



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2978455 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 49/10 (2006.01)
A61B 5/055 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 49/18 (2006.01)
G01R 33/56 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.04.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.01.04
(86)	European Application Nr.	14710891.4
(86)	European Filing Date	2014.03.18
(87)	The European Application's Publication Date	2016.02.03
(30)	Priority	2013.03.25, EP, 13160868
(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	B. Braun Melsungen AG, Carl-Braun-Strasse 1, 34212 Melsungen, DE-Tyskland
(72)	Inventor	KELLER, Thorsten, Gartenweg 5, 76777 Neupotz, DE-Tyskland RÖTHLEIN, Doris, Strindbergstraße 2A, 34121 Kassel, DE-Tyskland SCHMITT, Jürgen, Drosselweg 30, 35274 Kirchhain, DE-Tyskland DIETRICH, Thore, Bohndickstraße 81, 13469 Berlin, DE-Tyskland STAWOWY, Philipp, Grolmanstraße 15, 10623 Berlin, DE-Tyskland FLECK, Eckart, Winkler Straße 18a, 14193 Berlin, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

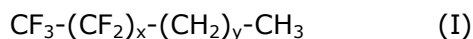
(54)	Title	SEMIFLUOROCARBON COMPOUND CONTAINING CONTRAST AGENT
(56)	References Cited:	AHRENS E. T. ET AL.: "In vivo imaging platform for tracking immunotherapeutic cells", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 23, no. 8, 24 July 2005 (2005-07-24), pages 983-987, XP002700840, cited in the application Mayenfels F. G.: "Fluorocarbonhaltige Nanoemulsionen zur Anwendung in der 1H/19F-Magnetresonanztomographie", 5 July 2012 (2012-07-05), Albert-Ludwigs Universität,, Inauguraldissertation, Freiburg i. Br., XP002700841, Page 10; Page 50, line 2; page 63, 3rd paragraph; paragraph bridging pages 196 and 197.

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.** Vandig emulsjon omfattende

a) en semifluorisert forbindelse med formel I:

5



hvor x er et heltall i området fra 1 til 8, og y er et heltall i området fra 2 til 10;

10

b) et triglyserid som er blandbart med den semifluoriserte forbindelsen ved 20 °C; og

c) et emulgeringsmiddel.

2. Emulsjon ifølge krav 1, hvor den semifluoriserte forbindelsen er perfluorheksyloktan (F6H8) og/eller perfluorbutylpentan (F4H5).

15

3. Emulsjon ifølge ett eller flere av de foregående kravene, hvor mengden av den semifluoriserte karbonforbindelsen a) og triglyseridet b), som foretrukket er et mellomkjedet triglyserid, er i området fra 5 til 40 vekt-%, foretrukket 10 til 30 vekt-%, særlig 15 til 25 vekt-% basert på emulsjonens totalvekt.

20

4. Emulsjon ifølge ett eller flere av de foregående kravene, hvor vektforholdet mellom den semifluoriserte karbonforbindelsen a) og triglyseridet b), som foretrukket er et mellomkjedet triglyserid (MCT), er i området fra 1:20 til 1:0,20, foretrukket 1:15 til 1:0,25, mer foretrukket 1:10 til 1:0,30, ytterligere foretrukket 1:4 til 1:0,35, særlig 1:2 til 1:0,4.

25

5. Emulsjon ifølge ett eller flere av de foregående kravene for anvendelse som kontrastmiddel eller kontrastfremmende middel.

30

6. Emulsjon ifølge ett eller flere av de foregående kravene for anvendelse som kontrastfremmende middel eller kontrastmiddel for diagnostisk detektering ved hjelp av en avbildningsfremgangsmåte som anvender MR-teknikker.

35

7. Emulsjon ifølge ett eller flere av kravene 1 til 5 for anvendelse i diagnostisk deteksjon, ved hjelp av en avbildningsfremgangsmåte, av inflammatoriske prosesser valgt fra gruppen bestående av inflammatorisk reaksjon i periferiområdet til infarkter, slik som myokardialt infarkt, slag; inflammasjon i

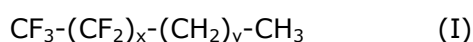
organer, slik som myokarditt, encefalitt, meningitt, multippel sklerose; inflammasjon i mage-tarm-kanalen, slik som Chrons sykdom; inflammasjon i karene, slik som arteriosklerose, særlig vulnerabel plakk; deteksjon av abscesser og også artritt, hvori avbildningsfremgangsmåten er basert på måling av nukleær magnetisk resonans i ^{19}F -isotopen.

8. Emulsjon ifølge ett eller flere av kravene 1 til 5 for anvendelse i diagnostisk deteksjon, basert på ikke-invasive fremgangsmåter for avbildning av det kardiovaskulære system, inkludert myokardiet, arteriene og venene; inflammatoriske reaksjoner som oppstår ved sykdomsprosesser som myokardialt infarkt, myokarditt, aterosklerose og trombose som fører til inflammatoriske og degenerative prosesser i vaskulaturen innen nevrologi slik som slag eller tumor; pulmonologi slik som trombose, inflammasjon, sarkoidose; gastroenterologi slik som tumor, inflammatoriske tarmsykdommer slik som Chrons sykdom; og revmatologi slik som autoimmune sykdommer i karene slik som Takayasu arteritt.

9. Anvendelse av emulsjonen ifølge krav 1 til 5 i en magnetisk resonansavbildningsfremgangsmåte.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av emulsjonen ifølge ett eller flere av kravene 1 til 8 omfattende trinnene:

- a) å fremstille en blanding ved å blande
 - en semifluorisert forbindelse med formel I:



- hvor x er et heltall i området fra 1 til 8, og y er et heltall i området fra 2 til 10;
- et triglyserid som er blandbart med den semifluoriserte forbindelsen ved 20 °C,
- et emulgeringsmiddel; og
- vann

- b) å homogenisere blandingen oppnådd i trinn a); og
- c) eventuelt å sterilisere emulsjonen.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10 omfattende følgende trinn:

- a) å fremstille en blanding ved
 - a-1) å fremstille en blanding omfattende vann og et emulgeringsmiddel,

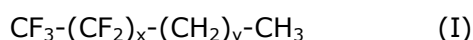
a-2) å fremstille en homogen blanding omfattende den semifluoriserete forbindelsen og triglyseridet,

a-3) å kombinere blandingen oppnådd i trinn a-1) med blandingen oppnådd i trinn a-2); og

5 b) å homogenisere blandingen oppnådd i trinn a), foretrukket å homogenisere blandingen oppnådd i trinn a) med en høytrykkshomogenisator.

12. Fremgangsmåte for å betjene en magnetisk resonanstomograf for deteksjon av en semifluoriseret forbindelse med formel I:

10



hvor x er et heltall i området fra 1 til 8, og y er et heltall i området fra 2 til 10, i en emulsjon som definert i ett eller flere av kravene 1 til 8, der fremgangsmåten omfatter fremgangsmåtetrinnene:

15

- å sende ut et vekslende magnetisk felt,
- å detektere en absorpsjon av det utsendte magnetiske feltet ved hjelp av en prøve som skal undersøkes,

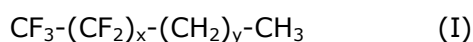
karakterisert ved at

frekvensen til det vekslende magnetiske feltet er mellom $H \cdot 40.05650 \text{ MHz/T}$ og $H \cdot 40.06150 \text{ MHz/T}$, der H er det magnetiske feltets styrke i Tesla.

20

13. Fremgangsmåte for å detektere i en prøve som skal undersøkes, en semifluoriseret forbindelse med formel I:

25



hvor x er et heltall i området fra 1 til 8, og y er et heltall i området fra 2 til 10 i en emulsjon ifølge ett eller flere av kravene 1 til 8,

der fremgangsmåten omfatter følgende fremgangsmåtetrinn:

30

- å sende ut et vekslende magnetisk felt,
- å detektere en absorpsjon av det utsendte magnetiske feltet ved hjelp av en prøve som skal undersøkes,

karakterisert ved følgende fremgangsmåtetrinn:

- å overlagre minst ett ^{19}F -fluorprotonbilde over et ^1H -proton bilde,

35

hvorved protonene til ^1H -

bildet vises som et gråskalabilde, og protonene til ^{19}F -fluorbildet vises ved å anvende en fargegradient, der én ende av denne fargegradienten angir lav

konsentrasjon av ^{19}F , og den andre enden av denne fargegradienten angir høy konsentrasjon av ^{19}F .

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13 **karakterisert ved** følgende fremgangsmåtetritt:

- å eliminere forstyrrende signaler generert av ^{19}F -fluorprotoner i en andre prøve som ikke skal undersøkes, ved hjelp av følgende fremgangsmåtetritt:

- å sammenligne verdien for fluorkonsentrasjonen i en første piksel med verdier til alle pikslene i det tredimensjonale rommet rundt denne første pikselen,

hvorved, dersom forskjellen mellom verdiene for fluorkonsentrasjonen til to tilstøtende piksler ligger under en terskel, anses disse to pikslene som å tilhøre en klynge av piksler,

- å fjerne denne forstyrrende klyngen av piksler fra det oppnådde bildet dersom klyngen ikke representerer prøven som skal undersøkes.

15. Fremgangsmåte omfattende å oppnå ikke-invasive avbildningsfremgangsmåter hos en pasient til hvilken emulsjonen ifølge ett eller flere av kravene 1 til 8 tidligere har blitt administrert, slik at den oppløses i pasientens blodstrøm.