



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3278112 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
G01N 33/58 (2006.01)
A61K 31/557 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.12.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.09.22
(86)	European Application Nr.	16715801.3
(86)	European Filing Date	2016.03.22
(87)	The European Application's Publication Date	2018.02.07
(30)	Priority	2015.03.29, DK, 201500197 2015.06.15, DK, 201500342
(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	Endothel Pharma ApS, c/o Brinkmann Kronborg Henriksen Amaliegade 15, 1256 Copenhagen K, Danmark
(72)	Inventor	OSTROWSKI, Sisse Rye, Fauerholm Allé 10, 2820 Gentofte, Danmark JOHANSSON, Pär Ingemar, Bokvägen 9, 24471 Dösjebro, Sverige
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	A COMPOSITION COMPRISING PROSTACYCLIN OR ANALOGUES THEREOF FOR TREATMENT OF ACUTE CRITICALLY ILL PATIENTS
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A1-2012/143012, WO-A2-2011/134478, WO-A1-2015/074663, WO-A2-2010/075861, WO-A1-2013/143548, WO-A1-2012/041334, DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; February 2012 (2012-02), JOHANSSON PÄR INGEMAR ET AL: "High circulating adrenaline levels at admission predict increased mortality after trauma.", XP002762327, Database accession no. NLM22439205 JOHANSSON P I ET AL: "Acute coagulopathy of trauma: Balancing progressive catecholamine induced endothelial activation and damage by fluid phase anticoagulation", MEDICAL HYPOTHESES, EDEN PRESS, PENRITH, US, vol. 75, no. 6, 1 December 2010 (2010-12-01), pages 564-567, XP027421613, ISSN: 0306-9877, DOI: 10.1016/J.MEHY.2010.07.031 [retrieved on 2010-08-13] cited in the application LENE HOLMVANG ET AL: "A single center, open, randomized study investigating the clinical safety and the endothelial modulating effects of a prostacyclin analog in combination with eptifibatide in patients having undergone primary percutaneous coronary intervention (PCI) for ST-segment elevation myocardial infarction", PROSTAGLANDINS & OTHER LIPID MEDIATORS, vol. 99, no. 3-4, 1 December 2012 (2012-12-01), pages 87-95, XP055183856, ISSN: 1098-8823, DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2012.08.002
------	-------------------	--

DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; August 2011 (2011-08), JOHANSSON PÅR I ET AL: "A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients.", XP002762325, Database accession no. NLM21772125

DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; July 2010 (2010-07), WINDELOV NIS A ET AL: "Transfusion requirements and clinical outcome in intensive care patients receiving continuous renal replacement therapy: comparison of prostacyclin vs. heparin prefilter administration.", XP002762326, Database accession no. NLM20614572

P. I. JOHANSSON ET AL: "High sCD40L levels early after trauma are associated with enhanced shock, sympathoadrenal activation, tissue and endothelial damage, coagulopathy and mortality", JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, vol. 10, no. 2, 1 February 2012 (2012-02-01), pages 207-216, XP055304797, GB ISSN: 1538-7933, DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04589.x

MICHAEL W J BOEHME ET AL: "Decrease in circulating endothelial cell adhesion molecule and thrombomodulin levels during oral iloprost treatment in rheumatoid arthritis patients: preliminary results", RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL ; CLINICAL AND EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 26, no. 4, 1 February 2006 (2006-02-01), pages 340-347, XP019335310, ISSN: 1437-160X, DOI: 10.1007/S00296-004-0563-9

SCHEEREN T ET AL: "Prostacyclin (PGI₂): new aspects of an old substance in the treatment of critically ill patients", INTENSIVE CARE MEDICINE, BERLIN, DE, vol. 23, no. 2, 1 February 1997 (1997-02-01), pages 146-158, XP002594947, ISSN: 0342-4642

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. Fremgangsmåte for diagnostisering av et individ som er diagnostisert med en akutt kritisk sykdom, hvis nevnte individ er en kandidat for kombinasjonsbehandling av standardpleie for nevnte akutte kritiske sykdom i kombinasjon med administrasjon av prostasyklin eller en analog derav, idet nevnte fremgangsmåte omfatter:
å måle en basiskonsentrasjon av løselig trombomodulin i blod eller plasma fra nevnte individ;
å bestemme om nevnte basiskonsentrasjon av løselig trombomodulin i blod eller plasma er over en terskelverdi på minst 4 ng/ml; og å diagnostisere nevnte individ som en kandidat for kombinasjonsbehandling hvis nevnte basiskonsentrasjon er over nevnte terskelverdi.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nevnte fremgangsmåte er en fremgangsmåte for diagnostisering av alvorlig endotelskade i nevnte individ som er diagnostisert med nevnte akutte kritiske sykdom; hvor nevnte individ er diagnostisert med alvorlig endotelskade i tillegg til nevnte akutte kritiske sykdom hvis nevnte basiskonsentrasjon er over nevnte terskelnivå.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nevnte fremgangsmåte er en fremgangsmåte for diagnostisering av systemisk endoteliopatisk syndrom hos et individ som er diagnostisert med en akutt kritisk sykdom; hvor nevnte individ diagnostiseres med systemisk endoteliopatisk syndrom når nevnte individ er diagnostisert med både en akutt kritisk sykdom og alvorlig endotelskade.
4. Anvendelse av trombomodulin som en biologisk markør i en fremgangsmåte for diagnostisering av et individ som er diagnostisert med en akutt kritisk sykdom, hvis nevnte individ er en kandidat for kombinasjonsbehandling med standardpleie for nevnte akutte kritiske sykdom i kombinasjon med administrasjon av prostasyklin eller en analog derav, idet nevnte fremgangsmåte omfatter:

å måle en basiskonsentrasjon av løselig trombomodulin i blod eller plasma fra nevnte individ;

5 å bestemme om nevnte basiskonsentrasjon av løselig trombomodulin i blod eller plasma er over en terskelverdi på minst 4 ng/ml; og å diagnostisere nevnte individ som en kandidat for kombinasjonsbehandling hvis nevnte basiskonsentrasjon er over nevnte terskelverdi.

10 5. Anvendelse ifølge krav 4, hvor nevnte fremgangsmåte er en fremgangsmåte for diagnostisering av alvorlig endotelskade hos nevnte individ som er diagnostisert med nevnte akutte kritiske sykdom; hvor nevnte individ er diagnostisert med alvorlig endotelskade i tillegg til nevnte akutte kritiske sykdom hvis nevnte basiskonsentrasjon er over nevnte terskelnivå.

15 6. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 4 eller 5, hvor nevnte fremgangsmåte er en fremgangsmåte for diagnostisering av systemisk endoteliopatisk syndrom hos et individ som er diagnostisert med en akutt kritisk sykdom; hvor
20 nevnte individ diagnostiseres med systemisk endoteliopatisk syndrom når nevnte individ er diagnostisert med både en akutt kritisk sykdom og alvorlig endotelskade.

25 7. Sammensetning som omfatter prostasyklin eller en analog derav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en akutt kritisk sykdom hos et individ som er diagnostisert med nevnte akutte kritiske sykdom, og samtidig økning i et målt trombomodulinnivå i blod eller plasma fra nevnte individ, idet nevnte fremgangsmåte omfatter:

30 (a) å måle en basiskonsentrasjon av løselig trombomodulin i blod eller plasma fra nevnte individ;

 (b) å bestemme om nevnte basiskonsentrasjon av løselig trombomodulin i blod eller plasma er over en terskelverdi på minst 4 ng/ml;

35 (c) å administrere en dose på 0,5-4 ng/kg/min prostasyklin eller en analog derav til nevnte individ kontinuerlig i et første tidsrom hvis nevnte basiskonsentrasjon av løselig trombomodulin i blod eller plasma er over nevnte terskelnivå på minst 4 ng/ml;

(d) å måle ved enden av nevnte første tidsrom en konsentrasjon av løselig trombomodulin i blod eller plasma fra nevnte individ;

5 (e) å bestemme om nevnte konsentrasjon av løselig trombomodulin er lavere med minst en nedgang på 10% sammenlignet med nevnte basiskonsentrasjon av trombomodulin som bestemt forut for innledning av nevnte prostasyklinadministrasjon;

10 (f) å vurdere om en klinisk forbedring av nevnte akutte kritiske sykdom hos nevnte individ har funnet sted under nevnte første tidsrom; og

(g) hvis både en konsentrasjonsreduksjon og en klinisk forbedring observeres, å avslutte prostasyklinadministrasjon, men fortsette standardpleie for nevnte akutte kritiske sykdom; 15 eller

(h) ellers fortsette prostasyklinadministrasjon i et andre tidsrom som ikke er lengre enn nevnte første tidsrom, hvor trinnene (d) til (h) gjentas helt til prostasyklinadministrasjon til nevnte individ etter trinn (g) 20 avsluttes.

8. Sammensetning som omfatter prostasyklin eller en analog derav for anvendelse ifølge krav 7, hvor nevnte dose er 1-2 ng/kg/min og/eller hvor nevnte analog av prostasyklin er enten Iloprost 25 eller Flolan, og/eller hvor nevnte første tidsrom er minst 48 timer eller minst 72 timer, og/eller hvor nevnte andre tidsrom er 12 timer eller 24 timer, og/eller hvor i trinn (e) er nevnte nedgang minst 20 %.

30 9. Sammensetning som omfatter prostasyklin eller en analog derav for anvendelse ifølge krav 7 eller 8, hvor nevnte basiskonsentrasjon måles umiddelbart etter eller kort etter erkjennelse av nevnte akutte kritiske sykdom.

35 10. Sammensetning som omfatter prostasyklin eller en analog derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, hvor nevnte basiskonsentrasjon måles innen 5 minutter og opptil 6 timer etter erkjennelse av nevnte akutte kritiske sykdom.

11. Sammensetning som omfatter prostasyklin eller en analog derav
for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til
10, hvor nevnte prostasyklinadministrasjon innledes
5 umiddelbart eller kort etter at en gjennomføring av trinn (b)
har fastlagt at nevnte basiskonsentrasjon av løselig
trombomodulin i blod eller plasma er over nevnte terskelnivå.
12. Sammensetning som omfatter prostasyklin eller en analog derav
10 for anvendelse ifølge krav 11, hvor nevnte
prostasyklinadministrasjon innledes innen 5 min til 12 timer
etter en gjennomføring av trinn (b) har fastlagt at nevnte
basiskonsentrasjon av løselig trombomodulin i blod eller
plasma er over nevnte terskelnivå.
- 15 13. Sammensetning som omfatter prostasyklin eller en analog derav
for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til
12, hvor nevnte akutte kritiske sykdom velges blant trauma,
brannskadetrauma, sepsis, alvorlig sepsis, septisk sjokk,
20 akutt myokardinfarkt, hjertestans, systemisk
inflammasjonssyndrom (SIRS), akutt større operasjon, sjokk
eller en tromboembolisk hendelse.