



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2723363 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 38/49 (2006.01)
A61M 31/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21) Translation Published 2018.11.19

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2018.08.29

(86) European Application Nr. 12802409.8

(86) European Filing Date 2012.06.23

(87) The European Application's Publication Date 2014.04.30

(30) Priority 2011.06.24, US, 201161501117 P
2012.03.28, US, 201261617001 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 ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR

(73) Proprietor NoNO Inc., 88 Strath Avenue, Toronto ON M8X 1R5, Canada

(72) Inventor TYMIANSKI, Michael, 88 Strath Avenue, Toronto, Ontario M8X 1R5, Canada

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

(54) Title **COMBINATION THERAPY FOR ISCHEMIA**

(56) References Cited: 'Abstracts of the 46th Annual Congress of the Canadian Neurological Sciences Federation.' CAN J NEUROL SCI. vol. 38, no. 3, May 2011, VANCOUVER, BRITISH COLUMBIA. CANADA., pages 1 - 94, XP055141255, COOK DJ ET AL.: 'Treatment of stroke with a PSD-95 inhibitor in the gyrencephalic primate brain.' NATURE vol. 483, no. 7388, 29 February 2012, pages 213 - 217, XP055141269, ZALESKA M M ET AL: "The development of stroke therapeutics: Promising mechanisms and translational challenges", NEUROPHARMACOLOGY, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 56, no. 2, 1 February 2009 (2009-02-01), pages 329-341, XP025914026, ISSN: 0028-3908, DOI: 10.1016/J.NEUROPHARM.2008.10.006 [retrieved on 2008-11-01], AARTS M ET AL.: 'Treatment of isehemic brain damage by perturbing NMDA receptor-PSD-95 protein interactions.' SCIENCE vol. 298, no. 5594, 25 October 2002, pages 846 - 50, XP002456870, SUN HS ET AL. EFFECTIVENESS OF PSD95 INHIBITORS IN PERMANENT AND TRANSIENT FOCAL ISCHEMIA IN THE RAT. STROKE. vol. 39, no. 9, September 2008, pages 2544 - 53, XP008148452, CA-A1- 2 524 573, BRATANE BT. ET AL.: 'Neuroprotection by freezing ischemic penumbra evolution without cerebral blood flow augmentation with a

postsynaptic density-95 protein inhibitor.' STROKE vol. 42, no. 11, November 2011, pages 3265 - 70, XP055141274, DONNAN GA ET AL.: 'How to make better use of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke.' NAT REV NEUROL. vol. 7, no. 7, 14 June 2011, pages 400 - 9, XP055141267

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. PSD-95-inhibitor for anvendelse i behandling av en skadelig effekt av iskemi på sentralnervesystemet hos et menneskelig subjekt med, eller med risiko for, iskemi, hvori det utføres reperfusjonsterapi på subjektet, og PSD-95-inhibitoren og reperfusjonsterapien behandler en
5 skadelig effekt av nevnte iskemi på sentralnervesystemet hos subjektet, hvori PSD-95-inhibitoren administreres før det utføres reperfusjonsterapi, hvori reperfusjonsterapien utføres etter bestemmelse av hvorvidt subjektet kvalifiserer for reperfusjon på basis av en iskemisk halvskygge og mangel på blødning som vist ved CT-, MRI- eller PET-analyse, og hvori inhibitoren omfatter et peptid med en aminosyresekvens bestående av eller omfattende KLSSIESDV (SEQ ID NO:5) eller
10 KLSSIETDV (SEQ ID NO:43), hvori peptidet er bundet til et internaliseringspeptid eller er lipidert, for derved å øke passasjen av peptidet gjennom en membran eller blod-hjerne-barrieren.
2. PSD-95-inhibitor for anvendelse ifølge krav 1, hvori nevnte iskemi er cerebral iskemi eller hvori subjektet har et slag eller hvori nevnte iskemi er kardial iskemi, pulmonal iskemi eller hovedlem-iskemi som påvirker sentralnervesystemet ved å inhibere blodstrøm til eller fra SNS.
- 15 3. PSD-95-inhibitor for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori PSD-95-inhibitoren er tat-NR2B9c.
4. PSD-95-inhibitor for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 3, hvori reperfusjonen utføres ved administrering av et trombolytisk middel, valgfritt, hvori det trombolytiske midlet er en plasminogen-aktivator, fortrinnsvis hvori det trombolytiske midlet er tPA.
5. PSD-95-inhibitor for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 4, hvori intervallet mellom
20 administrering av PSD-95 og reperfusjonsterapi er 30 minutter til 6 timer eller hvori reperfusjonsterapien utføres mer enn 3 timer etter begynnelse av iskemi.
6. PSD-95-inhibitor for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 5, hvori det trombolytiske midlet administreres ved lokal administrering til en lokasjon med svekket blodstrøm, eller hvori reperfusjonsterapien er mekanisk reperfusjon.
- 25 7. PSD-95-inhibitor for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 6, hvori reperfusjonsterapien utføres mer enn 3 timer etter igangsetting av iskemi, valgfritt, hvori reperfusjonsterapien utføres mer enn 4,5 timer etter begynnelse av iskemi, eller hvori reperfusjonsterapien utføres mer enn 4,5 timer og mindre enn 24 timer etter begynnelse av iskemi.
8. PSD-95-inhibitor for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 7, hvori reperfusjonsterapien utføres
30 minst 12 eller minst 24 timer etter begynnelse av iskemi, eller hvori reperfusjonsterapien utføres 275-690 minutter etter begynnelse av iskemi.

9. PSD-95-inhibitor for anvendelse ifølge krav 1, hvori peptidet har myristoylering ved N-terminus av peptidet.

10. Middel for anvendelse i reperfusjonsterapi i et menneskelig subjekt som også mottar et middel som inhiberer PSD-95-binding til NMDAR 2B, 2A eller nNOS, hvori reperfusjonsterapien og midlet
5 behandler en skadelig effekt på nevnte iskemi på sentralnervesystemet, hvori midlet er et trombolytisk, blodkarutvidende eller blodtrykksenkende middel, hvori PSD-95-inhibitoren administreres før det utføres reperfusjonsterapi, hvori reperfusjonsterapien utføres etter
bestemmelse av hvorvidt subjektet kvalifiserer for reperfusjon på basis av en iskemisk halvskygge og fravær av blødning som vist ved CT-, MRI- eller PET-analyse, og hvori inhibitoren omfatter et
10 peptid med en aminosyresekvens bestående av eller omfattende KLSSIESDV (SEQ ID NO:5) eller KLSSIETDV (SEQ ID NO:43), hvori peptidet er bundet til et internaliseringspeptid eller lipidert, for derved å øke passasjen av peptidet gjennom en membran eller blod-hjerne-barrieren.