



(12) Translation of new  
European patent specification  
After opposition procedure

(11) NO/EP 2799090 B2

NORWAY (19) NO  
(51) Int Cl.

**A61K 49/10 (2006.01)**

**A61K 51/04 (2006.01)**

### Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2016.11.14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2016.06.29                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (45) | Decision of the opposition<br>in EPO                                       | 2020.03.04                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|      | Decision of the opposition<br>in NIPO                                      | 2020.07.27                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 14165008.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2009.02.18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2014.11.05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (30) | Priority                                                                   | 2008.04.17, EP, 08154745<br>2008.02.19, FR, 0851055<br>2008.06.12, US, 155997                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ;<br>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, Frankrike                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (72) | Inventor                                                                   | Meyer, Dominique, 21 rue de la Maréchale, 17000 La Rochelle, Frankrike<br>Corot, Claire, 104 rue Tronchet, 69006 Lyon, Frankrike<br>Port, Marc, 86 rue de Verdun, 95170 Deuil La Barre, Frankrike<br>Barbotin, Vincent, 13 allée Paul Verlaine, 95160 Montmorency, Frankrike<br>Bonnemain, Bruno, 58 rue du Maréchal Joffre, 77270 Villeparisis, Frankrike |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

---

(54) Title **Process for preparing a pharmaceutical formulation of contrast agents**

(56) References  
Cited: EP-A1- 0 481 526  
WO-A-89/00052  
US-A- 5 362 475  
WO-A2-93/20852  
US-A- 5 650 133

US-A- 4 639 365  
 FR-A1- 2 596 992  
 US-A- 5 049 667  
 WO-A2-91/10645  
 US-A1- 2004 170 566  
 US-A- 5 876 695

US-A- 4 647 447  
 WO-A-2007/121453  
 Dotarem 0.5 mmol/ml solution from AFSSAPS  
 MOI et al: Cancer Research (Supp), vol. 50, 1990, pages 789s-793s,  
 "chapter 6" In: Merbach and Toth: "The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic  
 Resonance Imaging", 2001, Wiley  
 Anderson, N.: "Practical Process Research and Development, 1st Edition", 2000, Academic  
 Press pages 223-247,  
 Dotarem 0.5 mmol/ml solution for injection in pre-filled syringes from AFSSAPS  
 Declaration under 37 CFR 1.132 submitted by the Patentee on March 30, 2018, in the  
 examination proceedings of the corresponding American Patent application no. 15/140, 132:  
 'Implementation of the method of the invention on a pilot scale'  
 H. Gries: "Extracellular MRI contrast agents based on Gadolinium", Topics in Current Chemistry  
 Topics in Current Chemistry, XP055308512, DOI: 10.1007/3-540-45733-X\_1 [retrieved on 2016-  
 10-07]  
 "DOTAREM 0.5 mmol/ml, solution for injection vials, Pre-Filled Syringes", , 21 October 2011  
 (2011-10-21), pages 1-4, XP003028305, Retrieved from the Internet:  
 URL:[http://www.health.gov.il/units/pharmac\\_y/trufot/alonim/3768.pdf](http://www.health.gov.il/units/pharmac_y/trufot/alonim/3768.pdf) & Third party observations  
 filed in parent case EP 2591807 (Feb 24, 2015, including analytical data of DOTAREM) &  
 Presentation by the patentee (Feb 2005) made available in the internet in 2011 & Patentee's  
 letter to healthcare professionals dated July 2008 & Decision to refuse the parent patent  
 application EP 2 591 807 (jan. 24, 2017)  
 Weinemann H-J Et Al.: "Gadolinium Chelates: Chemistry, Safety, and Behavior" In:  
 "Encyclopedia of Magnetic Resonance", 1 January 2007 (2007-01-01), XP055369153, pages 1-  
 8, DOI: 10.1002/9780470034590.emrstm0183,  
 N/a: "Guidance for Industry PAT A Framework for Innovative Pharmaceutical Development,  
 Manufacturing, and Quality Assurance", Department of Health and Human Services Food and  
 Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary  
 Medicine (CVM) Office of Regulatory Affairs (ORA) Department of Health and Human Services  
 Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for  
 Veterinary Medicine (CVM) Office of Regulatory Affairs (ORA), pages 1-16, XP055369155,  
 Retrieved from the Internet: URL:<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070305.pdf> [retrieved on 2017-05-03]  
 Dominique Meyer, Schaefer Michel, Bonnemain Bruno: "Gd-DOTA, A Potential MRI Contrast  
 Agent Current Status of Physicochemical Knowledge", INVESTIGATIVE RADIOLOGY,  
 Lippincott Williams & Wilkins, US, vol. 23, no. Suppl.1, 1 September 1988 (1988-09-01), pages  
 S232-S235, XP055369149, US ISSN: 0020-9996, DOI: 10.1097/00004424-198809000-00050  
 Myerson, A.: "Handbook of Industrial Crystallization", 2002, Elsevier Inc pages 67-100, 249-266,  
 Mullin, J.W.: "Crystallization", 2001, Butterworth-Heinemann 4th ed pages 289-314,  
 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](http://www.guerbet.com/fileadmin/user_upload/news/Updated_information_about_NSF_21_dec_2007.pdf) [retrieved on 2008-10-13]  
 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

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

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

"Chapters 4, 5 and ass. exercises" In: Delcourt, M-O. et al: "Equilibres Chimiques en solution", De Boeck Univrsité

"Quality assurance of pharmaceuticals", WHO, 2007, pages iii/iv, 188, 193-194,

Data submitted by patentee on September 3, 2015 in the Examination proceedings of patent

EP2799089

HAGAN ET AL: Anal Chem, vol. 60, 1988, pages 514-516,

Declaration under 37 CFR 1.132 submitted by the Patentee on March 30, 2018, in the examination proceedings of the corresponding American Patent application no. 15/140, 132: 'Implementation of the method of the invention on a laboratory scale'

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, 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,

nevnte trinn b) består av fremstilling av et fast kompleks [chelate-lantanid] og av oppløsning av nevnte kompleks i vann;

c) måling i den farmasøytiske formuleringen oppnådd i trinn b) av konsentrasjonen av fritt makrosyklisk chelat  $C_{ch I}$  og/eller av fritt lantanid  $C_{lan I}$ ;

15 d) justering av  $C_{ch I}$  og/eller av  $C_{lan I}$  ved å tilsette til formuleringen oppnådd i trinn b):

- hvis  $C_{lan I} > 0$  og/eller  $C_{ch I} < C_{t ch I}$ , fritt makrosyklisk chelat,

- hvis  $C_{lan I} = 0$  og  $C_{ch I} > C_{t ch I}$ , fritt lantanid,

slik at det oppnås  $C_{ch I} = C_{t ch I}$  og  $C_{lan I} = 0$  med  $C_{t ch I}$  som representerer den

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

hvor mengden av fritt makrosyklisk chelat i den flytende farmasøytiske

sluttformulering svarer til mengden av forholdet av fritt makrosyklisk chelat i

forhold til mengden av kompleksert makrosyklisk chelat DOTA-Gd i den flytende

25 farmasøytiske sluttformulering i mol/mol,

og hvor det makrosykliske chelatet 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 eller 2, **kjennetegnet ved at**

30 den farmasøytiske formulering er en farmasøytisk formulering av et megluminsaltet av et DOTA-gadoliniumkompleks.

**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**

35 **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.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, **kjennetegnet ved at** mengden av kalsium i den flytende farmasøytiske formulering som skal administreres til pasienten er mindre enn 50 ppm og **ved at** mengden av kalsium i innholdsstoffene som anvendes til den farmasøytiske løsningen i trinn b), nemlig DOTA-pulver, vann og meglumin, er mindre enn 50 ppm, med fordel mindre enn 20 ppm.
7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, **kjennetegnet ved at** den omfatter et ytterligere trinn e) av å etterprøve  $C_{ch I}$  og  $C_{lan I}$ .
8. Fremgangsmåte ifølge krav 1, **kjennetegnet ved at** fremstillingen av det nevnte faste komplekset omfatter minst ett behandlingstrinn valgt blant filtrering, konsentrering, krystallisering, tørking og sprøyting, for å oppnå de nødvendige fysiske og kjemiske egenskaper med hensyn til løselighet og renhet.