



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3266463 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/42 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 7/08 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 39/06 (2006.01)

A61K 47/60 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.01.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.12.13
(86)	European Application Nr.	17188857.1
(86)	European Filing Date	2010.06.09
(87)	The European Application's Publication Date	2018.01.10
(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
(62)	Divided application	EP2440239, 2010.06.09
(73)	Proprietor	Prolong Pharmaceuticals, LLC, 300 Corporate Court Suite B, South Plainfield, NJ 07080, USA
(72)	Inventor	ABUCHOWSKI, Abraham, 62 Bunnvale Road, California, NJ 07830, USA SLOSHBERG, Steven, 2255 Balmoral Avenue, Union, NJ 07083, USA O'HARE, Keith, 76 Cypress Drive, East Windsor, NJ 08520, USA
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **HEMOGLOBIN COMPOSITIONS**

(56) References

Cited:

WO-A2-2006/096774, US-A- 5 234 903, US-A1- 2004 072 729, US-A1- 2006 135 753, CHARLES D CONOVER ET AL: "The Ability of Polyethylene Glycol Conjugated Bovine Hemoglobin (PEG-Hb) To Adequately Deliver Oxygen in Both Exchange Transfusion and Top-Loaded Rat Models", ARTIFICIAL CELLS, BLOOD SUBSTITUTES, AND IMMOBILIZATION BIOTECHNOL, MARCEL DEKKER INC, US, vol. 27, no. 2, 1 March 1999 (1999-03-01), pages 93-107, XP008169461, ISSN: 1073-1199, DOI: 10.3109/10731199909117685
VANDEGRIFF K D ET AL: "MP4, a new nonvasoactive PEG-Hb conjugate", TRANSFUSION, AMERICAN ASSOCIATION OF BLOOD BANKS, BETHESDA, MD, US, vol. 43, 1 April 2003 (2003-04-01), pages 509-516, XP002977872, ISSN: 0041-1132, DOI: 10.1046/J.1537-2995.2003.00341.X
FRONTICELLI C ET AL: "Allosteric modulation by tertiary structure in mammalian hemoglobins /INTRODUCTION OF THE FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF BOVINE HEMOGLOBIN INTO HUMAN HEMOGLOBIN BY FIVE AMINO ACID SUBSTITUTIONS", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US, vol. 270, no. 51, 22 December 1995 (1995-12-22), pages 30588-30592, XP002996147, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.270.51.30588

Vandegriff Kim d. ET AL: "Kinetics of NO and O2 binding to a maleimide poly(ethylene glycol)-conjugated human haemoglobin", Biochemical Journal, vol. 382, no. 1, 15 August 2004 (2004-08-15), pages 183-189, XP055855029, GB ISSN: 0264-6021, DOI: 10.1042/BJ20040156
Retrieved from the Internet: URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1325971/pdf/bj3820183.pdf>>

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. PEGylert hemoglobin-(PEG-Hb)-konjugat hvori hemoglobinet
 - er storfe;
 - er fritt for kjemiske tverrbindingsmidler og inkluderer mindre enn 5 % tverrbundet hemoglobin;
 - har en gjennomsnittlig P_{50} på fra ca. 10 mm Hg til ca. 14 mm Hg;
 - hvori minst 95 % av hemoglobinet i konjugatet er i form av karboksyhemoglobin (COHb); og
 - hvori det pegylerte hemoglobinkonjugatet overfører oksygen mellom de røde blodcellene og vevet
- for anvendelse i: behandling av hypoksi som følge av sykdom, skade eller fornærmelse; behandling av sigdcelleanemi, slag eller iskemi; eller å fremme vasodilatasjon.
2. Konjugatet ifølge krav 1, videre omfattende 8 til 10 molekyler av 5000 molekylvekts PEG, konjugert til et molekyl av hemoglobin.
3. Konjugatet ifølge krav 2, tilveiebrakt i en isotonisk, hypotonisk eller hypertont vandig saltløsning.
4. Konjugatet ifølge krav 1, fremstilt av en fremgangsmåte omfattende:
 - i. å utsette en løsning av deoksygenert hemoglobin og et stabiliserende middel for en termisk viral inaktiveringsprosess omfattende å eksponere løsningen for en temperatur tilstrekkelig forhøyet til å inaktivere all virusaktivitet i løsningen, eksponeringen er for en tid tilstrekkelig til å oppnå inaktivering av all virusaktivitet i løsningen og deretter reoksygenere det deoksygenerte hemoglobinet for å danne en re-oksygenert viralt inaktivert hemoglobinløsning;
 - ii. å bringe den re-oksygenerte viralt inaktiverede hemoglobinløsningen i trinn (i) i kontakt med et aktivert poly(etylenglykol)-molekyl med reaktivitet komplementær med en aminosyrerest av hemoglobinet, og derved danne et kovalent konjugat mellom poly(etylenglykol)- og hemoglobinmolekyler i løsningen; og
 - iii. å binde det re-oksygenerte viralt inaktiverede bovine hemoglobinet til karbonmonoksid.