



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2440231 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 31/275 (2006.01)
A61K 38/08 (2019.01)
A61K 38/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.02.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.12.04
(86)	European Application Nr.	10786870.5
(86)	European Filing Date	2010.06.10
(87)	The European Application's Publication Date	2012.04.18
(30)	Priority	2009.06.10, US, 185943 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., 88 Strath Avenue, Toronto ON M8X 1R5, Canada
(72)	Inventor	TYMIANSKI, Michael, 88 Strath Avenue, TorontoOntario M8X 1R5, Canada GARMAN, Jonathan David, 88 Strath Avenue, TorontoOntario M8X 1R5, Canada CUI, Hong, 88 Strath Avenue, TorontoOntario M8X 1R5, Canada
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	CO-ADMINISTRATION OF AN AGENT LINKED TO A TAT-INTERNALIZATION PEPTIDE WITH A MAST CELL DEGRANULATION INHIBITOR
(56)	References Cited:	WO-A1-2008/014917 WO-A1-2008/109010 WO-A2-2009/076105 Feng Tao ET AL: "Cell-permeable Peptide Tat-PSD-95 PDZ2 Inhibits Chronic Inflammatory Pain Behaviors in Mice", Molecular Therapy, vol. 16, no. 11, 9 November 2008 (2008-11-09), pages 1776-1782, XP055126429, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2008.192 HONG-SHUO SUN ET AL: "Effectiveness of PSD95 Inhibitors in Permanent and Transient Focal Ischemia in the Rat", STROKE, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, US, vol. 39, no. 9, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 2544-2553, XP008148452, ISSN: 0039-2499, DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.506048 [retrieved on 2008-07-10] BARR, M. L. ET AL.: 'Addition of a mast cell stabilizing compound to organ preservation

solutions decreases lung reperfusion injury.' J. THORAC. CARDIOVASC. SURG. vol. 115, no. 3, March 1998, pages 631 - 636, XP005694196

MACKINS, C. J. ET AL.: 'Cardiac mast cell-derived renin promotes local angiotensin formation, norepinephrine release, and arrhythmias in ischemia/ reperfusion.' J. CLIN. INVEST. vol. 116, no. 4, April 2006, pages 1063 - 1070, XP008148492

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

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

BARR ET AL: "Addition Of A Mast Cell Stabilizing Compound To Organ Preservation Solutions Decreases Lung Reperfusion Injury", JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY, MOSBY-YEAR BOOK, INC., ST. LOUIS, MO, US, vol. 115, no. 3, 1 March 1998 (1998-03-01) , pages 631-637, XP005694196, ISSN: 0022-5223, DOI: 10.1016/S0022-5223(98)70328-9

KUROSE, I. ET AL.: 'Ischemia/reperfusion-induced microvascular dysfunction: role of oxidants and lipid mediators.' AM. J. PHYSIOL. vol. 272, June 1997, pages H2976 - H2982, XP008148454

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

A. M. KELLER ET AL: "Acute reoxygenation injury in the isolated rat heart: role of resident cardiac mast cells", CIRCULATION RESEARCH, vol. 63, no. 6, 1 December 1988 (1988-12-01), pages 1044-1052, XP055056581, ISSN: 0009-7330, DOI: 10.1161/01.RES.63.6.1044

Hong Pu ET AL: "HIV-1 tat protein upregulates inflammatory mediators and induces monocyte invasion into the brain", Molecular and Cellular Neuroscience, vol. 24, no. 1, 1 September 2003 (2003-09-01), pages 224-237, XP055126423, ISSN: 1044-7431, DOI: 10.1016/S1044-7431(03)00171-4

AARTS MICHELLE ET AL: "Treatment of ischemic brain damage by perturbing NMDA receptor- PSD-95 protein interactions", SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, WASHINGTON, DC; US, vol. 298, no. 5594, 25 October 2002 (2002-10-25), pages 846-850, XP002456870, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/SCIENCE.1072873

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. Farmakologisk middel bundet til et TAT-peptid for anvendelse i behandling eller profylakse av en sykdom, hvori det farmakologiske midlet administreres med en mastcelle-degranuleringsinhibitor for inhibering av en inflammatorisk respons som er induserbar av TAT-peptidet; og mastcelle-degranuleringsinhibitoren er lodoxamid, tranilast, bepotastine, klorzoxazon, epinastin, isoproterenol, olopatadin, pemirolast, pimecrolimus eller pirbuterol.
2. Farmakologisk middel for anvendelse ifølge krav 1, hvori mastcelle-degranuleringsinhibitoren er ko-formulert med det farmakologiske midlet og mastcelle-degranuleringsinhibitoren er lodoxamid og det farmakologiske midlet er Tat-NR2B9c.
3. Farmakologisk middel bundet til et TAT-peptid administrert med en mastcelle-degranuleringsinhibitor som inhiberer en inflammatorisk respons som er induserbar av TAT-peptidet, for anvendelse i behandling eller profylakse av slag, epilepsi, hypoksi, traumatisk skade på CNS som ikke er forbundet med slag, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, eller en pasient som undergår kirurgi som påvirker eller kan påvirke en beholderforsyning eller fjerning av blod fra hjernen, hvori midlet inhiberer interaksjoner mellom PSD-95 og NMDAR2B og er et peptid som omfatter SEQ ID NO:38 ved C-terminus og mastcelle-degranuleringsinhibitoren er lodoxamid, tranilast, bepotastine, klorzoxazon, epinastin, isoproterenol, olopatadin, pemirolast, pimecrolimus eller pirbuterol.
4. Farmakologisk middel bundet til et TAT-peptid for anvendelse ifølge krav 3, hvori det farmakologiske midlet er Tat-NR2B9c.
5. Farmakologisk middel bundet til et TAT-peptid for anvendelse ifølge krav 3, hvori TAT-peptidet har en aminosyresekvens som omfatter RKKRRQRRR (SEQ ID NO:51), GRKKRRQRRR (SEQ ID NO:1), YGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:2), FGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:3) eller GRKKRRQRRRPQ (SEQ ID NO:4) eller RRRQRRKKRGY (aminosyrer 1-11 med SEQ ID NO:70).
6. Farmakologisk middel bundet til et TAT-peptid for anvendelse ifølge krav 1, hvori mastcelle-degranuleringsinhibitoren administreres via en periferisk rute.
7. Farmakologisk middel bundet til et TAT-peptid for anvendelse ifølge krav 1, hvori mastcelle-degranuleringsinhibitoren administreres innenfor et vindu på 30 minutter før til 15 etter administrering av det farmakologiske midlet.
8. Farmakologisk middel bundet til et TAT-peptid for anvendelse ifølge krav 7, for administrering til et subjekt som lider av en episode av en sykdom og hvori det farmakologiske midlet og mastcelle-degranuleringsinhibitoren administreres én gang i løpet av sykdomsforløpet.

9. Farmakologisk middel bundet til et TAT-peptid for anvendelse ifølge krav 2, hvori ko-formuleringen administreres intravenøst.
10. Farmakologisk middel bundet til et TAT-peptid for anvendelse ifølge krav 1, hvori det farmakologiske midlet også administreres med et antihistamin.
- 5 11. Sett som omfatter et farmakologisk middel bundet til et TAT-peptid og lodoxamid.
12. Lodoxamid for anvendelse i inhibering av en inflammatorisk respons forårsaket av en mastcelle-degranuleringsrespons som er induserbar av et farmakologisk middel bundet til et TAT-peptid.
13. Kombinert formulering som omfatter lodoxamid og et peptid som oppviser en aminosyresekvens med SEQ ID NO:6 (YGRKKRRQRRRLSSIESDV), og vann.
- 10 14. Kombinert formuleringsblanding ifølge krav 13, omfatter videre natriumklorid ved en konsentrasjon på 50-200 mM og hvori konsentrasjonen av lodoxamid er 0,5-1 mg/ml og konsentrasjonen av peptidet er 5-20 mg/ml.