



NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 49/10 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)**Norwegian Industrial Property Office**

(21)	Translation Published	2016.12.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.08.03
(86)	European Application Nr.	14165006.9
(86)	European Filing Date	2009.02.18
(87)	The European Application's Publication Date	2014.11.05
(30)	Priority	2008.04.17, EP, 08154745 2008.02.19, FR, 0851055 2008.06.12, US, 155997
(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 TR
(73)	Proprietor	GUERBET, 15, Rue des Vanesses, 93420 Villepinte, FR-Frankrike
(72)	Inventor	Meyer, Dominique, 21 rue de la Maréchale, 17000 La Rochelle, FR-Frankrike Corot, Claire, 104 rue Tronchet, 69006 Lyon, FR-Frankrike Port, Marc, 86 rue de Verdun, 95170 Deuil La Barre, FR-Frankrike Barbotin, Vincent, 2bis impasse des messageries, 95160 Montmorency, FR-Frankrike Bonnemain, Bruno, 58 rue du Maréchal Joffre, 77270 Villeparisis, FR-Frankrike
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	Process for preparing a pharmaceutical formulation of contrast agents
(56)	References Cited:	US-A1- 2004 170 566 COROT C ET AL: "Structure-activity relationship of macrocyclic and linear gadolinium chelates: Investigation of transmetallation effect on the zinc-dependent metalloproteinase angiotensin-converting enzyme", JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING 199805 US, vol. 8, no. 3, May 1998 (1998-05), pages 695-702, XP008097347, ISSN: 1053-1807 KIMURA J ET AL: "Human comparative study of zinc and copper excretion via urine after administration of magnetic resonance imaging contrast agents", RADIATION MEDICINE - MEDICAL IMAGING AND RADIATION ONCOLOGY 200508 JP, vol. 23, no. 5, August 2005 (2005-08), pages 322-326, XP002499275, ISSN: 0288-2043 ZHU X ET AL: "Formation kinetics and stability studies on the lanthanide complexes of 1,4,7, 10-tetra-azacyclododecane-N,N',N'',N'''-te traacetic acid by capillary electrophoresis", ELECTROPHORESIS 2002 DE, vol. 23, no. 9, 2002, pages 1348-1356, XP008097346, ISSN: 0173-0835 ANONYME: "NEPHROGENIC SYSTEMIC FIBROSIS: AN UNCOMMON AND DEBILITATING DISEASE POSSIBLY ASSOCIATED WITH GADOLINIUM CHELATES", GUERBET INFORMATION FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS AND INVESTORS, 21 December 2007 (2007-12-21), pages 1-7, XP002499276, Villepinte, France Retrieved from the Internet: URL: http://www.guerbet.com/fileadmin/user_upload/news/Updated_information_about_NSF_21_dec_2007.pdf [retrieved on 2008-10-13] EP-A1- 0 481 526

WO-A-89/00052
WO-A-2007/121453
US-A- 4 647 447
US-A- 5 876 695

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. Fremgangsmåte for fremstilling av en flytende farmasøytisk formulering som inneholder et kompleks av makrosyklisk chelat med et lantanid, og en mol/mol-mengde av fritt makrosyklisk chelat på mellom 0,002% og 0,4%, idet nevnte fremgangsmåte

5 omfatter de følgende suksessive trinn:

b) fremstilling av en flytende farmasøytisk sammensetning som inneholder komplekset av makrosyklisk chelat med et lantanid, og fritt makrosyklisk chelat som ikke er i form av en eksipiens $X[X',L]$, hvor L er det makrosykliske chelat, og X og X' er et metallion, især valgt uavhengig blant kalsium, natrium, sink og

10 magnesium, og/eller fritt lantanid,

ved å blande en løsning av fri DOTA som det frie makrocykliske chelat og av fritt gadolinium som det frie lantanidmetall, slik at det oppnås kompleksering av lantanid ved det makrocykliske chelat,

idet mengdene av fritt makrocyklisk chelat og av fritt lantanid er slik at alt av lantanidet komplekseres og at $C_{ch I} > C_{t ch I}$, med $C_{ch I}$ som representerer konsentrasjonen av fritt makrosyklisk chelat og $C_{t ch I}$ som representerer

15 målkonsentrasjonen av det frie makrocykliske chelat i den flytende farmasøytiske sluttformulering, idet $C_{t ch I}$ velges i området mellom 0,002 % og 0,4% mol/mol;

c) måling i den farmasøytiske formuleringen oppnådd i trinn b) i $C_{ch I}$, idet konsentrasjonen av fritt lantanid $C_{lan I}$ er lik 0;

20

d) justering av $C_{ch I}$ og av $C_{lan I}$ ved å eliminere fritt makrocyklisk chelat fra og/eller ved tilsetning av fritt lantanid til og/eller ved å endre pH i formuleringen oppnådd i trinn b) slik at det oppnås $C_{ch I} = C_{t ch I}$ og $C_{lan I} = 0$,

hvor $C_{t ch I}$ er målkonsentrasjonen av det frie makrosykliske chelat i den farmasøytiske sluttformulering, og velges i området på mellom 0,002 % og 0,4 %

25 mol/mol,

hvor mengden av fritt makrosyklisk chelat i den flytende farmasøytiske sluttformulering svarer til proporsjonen av fritt makrosyklisk chelat i forhold til mengden av kompleksert makrosyklisk chelat DOTA-Gd i den flytende

30 farmasøytiske sluttformulering i mol/mol,

hvor det makrosykliske chelat er DOTA og lantanidet er gadolinium.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, **kjennetegnet ved at** mol/mol-mengden av fritt makrosyklisk chelat er på mellom 0,025% og 0,25%.

3. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av krav 1 og 2, **kjennetegnet ved at** den farmasøytiske formulering er en farmasøytisk formulering av et megluminsaltet av et DOTA-gadoliniumkompleks.

35

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, **kjennetegnet ved at** justeringstrinnet d) til slutt omfatter et justeringstrinn av pH-en og av volumet, med meglumin.
5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, **kjennetegnet ved at** trinn b) utføres ved en temperatur mellom 60°C og 100°C, med fordel 80°C.
- 5 6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, **kjennetegnet ved at** i trinn b) er de tilsatte mengdene av fritt makrosyklisk chelat og av fritt lantanid slik at mol/mol-forholdet av fritt lantanid/fritt makrosyklisk chelat er mellom 1,001 og 1,3.
7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, **kjennetegnet ved at** i trinn b) er de tilsatte mengdene av fritt makrosyklisk chelat og av fritt lantanid slik at
- 10 forholdet (mol/mol) av fritt lantanid/fritt makrosyklisk chelat er mellom 1,005 og 1,02.
8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, **kjennetegnet ved at** mengden av kalsium i den flytende farmasøytiske formulering som skal administreres til pasienten, er mindre enn 50 ppm, med fordel mindre enn 20 ppm, mer fordelaktig mindre enn 5 ppm.
- 15 9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, **kjennetegnet ved at** mengden av kalsium i den flytende farmasøytiske formulering som skal administreres, er mindre enn 50 ppm og **ved at** mengden av kalsium i innholdsstoffene som anvendes til den farmasøytiske løsning i trinn b), nemlig DOTA-pulveret, vann og meglumin, er mindre enn 20 ppm, med fordel mindre enn 15 ppm.
- 20 10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 8 eller 9, **kjennetegnet ved at** den omfatter, før trinn c), et mellomtrinn b2) av måling av mengden av kalsium og, der det er hensiktsmessig, av fjerning av det overskytende kalsium.
11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, **kjennetegnet ved at** den omfatter et ytterligere trinn e) av å etterprøve $C_{ch I}$ og $C_{lan I}$.
- 25 12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, **kjennetegnet ved at** trinn b) utføres ved en temperatur mellom 60 °C og 100 °C og **ved at** den farmasøytiske formulering så avkjøles før justeringstrinnet d).