



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3157531 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/575 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 35/56 (2015.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.09.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.03.31
(86)	European Application Nr.	15811714.3
(86)	European Filing Date	2015.06.22
(87)	The European Application's Publication Date	2017.04.26
(30)	Priority	2014.06.23, US, 201462015657 P 2014.07.11, US, 201414329627
(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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Enterin, Inc., 2005 Market Street, Suite 3125, Philadelphia, Pennsylvania 19103, USA
(72)	Inventor	Zasloff, Michael, 274 Linden Lane, Merion, PA 19066, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS AND COMPOSITIONS FOR STIMULATION OF THE INTESTINAL ENTEROENDOCRINE SYSTEM FOR TREATING DISEASES OR CONDITIONS RELATED TO THE SAME
------	-------	--

(56) References

Cited:

- EP-B1- 0 832 094
 WO-A1-97/44044
 US-B2- 6 962 909
 US-A1- 2011 123 624
 US-A1- 2006 166 858
 US-A- 5 352 682
 WO-A2-2013/158970
 WO-A2-2011/056650
 WO-A1-98/19682
 WO-A1-2014/100679
 BRAAK H ET AL: "Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen", JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION, SPRINGER WIEN, VIENNA, vol. 110, no. 5, 1 May 2003 (2003-05-01), pages 517-536, ISSN: 0300-9564, DOI: 10.1007/S00702-002-0808-2 [retrieved on 2003-03-05]
 MICHAEL L. LEVY ET AL.: "Vagus nerve stimulation therapy in patients with autism spectrum disorder and intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry", JOURNAL OF NEUROSURGERY PEDIATRICS, vol. 5, 2010, pages 595-602,
 TAKAHASHI, N. ET AL.: 'A novel aminosterol reverses diabetes and fatty liver disease in obese mice' JOURNAL OF HEPATOLOGY vol. 41, no. 3, 2004, ISSN 0168-8278 pages 391 - 398, XP004542795
 WOLFGANG KUNZE ET AL: "Squalamine Reverses Age and Loperamide Associated Dysmotility in a Mouse Biomarker Model of Constipation", GASTROENTEROLOGY, vol. 146, no. 5, May 2014 (2014-05), pages S-356, XP55434760, US ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1016/S0016-5085(14)61286-5
 HARINDER JASEJA: "Efficacy of vagal nerve stimulation in patients with cerebral palsy: Emerging corroborative evidence", CLINICAL NEUROLOGY AND NEUROSURGERY., vol. 113, no. 7, 1 September 2011 (2011-09-01), page 603, NL ISSN: 0303-8467, DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.02.020
 B. BONAZ ET AL: "Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway : VNS and inflammation", NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY, vol. 25, no. 3, 29 January 2013 (2013-01-29), pages 208-221, GB ISSN: 1350-1925, DOI: 10.1111/nmo.12076
 PETER Y. CAI ET AL: "Vagus Nerve Stimulation in Ischemic Stroke: Old Wine in a New Bottle", FRONTIERS IN NEUROLOGY, vol. 5, 24 June 2014 (2014-06-24), DOI: 10.3389/fneur.2014.00107

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

- 5 **1.** Sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel grad av minst ett aminosterol, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling eller forebygging av en tilstand eller lidelse som drar nytte av stimulering av den aminosterol-induserte GI-responsen hos et individ, og hvori tilstanden eller lidelsen er knyttet til nervesystemet og kan dra nytte av nevrobeskyttelse, hvori:
- 10 (a) anvendelsen omfatter oral administrering av sammensetningen; og
 (b) minst ett aminosterol, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, er til stede i sammensetningen i en dose tilstrekkelig til å fremstille en fordelaktig nevrobeskyttende effekt hos individet;
 (c) aminosterolet er skvalamin eller et salt derav eller Aminosterol 1436 eller et salt
- 15 derav; og
 (d) tilstanden eller lidelsen knyttet til nervesystemet er Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom, Huntingtons sykdom, amyotrofisk lateral sklerose, akutt traumatisk skade på sentralnervesystemet, slag, ryggradsskade, degenerative prosesser forbundet med aldring, demens av aldring, cerebral parese, epilepsi, perifer sensorisk nevropati,
- 20 depresjon eller autisme.
- 2.** Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori tilstanden eller lidelsen er Parkinsons sykdom.
- 25 **3.** Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 2, hvori sammensetningen fremstiller forbedret tarmfunksjon hos individene.
- 4.** Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 2 eller 3, hvori:
- (a) aminosterolsammensetningen ko-administreres eller kombineres med ett eller flere
- 30 legemidler som ofte foreskrives for å behandle Parkinsons sykdom eller relaterte symptomer; eller
- (b) aminosterolsammensetningen ko-administreres eller kombineres med ett eller flere legemidler som ofte foreskrives for å behandle Parkinsons sykdom eller relaterte symptomer, og det ene eller flere legemidlene er valgt fra gruppen som består av
- 35 levodopa, en dopadekarboksylaseinhibitor, en COMT-inhibitor, dopaminagonister, MAO-B-inhibitorer, karbidopa, benserazid, tolkapon, entakapon, bromkriptin, pergolid, pramipeksol, ropinirol, piribedil, kabergolin, apomorfin, lisurid, rotigotin, selegilin,

rasagilin, amantadin, antikolinergika, klopazipin, kolinesteraseinhibitorer og modafinil.

5. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2–4, hvori sammensetningen resulterer i:

- 5 (a) å utløse produksjonen av nevrobeskyttende hormoner eller neuropeptider som fungerer for å forhindre utbrudd eller utvikling av Parkinsons sykdom eller relaterte symptomer; og/eller
(b) å forhindre akkumuleringen av alfasynuklein, og derved forhindre utbrudd eller utvikling av Parkinsons sykdom eller relaterte symptomer.

10

6. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori tilstanden eller lidelsen er Alzheimers sykdom.

7. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 6, hvori aminosterolsammensetningen:

- 15 (a) utløser produksjonen av nevrobeskyttende hormoner eller neuropeptider i hjernen, som fungerer for å forhindre utbrudd eller utvikling av Alzheimers sykdom eller relaterte symptomer; og/eller
(b) fysisk reduserer konsentrasjonen av membranbundet beta-amyloid fra målmembranene, som fungerer for å forhindre utbrudd eller utvikling av Alzheimers
20 sykdom eller relaterte symptomer.

8. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 6 eller 7, hvori:

- (a) aminosterolsammensetningen ko-administreres eller kombineres med ett eller flere legemidler som ofte foreskrives for å behandle Alzheimers sykdom eller relaterte
25 symptomer; eller
(b) aminosterolsammensetningen ko-administreres eller kombineres med ett eller flere legemidler som ofte foreskrives for å behandle Alzheimers sykdom eller relaterte symptomer, og det ene eller flere legemidlene er valgt fra gruppen som består av glutamat, antipsykotiske legemidler, Huperzine A, acetylkolinesteraseinhibitorer, NMDA-
30 reseptorantagonister, memantin, donepezil, galantamin og rivastigmin.

9. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori tilstanden eller lidelsen er Huntingtons sykdom og/eller Huntingtons korea.

- 35 **10.** Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 9, hvori aminosterolsammensetningen utløser produksjonen av nevrobeskyttende hormoner eller neuropeptider i hjernen, som fungerer for å forhindre utbrudd eller utvikling av Huntingtons sykdom og/eller

Huntingtons korea eller relaterte symptomer.

11. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 9 eller 10, hvori:

(a) aminosterolsammensetningen ko-administreres eller kombineres med ett eller flere legemidler som ofte foreskrives for å behandle Huntingtons sykdom og/eller Huntingtons korea eller relaterte symptomer; eller

(b) aminosterolsammensetningen ko-administreres eller kombineres med ett eller flere legemidler som ofte foreskrives for å behandle Huntingtons sykdom og/eller Huntingtons korea eller relaterte symptomer, og det ene eller flere legemidlene er valgt fra gruppen som består av antipsykotiske legemidler, legemidler som anvendes til å behandle dystoni, GABA-regulerende legemidler, dopaminregulatorer, antikonvulsiva, legemidler som anvendes til å behandle depresjon, og andre legemidler som ofte anvendes til å behandle Huntingtons sykdom, slik som amantadin, tetrabenazin, dopaminblokkere og koenzym Q10.

12. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori tilstanden eller lidelsen er amyotrofisk lateral sklerose.

13. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 12, hvori aminosterolsammensetningen utløser produksjonen av nevrobeskyttende hormoner eller neuropeptider i hjernen, som fungerer for å forhindre utbrudd eller utvikling av amyotrofisk lateral sklerose eller relaterte symptomer.

14. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 12 eller 13, hvori:

(a) aminosterolsammensetningen ko-administreres eller kombineres med ett eller flere legemidler som ofte foreskrives for å behandle amyotrofisk lateral sklerose eller relaterte symptomer; eller

(b) aminosterolsammensetningen ko-administreres eller kombineres med ett eller flere legemidler som ofte foreskrives for å behandle amyotrofisk lateral sklerose eller relaterte symptomer, og det ene eller flere legemidlene er valgt fra gruppen som består av riluzol, KNS-760704, olesoksim, talampanel, Arimoklomol og medisiner for å redusere tretthet, lette muskelkramper, kontrollere spastisitet, redusere overflødig spytt og slim, kontrollere smerte, depresjon, søvnforstyrrelser, dysfagi og forstoppelse.

15. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori tilstanden eller lidelsen er akutt traumatisk skade på sentralnervesystemet, hjerneslag, en ryggradsskade eller perifer sensorisk nevropati.

16. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori tilstanden eller lidelsen er degenerative prosesser forbundet med aldring eller demens ved aldring.

17. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav [[17]]16, hvori

5 aminosterolsammensetningen utløser produksjonen av nevrobeskyttende hormoner eller neuropeptider i hjernen, som fungerer for å forhindre utbrudd eller utvikling av degenerative prosesser forbundet med aldring eller demens ved aldring eller relaterte symptomer.

10 **18.** Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori tilstanden eller lidelsen er cerebral parese.

19. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav [[19]]18, hvori

15 aminosterolsammensetningen utløser produksjonen av nevrobeskyttende hormoner eller neuropeptider i hjernen, som fungerer for å forhindre utbrudd eller utvikling av cerebral parese eller relaterte symptomer.

20. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav [[20]]19, hvori

20 aminosterolsammensetningen ko-administreres eller kombineres med ett eller flere legemidler som ofte foreskrives for å behandle cerebral parese eller relaterte symptomer, slik som A-injeksjoner av botulinumtoksin.

21. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori tilstanden eller lidelsen er depresjon.

25

22. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav [[22]]21, hvori:

(a) aminosterolsammensetningen ko-administreres eller kombineres med ett eller flere legemidler som ofte foreskrives for å behandle depresjon; eller

(b) aminosterolsammensetningen ko-administreres eller kombineres med ett eller flere

30 legemidler som ofte foreskrives for å behandle depresjon, og det ene eller flere legemidlene er valgt fra gruppen som består av trisykliske antidepressiva, monoaminoksidaseinhibitorer, selektive serotoningjenopptaksinhibitorer, og serotonin- og norepinefringjenopptaksinhibitorer.

35 **23.** Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori tilstanden eller lidelsen er epilepsi.

24. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav [[24]]23, hvori:

(a) aminosterolsammensetningen ko-administreres eller kombineres med ett eller flere legemidler som ofte foreskrives for å behandle epilepsi eller relaterte symptomer; eller
(b) aminosterolsammensetningen ko-administreres eller kombineres med ett eller flere legemidler som ofte foreskrives for å behandle epilepsi eller relaterte symptomer, og det ene eller flere legemidlene er valgt fra gruppen som består av antikonvulsiva, klorazepat, klonazepam, etosuksimid, felbamat, fosfenytoin, gabapentin, lakosamid, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin, pregabalin, primidon, tiagabin, topiramat, valproatseminatrium, valproinsyre, og zonisamid, klobazam, vigabatrin, retigabin, brivaracetam, seletracetam, diazepam, lorazepam, paraldehyd, midazolam, pentobarbital, acetazolamid, progesteron, adrenokortikotropisk hormon, forskjellige kortikotrope steroidhormoner og bromid.

25. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori tilstanden eller lidelsen er autisme.

26. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav [[28]]25, hvori aminosterolsammensetningen utløser produksjonen av nevrobeskyttende hormoner eller neuropeptider i hjernen, som fungerer for å forhindre utbrudd eller utvikling av autisme eller relaterte symptomer.

27. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-[[29]]26, hvori:

(a) den effektive daglige doseringsmengden er ca. 0,1 til ca. 20 mg/kg kroppsvekt; og/eller

(b) den effektive dosen etableres ved å definere den opprinnelige dosen som kreves for å indusere den aminosterolinduserte GI-responsen, som er den innledende dosen som kreves for å stimulere en endring i tarmaktivitet, kvalme, sekretorisk diaré eller en hvilken som helst kombinasjon derav.

28. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til [[30]]27, hvori:

(a) sammensetningen er i en oral doseringsform som er en væske, kapsel eller tablett utformet for å løse seg opp i enten mage, øvre tynntarm eller mer distale deler av tarmen med en oppløsningsrate som er passende for å oppnå den tiltenkte terapeutiske fordel; og/eller

(b) sammensetningen videre omfatter minst én farmasøytisk akseptabel bærer.