm), e a temperatura seja de 2°C a 8°C.

20 4. Continua-se a espargir e pressurizar o tanque de retenção com nitrogênio filtrado. Descontinua-se o espargimento da água no tanque de formulação antes de adicionar o fármaco e continua-se com um colchão de nitrogênio filtrado.

25 5. Adiciona-se 1.600 g do fármaco ao tanque, assegurando que o fármaco não seja exposto ao ar, mantendo o fluxo de nitrogênio filtrado durante o processo inteiro.

 6. Mistura-se a solução a granel. A temperatura deve ser mantida em 2°C a 8°C.

7. Adiciona-se água para injeção ao tanque de formulação até que seja atingido o volume/peso final (80 L), e mistura-se a solução.

8. Mantém-se um colchão de nitrogênio filtrado no tanque de formulação. Mede-se o teor de oxigênio dissolvido.

9. Caso o teor de oxigênio dissolvido da solução seja maior do que 0,5 mg/L, continua-se a espargir nitrogênio filtrado até que seja obtida uma medida estável do teor de oxigênio dissolvido.

Filtração Asséptica e Enchimento

1. Enche-se frascos de vidro esterilizados e verifica-se o peso de enchimento periodicamente. Tampa-se parcialmente os frascos. Este processo deve ser completado dentro de 6 horas (tempo máximo permissível de retenção da solução estéril).

2. Carrega-se bandejas com os frascos parcialmente tampados a partir da máquina de enchimento. Coloca-se as bandejas cheias em carrinhos de transporte fechados.

3. O processo da fabricação até esta etapa deve estar completado dentro de 13-24 horas (tempo máximo permissível de retenção da solução a granel).

Liofilização

1. Ajusta-se a temperatura de entrada da prateleira em 2°C (\pm 5°C).

2. Carrega-se os frascos.

3. Fecha-se a porta do secador por congelamento para iniciar o ciclo.

4. Reduz-se a temperatura de entrada das prateleiras até -45°C . A temperatura de entrada das prateleiras é mantida em -45°C ($\pm 5^{\circ}\text{C}$) por até 4 horas ou até que a temperatura do produto atinja -17°C ou menos.

5 5. Reduz-se a pressão da câmara para 150 mTorr (MT) \pm 150 mT antes de iniciar o Estágio de Secagem Primária.

6. Iniciar a secagem primária e continuar por até 20 horas (temperatura da prateleira: -10°C até $+25^{\circ}\text{C}$) ou
10 até que a temperatura do produto suba até 0°C , aumentando a temperatura da prateleira para restringir a temperatura do produto abaixo da temperatura de colapso (-6.5°C /temperatura eutética ($-0,74^{\circ}\text{C}$) do produto.

7. Realiza-se a secagem terminal aumentando a
15 temperatura de entrada da prateleira para 40°C ($\pm 5^{\circ}\text{C}$) e mantém-se por até 9 horas ou até que a temperatura do produto seja mantida em $> 30^{\circ}\text{C}$ por pelo menos 3 horas.

8. Interrompe-se até um vácuo parcial de 0,09 MPa (12,5 psi) ($\pm 0,0035$ MPa ou $\pm 0,5$ psi)

20 9. Quebra-se o vácuo parcial até a pressão atmosférica.

10. Remove-se os frascos do secador e veda-se hermeticamente.

Teste por HPLC

25 O conteúdo dos frascos de amostras é dissolvido em diluente. A solução da amostra é diluída, caso necessário, e cromatografada em uma coluna de fase reversa, usando um gradiente de eluição. As impurezas são determinadas compa-

rando as áreas dos picos de impurezas no cromatograma de preparação de amostras com a área média de picos de tigeciclina nos cromatogramas de preparação do padrão, obtidos concomitantemente.

5 Coluna Cromatográfica - Comprimento de cerca de 15 cm, diâmetro interno de cerca de 4,6 mm, recheada com Inertsil ODS2, tamanho de partículas de 5 µm ou equivalente.

Detector - Detector espectrofotométrico ultravioleta capaz de operar a 248 nm com uma sensibilidade de cerca
10 de 0,5 unidade de absorvância em escala completa.

Reagentes e Materiais

Acetonitrila - grau HPLC

Água - apropriada para HPLC

Ácido Fosfórico - grau reagente, aproximadamente
15 87% de H_3PO_4

Solução de Hidróxido de Potássio (1 N) - grau reagente

Fosfato de Potássio dibásico - K_2HPO_4 , grau HPLC

EDTA sódico (sal dissódico do ácido etilenodiaminotetracético) - grau HPLC
20

Bissulfito de Sódio - $NaHSO_3$ - grau reagente

Fase Móvel A - Dissolve-se 4,35 g de fosfato de potássio dibásico e 0,93 g de sódio

EDTA em 950 mL de água. Ajusta-se o pH para 6,4
25 com ácido fosfórico. Adiciona-se 50 mL de acetonitrila e mistura-se bem. Filtra-se através de um filtro de membrana com tamanho de poro de 0,45 µm, caso necessário. Desgaseifica-se, caso necessário.

Diluyente - Pesa-se 4,35 g de fosfato de potássio dibásico e 0,50 g de bissulfito de sódio em um frasco volumétrico de um litro. Dissolve-se e dilui-se até o volume com água. Ajusta-se o pH desta solução para 8,0 com
5 hidróxido de potássio.

Solução de EDTA - Pesa-se 3,7 g de EDTA sódico dentro de um frasco volumétrico de 1 litro. Dissolve-se com 950 mL de água. Adiciona-se 50 mL de acetonitrila e mistura-se bem.

10 Padrão de Referência de Tigeciclina - com potência conhecida (S).

Os resultados de estudos adicionais para investigar o efeito de parâmetros de processamento, tais como temperatura, tempo, e teor de oxigênio dissolvido, sobre o
15 perfil de pureza de soluções de tigeciclina, usando os materiais, métodos e procedimentos que se seguem, estão apresentados nas Tabelas A até O.

Materiais e Métodos

Substância Farmacológica Tigeciclina: Lote nº
20 871858C

NaOH 0,1 N: Lote nº 9712031

HCl 0,1 N: Lote nº 2853

Água Esterilizada para Injeção: Lote nº J3N472 (B. Braun)

25 Procedimento

Os experimentos foram conduzidos em caixas de luva de plástico sob condições de iluminação de laboratório. As caixas de luva de plástico serão usadas para controlar o

espaço superior vazio dos bécheres. O tamanho da batelada foi de 200 mL.

1. Prepara-se o saco de luvas com uma mistura de nitrogênio e ar para atingir um nível de oxigênio na solução
5 de acordo com o projeto.

2. Coloca-se o bécher encamisado sobre o agitador magnético. Conecta-se o bécher ao resfriador. Ajusta-se o resfriador até o ponto desejado.

3. Adiciona-se 200 mL de água para injeção ao
10 bécher. Permite-se o estabelecimento do equilíbrio. Mede-se a temperatura e o teor de oxigênio. Quando ele atinge a condição desejada, adiciona-se API pesado com precisão e mistura-se até dissolver. Caso necessário, usa-se uma espátula para auxiliar a dissolução. Para ajustes do pH,
15 usa-se 4 mL de NaOH 0,1 N ou HCl 0,1 N e 196 mL de água para injeção para a fabricação.

4. Depois de completada a dissolução, transfere-se cerca de 5,5 mL da solução para frascos e eles são tampados. Estes frascos serão tampados nas condições
20 apropriadas do espaço superior vazio. Coloca-se os frascos em condições de temperatura apropriadas.

5. Faz-se uma amostragem dos frascos em 1, 4, 8, 10, 12 e 24 horas. As amostras são enviadas para análise. As amostras das 10, 12 e 24 horas são congeladas a -20°C para
25 análise no dia seguinte.

6. Mede-se o pH e registra-se a cor da solução em cada ponto do tempo.

RESULTADOS

Condições Experimentais

As amostras de 1 hora foram retiradas diretamente dos bécheres. As amostras dos pontos no tempo posteriores foram coletadas por intermédio de frascos tampados processados na atmosfera do saco, para simular as condições do espaço superior vazio quando colocados em banhos de água ou no refrigerador para manter estas respectivas condições de temperatura. Isto foi feito para manter a segurança no laboratório. Os sacos de luvas de plástico descartáveis requerem fluxo constante de uma mistura de nitrogênio e ar para manter o nível de oxigênio do espaço superior vazio, que resultará no teor de oxigênio dissolvido desejado na amostra. O pH das amostras foi medido em cada ponto da amostra.

Perfil de Potência e Degradação

O perfil de potência e degradação foi analisado por HPLC como descrito acima. Os resultados indicam que, quando o oxigênio é removido do processo e a temperatura é controlada, muito pouca degradação é observada. A degradação foi ligeiramente mais alta em condições de temperaturas mais altas.

Os resultados destes estudos adicionais indicam que, quando o oxigênio é removido do processo, muito pouca degradação é observada (vide corridas H, I e K-0). A degradação foi ligeiramente mais alta em condição de temperatura mais alta. A faixa de pH (7,7-8,2) estudada não teve qualquer efeito significativo sobre a degradação da

solução a granel de tigeciclina; entretanto, uma degradação ligeiramente mais alta foi observada para a amostra em pH 8,2, temperatura de 8°C e 2 ppm de oxigênio dissolvido, em comparação com a solução em pH 7,7 e temperatura e teor de oxigênio dissolvido similares. A quantidade total de degradação depois de 24 horas indica uma interação entre a temperatura e o nível de oxigênio dissolvido na solução. A quantidade total de componentes da degradação é minimizada quando o nível de oxigênio é entre 0 e ~0,4 ppm, independentemente da temperatura na qual a solução a granel foi preparada ou mantida. A partir de um nível de oxigênio de 0,4 ppm a 1,2 ppm, a quantidade total de produtos de degradação ainda pode ser minimizada desde que a temperatura na qual a solução a granel é produzida e mantida seja baixada de 4°C para 2°C à medida que o nível de oxigênio aumenta. Como indicado nas Corridas A-G e J, são encontrados níveis de degradantes inesperados.

Corrida A: Tigeciclina 20 mg/mL (Temperatura 2°C, pH 8,2, Oxigênio = 2,0 mg/L)

Horas	Potência (mg/mL)	RRT															
		PM=633 0,12	PM=572 0,23	PM=601 0,50	PM=583 0,55	0,58	9-Amino 0,64	Epímero 0,74	0,78	PM=557 0,78	Mino 1,64	PM=556 1,67	PM=597 1,85	1,12	1,45	1,58	Total
1	19,639	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	0,18	BRL	BRL	0,10	BRL	0,06	BRL	0,06	BRL	0,47
4	19,610	BRL	BRL	BRL	0,10	0,06	BRL	0,20	0,06	BRL	0,10	0,09	0,08	BRL	0,08	BRL	0,76
8	19,473	BRL	0,07	BRL	0,17	0,06	BRL	0,19	BRL	BRL	0,10	0,14	0,07	BRL	0,07	BRL	0,86
10	19,806	BRL	0,18	0,07	0,21	0,07	BRL	0,25	BRL	0,06	0,10	0,18	0,08	BRL	0,08	BRL	1,28
12	19,901	0,05	0,19	0,08	0,19	0,06	BRL	0,26	0,06	0,06	0,10	0,19	0,08	BRL	0,08	BRL	1,40
24	19,504	BRL	0,34	0,15	0,28	0,07	BRL	0,23	6,06	0,08	0,11	0,29	0,14	BRL	0,09	BRL	1,88

RRT é a retenção relativa (na cromatografia de coluna): a razão do volume (tempo) de retenção líquido de um componente em relação a um padrão sob condições idênticas
BRL significa limite de designação inferior (quer dizer, menos do que 0,05% do pico da tigeciclina)

Corrida B: Tigeciclina 20 mg/mL (Temperatura 8°C, pH 8,2, Oxigênio = 2,0 mg/L)

Tempo (H)	Potência (mg/mL)	RRT																			
		0,09	0,10	PM=633 0,12	PM=570 0,14	PM=572 0,23	PM=601 0,36	PM=583 0,55	0,58	9-Amino 0,64	Epímero 0,74	0,76	PM=557 0,78	PM=528 1,25	Mino 1,64	PM=556 1,67	PM=597 1,85	2,25	1,45	Restante	Total
1	19,149	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,11	0,07	BRL	0,20	BRL	BRL	BRL	0,10	0,14	0,08	BRL	0,07	BRL	0,75
4	19,046	BRL	BRL	BRL	BRL	0,15	BRL	0,08	0,06	BRL	0,19	BRL	BRL	BRL	0,05	0,25	0,07	BRL	0,07	BRL	1,12
8	18,795	RRT	BRL	BRL	0,07	0,36	BRL	0,17	0,27	0,06	BRL	0,23	0,06	BRL	0,07	0,35	0,07	BRL	0,07	BRL	1,85
10	19,144	0,10	0,10	0,14	BRL	0,55	0,06	0,25	0,32	BRL	0,22	BRL	0,07	0,06	0,11	0,29	0,09	BRL	BRL	BRL	2,38
12	18,668	0,12	0,14	0,21	BRL	0,62	0,06	0,27	0,29	BRL	0,24	BRL	0,08	0,11	0,09	0,23	0,08	BRL	0,07	BRL	2,61
24	17,784	0,23	0,19	0,40	0,06	1,46	0,14	0,62	0,42	BRL	0,06	0,23	0,05	0,25	0,11	0,50	0,11	0,12	0,06	0,19	5,36

Corrida C: Tigeciclina 20 mg/mL (Temperatura 2°C, pH 7,7, Oxigênio = 2,0 mg/L)

Horas	Potência (mg/mL)	RRT															
		PM=633 0,12	PM=572 0,23	PM=601 0,50	PM=583 0,55	0,58	9-Amino 0,64	Epímero 0,74	0,76	PM=557 0,78	Mino 1,64	PM=556 1,67	PM=597 1,85	1,12	1,45	1,58	Total
1	19,339	BRL	BRL	BRL	BRL	0,08	BRL	0,20	0,08	BRL	0,10	BRL	0,06	BRL	0,07	BRL	0,59
4	19,246	BRL	BRL	BRL	0,08	0,06	BRL	0,19	BRL	BRL	0,09	0,05	0,06	BRL	0,07	BRL	0,60
8	19,031	BRL	0,05	BRL	0,14	0,06	BRL	0,19	BRL	BRL	0,11	0,14	0,07	BRL	0,13	BRL	0,87
10	19,415	BRL	0,15	0,06	0,23	0,06	BRL	0,27	BRL	BRL	0,10	0,17	0,08	BRL	0,07	BRL	1,20
12	19,048	BRL	0,17	0,07	0,21	0,07	BRL	0,30	0,05	0,06	0,10	0,20	0,08	BRL	0,07	BRL	1,38
24	19,226	BRL	0,30	0,14	0,28	0,05	BRL	0,21	BRL	BRL	0,09	0,27	0,07	BRL	0,06	0,07	1,52

Corrida D: Tigeciclina 20 mg/mL (Temperatura 8°C, pH 7,7, Oxigênio = 2,0 mg/L)

Tempo (H)	Potência (mg/mL)	RRT																				
		0,09	0,10	PM=633 0,12	PM=572 0,23	0,36	PM=601 0,50	PM=583 0,55	0,58	9-Amino 0,64	Epímero 0,74	0,76	PM=557 0,78	PM=528 1,25	Mino 1,64	PM=556 1,67	PM=597 1,85	2,25	1,45	1,58	Restant e	Total
1	19,168	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,08	0,06	BRL	0,19	BRL	BRL	BRL	0,08	0,10	0,08	BRL	0,07	BRL	BRL	0,65
4	18,918	BRL	BRI	BRL	0,10	BRL	0,06	0,16	0,05	BRL	0,18	BRL	BRL	0,05	(<0,05)	0,21	0,08	BRL	0,19	BRL	BRL	1,09
8	18,915	BRL	BRL	BRL	0,23	BRL	0,12	0,23	0,05	BRL	0,19	BRL	BRL	BRL	0,11	0,37	0,14	BRL	0,06	0,06	BRL	1,57
10	19,292	BRL	0,12	0,09	0,45	0,06	0,21	0,27	0,05	BRL	0,25	0,05	0,09	0,06	0,10	0,24	0,08	BRL	0,07	BRL	0,07	2,27
12	18,728	BRL	0,19	0,14	0,55	0,06	0,24	0,29	BRL	BRL	0,24	BRL	0,07	0,10	0,08	0,28	0,09	BRL	0,10	BRL	0,05	2,47
24	18,050	0,09	0,18	0,28	1,14	0,11	0,53	0,36	0,05	BRL	0,27	BRL	0,15	0,19	0,09	0,51	0,10	0,15	0,07	BRL	0,05	4,32

Corrida E: Tigeciclina 20 mg/mL (Temperatura 5°C, Oxigênio = 2,0 mg/L)

Tempo (H)	Potência (mg/mL)	RRT																		
		0,09	0,10	PM=633 0,12	PM=570 0,14	PM=572 0,23	0,36	PM=601 0,50	PM=583 0,55	0,58	Epímero 0,74	0,76	PM=528 1,25	Mino 1,64	PM=556 1,67	PM=597 1,85	2,25	1,45	Restante	Total
1	19,261	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	0,08	0,16	0,05	BRL	0,09	0,08	0,08	BRL	0,08	BRL	0,67
4	19,215	BR	BRL	BRL	BRL	0,08	BRL	BRL	0,17	0,07	0,17	0,05	BRL	0,10	0,16	0,07	BRL	0,08	BRL	0,96
8	18,970	BRL	BRL	BRL	0,06	0,26	BRL	0,12	0,22	0,07	0,19	0,11	BRL	0,10	0,26	0,09	BRL	0,10	BRL	1,58
12	18,475	0,7	0,12	0,11-	BRL	0,61	BRL	0,33	0,33	0,07	0,24	0,12	0,23	0,07	0,39	0,11	0,28	0,08	BRL	3,15
24	17,950	0,10	0,16	0,17	0,10	0,99	0,08	0,46	0,43	0,05	0,28	0,13	0,27	BRL	0,44 ^a	0,12	0,33	0,07	0,07	4,23

^a Mino é coeluição

Corrida F: Tigeciclina 20 mg/mL (Temperatura 2°C, Oxigênio = 1,0 mg/L)

Tempo (H)	Potência (mg/mL)	RRT											
		PM=570 0,14	PM=572 0,23	PM=601 0,50	PM=583 0,55	0,58	Epímero 0,74	0,76	Mino 1,64	PM=556 1,67	PM=597 1,85	1,45	Total
1	18,733	BRL	BRL	BRL	BRL	0,08	0,15	BRL	0,10	BRL	0,07	0,07	0,47
4	18,700	BRL	BRL	BRL	0,10	0,07	0,16	BRL	0,09	0,12	0,09	0,07	0,71
8	18,729	BRL	0,09	0,06	0,13	0,08	0,17	0,07	0,10	0,14	0,08	0,09	1,00
12	18,543	BRL	0,13	0,07	0,16	0,07	0,18	0,06	0,09	0,15	0,09	0,08	1,07
24	18,818	0,08	0,29	0,12	0,21	0,07	0,19	0,06	0,10	0,16	0,08	0,07	1,43

Corrida G: Tigeciclina 20 mg/mL (Temperatura 5°C, Oxigênio = 1,0 mg/L)

Tempo (H)	Potência (mg/mL)	RRT														
		PM=570 0,14	PM=572 0,23	0,36	PM=601 0,50	PM=583 0,55	0,58	Epímero 0,74	0,76	PM=528 1,25	Mino 1,64	PM=556 1,67	PM=597 1,85	2,25	1,45	Total
1	18,577	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,08	0,16	BRL	BRL	0,11	0,08	0,08	BRL	0,08	0,58
4	18,694	BRL	0,07	BRL	BRL	0,10	0,07	0,17	BRL	BRL	0,07	0,14	0,08	BRL	0,08	0,78
8	18,487	BRL	0,17	BRL	0,09	0,13	0,07	0,18	0,05	BRL	0,11	0,17	0,09	BRL	0,07	1,12
12	18,507	BRL	0,27	BRL	0,13	0,16	0,07	0,20	0,06	BRL	0,07	0,20	0,09	BRL	0,09	1,34
24	18,587	0,09	0,52	0,06	0,23	0,18	0,08	0,21	0,10	0,05	0,11	0,23	0,10	0,07	0,08	2,09

Corrida H: Tigeciclina 20 mg/mL (Temperatura 5°C, pH = 7,9, Oxigênio = 1,0 mg/L)

Tempo (H)	Potência (mg/mL)	RRT															
		PM=633 0,12	PM=572 0,23	PM=601 0,50	PM=583 0,55	0,58	9-Amino 0,64	Epímero 0,74	0,76	PM=557 0,78	Mino 1,64	PM=556 1,67	PM=597 1,85	1,12	1,45	1,58	Total
1	19,457	BRL	BRL	BRL	BRL	0,09	BRL	0,19	BRL	BRL	0,12	BRL	0,07	BRL	0,09	0,06	0,60
4	19,441	BRL	BRL	BRL	BRL	0,09	BRL	0,20	BRL	BRL	0,09	0,05	0,08	0,11	0,07	BRL	0,70
8	19,361	BRL	BRL	BRL	BRL	0,09	BRL	0,19	BRL	BRL	0,10	0,07	0,08	BRL	0,07	0,06	0,66
10	19,447	BRL	0,07	BRL	BRL	0,09	BRL	0,25	0,05	BRL	0,11	0,12	0,08	BRL	0,07	0,06	0,90
12	20,119	0,05	0,08	BRL	BRL	0,09	BRL	0,27	0,06	BRL	0,10	0,06	0,09	BRL	0,09	BRL	0,87
24	19,319	BRL	0,11	0,06	0,05	0,09	BRL	0,23	BRL	BRL	0,15	0,12	0,10	BRL	0,05	0,06	1,03

Corrida I: Tigeciclina 20 mg/mL (Temperatura 5°C, pH = 7,9, Oxigênio = 1,0 mg/L)

Tempo (H)	Potência (mg/mL)	RRT														
		PM=633 0,12	PM=572 0,23	PM=601 0,50	PM=583 0,55	9-Amino 0,58	Epímero 0,74	PM=557 0,76	Mino 1,64	PM=556 1,67	PM=597 1,85	1,12	1,45	1,58	Total	
1	19,263	BRL	BRL	BRL	BRL	0,08	BRL	0,19	BRL	0,13	BRL	0,06	BRL	0,09	BRL	0,54
4	19,361	BRL	BRL	BRL	BRL	0,09	BRL	0,21	BRL	0,10	0,05	0,09	BRL	BRL	BRL	0,54
8	19,131	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	0,18	BRL	0,09	0,05	0,08	BRL	0,07	BRL	0,53
10	19,204	0,05	0,07	BRL	0,05	0,08	0,29	0,06	BRL	0,08	0,08	0,10	BRL	0,07	0,06	0,98
12	19,151	0,06	0,07	BRL	BRL	0,07	0,26	BRL	BRL	0,08	BRL	0,09	BRL	0,07	BRL	0,71
24	19,242	<u>BRL</u>	<u>0,12</u>	<u>0,07</u>	<u>0,06</u>	<u>0,10</u>	<u>0,23</u>	BRL	BRL	0,11	0,09	0,10	BRL	0,08	BRL	0,96

Corrida J: Tigeciclina 20 mg/mL (Temperatura 8°C, Oxigênio = 1,0 mg/L)

Tempo (H)	Potência (mg/mL)	PM=572 0,23	PM=601 0,50	PM=583 0,55	0,58	Epímero 0,74	PM=557 0,78	PM=528 1,25	Mino 1,64	PM=556 1,67	PM=597 1,85	1,45	Total
1	19,515	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	0,11	0,09	0,09	0,08	0,62
4	19,469	BRL	0,05	0,08	0,06	0,22	BRL	BRL	0,09	0,17	0,08	0,06	0,90
8	19,323	BRL	0,14	0,08	0,06	0,22	BRL	BRL	0,09	0,15	0,10	0,07	1,00
12	19,140	BRL	0,12	0,09	0,06	0,24	BRL	BRL	0,10	0,19	0,11	0,06	1,17
24	19,152	0,05	0,20	0,14	0,08	0,28	0,07	0,08	0,11	0,21	0,10	0,05	1,76

Corrida K: Tigeciclina 20 mg/mL (Temperatura 2°C, pH 8,2, Oxigênio = 0,1 mg/L)

Tempo (H)	Potência (mg/mL)	RRT															
		PM=633 0,12	PM=572 0,23	PM=601 0,50	PM=583 0,55	0,58	9-Amino 0,64	Epímero 0,74	0,76	PM=557 0,78	Mino 1,64	PM=556 1,67	PM=597 1,85	1,12	1,45	1,58	Total
1	19,187	BRL	BRL	BRL	BRL	0,08	BRL	0,16	BRL	BRL	0,12	BRL	0,08	BRL	0,08	BRL	0,51
4	19,324	BRL	BRL	BRL	BRL	0,08	BRL	0,18	0,06	BRL	0,13	BRL	0,08	BRL	0,08	BRL	0,61
B	19,127	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	0,18	0,08	BRL	0,13	BRL	0,08	BRL	0,08	BRL	0,63
10	20,357	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	0,19	BRL	BRL	0,15	BRL	0,10	BRL	0,08	BRL	0,59
12	19,956	BRL	BRL	BRL	BRL	0,08	BRL	0,22	BRL	BRL	0,10	BRL	0,09	BRL	0,09	BRL	0,56
24	19,067	BRL	BRL	BRL	BRL	0,08	BRL	0,17	BRL	BRL	0,14	BRL	0,08	BRL	0,08	BRL	0,55

Corrida L: Tigeciclina 20 mg/mL (Temperatura 2°C, pH 7,7, Oxigênio = 0,1 mg/L)

Tempo (H)	Potência (mg/mL)	RRT															
		PM=633 0,12	PM=572 0,23	PM=601 0,50	PM=583 0,55	0,58	9-Amino 0,64	Epímero 0,74	0,76	PM=557 0,78	Mino 1,64	PM=556 1,67	PM=597 1,85	1,12	1,45	1,58	Total
1	19,23	BRL	BRL	BRL	BRL	0,08	BRL	0,17	BRL	BRL	0,14	BRL	0,07	BRL	0,08	BRL	0,53
4	19,053	BRL	BRL	BRL	BRL	0,08	BRL	0,17	BRL	BRL	0,15	BRL	0,08	BRL	0,07	BRL	0,54
8	18,988	BRL	BRL	BRL	BRL	0,08	BRL	0,17	0,05	BRL	0,13	BRL	0,08	BRL	0,08	BRL	0,60
10	19,424	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	0,22	0,05	BRL	0,13	BRL	0,08	BRL	0,07	BRL	0,62
12	19,448	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	0,23	BRL	BRL	0,14	BRL	0,08	BRL	0,07	BRL	0,58
24	19,156	BRL	BRL	BRL	BRL	0,09	<u>BRL</u>	0,21	BRL	BRL	0,13	BRL	0,09	BRL	0,08	BRL	0,61

Corrida M: Tigeciclina 20 mg/mL (Temperatura 8°C, pH 7,7, Oxigênio = 0,1 mg/L)

Tempo (H)	Potência (mg/mL)	RRT															
		PM=633 0,12	PM=572 0,23	PM=601 0,50	PM=583 0,55	0,58	9-Amino 0,64	Epímero 0,74	0,76	PM=557 0,78	Mino 1,64	PM=556 1,67	PM=597 1,85	1,12	1,45	1,58	Total
1	19,343	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	0,20	BRL	BRL	(<0,05)	BRL	0,11	BRL	0,07	BRL	0,46
4	19,378	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	0,21	BRL	BRL	0,10	BRL	0,09	BRL	0,07	BRL	0,54
8	19,275	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	0,22	BRL	BRL	0,08	BRL	0,08	BRL	0,08	BRL	0,53
1R	19,415	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	0,29	0,05	BRL	0,08	BRL	0,09	BRL	0,09	BRL	0,72
12	19,382	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	0,31	BRL	BRL	0,11	0,07	0,08	BRL	0,08	0,05	0,83
24	19,211	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	0,31	BRL	BRL	0,13	0,07	0,11	BRL	0,10	0,05	0,82

Corrida N: Tigeciclina 20 mg/mL (Temperatura 8°C, pH 8,2, Oxigênio = 0,1 mg/L)

Tempo (H)	Potência (mg/mL)	RRT															
		PM=633 0,12	PM=572 0,23	PM=601 0,50	PM=583 0,55	0,58	9-Amino 0,64	Epímero 0,74	0,76	PM=557 0,78	Mino 1,64	PM=556 1,67	PM=597 1,85	1,12	1,45	1,58	Total
1	19,343	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	0,20	BRL	BRL	(<0,05)	BRL	0,11	BRL	0,07	BRL	0,46
4	19,378	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	0,21	BRL	BRL	0,10	BRL	0,09	BRL	0,07	BRL	0,54
8	19,275	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	0,22	BRL	BRL	0,08	BRL	0,08	BRL	0,08	BRL	0,53
1R	19,415	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	0,29	0,05	BRL	0,08	BRL	0,09	BRL	0,09	BRL	0,72
12	19,382	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	0,31	BRL	BRL	0,11	0,07	0,08	13RL	0,08	0,05	0,83
24	19,211	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	0,31	BRL	BRL	0,13	0,07	0,11	BRL	0,10	0,05	0,82

Corrida O: Tigeciclina 20 mg/mL (Temperatura 5°C, Oxigênio = 0,1 mg/L)

Tempo (H)	Potência (mg/mL)	0,58	Epímero 0,74	0,76	Mino 1,64	PM=597 1,85	1,45	Total
1	18,777	0,07	0,21	0,05	0,08	0,08	0,07	0,56
4	18,971	0,09	0,23	BRL	0,08	0,08	0,07	0,53
8	19,051	0,09	0,23	BRL	0,06	0,09	0,09	0,55
12	18,722	0,07	0,24	BRL	0,08	0,10	0,07	0,55
24	19,238	0,07	0,25	BRL	0,11	0,06	0,07	0,56

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de fabricação para a produção de tigeciclina, como um pó reconstituível, tendo 0,9% de degradantes totais, **CARACTERIZADO** pelo fato de que
5 compreende as etapas de:

(a) reduzir e manter o nível de oxigênio na água para injeção em um nível menor ou igual a 0,5 ppm, e ao mesmo tempo, mantendo a temperatura em cerca de 2°C a cerca de 8°C;

10 (b) formar uma solução de tigeciclina na dita água da Etapa (a) em uma concentração de cerca de 10 a 50 mg/mL, e ao mesmo tempo, mantendo a dita temperatura e o dito nível de oxigênio;

(c) encher frascos com a dita solução da Etapa
15 (b);

(d) vedar o dito frasco sob nitrogênio.

2. Processo de fabricação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a solução de tigeciclina na Etapa (b) do processo está em uma
20 concentração de cerca de 20 mg/mL.

3. Processo de fabricação, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que, na Etapa (d) do processo, 50 mg a 150 mg de pó reconstituível estão no frasco.

25 4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que, na Etapa (b), a solução de tigeciclina em água é igual ou maior do que 80 L.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o nível de oxigênio na água na Etapa (a) é de 0,5 ppm ou menos, espargindo com nitrogênio.

5 6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o nível de oxigênio na água na Etapa (a) é de cerca de 0,4 ppm ou menos, espargindo com nitrogênio.

10 7. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o nível de oxigênio na água na Etapa (a) é de cerca de 0,1 ppm ou menos, espargindo com nitrogênio.

15 8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o pó de tigeciclina disponível para reconstituição antes da administração intravenosa tem uma meia-vida de pelo menos 18 meses.

20 9. Pó de tigeciclina liofilizado fabricado de acordo com o processo da reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o pó de tigeciclina tem um perfil de eluição em HPLC em fase reversa substancialmente como ilustrado na Figura 1.

10. Produto fabricado pelo processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8.

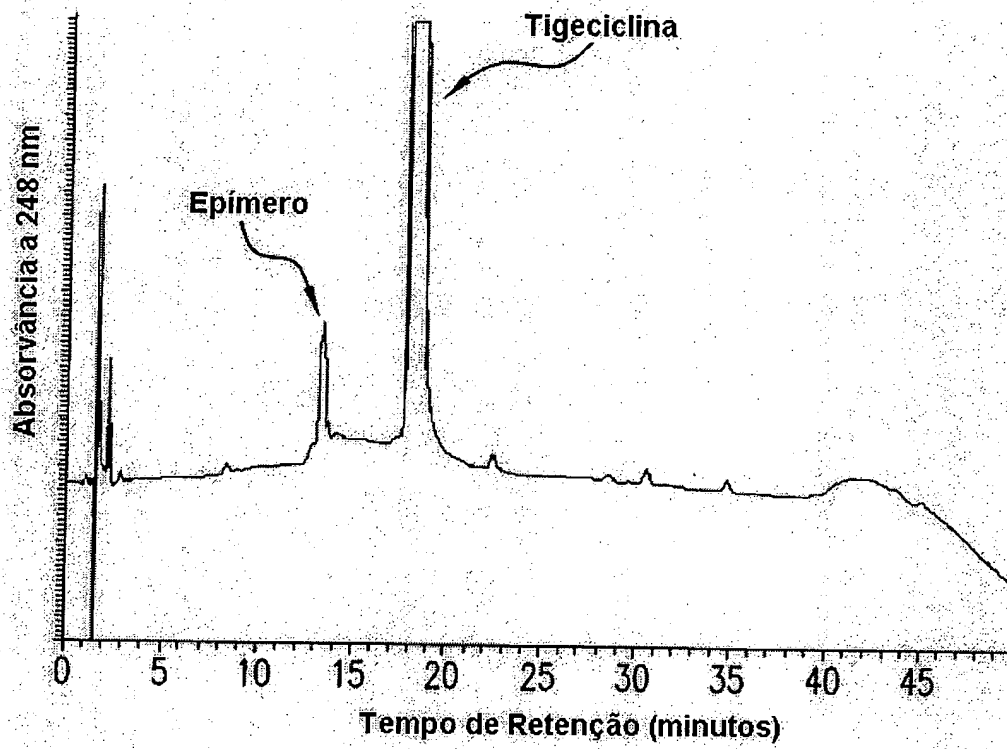


FIG. 1

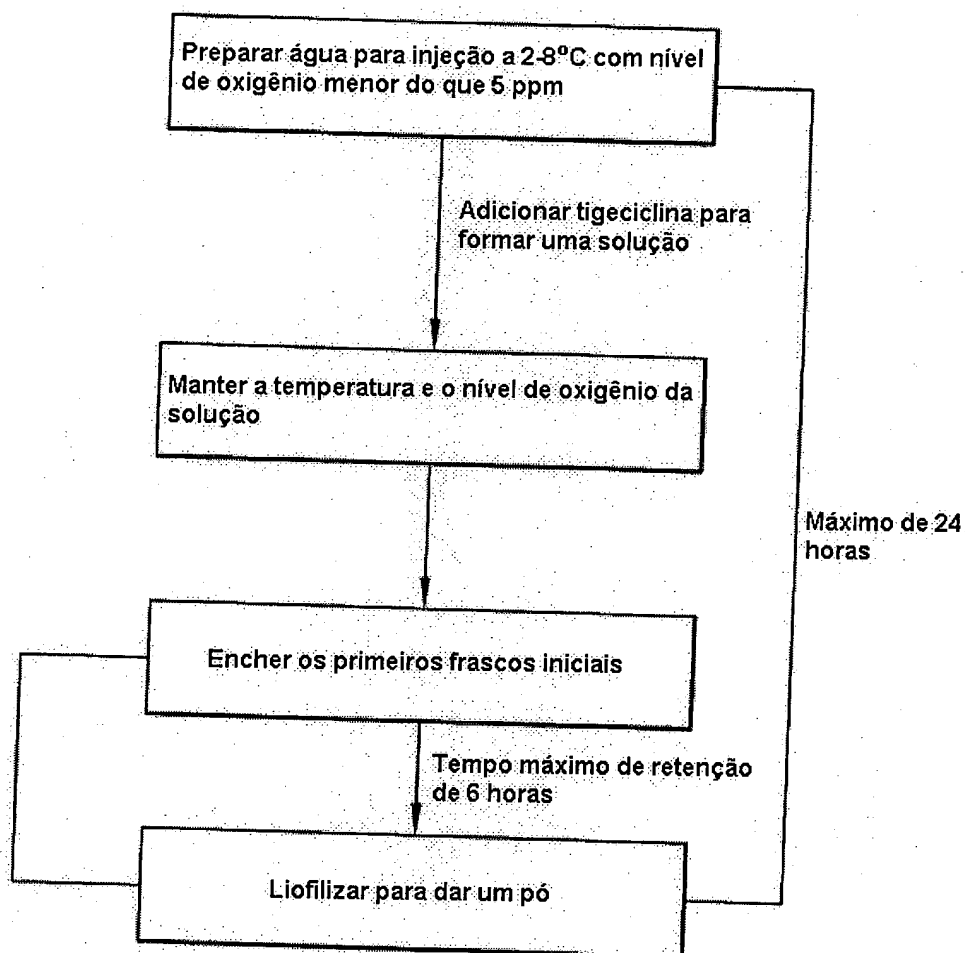


FIG.2

RESUMO

"PROCESSO DE FABRICAÇÃO PARA A PRODUÇÃO DE TIGECICLINA COMO UM PÓ RECONSTITUÍVEL; PÓ DE TIGECICLINA LIOFILIZADO; E PRODUTO".

5 A invenção descreve um processo de fabricação para a preparação de tigeciclina apropriada para infusão intravenosa.