РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2010 100 879** (13) **A**

(51) МПК
A61K 38/42 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2010100879/15, 13.06.2008**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
13.06.2007 US 60/934,448

(43) Дата публикации заявки: **20.07.2011** Бюл. № **20**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **13.01.2010**

(86) Заявка PCT:
US 2008/007445 (13.06.2008)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2008/156699 (24.12.2008)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364

(71) Заявитель(и):
ОуПиКей БАЙОТЕК ЭлЭлСи (US)

(72) Автор(ы):
ДЬЮБ Грегори П. (US),
ЗАФИРЕЛИС В. Зафирис (US),
ЛАЧЧЕТТИ Энтони Дж. (US),
БАКАЙ Джавед (US)

(54) НАПРАВЛЕННАЯ ДОСТАВКА КИСЛОРОДА ПОСРЕДСТВОМ ВНУТРИВЕННОГО ИЛИ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОГО ВЛИВАНИЯ ОКСИГЕНИРОВАННЫХ РАСТВОРОВ ПОЛИМЕРИЗОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА

(57) Формула изобретения

1. Способ доставки кислорода в ткань, кровеносный сосуд, орган, область органа или организм в состоянии ишемии у субъекта, включающий стадию введения субъекту оксигенированного раствора гемоглобина, где оксигенированный раствор гемоглобина включает полимеризованный гемоглобин и где примерно 80 мас.% или более полимеризованного гемоглобина представляет собой оксигемоглобин.

2. Оксигенированный раствор гемоглобина по п.1, где примерно 90 мас.% или более полимеризованного гемоглобина представляет собой оксигемоглобин.

3. Оксигенированный раствор гемоглобина по п.1, где полимеризованный гемоглобин включает гемоглобин бычьего происхождения.

4. Оксигенированный раствор гемоглобина по п.1, где полимеризованный гемоглобин включает гемоглобин, полимеризованный диальдегидом.

5. Оксигенированный раствор гемоглобина по п.4, где диальдегид включает глутаровый альдегид.

6. Способ по п.1, где ткань представляет собой мозг, легкие, печень, поджелудочную железу, селезенку, почки, сердце, отделы тонкой кишки, отделы

RU 2010100879 A

RU 2010100879 A

толстой кишки, прямой кишки, поджелудочной железы, скелетные мышцы, желудок, мочевой пузырь, пищевод, гортань, трахею, бронхи, железы, включая подъязычные, околоушные, подчелюстные и щитовидную железы.

7. Способ по п.1, где сосуд выбран из группы, состоящей из внутренней сонной, правой позвоночной, плечеголовной, подключичной, подмышечной, глубокой плечевой, плечевой, общей печеночной, собственной печеночной, гастродуоденальной, правой желудочной, правой желудочно-сальниковой, верхней брыжеечной, средней толстокишечной, правой толстокишечной, подвздошно-толстокишечной, лучевой, локтевой, глубокой ладонной дуги, поверхностной ладонной дуги, артерии пальцев кистей рук, общей подвздошной, внутренней подвздошной, наружной подвздошной, тыла стопы, дуговой, плюсневой, глазной, верхнечелюстной, лицевой, язычной, наружной сонной, правой общей сонной, дуги аорты, грудной аорты, брюшной аорты, диафрагмальной, поддиафрагмальной чревного ствола, селезеночной, левой желудочной, левой желудочно-сальниковой, надпочечниковой, почечной, гонадной, левой толстокишечной, нижней брыжеечной, сигмовидной, верхней прямокишечной, средней крестцовой, бедренной, подколенной, передней большеберцовой, задней большеберцовой, промежностной, подошвенной дуги и пальцевой артерии стопы.

8. Способ по п.1, где сосуд выбран из группы, состоящей из вен сердца, легких, печени, почек, селезенки, поджелудочной железы, скелетных мышц, мочевого пузыря, желез, включая подъязычную, околоушную, подчелюстную и щитовидную железы.

9. Способ по п.1, где оксигенированный раствор гемоглобина имеет вязкость примерно от 1 сП до примерно 2 сП примерно при 37°C.

10. Способ по п.9, где оксигенированный раствор гемоглобина имеет вязкость примерно 1,3 сП примерно при 37°C.

11. Способ по п.9, где P_{50} полимеризованного гемоглобина составляет примерно 40 мм рт.ст.

12. Способ по п.1, где оксигенированный раствор гемоглобина включает примерно от 10 г до примерно 250 г полимеризованного гемоглобина на литр раствора, где

a) примерно 80 мас.% или более полимеризованного гемоглобина представляет собой оксигемоглобин;

b) примерно 18 мас.% или менее полимеризованного гемоглобина имеет молекулярную массу более 500000 Да;

c) примерно 5 мас.% или менее полимеризованного гемоглобина имеет молекулярную массу, равную или меньше, чем 65000 Да;

d) P_{50} полимеризованного гемоглобина находится в диапазоне примерно от 34 до примерно 46 мм рт.ст.; и

e) содержание эндотоксина в растворе гемоглобина составляет менее чем примерно 0,05 эндотоксиновых единиц на миллилитр.

13. Способ по п.1, где оксигенированный раствор гемоглобина вводят субъекту при температуре в диапазоне примерно от 18°C до примерно 37°C.

14. Способ по п.13, где оксигенированный раствор гемоглобина вводят субъекту при температуре в диапазоне примерно от 25°C до примерно 37°C.

15. Способ по п.13, где оксигенированный раствор гемоглобина вводят субъекту при температуре примерно 37°C.

16. Способ по п.1, где оксигенированный раствор гемоглобина вводят вливанием.

17. Способ по п.16, где вливание представляет собой внутриартериальное вливание.

18. Способ по п.16, где вливание представляет собой ретроградное вливание.

19. Способ по п.16, где оксигенированный раствор гемоглобина вливают со скоростью в диапазоне примерно от 10 мл/мин до примерно 200 мл/мин.

20. Способ по п.19, где оксигенированный раствор гемоглобина вливают со

RU 2010100879 A

RU 2010100879 A

скоростью в диапазоне примерно от 20 мл/мин до примерно 100 мл/мин.

21. Способ по п.20, где скорость вливания находится в диапазоне примерно от 40 мл/мин до примерно 60 мл/мин.

22. Способ по п.21, где скорость вливания находится в диапазоне примерно 48 мл/мин.

23. Способ по п.1, где оксигенированный раствор гемоглобина дополнительно включает один или несколько физиологических ионов.

24. Способ по п.23, где физиологические ионы включают ионы калия, натрия, кальция и хлорида.

25. Способ по п.23, где оксигенированный раствор гемоглобина дополнительно включает глюкозу, где концентрация глюкозы составляет примерно от 0 до примерно 50 ммоль на литр.

26. Способ по п.25, где концентрация глюкозы составляет примерно 11 ммоль на литр.

27. Способ по п.25, где оксигенированный раствор гемоглобина дополнительно включает инсулин, где концентрация инсулина составляет примерно от 0 до примерно 1000 миллиединиц на литр.

28. Способ по п.27, где концентрация инсулина составляет примерно 50 миллиединиц на литр.

29. Способ по п.23, где оксигенированный раствор гемоглобина дополнительно включает калий, где концентрация калия составляет примерно от 0 до примерно 100 ммоль на литр.

30. Способ по п.29, где концентрация калия составляет примерно 4,5 ммоль на литр.

31. Способ лечения пациента, имеющего ишемию или стенокардию, включающий стадию введения субъекту оксигенированного раствора гемоглобина, где оксигенированный раствор гемоглобина включает полимеризованный гемоглобин и где примерно 80 мас.% или более полимеризованного гемоглобина представляет собой оксигемоглобин.

32. Способ по п.31, где ишемия или стенокардия является острой.

33. Способ по п.31, где ишемия или стенокардия вызвана вмешательством или операцией на артериях.

34. Способ по п.33, где ишемия или стенокардия вызвана операцией на сердце.

35. Способ по п.33, где артериальное вмешательство или операция выбрана из группы, состоящей из ангиопластики, размещения артериального стента, ангиографии, ангиоскопии, атерэктомии, обходного шунтирования, включая обходное шунтирование коронарных и периферических артерий; эндартрэктомию, трансплантацию органов; операции с искусственным кровообращением; эмболэктомию; тромболитическую терапию; операции на аорте и реваскуляризацию брыжеечной ткани.

36. Способ по п.31, где ишемия или стенокардия приводит к инфаркту миокарда.

37. Способ по п.31, где оксигенированный раствор гемоглобина имеет вязкость примерно от 1 сП до примерно 2 сП примерно при 37°C.

38. Способ по п.36, где оксигенированный раствор гемоглобина имеет вязкость примерно 1,3 сП примерно при 37°C.

39. Способ по п.36, где P_{50} полимеризованного гемоглобина составляет примерно 40 мм рт.ст.

40. Способ по п.31, где оксигенированный раствор гемоглобина включает примерно от 10 г до примерно 250 г полимеризованного гемоглобина на литр раствора, где:

а) примерно 80 мас.% или более полимеризованного гемоглобина представляет

RU 2010100879 A

RU 2010100879 A

собой оксигемоглобин;

b) примерно 18 мас.% или менее полимеризованного гемоглобина имеет молекулярную массу более 500000 Да;

c) примерно 5 мас.% или менее полимеризованного гемоглобина имеет молекулярную массу, равную или меньше, чем 65000 Да;

d) P_{50} полимеризованного гемоглобина находится в диапазоне примерно от 34 до примерно 46 мм рт.ст.; и

e) содержание эндотоксина в растворе гемоглобина составляет менее чем примерно 0,05 эндотоксиновых единиц на миллилитр.

41. Способ по п.40, где оксигенированный раствор гемоглобина вводят субъекту при температуре в диапазоне примерно от 18°C до примерно 37°C.

42. Способ по п.41, где оксигенированный раствор гемоглобина вводят субъекту при температуре в диапазоне примерно от 25°C до примерно 37°C.

43. Способ по п.42, где оксигенированный раствор гемоглобина вводят субъекту при температуре примерно 37°C.

44. Способ по п.31, где оксигенированный раствор гемоглобина вводят вливанием.

45. Способ по п.44, где вливание представляет собой внутриартериальное вливание.

46. Способ по п.44, где вливание представляет собой ретроградное вливание.

47. Способ по п.44, где оксигенированный раствор гемоглобина вливают со скоростью в диапазоне примерно от 10 мл/мин до примерно 200 мл/мин.

48. Способ по п.47, где оксигенированный раствор гемоглобина вливают со скоростью в диапазоне примерно от 20 мл/мин до примерно 100 мл/мин.

49. Способ по п.48, где скорость вливания находится в диапазоне примерно от 40 мл/мин до примерно 60 мл/мин.

50. Способ по п.49, где скорость вливания составляет примерно 48 мл/мин.

51. Способ по п.31, где оксигенированный раствор гемоглобина дополнительно включает один или несколько физиологических ионов.

52. Способ по п.51, где физиологические ионы включают ионы калия, натрия и хлорида.

53. Способ по п.52, где оксигенированный раствор гемоглобина дополнительно включает глюкозу, где концентрация глюкозы составляет примерно от 0 до примерно 50 ммоль на литр.

54. Способ по п.53, где концентрация глюкозы составляет примерно 11 ммоль на литр.

55. Способ по п.54, где оксигенированный раствор гемоглобина дополнительно включает инсулин, где концентрация инсулина составляет примерно от 0 до примерно 1000 миллиединиц на литр.

56. Способ по п.55, где концентрация инсулина составляет примерно 50 миллиединиц на литр.

57. Способ по п.56, где оксигенированный раствор гемоглобина дополнительно включает калий, где концентрация калия составляет примерно от 0 до примерно 100 ммоль на литр.

58. Способ по п.57, где концентрация калия составляет примерно 4,5 ммоль на литр.

59. Способ по п.31, где оксигенированный раствор гемоглобина дополнительно включает дополнительное терапевтическое средство.

60. Способ по п.59, где терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из оксфеницина, N^6-циклогексиладенозина, маннита, магния, прокаина, бикарбоната, трометамина, моногидрата L-глутамата мононатрия и моногидрата L-аспартата мононатрия, декстрозы, ледяной уксусной кислоты, цитрата, фосфата, декстрозы, одноосновного фосфата натрия, альбумина, сорбита и аспартата.

RU 2010100879 A

RU 2010100879 A

61. Плегический раствор, подходящий для перфузии одного или нескольких различных типов органов, содержащий:

a) физиологический буфер, имеющий pH примерно от 7,6 до примерно 7,9;

b) глюкозу; и

c) полимеризованный гемоглобин в количестве примерно от 10 грамм на литр раствора до примерно 250 грамм на литр раствора, где

i) примерно 80 мас.% или более полимеризованного гемоглобина представляет собой оксигемоглобин,

ii) примерно 18 мас.% или менее полимеризованного гемоглобина имеет молекулярную массу свыше 500000 Да,

iii) примерно 5 мас.% или менее полимеризованного гемоглобина имеет молекулярную массу, равную или меньше, чем 65000 Да, и

iv) P_{50} полимеризованного гемоглобина находится в диапазоне примерно от 34 до примерно 46 мм рт.ст.,

где содержание эндотоксина в плегическом растворе составляет менее чем примерно 0,05 эндотоксиновых единиц на миллилитр.

62. Плегический раствор по п.61 дополнительно включающий дополнительное терапевтическое средство.

63. Плегический раствор по п.62, где терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из оксфеницина, N^6-циклогексиладенозина, маннита, магния, прокаина, бикарбоната, трометамина, моногидрата L-глутамата мононатрия и моногидрата L-аспартата мононатрия, декстрозы, ледяной уксусной кислоты, цитрата, фосфата, декстрозы, одноосновного фосфата натрия, альбумина, сорбита и аспартата.

64. Плегический раствор по п.62, где раствор имеет вязкость примерно от 1 сП до примерно 2 сП примерно при 37°C.

65. Плегический раствор по п.64, где раствор имеет вязкость примерно от 1 сП до примерно 1,5 сП примерно при 37°C.

66. Плегический раствор по п.65, где раствор имеет вязкость примерно 1,3 сП примерно при 37°C.

67. Плегический раствор по п.64, где P_{50} полимеризованного гемоглобина составляет примерно 40 мм рт.ст.

68. Плегический раствор по п.61, где физиологический буфер включает, по меньшей мере, один компонент, выбранный из группы, состоящей из: лактата натрия, N-ацетил-L-цистеина, хлорида натрия, хлорида калия и хлорида кальция·$2H_2O$.

69. Оксигенированный раствор гемоглобина для применения при лечении пациента, имеющего ишемию или стенокардию, где оксигенированный раствор гемоглобина включает полимеризованный гемоглобин и где примерно 80 мас.% или более полимеризованного гемоглобина представляет собой оксигемоглобин.

70. Оксигенированный раствор гемоглобина, упакованный и представленный для применения при лечении пациента, имеющего ишемию или стенокардию, где оксигенированный раствор гемоглобина включает полимеризованный гемоглобин и где примерно 80 мас.% или более полимеризованного гемоглобина представляет собой оксигемоглобин.

71. Применение оксигенированного раствора гемоглобина для получения лекарственного средства для лечения пациента, имеющего ишемию или стенокардию, где оксигенированный раствор гемоглобина включает полимеризованный гемоглобин и где примерно 80 мас.% или более полимеризованного гемоглобина представляет собой оксигемоглобин.

RU 2010100879 A

RU 2010100879 A