



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2781221 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 38/36 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.07.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.04.08
(86)	European Application Nr.	12850047.7
(86)	European Filing Date	2012.11.14
(87)	The European Application's Publication Date	2014.09.24
(30)	Priority	2011.11.15, US, 201161559864 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 ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Asahi Kasei Pharma Corporation, 1-1-2 Yurakucho, Chiyoda-kuTokyo 100-0006, Japan
(72)	Inventor	TSURUTA, Kazuhisa, c/o 1-105, Kanda JinbochoChiyoda-ku, Tokyo 101-8101, Japan AOKI, Yoshikazu, c/o 1-105, Kanda JinbochoChiyoda-ku, Tokyo 101-8101, Japan OSAWA, Yutaka, c/o 1-105, Kanda JinbochoChiyoda-ku, Tokyo 101-8101, Japan KAUL, Inder, 200 Fifth Avenue,, WalthamMA 02451, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvveien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	MEDICINE FOR TREATMENT AND/OR IMPROVEMENT OF SEPSIS
(56)	References Cited:	WO-A1-2008/038777 JP-A- 2005 515 214 YAMAKAWA, K. ET AL.: 'Treatment effects of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with severe sepsis: a historical control study' CRITICAL CARE vol. 15, no. 3, May 2011, page R123, XP021104493 KAZUMA YAMAKAWA ET AL.: 'Haikessho Shinryo ni Okeru DIC Chiryoyaku no Yukosei ni Kansuru Evidence -Idenshi Kumikaegata Hito Thrombomodulin Seizai no Koka' JOURNAL OF JAPANESE ASSOCIATION FOR ACUTE MEDICINE vol. 22, no. 8, August 2011, page 369, XP008174278 NAKAHARA, M. ET AL.: 'Efficacy of recombinant soluble thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation associated with sepsis' EUROPEAN JOURNAL OF ANAESTHESIOLOGY vol. 28, June 2011, page 177, XP008174075 "AMERICA COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS/SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE

CONSENSUS CONFERENCE: DEFINITIONS FOR SEPSIS AND ORGAN FAILURE AND GUIDELINES FOR THE USE OF INNOVATIVE THERAPIES IN SEPSIS", CRITICAL CARE MEDICINE, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, US, vol. 20, no. 6, 1 June 1992 (1992-06-01), pages 864-874, XP008036965, ISSN: 0090-3493

ABRAHAM, E. ET AL.: 'Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study' CRITICAL CARE MEDICINE vol. 29, no. 11, 2001, pages 2081 - 9, XP009077243

SAITO, H. ET AL.: 'Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial' JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS vol. 5, no. 1, 2007, pages 31 - 41, XP055154592

TOMOHIRO KOGA ET AL: "Successful treatment of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura using recombinant human soluble thrombomodulin", RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL ; CLINICAL AND EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 31, no. 12, 15 January 2011 (2011-01-15), pages 1657-1659, XP019980006, ISSN: 1437-160X, DOI: 10.1007/S00296-010-1754-1

WITTEBOLE X ET AL: "Adjunctive therapies for severe sepsis", INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS, ELSEVIER SCIENCE, AMSTERDAM, NL, vol. 32, 1 November 2008 (2008-11-01), pages S34-S38, XP025560112, ISSN: 0924-8579, DOI: 10.1016/J.IJANTIMICAG.2008.06.005 [retrieved on 2008-08-19]

ABRAHAM, E. ET AL.: 'Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis. A randomized controlled trial' JAMA vol. 290, no. 2, 2003, pages 238 - 247, XP009077208

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. Medikament som omfatter trombomodulin som aktiv ingrediens for
anvendelse i terapeutisk behandling og/eller forbedring av sepsis, hvor nevnte
medikamentet skal administreres til en pasient med alvorlig sepsis sammen med en
5 eller flere organfunksjoner, hvor en verdi av internasjonalt normalisert forhold
(INR) av en plasmaprøve oppnådd fra nevnte pasient er større enn 1,4.
2. Medikament som omfatter trombomodulin som aktiv ingrediens for
anvendelse i reduksjon av dødeligheten av en pasient med sepsis, hvor nevnte
10 medikament skal administreres til en pasient med alvorlig sepsis sammen med en
eller flere organfunksjoner, hvor en verdi av internasjonalt normalisert forhold
(INR) av en plasmaprøve oppnådd fra nevnte pasient er større enn 1,4.
3. Medikament for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor nevnte medikament
15 skal administreres til en pasient med alvorlig sepsis sammen med en eller flere
organfunksjoner, hvor verdien av internasjonalt normalisert forhold (INR) av en
plasmaprøve oppnådd fra pasienten er større enn 1,4 og lik eller mindre enn 1,6.
4. Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3,
20 hvor pasienten med alvorlig sepsis er en alvorlig septisk pasient som ikke er en
septisk pasient med organfunksjon begrenset til lever eller nyre.
5. Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4,
25 hvor nevnte medikament skal administreres til en pasient med alvorlig sepsis
sammen med en eller flere organfunksjoner valgt fra gruppen bestående av
leverfunksjon, nyrefunksjon, respirasjonsorganfunksjon og
sirkulasjonsorganfunksjon.
6. Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4,
30 hvor nevnte medikament skal administreres til en pasient med alvorlig sepsis
sammen med en eller flere organfunksjoner valgt fra gruppen bestående av
respirasjonsorganfunksjon og sirkulasjonsorganfunksjon.
7. Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6,
35 hvor trombomodulin er et løselig trombomodulin.

8. Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor trombomodulinet er et peptid oppnåelig fra en omdannet celle fremstilt ved transfeksjon av en vertscelle med et DNA som koder for aminosyresekvensen i SEQ 10 NO: 9 eller SEQ ID NO: 11.
- 5
9. Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor trombomodulinet er et peptid som inneholder aminosyresekvensen til (i-1); (i-1) aminosyresekvensen i posisjonene 19 til 516 i aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 9 eller 11.
- 10
10. Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor trombomodulinet skal administreres i en dose på 0,005 til 1 mg/kg innen 5 minutter ved intravenøs bolus-administrasjon.
- 15
11. Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor sepsis er alvorlig sepsis med koagulopati.
12. Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor nevnte sirkulasjonsorgandysfunksjon er sjokk.
- 20
13. Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor nevnte organdysfunksjonene er induisert av sepsis.
14. Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor nevnte medikament skal administreres til en pasient med alvorlig sepsis hvor en pasient med en INR-verdi på 1,7 er utelukket.
- 25
15. Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvor nevnte trombomodulin administreres til pasienten intravenøst.
- 30
16. Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvor nevnte trombomodulin administreres til pasienten i en dose på 0,04- 0,08 mg/kg/dag.