



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2320739 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A01N 43/90 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.02.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.11.27
(86)	European Application Nr.	09803270.9
(86)	European Filing Date	2009.07.30
(87)	The European Application's Publication Date	2011.05.18
(30)	Priority	2008.08.01, US, 85594 P 2008.09.03, US, 93810 P
(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 ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italia
(72)	Inventor	MOTHERAM, Rajeshwar, 17 Summerfield Boulevard, DaytonNJ 08810, USA KRISHNA, Gopal, 19 Castle Court, RandolphNJ 07869, USA MIN, Ding, 612 Gracemere, TarrytownNY 10591, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS FOR STABILIZING THE SAME
(56)	References Cited:	US-A1- 2006 160 834 EP-A1- 1 813 274 US-A- 5 739 152 US-A- 4 150 744 US-A- 4 693 892 JAREMO ET AL.: 'Supercritical Fluid Extraction of Clevidipine from a Water Based Vegetable Oil Emulsion.' JOURNAL OF LIQUID CHROMATOGRAPHY & RELATED TECHNOLOGIES vol. 21, no. 3, 1998, pages 391 - 406, XP009150421 Kapitel 4: "Physikalisch-chemische Grundlagen für Arzneiformen" In: Bauer Frömmling Führer: "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", 1999, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart ISBN: 3-8047-1700-4 vol. 6 * Pages 96 and 98 * GYLLENHAAL: "Packed-column supercritical fluid chromatography for the purity analysis of clevidipine, a new dihydropyridine drug", JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, vol. 862, no. 1, 1999, pages 95-104, XP009150407,

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/>

Krav

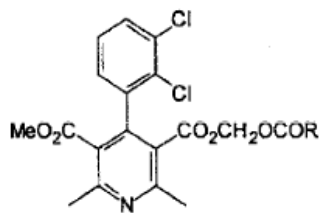
1. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning som er stabilisert mot oksidasjon, hvor sammensetningen er en emulsjon for intravenøs administrasjon omfattende:

5

0,5 mg per ml clevidipin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
20% soyaolje,
glyserin,
rensede eggeplomme-fosfolipider,
10 vann,
og natriumhydroksyd,
hvor fremgangsmåten omfatter trinnene av:

15

- a. å dispensere vann for injeksjon i en blandetank ved 74 til 78 °C;
- b. tilsetning av glyserin til vannet og avkjøling av den resulterende vandige fase til 60 °C til 70 °C;
- c. å dispensere soyaolje i en oppløsningstank for å danne en oljefase;
- d. blanding og oppvarming av soyaolje til 70 °C til 82 °C;
- e. tilsetning av clevidipin til soyaolje-blandingen og oppvarming til
20 78 °C til 82 °C;
- f. tilsetning av eggeplomme-fosfolipider til blandingen av clevidipin og soyaolje;
- g. blanding av den vandige fasen og oljefasen for å danne en emulsjon;
- 25 h. justering av pH med 1N natriumhydroksyd til en pH fra 6,0 til 8,8;
og
- i. homogenisering av emulsjonen ved et trykk på 500/8000 psi ved en temperatur fra 50 °C til 55 °C; og hvor oksidasjon av sammensetningen minimeres ved å redusere mengden
30 lyseksponering under fremstillings- og lagringsprosessene, slik at mengden av H324/78 med følgende formel:



H324/78
 $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

er mindre enn eller lik 0,2 % på vekt-til-vekt-basis for clevidipin.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor mengden H324/78 er slik at forholdet mellom clevidipin, eller farmasøytisk akseptable salter derav, til H324/78 er større enn eller lik ca. 500 til 1 på vekt-til-vekt-basis.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller krav 2, hvor sammensetningen stabiliseres ved lagring i en mørk beholder for å redusere eksponeringen av sammensetningen til lys.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor den mørklagte beholderen i det minste delvis er dekket av en sekundær emballasje.
5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor oksidasjonsnedbrytningen av clevidipin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav reduseres til en hastighet på mindre enn ca. 0,5 % per dag på vekt-til-vekt-basis.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor komponentene blir dekket med en inert gass under fremstillingen og lagring av emulsjonen, og hvor sammensetningen blir lagret i en forseglet og tonet, pigmentert, farget, ugjennomsiktig eller på annen måte mørk beholder som reduserer mengden lyseksponering.
7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor den inerte gassen er nitrogen.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 6, karakterisert ved at beholderen i det minste blir delvis dekket av en sekundær emballasje.