



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2440230 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/16 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2021.04.12

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.11.11

(86) European Application Nr. 10786859.8

(86) European Filing Date 2010.06.10

(87) The European Application's Publication Date 2012.04.18

(30) Priority 2009.06.10, US, 185989 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

(73) Proprietor NoNO Inc., 479A Wellington St. W, Toronto, ON M5V 1E7, Canada

(72) Inventor TYMIANSKI, Michael, 88 Strath Avenue, TorontoOntario M8X 1R5, Canada
GARMAN, Jonathan David, 88 Strath Avenue, TorontoOntario M8X 1R5, Canada

(74) Agent or Attorney CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54) Title **TREATMENT REGIMES FOR TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISEASE**

(56) References Cited: WO-A1-2008/109010
WO-A2-2008/008348
SUN, H. S. ET AL.: 'Effectiveness of PSD95 inhibitors in permanent and transient focal ischemia in the rat.' STROKE. vol. 39, no. 9, 10 July 2008, pages 2544 - 2553, XP008148452
FAN, J. ET AL.: 'N-methyl-D-aspartate receptor subunit- and neuronal-type dependence of excitotoxic signaling through post-synaptic density 95.' J. NEUROCHEM. vol. 115, no. 4, 28 September 2010, pages 1045 - 1056, XP008148047
SORIANO, F. X. ET AL.: 'Specific targeting of pro-death NMDA receptor signals with differing reliance on the NR2B PDZ ligand.' J. NEUROSCI. vol. 28, no. 42, 15 October 2008, pages 10696 - 10710, XP008148504

MARTEL, M. A. ET AL.: 'Inhibiting pro-death NMDA receptor signaling dependent on the NR2 PDZ ligand may not affect synaptic function or synaptic NMDA receptor signaling to gene expression.' CHANNELS (AUSTIN). vol. 3, no. 1, 16 January 2009, pages 12 - 15, XP008148066

AARTS, M. ET AL.: 'Treatment of ischemic brain damage by perturbing NMDA receptor- PSD-95 protein interactions.' SCIENCE. vol. 298, no. 5594, 25 October 2002, pages 846 - 850, XP002456870

HERCE, H. D. ET AL.: 'Molecular dynamics simulations suggest a mechanism for translocation of the HIV-1 TAT peptide across lipid membranes.' PROC. NATL. ACAD. SCI. U. S. A. vol. 104, no. 52, 18 December 2007, pages 20805 - 20810, XP002489697

FAN, J. ET AL.: 'Interaction of postsynaptic density protein-95 with NMDA receptors influences excitotoxicity in the yeast artificial chromosome mouse model of Huntington's disease.' J. NEUROSCI. vol. 29, no. 35, 02 September 2009, pages 10928 - 10938, XP008148505

Nathaniel P Brooks ET AL: "Frequency of thromboembolic events associated with endovascular aneurysm treatment: retrospective case series", Journal of neurosurgery, 1 June 2008 (2008-06-01), pages 1095-1100, XP055113688, United States DOI: 10.3171/JNS/2008/108/6/1095 Retrieved from the Internet: URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18518710>

TIMOTHY J. KAUFMANN ET AL: "Complications of Diagnostic Cerebral Angiography: Evaluation of 19 826 Consecutive Patients 1", RADIOLOGY, vol. 243, no. 3, 1 June 2007 (2007-06-01), pages 812-819, XP055111313, ISSN: 0033-8419, DOI: 10.1148/radiol.2433060536

CUI, H. ET AL.: 'PDZ protein interactions underlying NMDA receptor- mediated excitotoxicity and neuroprotection by PSD-95 inhibitors.' J. NEUROSCI. vol. 27, no. 37, 12 September 2007, pages 9901 - 9915, XP002581414

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. Middel som inhiberer binding av PSD-95 til NMDAR 2B for anvendelse i inhibering av iskemisk skade fra neurokirurgi, hvori neurokirurgien er diagnostisk angiografi av hjernen eller endovaskulær kirurgi for behandling av en aneurisme og hvori midlet omfatter et peptid med sekvensen ESDV (SEQ ID NO: 12) eller ETDV (SEQ ID NO: 39) ved C-terminus, hvori peptidet er bundet til et internaliseringspeptid som letter opptak av midlet i celler og/eller gjennom blodhjernebarrieren.
2. Middel for anvendelse ifølge krav 1, hvori midlet administreres før den endovaskulære kirurgien.
3. Middel for anvendelse ifølge krav 1, hvori midlet administreres innen 1 time med komplettering av endovaskulær kirurgi.
4. Middel for anvendelse ifølge krav 1, hvori den endovaskulære kirurgien omfatter innføring av en spole i aneurismen, eller den endovaskulære kirurgien omfatter innføring av en stent i karet som underlegges aneurismen, eller hvori den endovaskulære kirurgien omfatter innføring av et mikrokateter.
5. Middel for anvendelse ifølge krav 1, hvori midlet er et peptid bundet til et internaliseringspeptid med aminosyresekvens YGRKKRRQRRRKLSSIESDV (SEQ ID NO: 6), hvori dosen er 2-3 mg/kg, og dosen leverer den ekvivalente effektive konsentrasjonen av midlet til 2-3 mg/kg av peptidet bundet til internaliseringspeptidet med aminosyresekvensen YGRKKRRQRRRKLSSIESDV dersom midlet er forskjellig fra peptidet bundet til internaliseringspeptidet med aminosyresekvens YGRKKRRQRRRKLSSIESDV.
6. Middel for anvendelse ifølge krav 1, hvori midlet er peptidet bundet til internaliseringspeptidet med aminosyresekvensen YGRKKRRQRRRKLSSIESDV (SEQ ID NO: 6), og dosen er 2,6 mg/kg, valgfritt hvori dosen administreres én gang per episode av sykdommen og/eller dosen administreres uten sam-administrering av et anti-inflammatorisk middel.
7. Middel for anvendelse ifølge krav 1, hvori midlet administreres ved intravenøs infusjon i et tidsrom på 5-15 minutter.
8. Middel for anvendelse ifølge krav 7, hvori midlet bundet til internasjonaliseringspeptidet er peptidet med aminosyresekvens YGRKKRRQRRRKLSSIESDV (SEQ ID NO: 6) og tidsrommet er 5 minutter.
9. Middel for anvendelse ifølge krav 1, hvori midlet administreres med et anti-inflammatorisk middel for å redusere frigjøring av histamin og dets effekter av internaliseringspeptidet nedstrøms.

10. Middel for anvendelse ifølge krav 9, hvori det anti-inflammatoriske midlet er en mastcelledegranulerings-inhibitor.

11. Middel for anvendelse ifølge krav 7, hvori midlet bundet til internaliseringspeptidet er Tat-NR2B9c og tidsrommet er ti minutter.