



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2125705 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 237/26 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.12.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.10.12
(86)	European Application Nr.	08709507.1
(86)	European Filing Date	2008.02.22
(87)	The European Application's Publication Date	2009.12.02
(30)	Priority	2007.02.23, PT, 10366107
(84)	Designated Contracting States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Proprietor	Hovione Scientia Limited, Loughbeg, Ringaskiddy, Co.Cork, IE-Ireland
(72)	Inventor	MENDES, Zita, Av. de Roma, No 55· Dto, P-1000-260 Lisbon, PT-Portugal ANTUNES, Jose, Rafael, Rua Oscar Pacheco, No 113· Esq, P-2900-524 Setubal, PT-Portugal MARTO, Susana, Rua Hermínio Nascimento, No 34· B, P-2825-334 Costa da Caparica, PT-Portugal HEGGIE, William, Rua João António Moínho43 Cabanas, P-2950-656 Palmela, PT- Portugal
(74)	Agent or Attorney	Curo AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	CRYSTALLINE MINOCYCLINE BASE AND PROCESSES FOR ITS PREPARATION
(56)	References Cited:	WO-A-2007/014154 BERNARDI L ET AL: "Tetracycline derivatives" FARMACO, EDIZIONE SCIENTIFICA, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, vol. 30, no. 9, 1 January 1975 (1975-01-01), pages 736-741, XP009101407 ISSN: 0430-0920 CHURCH ET AL.: "Synthesis of 7-Dimethylamino-6-demethyl-6-deoxytetracycline (Minocycline) via 9-nitro-6-demethyl-6-deoxytetracycline." J. ORG. CHEM., vol. 36, no. 5, 1971, pages 723- 725, XP002485261 CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 YU L: "AMORPHOUS PHARMACEUTICAL SOLIDS: PREPARATION, CHARACTERIZATION AND STABILIZATION" ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 48, no. 1, 16 May 2001 (2001-05-16), pages 27-42, XP009065056 ISSN: 0169-409X

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav.

1. Minosyklinbase, **karakterisert ved** at det er krystallinsk.
2. Krystallinsk minosyklinbase, Form I, **karakterisert ved** et røntgendiffraksjonsmønster med
topper ved 5,2; 7,6; 8,8; 12,8; 14,5; 15,0; 15,3; 15,9; 16,4; 17,8; 19,3; 19,5; 20,7; 21,3; 21,8; 22,3;
5 23,1; 24,0; 25,3; 25,7 og $26,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, som gitt i Fig.1.
3. Krystallinsk minosyklinbase, Form I, ifølge krav 2, videre karakterisert ved et infrarødt spekter
med topper ved 1646, 1602, 1581, 1470, 1397, 1364, 1286, 1218, 1182, 1134, 1072, 1061, 1023,
1001, 969, 950, 874, 850, 716, 636, 620 og $545 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ som gitt i Fig. 2.
4. Framgangsmåte for framstilling av krystallinsk minosyklinbase, Form I, hvilken framgangsmåte
10 omfatter oppløsning og/eller suspendering av amorf minosyklinbase i et organisk løsningsmiddel
valgt fra etere, etterfulgt av krystallisasjon fra blandingen.
5. Framgangsmåte ifølge krav 4, hvori det organiske løsningsmidlet er metyl-tert-butyleter.
6. Krystallinsk minosyklinbase, Form II, **karakterisert ved** et røntgendiffraksjonsmønster med
topper ved 3,4; 6,8; 8,0; 10,0; 13,0; 13,8; 14,6; 14,9; 15,5; 16,1; 17,6; 17,8; 18,6; 19,5; 20,2; 20,6;
15 21,9; 22,6; 23,9; 24,2; 25,4; 26,3; 27,1; 27,5; 28,0 og $29,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, som gitt i Fig.3.
7. Krystallinsk minosyklinbase, Form II, ifølge krav 6 er videre **karakterisert ved** et infrarødt spekter
med topper ved 1644, 1607, 1582, 1469, 1453, 1413, 1396, 1358, 1287, 1251, 1217, 1186, 1166,
1136, 1061, 999, 970, 874, 716, 621 og $585 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$, som gitt i Fig. 4.
8. Framgangsmåte for framstilling av krystallinsk minosyklinbase, Form II, hvilken framgangsmåte
20 omfatter oppløsning og/eller suspendering av amorf minosyklinbase i et organisk løsningsmiddel
valgt fra estere etterfulgt av krystallisasjon fra blandingen.
9. Framgangsmåte ifølge krav 8, hvori det organiske løsningsmidlet er etylacetat.
10. Krystallinsk minosyklinbase, Form III, **karakterisert ved** et røntgendiffraksjonsmønster med
topper ved 6,5; 10,0; 13,2; 15,1; 16,5; 17,9; 19,6; 20,2; 21,1; 22,3; 23,7; 24,8; 26,4; 28,1 og $30,5 \pm$
25 $0,2^\circ 2\theta$, som gitt i Fig. 5.
11. Krystallinsk minosyklinbase, Form III, ifølge krav 10 er videre **karakterisert ved** et infrarødt
spekter med topper ved 1647, 1605, 1581, 1470, 1399, 1307, 1286, 1251, 1216, 1195, 1179, 1136,
1094, 1058, 1024, 1000, 973, 950, 870, 825, 806, 716, 680, 634, 615, 584, 515, 496 og $413 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$,
som gitt i Fig. 6.

12. Framgangsmåte for framstilling av krystallinsk minosyklinbase, Form III, hvilken framgangsmåte omfatter oppløsning og/eller suspendering av amorf minosyklinbase i et organisk løsningsmiddel valgt fra alkoholer, etterfulgt av krystallisasjon fra blandingen.
13. Framgangsmåte ifølge krav 12, hvori det organiske løsningsmidlet er etanol.
- 5 14. Framgangsmåte for framstilling av amorf minosyklinbase, hvilken framgangsmåte omfatter sprayatørking av en løsning av minosyklin i et organisk løsningsmiddel.
15. Framgangsmåte ifølge krav 14, hvori løsningsmidlet er metyl-tert-butyleter, diklormetan eller isopropylacetat.
16. Framgangsmåte ifølge et av kravene 4-5, 8-9 eller 12-13, hvori innholdet av 4-epi minosyklin er
10 under 1,2% w/w.
17. Krystallinsk minosyklinbase ifølge krav 1 hovedsakelig uten 4-epi minosyklin.
18. Krystallinsk minosyklinbase framstilt i henhold til framgangsmåten ifølge krav 16 omfattende mindre enn 1,2% w/w av 4-epi minosyklin.