



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2925293 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/65 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.01.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.08.02
(86)	European Application Nr.	13792728.1
(86)	European Filing Date	2013.11.08
(87)	The European Application's Publication Date	2015.10.07
(30)	Priority	2012.11.27, PT, 12106679
(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	Hovione Scientia Limited, Loughbeg, Ringaskiddy, Co.Cork, IE-Ireland
(72)	Inventor	SALMAN, Mohammad, 12 Jackson Avenue, Princeton, New Jersey 08540, US-USA ANGEL, Arturo, 4953 Sheleen Court, Santa Rosa, California 95409, US-USA SWAMINATHAN, Vijaya, 358 22nd Avenue Apt 1, San Francisco, California 95409, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Curo AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	TETRACYCLINE TOPICAL FORMULATIONS, PREPARATION AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	US-A1- 2008 188 446, "Drugs that target ribosomes (bacteriostatic)" In: Dawn Merton Boothe: "Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics", 25 July 2011 (2011-07-25), Elsevier Health Sciences, XP002718025, ISBN: 978-0-7216-0555-5 Chapter: Drugs that target ribosomes (bacteriostatic), US-A1- 2012 093 876

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. En topisk suspensjonssammensetning omfattende:
 - et tetrasyklin eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller polymorf av samme i
 - 5 suspendert form i sammensetningen,
 - et væskemedium som ikke løser eller i hovedsak minimalt løser tetrasyklin, og
 - et polymert hydrokarbon geldannende middel,
 - idet partikkelstørrelsen av tetrasyklinet har en D90 verdi fra 2 µm til 10 µm.
- 10 2. En topisk suspensjonssammensetning i samsvar med patentkrav 1, idet sammensetningen er fri for hydrofobe, ikke-hygroskopiske silikon-fortynningsmidler.
3. En topisk suspensjonssammensetning i samsvar med patentkrav 1 eller 2, omfattende én eller flere av følgende:
 - 15 (i) at tetrasyklinet har en D90 partikkelstørrelse som har en verdi fra 3 µm til 8 µm
 - (ii) at tetrasyklinet har en D90 partikkelstørrelse som har en verdi fra 4 µm til omtrent 10 µm og en D50 partikkelstørrelse som har en verdi fra 1 µm til omtrent 5 µm
 - (iii) at tetrasyklinet har en D90 partikkelstørrelse som har en verdi fra 4 µm til 10 µm og en D50
 - 20 partikkelstørrelse som har en verdi fra omtrent 1 µm til omtrent 5 µm og en D10 partikkelstørrelse som har en verdi fra 0,5 µm til omtrent 1,5 µm.
4. En topisk suspensjonssammensetning i samsvar med et hvilket som helst av de foregående patentkrav, idet tetrasyklinet er minosyklin eller doksisyklin, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller polymorf av samme, eventuelt idet konsentrasjonen av minosyklin er fra 0,05%
 - 25 til omtrent 10%.
5. En topisk suspensjonssammensetning i samsvar med et hvilket som helst av de foregående patentkrav, idet den topiske suspensjon omfatter minosyklin og videre omfatter én eller flere av de følgende:
 - 30 (i) at konsentrasjonen av 4-epi minosyklin ikke er mer enn 4% etter lagring i 6 måneder i sann tid (25°C /60% relativ fuktighet (RH)) og ved akselererte (40°C/75% RH) stabilitetsbetingelser, som bestemt ved HPLC analyse;
 - (ii) at konsentrasjonen av 4-epi-minosyklin i minosyklin-suspensjonssammensetningen når den er lagret ved 40°C /75%RH i én måned resulterer i mindre enn 3% av 4-epi-minosyklin, som bestemt
 - 35 ved HPLC analyse;
 - (iii) at konsentrasjonen av 4-epi minosyklin i minosyklin-suspensjonssammensetningen når det er lagret ved 40°C /75%RH i tre måneder fører til mindre enn 4% av 4-epi-minosyklin, som bestemt ved HPLC analyse;
 - (iv) at konsentrasjonen av 4-epi minosyklin ikke er mer enn 4% etter lagring i 12 måneder i sann
 - 40 tids (25°C /60% RH) stabilitetsbetingelser, som bestemt ved HPLC analyse.
6. En topisk suspensjonssammensetning i samsvar med et hvilket som helst av de foregående patentkrav, idet væskemediet er et ikke-komedogent væskemedium, eventuelt omfattende ethvert av følgende:

- (i) at det ikke-komedogene væskemediet er én eller flere av en mineralolje, en lett mineralolje, en minimalt komedogen olje og en ytterligere ikke-komedogen olje;
- (ii) idet det ikke-komedogene væskemediet er mineralolje.

- 5 7. En topisk suspensjonssammensetning i samsvar med et hvilket som helst av de foregående patentkrav, omfattende én eller flere av følgende:
 - (i) at det ikke-komedogene væskemediet er kjennetegnet ved (a) å resultere i at mindre enn 5% av den tetrasyklinaktive ingrediens blir oppløst i mediet ved romtemperatur etter 2 timer, som målt ved HPLC, og/ eller (b) resultere i et mindre enn 4% av 4-epi-minosyklin, hvis minosyklin blir benyttet som den aktive ingrediens, etter lagring i 1 måned ved romtemperatur, som målt med HPLC,
 - (ii) at mineraloljen utgjør minst 70% av suspensjonssammensetningen;
 - (iii) at sammensetningen er fri for midler som øker hudpenetrering eller et hjelpestoff som fungerer primært eller utelukkende som et hudpenetrerende middel;
 - 15 (iv) at sammensetningen er fri for en forbindelse som fører til oppløsning av den tetrasyklinaktive ingrediens, eventuelt at forbindelsen som resulterer i oppløsning av den tetrasyklinaktive ingrediens omfatter én eller flere av vann, hydrofile løsningsmidler og mykgjørende estere;
 - (v) at væskemediet omfatter en blanding av ikke-komedogent medium og et komedogent medium og at det ikke-komedogene medium er til stede i større mengde enn det komedogene medium;
 - 20 (vi) at sammensetningen i hovedsak består av den farmasøytisk aktive mengde av minosyklin, et ikke-komedogent væskemedium som ikke løser eller minimalt løser tetrasyklin, og det polymere hydrokarbon geldannende middel for å tykne sammensetningen og eventuelt én eller flere av 4-epi minosyklin, fargemidler, fargestoffer, duftstoffer og et solfiltrerende stoff;
 - 25 (vii) at sammensetningen består av den farmasøytisk aktive mengde av minosyklin, et ikke-komedogent væskemedium som ikke løser eller minimalt løser tetrasyklin, og det polymere hydrokarbon geldannende middel for å tykne sammensetningen;
 - (viii) at sammensetningen består av den farmasøytisk effektive mengde av minosyklin, et ikke-komedogent væskemedium som ikke løser eller minimalt løser tetrasyklin, og et geldannende middel for å tykne sammensetningen og 4-epi-minosyklin, og eventuelt ett eller flere av et komedogent væskemedium som er til stede i en mengde mindre enn det ikke-komedogene væskemediet, fargemidler, fargestoffer, duftstoffer og solfilterstoffer;
 - 30 (ix) at sammensetningen er ikke-skumbar og er fri for en skumdanner.
- 35 8. En topisk suspensjonssammensetning i samsvar med et hvilket som helst av de foregående patentkrav, idet det polymere hydrokarbon geldannende middel er en blanding av en mineralolje og én eller flere kopolymere basert på én eller flere monomere valgt blant alkenmonomere, spesielt C₁-C₁₀ eller C₁ til C₆ eller C₂ til C₄ alkenmonomere og fenylalkenmonomere, spesielt C₁-C₁₀ eller C₁ til C₆ eller C₂ til C₄ fenylalkenmonomere, eller er en gel omfattende en olje og en eller
 - 40 flere geldannende polymere, eventuelt idet:
 - (i) den topiske suspensjonssammensetning omfatter én eller flere av de følgende:
 - (a) den eller de kopolymere omfatter en etylen/ propylen/styren kopolymer;
 - (b) den eller de kopolymere omfatter en butylen/ etylen/ styren kopolymer;
 - (c) suspensjonen videre omfatter en antioksidant, spesielt butylert hydroksytoluen;
 - 45 (ii) det polymere geldannende middel omfatter etylen/ propylen/ styren kopolymer og butylen/etylen/ styren kopolymer og butylert hydroksytoluen som en eventuell antioksidant.

9. En suspensjonssammensetning i samsvar med et hvilket som helst av de foregående patentkrav, for bruk til behandling av en infeksjon eller betennelse på huden, eventuelt at infeksjonen eller betennelsen på huden er kjennetegnet som acne eller rosacea.
- 5 10. En suspensjonssammensetning i samsvar med et hvilket som helst av patentkravene 1-8, for bruk ved behandling av en øyesykdom eller -tilstand.
11. En suspensjonssammensetning i samsvar med et hvilket som helst av patentkravene 1-8, idet tetrasyklinet er krystallinsk minosyklin fri base, eventuelt videre omfattende ett eller flere av et
- 10 solfiltrerende middel, et duftstoff og et fargemiddel eller et fargestoff.
12. En suspensjonssammensetning i samsvar med et hvilket som helst av patentkravene 1-8 og 11, bestående hovedsakelig av en farmasøytisk effektiv mengde av minosyklin, et hydrofobt væskemedium som ikke løser eller minimalt løser tetrasyklin, og et polymert hydrokarbon
- 15 geldannende middel for å tykne sammensetningen, idet:
- det hydrofobe væskemediet er kjennetegnet ved (a) å resultere i at mindre enn 5% av den tetrasyklinaktive ingrediens blir oppløst i mediet ved romtemperatur etter 2 timer som bestemt ved HPLC, og/ eller (b) resulterer i mindre enn 4% av 4-epi-minosyklin (når minosyklin benyttes som den aktive ingrediens) etter lagring i 1 måned ved romtemperatur, som bestemt ved HPLC,
- 20 for bruk til behandling av acne vulgaris.
13. En topisk suspensjonssammensetning i samsvar med et hvilket som helst av patentkravene 1-8 og 11, idet væskemediet er ikke-komedogent og hydrofobt, og det polymere hydrokarbon geldannende middel tykner suspensjonen.
- 25 14. En sammensetning i samsvar med et hvilket som helst av patentkravene 1 til 8, 11 og 13 for bruk som et medikament.
15. En sammensetning i samsvar med et hvilket som helst av patentkravene 1 til 8, 11 og 13 for
- 30 bruk til enhver av følgende:
- (i) å behandle infeksjon eller betennelse i huden, eventuelt hvor infeksjonen eller betennelsen i huden er acne eller rosacea;
 - (ii) å behandle en øyesykdom eller -tilstand.
- 35 16. En sammensetning i samsvar med et hvilket som helst av patentkravene 1 til 8, 11 og 13 eller en sammensetning for bruk i samsvar med patentkrav 15 (i), videre omfattende anti-acne middel, eventuelt idet anti-acne midlet er et retinoid, så som tretinoin, adapalen eller tazaroten.