



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2994117 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)
A61K 35/18 (2015.01)
A61P 9/14 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2023.08.28

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2023.06.07

(86) European Application Nr. 14732387.7

(86) European Filing Date 2014.05.09

(87) The European Application's Publication Date 2016.03.16

(30) Priority 2013.05.10, IT, RM20130280
2013.11.05, IT, RM20130610

(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 EryDel S.p.A., Via Antonio Meucci 3, 20091 Bresso MI, Italia

(72) Inventor MAMBRINI, Giovanni, Viale dell'Orto 23, I-41037 Mirandola (MO), Italia
BENATTI, Luca, Via Sacconi 8, I-20900 Monza (MB), Italia
CAPOGROSSI, Giovanni, Via Rinaldi 22 bis, I-60035 Jesi (AN), Italia
MANDOLINI, Marco, Via dei Garofani 2, I-60019 Senigallia (AN), Italia

(74) Agent or Attorney BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **PROCESS FOR THE PREPARATION OF ERYTHROCYTES LOADED WITH ONE OR MORE SUBSTANCES OF PHARMACEUTICAL INTEREST AND SO OBTAINED ERYTHROCYTES**

(56) References Cited: EP-A1- 0 882 448
WO-A1-2011/135429
WO-A1-2011/135431
US-A- 4 327 710
ROPARS C ET AL: "RESEALED RED BLOOD CELLS AS A NEW BLOOD TRANSFUSION PRODUCT", BIBLIOTHECA HAEMATOLOGICA, BASEL, CH, no. 51, 1 January 1985 (1985-01-01), pages 82-91, XP002043887, ISSN: 0067-7957
Reena Gill: "Resealed erythrocytes as a potential drug carrier system", International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 1 February 2012 (2012-02-01), pages 383-397, XP055124742, Retrieved from the Internet: URL:<http://ijpsr.com/V3I2/12%20Vol.%203,%201Issue%20,%20Feb.%202012,%20IJPSR-431,%20Paper%2012.pdf> [retrieved on 2014-06-24]

SABRINA BUONI ET AL: "Betamethasone and Improvement of Neurological Symptoms in Ataxia-Telangiectasia", ARCHIVES OF NEUROLOGY, vol. 63, no. 10, 1 October 2006 (2006-10-01), page 1479, XP055124752, ISSN: 0003-9942, DOI: 10.1001/archneur.63.10.1479
"Dexamethasone sodium phosphate (EryDex) for ataxia telangiectasia - first line", , 1 February 2012 (2012-02-01), pages 1-5, XP055124766, Birmingham Retrieved from the Internet:
URL:<http://www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/1766/2179.b057997d.DexamethasonesodiumphosphateEryDex.pdf> [retrieved on 2014-06-23]

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. En fremgangsmåte for fremstilling av erythrocytter lastet med en eller flere
5 aktive ingredienser som omfatter følgende trinn:
 - a) svulle erythrocyttene ved bruk av en første hypotonisk løsning, hvor den første løsningen bringer erythrocyttene til en osmolalitet mellom 250-200 mOsm/Kg;
 - b) ytterligere svulle erythrocyttene beholdt i trinn a), uten å nå lysisen, ved å anvende en andre hypotonisk løsning som er mer hypotonisk enn den første
10 hypotoniske løsningen, hvor den andre hypotoniske løsningen bringer erythrocyttene til en osmolalitet mellom 200 og 170 mOsm/Kg;
 - c) konsentrere erythrocyttene beholdt i trinn b);
 - d) bringe de konsentrerte erythrocyttene i kontakt med en lyseringsløsning som omfatter ett eller flere stoffer av farmasøytisk interesse, og deretter
15 e) tilsette en forseglingsløsning med det formål å oppnå en populasjon av erythrocytter fylt med nevnte et eller flere aktive ingredienser.

2. Fremgangsmåten i henhold til krav 1, som omfatter mellom trinn (a) og (b), et
ytterligere trinn hvor minst en del av den første hypotone løsningen fjernes før
20 tilsetningen av den andre hypotone løsningen.

3. Fremgangsmåten i henhold til hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvor konsentrasjonstrinnet (c) utføres ved hemofiltrering, hemodialyse eller
sentrifugering.
25

4. Fremgangsmåten i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor lyseringsløsningen i trinn (d) bringer erythrocyttene til en osmolalitet på mellom 150 og 110 mOsm/Kg.

- 30 5. Fremgangsmåten i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor forseglingsløsningen i trinn (e) er en hypertonisk løsning fra 300 til 5000 mOsm/kg.

6. Fremgangsmåten i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor substansene av farmasøytisk interesse er valgt fra følgende aktive ingredienser: peptider, oligopeptider, polypeptider, proteiner, kortikosteroider, glukokortikoider, antiretrovirale antiinflammatoriske legemidler.
- 5
7. Fremgangsmåten i henhold til krav 6, karakterisert ved at den aktive ingrediensen er prednisolon, prednisolonfosfat, deksametason, deksametasonfosfat, betametason, betamatasonfosfat, deflazacort, tymidinfosforylase, fenylalanin ammonium lyase.
- 10
8. Erytrocytter fylt med en eller flere substanser av farmasøytisk interesse som kan erholdes ved fremgangsmåten i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 7, **karakterisert ved** at prosentandelen fosfatidylserin produsert av erytrocyttene, målt med annexin V-analysen, er mindre enn 10 %, og mengden laktat produsert for hver 10^6 erytrocytter er større enn 0,100 nmol/t.
- 15
9. Erytrocytter i henhold til krav 8, hvor nevnte en eller flere substanser av farmasøytisk interesse er valgt fra følgende aktive ingredienser: peptider, oligopeptider, polypeptider, proteiner, kortikosteroider, glukokortikoider, antiretrovirale antiinflammatoriske legemidler,
- 20
10. Erytrocytter i henhold til krav 9, hvor nevnte aktive ingrediens er valgt fra: prednisolon, prednisolon fosfat, deksametason, deksametason fosfat, betametason, betamatason fosfat, deflazacort, tymidin fosforylase, fenylalanin ammonium lyase.
- 25
11. Farmasøytisk sammensetning omfattende erytrocyttene i henhold til hvilket som helst av kravene 8 til 10 og én eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffer.
- 30
12. Erytrocytter i henhold til hvilket som helst av kravene 8 til 10 eller sammensetninger i henhold til krav 11 for bruk i en terapeutisk behandling.

13. Erytrocytter eller sammensetninger i henhold til krav 12 for bruk i en terapeutisk behandling, hvor nevnte aktive ingredienser er valgt fra prednisolon, prednisolonfosfat, deksametason, deksametasonfosfat, betametason, betamatasonfosfat, deflazacort.

5

14. Erytrocytter eller sammensetninger i henhold til krav 12 eller 13, for bruk i en terapeutisk behandling hvor de aktive ingrediensene er valgt fra deksametasonnatriumfosfat og natriumfosfatbetamatason.

10 15. Erytrocytter eller sammensetninger i henhold til krav 14, hvor behandlingen er Ataxia telangiectasia.

15