



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3813882 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/13 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61K 31/27 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.12.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.08.09
(86)	European Application Nr.	19734401.3
(86)	European Filing Date	2019.07.01
(87)	The European Application's Publication Date	2021.05.05
(30)	Priority	2018.06.29, EP, 18180906
(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
	Designated Validation States:	KH; MA; MD; TN
(73)	Proprietor	Rejuvenate Biomed, Wetenschapspark 13, 3590 Diepenbeek, Belgia
(72)	Inventor	BELIËN, Ann, 3590 Diepenbeek, Belgia
(74)	Agent or Attorney	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54)	Title	PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING A BIGUANID AND AN ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITOR FOR USE IN AGE-RELATED AND/OR DEGENERATIVE DISEASES
(56)	References Cited:	CN-A- 103 860 532, WO-A1-2012/012156, WO-A1-2009/039313, CN-B- 104 623 671, HYE YEON SIN ET AL: "Total cholesterol, high density lipoprotein and triglyceride for cardiovascular disease in elderly patients treated with metformin", ARCHIVES OF PHARMACAL RESEARCH, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF KOREA, HEIDELBERG, vol. 34, no. 1, 6 April 2011 (2011-04-06), pages 99-107, XP019893772, ISSN: 1976-3786, DOI: 10.1007/S12272-011- 0112-5 C.J. GLUECK ET AL: "Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low- density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30", METABOLISM, vol. 50, no. 7, 1 July 2001 (2001-07-01), pages 856-861, XP055032336, ISSN: 0026-0495, DOI: 10.1053/meta.2001.24192 GEETIKA GARG ET AL: "Antiaging Effect of Metformin on Brain in Naturally Aged and Accelerated Senescence Model of Rat", REJUVENATION RESEARCH, vol. 20, no. 3, 1 June 2017 (2017-06-01), pages 173-182, XP055529841, US ISSN: 1549-1684, DOI: 10.1089/rej.2016.1883 PATRIZIA PASANISI ET AL: "A randomized controlled trial of Mediterranean diet and metformin to prevent age-related diseases in people with metabolic syndrome", TUMORI., vol. 104, no. 2, 8 March 2018 (2018-03-08) , pages 137-142, XP055529738, IT ISSN: 0300-8916, DOI: 10.5301/tj.5000599

FILIPE CABREIRO ET AL: "Metformin Retards Aging in *C. elegans* by Altering Microbial Folate and Methionine Metabolism", CELL, vol. 153, no. 1, 1 March 2013 (2013-03-01) , pages 228-239, XP055531462, AMSTERDAM, NL ISSN: 0092-8674, DOI: 10.1016/j.cell.2013.02.035

Zarra ET AL: "Efficacy and safety of galantamine in long-term treatment for mild cognitive impairment", Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association, 1 January 2012 (2012-01-01), pages P586-P586, XP55528716, DOI: 10.1016/j.jalz.2012.05.1596

Retrieved from the Internet: URL:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X11709063/pdfft?md5=4f69e8c045607a471a485e69b3fa2e81&pid=1-s2.0-S0924977X11709063-main.pdf>

BARZILAI NIR ET AL: "Metformin as a Tool to Target Aging", CELL METABOLISM, CELL PRESS, UNITED STATES, vol. 23, no. 6, 14 June 2016 (2016-06-14), pages 1060-1065, XP029601864, ISSN: 1550-4131, DOI: 10.1016/J.CMET.2016.05.011

CHEN JIE ET AL: "Metformin extends *C. elegans* lifespan through lysosomal pathway", ELIFE, vol. 6, 13 October 2017 (2017-10-13), XP002787206,

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. Farmasøytisk kombinasjon for anvendelse i behandling, forebygging, stabilisering, forsinkelse i begynnelse og/eller reduksjon av symptomene på aldersrelaterte og/eller degenerative sykdommer hos et individ, den farmasøytiske kombinasjonen omfattende:
 - et biguanid og/eller et N-oksid, et hydrat, et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, og
 - en acetylkolinesteraseinhibitor, og/eller et N-oksid, et hydrat, et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav,
- 10 og hvori de aldersrelaterte og/eller degenerative sykdommene er sykdommer i nevro-muskelskjelettsystemet, skrøpelighet og/eller inflammatoriske leversykdommer.
2. Den farmasøytiske kombinasjonen ifølge krav 1, for anvendelse i behandling, forebygging, stabilisering, forsinkelse i begynnelse og/eller reduksjon av symptomene på aldersrelaterte og/eller degenerative sykdommer i nevro-muskelskjelettsystemet og/eller skrøpelighet.
- 15 3. Den farmasøytiske kombinasjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori de aldersrelaterte og/eller degenerative sykdommene i nevro-muskelskjelettsystemet velges fra gruppen omfattende ekstrapyramidale forstyrrelser og bevegelsesforstyrrelser, sykdommer i myonevralkryss og muskel, systemiske atrofier som primært påvirker sentralnervesystemet, muskeldystrofi, Duchennes muskeldystrofi, spinal muskelatrofi og relaterte sykdommer, motoriske nevralsykdommer slik som amyotrofisk lateral sklerose, unormale ufrivillige bevegelser, abnormiteter i gang og mobilitet, ataksi, mitokondrieassosierte
- 20 25 nevromuskelskjelettsykdommer og sarkopeni.
4. Den farmasøytiske kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori de aldersrelaterte og/eller degenerative sykdommene i nevro-muskelskjelettsystemet er ekstrapyramidale forstyrrelser og bevegelsesforstyrrelser, sykdommer i myonevralkryss og muskel, systemiske atrofier som primært påvirker sentralnervesystemet, muskeldystrofi, Duchennes
- 30

muskeldystrofi, spinal muskelatrofi og relaterte sykdommer, motoriske nevralsykdommer slik som amyotrofisk lateral sklerose, unormale ufrivillige bevegelser, abnormiteter i gang og mobilitet eller ataksi.

5. Den farmasøytiske kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 1 til 4, hvori
5 den aldersrelaterte og/eller degenerative sykdommen i nevromuskelskjelettsystemet er sarkopeni.

6. Den farmasøytiske kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 1 til 4, hvori
de aldersrelaterte og/eller degenerative sykdommene i nevromuskelskjelettsystemet er mitokondrieassosierte nevromuskelskjelettsykdommer;
10 spesielt mitokondrieassosierte nevromuskelskjelettsykdommer valgt fra sentral kjernesykdom og optisk atrofi 1-(OPA1)-assosierte sykdommer.

7. Ikke-terapeutisk anvendelse av en farmasøytisk kombinasjon for forebygging, stabilisering og/eller reduksjon av aldersrelaterte plager og/eller degenerative plager, den farmasøytiske kombinasjonen omfattende:

- 15 - et biguanid eller et N-oksid, et hydrat, et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, og
- en acetylkolinesteraseinhibitor eller et N-oksid, et hydrat, et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav,

20 hvori aldersrelaterte plager og/eller degenerative plager velges fra gruppen omfattende muskelsvakhet, redusert muskelstyrke, nevromuskulær degenerasjon eller nedsatt mobilitet.

8. Ikke-terapeutisk anvendelse av en farmasøytisk kombinasjon for å forbedre et mål på livsspenn og/eller helsespenn, den farmasøytiske kombinasjonen omfattende:

- 25 - et biguanid eller et N-oksid, et hydrat, et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, og
- en acetylkolinesteraseinhibitor, et N-oksid, et hydrat, et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav,

hvor det forbedrede målet for livsspenn og/eller helsespenn velges fra gruppen omfattende demping eller stabilisering av aldersrelaterte plager, demping eller stabilisering av degenerativ dysfunksjon og degenerative plager, i forhold til tilstanden til individet før administrering av den farmasøytiske kombinasjonen eller
5 i forhold til en kontrollpopulasjon, og hvor aldersrelaterte plager og/eller degenerative plager velges fra gruppen omfattende muskelsvakhet, redusert muskelstyrke, nevro-muskulær degenerasjon eller nedsatt mobilitet.

9. Den farmasøytiske kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller den ikke-terapeutiske anvendelsen av en
10 farmasøytisk kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 7 eller 8, hvor biguanidet er metformin.

10. Den farmasøytiske kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller den ikke-terapeutiske anvendelsen av en farmasøytisk kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, hvor
15 acetylkolinesteraseinhibitoren velges fra gruppen omfattende galantamin, donepezil, rivastigmin og memantin; fortrinnsvis hvor acetylkolinesteraseinhibitoren er galantamin.

11. Den farmasøytiske kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller den ikke-terapeutiske anvendelsen av en farmasøytisk
20 kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 10, hvor biguanidet og acetylkolinesteraseinhibitoren administreres i en subterapeutisk dose til individet.

12. Den farmasøytiske kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller den ikke-terapeutiske anvendelsen av en farmasøytisk kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 11, hvor individet er et
25 menneske.

13. Den farmasøytiske kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller den ikke-terapeutiske anvendelsen av en farmasøytisk kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 12, hvor biguanidet og acetylkolinesteraseinhibitoren eller deres N-oksid, hydrat, farmasøytisk akseptable
30 salt eller solvat formuleres separat til farmasøytiske sammensetninger eller formuleres i en enkelt farmasøytisk sammensetning.