



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3172186 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*A61K 9/14 (2006.01)*  
*A61K 9/00 (2006.01)*  
*A61K 49/10 (2006.01)*  
*A61K 49/18 (2006.01)*  
*C07C 227/40 (2006.01)*  
*C07F 5/00 (2006.01)*

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(21)	Translation Published	2019.02.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.09.12
(86)	European Application Nr.	15738381.1
(86)	European Filing Date	2015.07.20
(87)	The European Application's Publication Date	2017.05.31
(30)	Priority	2014.07.24, EP, 14178283
(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	Bracco Imaging S.p.A., Via Egidio Folli 50, 20134 Milano, Italia
(72)	Inventor	MAZZON, Roberta, Bracco Imaging SpA - CRBVia Ribes No.5, 10010 Colletterto Giacosa, Italia FRETTA, Roberta, Bracco Imaging SpA - CRBVia Ribes No. 5, 10010 Colletterto Giacosa, Italia ANELLI, Pier Lucio, Bracco Imaging SpA - CRBVia Ribes No. 5, 10010 Colletterto Giacosa, Italia
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

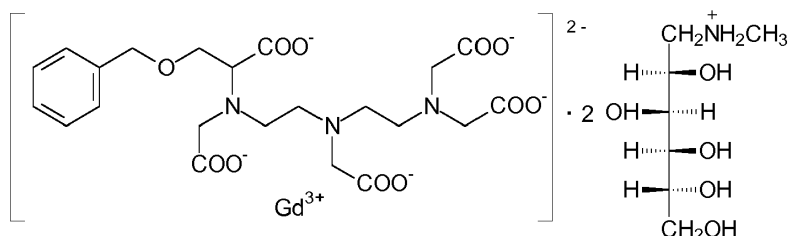
---

(54)	Title	<b>PREPARATION OF A SOLID FORM OF GADOBENATE DIMEGLUMINE</b>
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/061341

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

- 5 **1.** Fremgangsmåte for fremstilling av en fast form av gadobenatdimegluminforbindelse med formel



som omfatter:

- 10 a) å oppnå en løsning av gadobenatdimegluminet i et løsningsmiddel A valgt fra vann, vandige løsningsmidler, organiske løsningsmidler som har en P-logverdi lik eller mindre enn -0,5 og blandinger derav, hvori vektmengden av vannet som eventuelt er til stede i løsningen er høyst lik eller lavere enn mengden av vekten av gadobenatdimegluminet omfattet i løsningen;
- 15 b) å tilsette den oppnådde løsningen av gadobenatdimeglumin til et anti-løsningsmiddel B, for å oppnå en fast form av gadobenatdimegluminet; og
- c) å samle opp den oppnådde faste formen av gadobenatdimegluminet.

- 20 **2.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori anti-løsningsmidlet B opprettholdes under omrøring og ved en temperatur under 50 °C.

**3.** Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori temperaturen omfattes fra 0 til 25 °C.

- 25 **4.** Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvori trinn a) omfatter å oppnå en løsning av gadobenatdimegluminet i et organisk løsningsmiddel A som har en P-logverdi på fra -1,5 til -0,5.

- 30 **5.** Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvori trinn a) omfatter å oppnå en løsning av gadobenatdimegluminet i vann eller et vandig løsningsmiddel A med en konsentrasjon på minst 50 vekt-%.

**6.** Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori konsentrasjonen av den oppnådde løsningen av gadobenatdimeglumin er på fra 53 til 65 vekt-%.

- 5 **7.** Fremgangsmåten ifølge krav 4 som omfatter konsentrering av en vandig løsning av gadobenatdimeglumin til en konsentrasjon på fra 65 vekt-% til en rest, og deretter fortynning av den konsentrerte løsningen eller løsningen av resten, med en mengde av det organiske løsningsmidlet A for å gi en organisk løsning av gadobenatdimegluminet.
- 10 **8.** Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori den organiske løsningen omfatter en mengde vann eller gjenværende vandig løsningsmiddel som, i vekt, er mindre enn 35 vekt-% av vektmengden av gadobenatdimegluminet i løsning.
- 15 **9.** Fremgangsmåten ifølge krav 4 eller et hvilket som helst av kravene 7 - 8, hvori det organiske løsningsmidlet A er valgt fra gruppen som består av: metanol, DMSO, DMAC, DMF, etylenglykol, di-etylenglykol og blandinger derav.
- 20 **10.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 5 eller 6, hvori trinn b) omfatter tilsetning av den oppnådde vandige løsningen av gadobenatdimeglumin til et anti-løsningsmiddel B med en P-logverdi i området fra -0,5 til 1,0.
- 25 **11.** Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori anti-løsningsmidlet B opprettholdes under omrøring ved en temperatur på fra 0 til 10 °C.
- 30 **12.** Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori tilsetningen av løsningen av gadobenatdimeglumin til anti-løsningsmidlet B utføres i en tidsperiode i området fra 1 til 8 timer.
- 35 **13.** Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori anti-løsningsmidlet B er valgt fra aceton og 2-propanol.
- 14.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 7 eller 9, hvori trinn b) omfatter tilsetning av den oppnådde organiske løsningen av gadobenatdimegluminet til et anti-løsningsmiddel B som har en P-logverdi i området fra -0,5 til ca. 2,0 og overstiger den til det organiske løsningsmidlet A med en verdi i området fra 0,25 til 3,5.
- 15.** Fremgangsmåten ifølge krav 14, hvori anti-løsningsmidlet B opprettholdes under omrøring ved en temperatur på fra 10 til 25 °C.
- 16.** Fremgangsmåten ifølge krav 15, hvori tilsetningen av løsningen av gadobenatdimeglumin til anti-løsningsmidlet B utføres i en tidsperiode på fra 2 til

6 timer.

- 17.** Fremgangsmåten ifølge krav 14, hvori anti-løsningsmidlet B er valgt fra gruppen som består av: ketoner valgt fra MIBK, 2-butanon og sykloheksanon; C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkoholer valgt fra 2-propanol, 2-butanol, etanol, n-butanol, 2-metyl-1-propanol, t-butylalkohol og 1-metoksy-2-propanol; etere valgt fra dietyleter, metyl-t-butyleter, diglym, THF og 2-MeTHF; etylacetat; acetonitril og nitrometan.
- 18.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene fra 10 til 17, hvori vektmengden av anti-løsningsmidlet B er minst 4 ganger vektmengden av gadobenatdimegluminet.
- 19.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene fra 10 til 18, hvori trinn c) omfatter oppsamling ved filtrering, eventuelt utført under en inert atmosfære, den faste formen av gadobenatdimeglumin oppnådd i trinn b) av fremgangsmåten, eventuelt vasking av den oppsamlede våte forbindelsen med et lavtkokende løsningsmiddel og tørking av det.
- 20.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene hvori paret løsningsmiddel A:anti-løsningsmiddel B er valgt fra gruppen som består av vann: 2-propanol; vandig løsningsmiddel:aceton; MeOH:2-propanol; MeOH:aceton; MeOH:AcOEt; MeOH:diglym; DMF:2-propanol; MeOH:2-butanol; etylenglykol:2-propanol; MeOH:n-butanol; MeOH:MIBK.
- 21.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori trinn a) i fremgangsmåten omfatter å oppnå en løsning av gadobenatdimeglumin ved å løseliggjøre en vannløselig eller knapt fungerbar gummiaktig eller glassaktig fast form av den komplekse forbindelsen i et løsningsmiddel A.