



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2440239 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 38/42 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.02.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.09.13
(86)	European Application Nr.	10727289.0
(86)	European Filing Date	2010.06.09
(87)	The European Application's Publication Date	2012.04.18
(30)	Priority	2009.06.09, US, 185547 P
(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 ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA; ME; RS
(73)	Proprietor	Prolong Pharmaceuticals, LLC, 300 Corporate Court Suite B, South Plainfield, NJ 07080, US-USA
(72)	Inventor	ABUCHOWSKI, Abraham, 62 Bunnvale Road, CalifonNJ 07830, US-USA SLOSHBERG, Steven, 2255 Balmoral Avenue, UnionNJ 07083, US-USA O'HARE, Keith, 76 Cypress Drive, East WindsorNJ 08520, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, DK-1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	HEMOGLOBIN COMPOSITIONS
(56)	References Cited:	EP-A1- 1 958 963, WO-A1-94/09027, WO-A1-99/18979, US-A1- 2006 135 753, US-A- 5 281 579, US-A1- 2004 072 729, US-A- 5 234 903

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. Sammensetning som omfatter et kovalent konjugat mellom et funksjonelt, naturlig hemoglobinmolekyl og minst ett molekyl av poly(etylenglykol), idet sammensetningen omfatter:

5 a. en vannløselig hemoglobinfraksjon som omfatter en gruppe av hemoglobinmolekyler hvori hvert element av hemoglobinmolekylgruppen;

i. er kovalent konjugert til minst ett molekyl av poly(etylenglykol) gjennom en aminrest av en aminosyrerest (f.eks. en ϵ -aminrest av en lysinrest);

ii. er fri for kjemiske tverrbindingmidler; og

10 iii. har en P_{50} på fra 9 mm til 14 mm Hg; og

b. en vannløselig stabiliseringsfraksjon som gjør gruppen av hemoglobinmolekyler oksidasjonsresistente, idet fraksjonen omfatter et stabiliseringsmiddel som omfatter et strukturelt element som er mer reaktivt med oksygen enn hemoglobinmolekylgruppen; og

c. en fortynningsmiddelfraksjon som omfatter et farmasøytisk akseptabelt
15 fortynningsmiddel hvori hemoglobinfraksjonen er oppløselig,

idet sammensetning er fri for virusaktivitet, og stabilt omfatter mindre enn 5 % metemoglobin;

idet sammensetningen fremstilles av en fremgangsmåte som omfatter:

i. å sende inn en løsning av deoksygenert hemoglobin og et
20 stabiliseringsmiddel til en viral varmeinaktiveringsprosess som omfatter å eksponere løsningen til en temperatur som er forhøyet tilstrekkelig til å inaktivere all viral aktivitet i løsningen (f.eks. 60 °C), idet eksponeringen er i en tid som er tilstrekkelig til oppnå inaktivering av all viral aktivitet i løsningen (f.eks. 10 timer),

idet stabiliseringsmidlet omfatter et strukturelement som er mer reaktivt med
25 oksygen enn det deoksygenerte hemoglobinet i løsningen, og derved minimere oksygenbinding av det deoksygenerte hemoglobinet, idet løsningen omfatter en mengde av stabiliseringsmidlet som er tilstrekkelig til å forhindre dannelse av mer enn 5 % metemoglobin i den virale varmedeaktiveringsprosessen; og deretter å reoksygenere det deoksygenerte hemoglobinet for å danne en reoksygenert viralt inaktivert
30 hemoglobinløsning; og

ii. å bringe den reoksygenerte viralt inaktiverede hemoglobinløsningen i trinn (i) i kontakt med et aktivert poly(etylenglykol)molekyl med reaktivitet som er komplementær med en aminosyrerest av hemoglobinet, og derved danne et kovalent konjugat mellom poly(etylenglykol) og hemoglobinmolekyler i løsningen.

2. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori hvert element av hemoglobinmolekylgruppen er kovalent konjugert til fem eller flere av poly(etylenglykol)-resten gjennom aminresten av fem eller flere av aminosyreresten.

5

3. Sammensetningen ifølge ett foregående krav, hvori hemoglobinmolekylet er bundet til et element valgt fra oksygen og karbonmonoksid.

4. Sammensetningen ifølge krav 3, hvori hemoglobinmolekylet er i stand til å overføre et element valgt fra det bundne oksygenet og det bundne karbonmonoksidet til et vev som hemoglobinet er i kontakt med.

5. Sammensetningen ifølge krav 1, fremstilt av fremgangsmåten, som videre omfatter én eller flere av: (iii), før trinn (i), å deoksygenere en løsning av oksygenert hemoglobin, og derved danne løsningen av det deoksygenerte hemoglobinet; og (iv), før trinn (i), å danne løsningen av det deoksygenerte hemoglobinet med stabiliseringsmidlet.

6. Sammensetningen ifølge krav 5, idet deoksygeneringen fremstiller et deoksygenert hemoglobinmolekyl, som er (i) bundet til verken oksygen eller karbonmonoksid; eller (ii) bundet til karbonmonoksid.

7. Sammensetningen ifølge krav 5, hvori hemoglobinmolekylet er bundet til et element valgt fra oksygen og karbonmonoksid.

8. Sammensetningen ifølge krav 7, hvori hemoglobinmolekylet er i stand til å overføre et element valgt fra det bundne oksygenet og det bundne karbonmonoksidet til et vev.

9. Sammensetning ifølge krav 1, hvori hemoglobinet er bundet til CO.

10. Sammensetning ifølge krav 1, hvori hemoglobinet ikke er bundet til CO.

11. Sammensetning ifølge krav 9 og 10, hvori

a. når hemoglobinet er bundet til CO, omfatter fortynningsfraksjonen en fosfatbufret saltløsning; og

b. når hemoglobinet ikke er bundet til CO, omfatter fortynningsfraksjonen et hypertontisk saltløsningsfortynningsmiddel.

12. Sammensetningen ifølge krav 11, hvori det hypertontiske saltløsningsfortynningsmidlet
5 inkluderer NaCl i en konsentrasjon på fra 3 til 7 %.

13. Sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 12 for anvendelse i:

(i) å levere oksygen eller karbonmonoksid til vev;

(ii) å behandle: traumer, hemoragisk sjokk, iskemi, reperfusjonsskade eller
10 seglcelleanemi, i hvert tilfelle mens du opprettholder utvidelse av kollaterale arterier;

(iii) å indusere angiogenese eller øke blodstrømmingen til vev;

(iv) å behandle eller forebygge hypoksi som skyldes blodtap, anemi, sjokk,
hjerteinfarkt, slag eller traumatisk hjerneskade;

(v) hyper-oksygerende svulster for å forbedre den terapeutiske effekten av
15 strålebehandling eller kjemoterapi.

14. Sammensetningen ifølge krav 1, fremstilt ved fremgangsmåten der temperaturen er ca.
60 °C.

20 15. Sammensetningen ifølge krav 1, fremstilt av fremgangsmåten hvor tiden er fra ca. 1 til
ca. 12 timer.

16. Sammensetningen ifølge krav 1, fremstilt av fremgangsmåten hvori stabiliseringsmidlet
er en aminosyre.

25 17. Sammensetningen ifølge krav 16, hvori stabiliseringsmidlet er cystein.