



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2568987 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/65 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.04.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.11.16
(86)	European Application Nr.	11781314.7
(86)	European Filing Date	2011.05.12
(87)	The European Application's Publication Date	2013.03.20
(30)	Priority	2010.05.12, US, 334106 P 2010.10.12, US, 392304 P
(84)	Designated Contracting States:	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	Rempex Pharmaceuticals, Inc., 11535 Sorrento Valley Road, San Diego, CA 92121-1309, US-USA
(72)	Inventor	GRIFFITH, David C., 714 Bandak Court, San Marcos, CA 92069, US-USA BOYER, Serge, 5112 Castle Hills Drive, San Diego, CA 92109, US-USA

(54)	Title	TETRACYCLINE COMPOSITIONS
------	-------	----------------------------------

(56)	References Cited:	WO-A1-2005/011707 WO-A2-03/066064 WO-A2-2004/000223 WO-A2-2006/078925 US-A- 3 957 980 US-A- 4 038 315 US-A- 4 701 320 US-A- 5 075 295 US-B1- 6 310 053
------	----------------------	--

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. Farmasøytisk sammensetning,

omfattende

5 (A) en vandig løsning av et 7-dimetylamino-tetrasyklinantibiotikum og et magnesiumkation, der det molare forholdet mellom magnesiumkation og 7-dimetylamino-tetrasyklinantibiotikum er større enn 2:1 og der løsningen ikke omfatter en farmasøytisk akseptabel olje, har en pH som er høyere enn 4 og lavere enn 7, har en osmolalitet som er lavere enn 500 mOsmol/kg, og er passende for
10 intravenøs administrering, fortrinnsvis er 7-dimetylamino-tetrasyklinantibiotikumet minosyklin, eller

(B) omfattende en vandig løsning av minosyklin og et magnesiumkation, der konsentrasjonen av minosyklin er minst 1 mg/ml, der det molare forholdet mellom magnesiumkation og minosyklin er større enn 2:1 og der løsningen har en pH som
15 er høyere enn 4 og lavere enn 5 og er passende for intravenøs administrering.

2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1,

der løsningen ikke omfatter en komponent som er valgt fra gruppen som består av polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje, en antioksidant, en pyridininneholdende
20 forbindelse, nikotinamid, en alkohol, glyserol, polyetylglykol, glukonat, en pyrrolidonforbindelse, et vannblandbart lokalt bedøvelsesmiddel, prokain, urea, laktose og et dehydrerende middel valgt fra gruppen som består av etylacetat, eddiksyreanhydrid, absolutt etanol, etylacetat, eddiksyreanhydrid og blandinger derav.

25

3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 alternativ (A),

der løsningen har en pH som er lavere enn 7, fortrinnsvis lavere enn 6, mer foretrukket lavere enn 5, eller der løsningen har en pH som er høyere enn 4 og lavere enn 6, fortrinnsvis høyere enn 4 og lavere enn 5.

30

4. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1,
der det molare forholdet mellom divalent eller trivalent kation og minosyklin er større enn 3:1, fortrinnsvis større enn 5:1, mer foretrukket større enn 8:1, mye mer foretrukket større enn 10:1,
- 5 eller der osmolaliteten til løsningen er mindre enn 400 mOsm/kg, fortrinnsvis mindre enn 350 mOsm/kg,
eller der løsningen omfatter et salt som er valgt fra gruppen som består av magnesiumsulfat, magnesiumoksid, magnesiumacetat og magnesiumklorid,
eller der løsningen omfatter en buffer,
- 10 eller der løsningen omfatter en base.
5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1,
der konsentrasjonen av minosyklin er minst 5 mg/ml, mer foretrukket minst 10 mg/ml.
- 15
6. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4,
der løsningen omfatter acetat, eller der basen omfatter NaOH.
7. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 alternativ (A),
der 7-dimetylamino-tetrasyklinet er valgt fra PTK796, og glysylysyklin, fortrinnsvis der glysylysyklinet er tigesyklin.
- 20
8. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 alternativ (A),
omfattende: 10 mg/ml minosyklin, MgCl_2 og NaOH, der molare forholdet mellom Mg og minosyklin er 5:1, og pH-verdien er høyere enn 4,5 og lavere enn 5,5, eller
25 10 mg/ml minosyklin, MgSO_4 og natriumacetat, der det molare forholdet mellom Mg og minosyklin er 5:1, pH-verdien er høyere enn 4,5 og lavere enn 5,5, og osmolaliteten er høyere enn 275 mOsm/kg og lavere enn 375 mOsm/kg, eller
10 mg/ml minosyklin og $\text{Mg}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$, der det molare forholdet mellom Mg og
30 minosyklin er 5:1, og pH-verdien er høyere enn 4,5 og lavere enn 5,5, eller

10 mg/ml minosyklin, MgSO_4 , og NaOH , der det molare forholdet mellom Mg og minosyklin er 5:1, pH-verdien er høyere enn 4,5 og lavere enn 5,5, og osmolaliteten er høyere enn 150 mOsm/kg og lavere enn 250 mOsm/kg.

- 5 9. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 alternativ (A), omfattende 5 mg/ml tigesyklin, MgCl_2 og NaOH , der det molare forholdet mellom Mg og tigesyklin er 5:1, og pH-verdien er høyere enn 5,5 og lavere enn 6,5, eller der det molare forholdet mellom Mg og tigesyklin er 12:1, og pH-verdien er høyere enn 5,5 og lavere enn 6,5.

10

10. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 alternativ (A), som er passende for topisk administrering omfattende 5 mg/ml tigesyklin, MgSO_4 , og NaOH , der det molare forholdet mellom Mg og tigesyklin er 5:1 eller 12:1, og pH-verdien er høyere enn 6,0 og lavere enn 7,0.

15

11. Vannløselig fast sammensetning, omfattende et 7-dimetylamino-tetrasyklinantibiotikum eller et salt derav og et salt som omfatter et divalent eller trivalent kation der det molare forholdet mellom divalent eller trivalent kation og 7-dimetyl-tetrasyklin er høyere enn 3:1 og der en løsning, etter oppløsning av den faste sammensetningen i vann, som har en pH som er høyere enn 4 og lavere enn 7 blir dannet, fortrinnsvis er 7-dimetylamino-tetrasyklinantibiotikumet eller et salt derav er minosyklin eller et salt derav.
- 20

12. Sammensetning ifølge krav 11,
- 25 der det molare forholdet mellom divalent eller trivalent kation og 7-dimetylamino-tetrasyklinantibiotikumet er høyere enn 5:1, fortrinnsvis høyere enn 8:1, fortrinnsvis høyere enn 10:1, eller der sammensetningen foreligger i formen av en lyofil, eller der sammensetningen omfatter natriumacetat, eller der sammensetningen omfatter NaOH , eller der saltet er valgt fra magnesiumklorid, magnesiumbromid,
- 30 magnesiumsulfat, kalsiumklorid, kalsiumbromid, kalsiumsulfat, sinkklorid, galliumklorid, magnesium-malat, magnesiumsitrat, magnesiumacetat, kalsiumsitrat, sinkacetat og sinksitrat, eller der sammensetningen ikke omfatter en komponent som er valgt fra gruppen som består av en antioksidant, en pyridininneholdende forbindelse, nikotinamid, glukonat, eller der 7-dimetylamino-tetrasyklinet er valgt
- 35 fra PTK796, og et glysylysyklin.

13. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning, omfattende: løse den vannløselige, faste sammensetningen ifølge ethvert av kravene 11 til 12 i vann for å danne en løsning.
- 5
14. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning, omfattende:
- løse opp et 7-dimetylamino-tetrasyklin i en løsning som omfatter et divalent eller trivalent kation, der det molare forholdet mellom divalent eller trivalent kation og 7-dimetylamino-tetrasyklin i løsningen er større enn 3:1, justere pH i løsningen til høyere enn 4 og lavere enn 7, og
- 10 frysetørre sammensetningen,
- fortrinnsvis er 7-dimetylamino-tetrasyklinet valgt fra minosyklin, PTK796, og et glysylysyklin.
- 15
15. Fremgangsmåte ifølge krav 14,
- der pH i løsningen blir justert for å være lavere enn 6, fortrinnsvis lavere enn 5, eller der pH i løsningen blir justert for å være høyere enn 4 og lavere enn 6, fortrinnsvis høyere enn 4 og lavere enn 5, eller
- 20 der justering av pH omfatter å tilsette en syre eller tilsette en base eller danne en buffer, fortrinnsvis er syren HCl eller basen er NaOH, eller bufferen omfatter å tilsette natriumacetat, eller
- der det divalente eller trivalente kationer er valgt fra jern, kobber, sink, mangan, nikkel, kobolt, aluminium, kalsium, magnesium og gallium.
- 25
16. Sett,
- omfattende:
- en første beholder som omfatter et fortynningsmiddel som omfatter en vandig løsning av et divalent eller trivalent kation, og
- 30 en andre beholder som omfatter en fast sammensetning som er løselig i fortynningsmiddelet, der den faste sammensetningen omfatter (C) minosyklin i en

mengde slik at det molare forholdet mellom det divalente eller trivalente kationet og minosyklin er større enn 2:1, eller

- 5 der den faste sammensetningen omfatter (D) et 7-dimetylamino-tetrasyklinantibiotikum i en mengde slik at det molare forholdet mellom det divalente eller trivalente kationet og 7-dimetylamino-tetrasyklinantibiotikum er større enn 3:1,

og der oppløsning av den faste sammensetningen i fortynningsmiddelet produserer en løsning som har en pH som er høyere enn 4 og lavere enn 7.

- 10 17. Sett ifølge krav 16,

der fortynningsmiddelet omfatter en syre, eller en base, eller en buffer, fortrinnsvis er syren HCl eller basen er NaOH eller fortynningsmiddelet omfatter natriumacetat, eller

der pH-verdien i fortynningsmiddelet er høyere enn 6 og lavere enn 8, eller

- 15 der det divalente eller trivalente kationet er valgt fra jern, kobber, sink, mangan, nikkel, kobolt, aluminium, kalsium, magnesium og gallium, eller

der det molare forholdet mellom divalent eller trivalent kation og minosyklin er større enn 3:1, eller

- 20 der 7-dimetylamino-tetrasyklinet i alternativ (D) er valgt fra minosyklin, PTK796 og et glysylysyklin.

18. Sett ifølge krav 16,

- 25 der det molare forholdet mellom divalent eller trivalent kation og minosyklin eller 7-dimetylamino-tetrasyklinantibiotikumet er større enn 5:1, fortrinnsvis større enn 8:1, mer foretrukket større enn 10:1.

19. Sett ifølge krav 18, sammensetningen ifølge krav 12 og fremgangsmåten ifølge krav 15,

der glysylysyklinet er tigesyklin.

30

20. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 10 for anvendelse i behandling eller forebygging av en bakterieinfeksjon hos et individ, der den farmasøytiske sammensetningen blir administrert intravenøst eller topisk.

21. Farmasøytisk sammensetning fremstilt i overensstemmelse med ethvert av kravene 13 til 15 for anvendelse i behandling eller forebygging av en bakterieinfeksjon hos et individ, der den farmasøytiske sammensetningen blir administrert intravenøst eller topisk.
22. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 20 til 21, der en intravenøs dose omfatter mindre enn 200 ml med sammensetningen eller der sammensetningen blir administrert intravenøst i løpet av mindre enn 60 minutter.
23. Sammensetning omfattende en vandig løsning av tigesyklin og et divalent eller trivalent kation, der det molare forholdet mellom nevnte divalente eller trivalente kation og nevnte tigesyklin er større enn 2:1, og der løsningen har en pH som er større enn 4 og mindre enn 7, fortrinnsvis der det molare forholdet mellom nevnte divalente eller trivalente kation og nevnte tigesyklin er større enn 3:1.