



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2152868 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 9/88 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.01.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.09.02
(86)	European Application Nr.	08754717.0
(86)	European Filing Date	2008.05.23
(87)	The European Application's Publication Date	2010.02.17
(30)	Priority	2007.05.25, US, 807227
(84)	Designated Contracting States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Designated Extension States:	AL BA MK RS
(73)	Proprietor	BioMarin Pharmaceutical Inc., 105 Digital Drive, Novato, CA 94949, US-USA
(72)	Inventor	VELLARD, Michel, C., 191 Oak Drive, San Rafael, CA 94901, US-USA FITZPATRICK, Paul, A., 555 Pierce Street, Apt. 238, Albany, CA 94706, US-USA KAKKIS, Emil, D., 2512 Laguna Vista Drive, Novato, CA 94949, US-USA WENDT, Daniel, J., 496 La Vista Road, Walnut Creek, CA 94598, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS OF PROKARYOTIC PHENYLALANINE AMMONIA-LYASE AND METHODS OF USING SAID COMPOSITIONS
(56)	References Cited:	WO-A-2006/034373 WO-A-2008/069958 US-A1- 2008 008 695 WATTS ET AL: "Discovery of a Substrate Selectivity Switch in Tyrosine Ammonia-Lyase, a Member of the Aromatic Amino Acid Lyase Family" CHEMISTRY AND BIOLOGY, CURRENT BIOLOGY, LONDON, GB, vol. 13, no. 12, 26 December 2006 (2006-12-26), pages 1317-1326, XP005808722 ISSN: 1074-5521 MOFFITT M C ET AL: "Discovery of two cyanobacterial phenylalanine ammonia lyases: Kinetic and structural characterization" BIOCHEMISTRY, vol. 46, no. 4, January 2007 (2007-01), pages 1004-1012, XP002501766 ISSN: 0006-2960 XIANG L ET AL: "Biochemical characterization of a prokaryotic phenylalanine ammonia lyase" JOURNAL OF BACTERIOLOGY, vol. 187, no. 12, June 2005 (2005-06), pages 4286-4289, XP002501767 ISSN: 0021-9193 WANG L ET AL: "Structural and biochemical characterization of the therapeutic Anabaena variabilis phenylalanine ammonia lyase." JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY 18 JUL 2008, vol. 380, no. 4, 17 May 2008 (2008-05-17), pages 623-635, XP002501768 ISSN: 1089-8638

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.** *Anabaena variabilis*-fenylalaninammoniaklyase (AvPAL)-variant, hvori AvPAL-varianten har større fenylalanin-omvandlingsaktivitet og/eller redusert immunogenisitet sammenlignet med en villtype-AvPAL (SEQ ID NO:4), hvor en eller flere cysteinrester valgt fra gruppen bestående av cysteinrester på posisjon 503 og 565 ble substituert med en serinrest.
- 10 **2.** AvPAL-varianten ifølge krav 1, hvori cysteinresten på posisjon 565 i AvPAL ble substituert med en serinrest (SEQ ID NO:10).
- 3.** AvPAL-varianten ifølge krav 1, hvori cysteinrestene på posisjon 503 og 565 i AvPAL ble substituert med en serinrest (SEQ ID NO:11).
- 15 **4.** AvPAL-varianten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, ytterligere omfattende en vannløselig polymer.
- 5.** AvPAL-varianten ifølge krav 4, hvori den vannløselige polymeren er en polyetylenglykol.
- 20 **6.** AvPAL-varianten ifølge krav 5, hvori AvPAL-varianten kan oppnås ved å omsette AvPAL-variant med NHS-aktivert polyetylenglykol i et forhold på 3 polyetylenglykol per lysinrest i AvPAL-varianten.
- 25 **7.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ved behandling av en aminosyremetabolismesykdom, omfattende AvPAL-varianten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 30 **8.** Sammensetning omfattende AvPAL-varianten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 for anvendelse ved behandling av en sykdom forårsaket helt eller delvis av en mangel på fenylalanin-hydrosylase(PAH).
- 35 **9.** Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8, hvori sykdommen er karakterisert ved forhøyede fenylalaninnivåer; eller hvori sammensetningen er fremstilt for å behandle et individ som har 10 % eller mindre av en normal PAH-aktivitet.

10. AvPAL-varianten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 for anvendelse ved behandling av et menneske som lider av fenylketonuri (PKU).

5 **11.** Sammensetning omfattende AvPAL-varianten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 for anvendelse ved behandling av klassisk alvorlig PKU, hvori sammensetningen er virksom for å senke fenylalaninkonsentrasjonen i plasmaet til et individ sammenlignet med konsentrasjonen i fravær av en administrering av sammensetningen.

10 **12.** Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 11, hvori individet er diagnostisert med mutant PAH.

15 **13.** Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 12, hvori det mutante PAH omfatter en mutasjon i det katalytiske domene til PAH eller en eller flere mutasjoner valgt fra gruppen bestående av F39L, L48S, I65T, R68S, A104D, S110C, D129G, E178G, V190A, P211T, R241C, R261Q, A300S, L308F, A313T, K320N, A373T, V388M E390G, A395P, P407S og Y414C.

20 **14.** Sammensetning omfattende AvPAL-varianten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 for anvendelse ved behandling av et gravid kvinnelig individ med hyperfenylalaninemi (HPA), hvori sammensetningen er fremstilt for å administreres i kombinasjon med en proteinbegrenset diett, hvori den kombinerte administreringen av sammensetningen og den proteinbegrensede dietten er virksom for å senke fenylalaninkonsentrasjonen i plasmaet til det kvinnelige individet sammenlignet med konsentrasjonen i fravær av en administrering av kombinasjonen.

25

30 **15.** Sammensetning omfattende AvPAL-varianten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 for anvendelse ved behandling av et lite barn med PKU, hvori sammensetningen er fremstilt for å administreres til et barn mellom 0 og 3 år og med en plasma-fenylalaninkonsentrasjon på mellom 360 µM til 4800 µM, og hvori sammensetningen er fremstilt for å administreres i en mengde som er virksom for å bevirke en reduksjon i barnets plasma-fenylalaninkonsentrasjon.

35 **16.** AvPAL-variant, hvori cysteinrestene på posisjon 503 og 565 i AvPAL ble substituert med serinrester (SEQ ID. NO. 11).

17. AvPAL-varianten ifølge krav 16, som er pegylert.

18. AvPAL-varianten ifølge 17, hvori pegyleringen kan oppnås ved å omsette AvPAL-varianten med NHS-aktivert polyetylenglykol i et forhold på minst 1,6 polyetylenglykol per lysinrest i AvPAL-varianten; ved å omsette AvPAL-varianten med NHS-aktivert polyetylenglykol i et forhold på minst 2,4 polyetylenglykol per lysinrest i AvPAL-varianten; eller ved å omsette AvPAL-varianten med NHS-aktivert polyetylenglykol i et forhold på 3 polyetylenglykol per lysinrest i AvPAL-varianten.

19. AvPAL-varianten ifølge krav 17, hvori minst 28 prosent av lysinrestene på posisjon 2, 10, 32, 145, 195, 301, 413, 493 og 522 i AvPAL-varianten er pegylert; hvori minst 51 prosent av lysinrestene på posisjon 2, 10, 195, 413, 493 og 522 i AvPAL-varianten er pegylert; eller hvori minst 75 prosent av lysinrestene på posisjon 2, 10, 195, 493 og 522 i AvPAL-varianten er pegylert.