



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2245145 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 9/16 (2006.01)
A61K 38/46 (2006.01)
C12P 21/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.05.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.12.14
(86)	European Application Nr.	09702074.7
(86)	European Filing Date	2009.01.16
(87)	The European Application's Publication Date	2010.11.03
(30)	Priority	2008.01.18, US, 22179 2008.09.23, US, 99373 2008.10.31, US, 110246
(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 MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Proprietor	BioMarin Pharmaceutical Inc., 105 Digital Drive, Novato, CA 94949, US-USA
(72)	Inventor	VELLARD, Michel, Claude, 191 Oak Drive, San RafaelCA 94901, US-USA KOPPAKA, Vish, 10 Professional Center Parkway, 10, San RafaelCA 94903, US-USA DVORAK-EWELL, Melita, 1268 12th Avenue, San FranciscoCA 91422, US-USA PUNGOR, Erno, 250 Castenada Drive, MilbraeCA 94030, US-USA HAGUE, Charles, 71 Laurel Glen Terrace, San RafaelCA 94903, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	MANUFACTURE OF ACTIVE HIGHLY PHOSPHORYLATED HUMAN LYSOSOMAL SULFATASE ENZYMES AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A-03/106997 WO-A-2005/073367 WO-A-2005/077093 WO-A-2007/091159 WO-A-2008/085912 WO-A2-2004/072275 WO-A2-2005/113765 COSMA M P ET AL: "The multiple sulfatase deficiency gene encodes an essential and limiting factor for the activity of sulfatases" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 113, no. 4, 16 May 2003 (2003-05-16), pages 445-456, XP001155603 ISSN: 0092-8674 TAKAKUSAKI YUKIKO ET AL: "Coexpression of formylglycine-generating enzyme is essential for synthesis and secretion of functional arylsulfatase A in a mouse model of metachromatic leukodystrophy." HUMAN GENE THERAPY AUG 2005, vol. 16, no. 8, August 2005 (2005-08), pages 929-936, XP002521335 ISSN: 1043-0342 TOMATSU SHUNJI ET AL: "Enzyme replacement therapy in a murine model of Morquio A syndrome." HUMAN MOLECULAR GENETICS 15 MAR 2008, vol. 17, no. 6, 3 December 2007

(2007-12-03), pages 815-824, XP002542179 ISSN: 1460-2083

TOMATSU ET AL: "Characterization and pharmacokinetic study of recombinant human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase" MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 91, no. 1, 2 March 2007 (2007-03-02), pages 69-78, XP022020286 ISSN: 1096-7192

EUROPEAN MEDICINES AGENCY: "Scientific discussion on Naglazyme" [Online] 31 July 2007 (2007-07-31), EUROPEAN MEDICINES AGENCY, XP002521336 Retrieved from the Internet: URL:<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/naglazyme/391047en6.pdf> [retrieved on 2009-03-25] the whole document

"Galsulfase: arylsulfatase B, BM 102, recombinant human arylsulfatase B, recombinant human N-acetylgalactosamine-4-sulfatase, rhASB." DRUGS IN R&D 2005, vol. 6, no. 5, 2005, pages 312-315, XP009114501 ISSN: 1174-5886

DIERKS THOMAS ET AL: "Multiple sulfatase deficiency is caused by mutations in the gene encoding the human Calpha-formylglycine generating enzyme" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, MA, US, vol. 113, no. 4, 16 May 2003 (2003-05-16), pages 435-444, XP002295630 ISSN: 0092-8674

DVORAK-EWELL M ET AL: "46. Human primary chondrocytes, a relevant model of mucopolysaccharidosis IVA, internalize N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase into lysosomes, resulting in clearance of keratan sulfate" MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 96, no. 2, 1 February 2009 (2009-02-01), page S22, XP025771979 ISSN: 1096-7192 [retrieved on 2009-01-13]

CHRISTIANSON T M ET AL: "Overexpression of inactive arylsulphatase mutants and in vitro activation by light-dependent oxidation with vanadate", BIOCHEMICAL JOURNAL, PORTLAND PRESS LTD, GB, vol. 382, 1 September 2004 (2004-09-01), pages 581-587, XP002992392, ISSN: 0264-6021, DOI: 10.1042/BJ20040447

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/>

1. En rekombinant humant N-acetylgalaktosamin-6-sulfatase (GALNS)-enzym-

(a) har minst 50 % omdannelse av cystein-resten i posisjon 53 til Ca-formylglysin

(b) er N-linket glykosylert ved asparagin-restene i posisjoner 178 og 397, og hvor minst 50 % av oligomannose-kjeden bundet til asparaginresten i posisjon 178 er bis-fosforylert,

2. GALNS-enzym sammensetningen ifølge krav 1, hvor den lysosomale lagrings-sykdommen er mucopolysakkaridose type IVa (MPS IVa) eller Morquio A-syndrom, eller Multiple Sulfatase-mangel.

5. GALNS-enzym sammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene¹ til 4, hvor GALNS-enzymet har minst 70 % omdannelse av cystein-resten i posisjon 53 til Ca-formylglysin (FGly).

6. GALNS-enzym sammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor GALNS-enzymet har minst 90 % omdannelse av cystein-resten i posisjon 53 til Ca-formylglysin (FGly).

7. En sammensetning ifølge krav 1 for anvendelse i å behandle muko-polysakkaridose type IVa (MPS IVa) eller Morquio A-syndrom, eller Multiple Sulfatase-mangel (MSD).

8. Anvendelse av en rensset, rekombinant human N-acetylgalaktosamin-6-sulfatase (GALNS)-enzym-sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6 i femstillingen av et medikament for å behandle mukopolysakkaridose type IVa (MPS IVa) eller Morquio A-syndrom, eller Multiple Sulfatase-mangel (MSD).

9. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 7 eller anvendelsen ifølge krav 8, hvor GALNS-enzymet består av et hoved bånd på 55-60 kDa som utgjør minst 75 % av de synlige proteinene, eller minst 85 % av de synlige proteinene, som bestemt med Coomassie Blue-farging når underkastet SDS-PAGE under reduserende betingelser.

10. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 7 eller anvendelsen ifølge krav 8, hvor GALNS-enzymet består av et hoved bånd på 55-60 kDa som utgjør minst 90 % av de synlige proteinene som bestemt med Coomassie Blue-farging når underkastet SDS-PAGE under reduserende betingelser.

11. Sammensetningen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 7 til 10 eller anvendelsen ifølge hvilket som helst av kravene 8 til 10, hvor GALNS-enzymet har minst 70 % omdannelse av cystein-resten i posisjon 53 til Ca-formylglysin (FGly).

12. Sammensetningen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 7 til 10 eller anvendelsen ifølge hvilket som helst av kravene 8 til 10, hvor GALNS-enzymet har minst 90 % omdannelse av cystein-resten i posisjon 53 til Ca-formylglysin (FGly).

13. Sammensetningen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 7 til 12 eller anvendelsen ifølge hvilket som helst av kravene 8 til 12, hvor virkningen av behandlingen bestemmes av å måle urinutskillelse av keratan sulfat (KS) i individet som lider av MPS IVa eller Morquio A-syndrom, hvor KS-nivåene i urin i individet som lider av MPS IVa eller Morquio A-syndrom sammenlignes med KS-nivåer i urin i normal individer og/eller i ubehandlet individ som lider av MPS IVa eller Morquio A-syndrom og/eller i det samme individ før behandling med GALNS-enzymet, eller hvor virkningen av behandlingen bestemmes av funksjonelle vurderinger av individet ved å måle utholdenhet ved gange tester, trappeklatringer eller lunge/respirasjons-funksjon, eventuelt, hvor gange testen måler avstanden gått i 6 eller 12 minutter, eller hvor trappeklatringer måler trinnene klatret per minutt, eller

hvor lunge/respirasjons-funksjon måles ved hjertefunksjon (ekkokardiogram) eller ved lungefunksjon (FVC, FEV1 eller maksimal gjennomstrømming).

14. Sammensetningen for anvendelse eller anvendelse ifølge krav 13, hvor mer enn
5 25 % reduksjon i urin KS oppnås etter behandling med GALNS-enzymet, eller hvor mer
enn 50 % reduksjon i urin KS oppnås etter behandling med GALNS-enzymet.

15. GALNS-enzymetsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6,
sammensetning for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 7 til 14 eller
10 anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 8 til 14, hvor det cellulære
målrettingssignalet omfatter et bein-målrettingspeptid.