



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2252313 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2015.08.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.04.08
(86)	European Application Nr.	09710178.6
(86)	European Filing Date	2009.02.12
(87)	The European Application's Publication Date	2010.11.24
(30)	Priority	2008.02.12, US, 28141 P 2008.03.11, US, 35684 P 2008.09.02, US, 93631 P 2008.11.11, US, 113496 P
(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	Amicus Therapeutics, Inc., 1 Cedar Brook Drive, Cranbury, NJ 08512, US-USA
(72)	Inventor	BENJAMIN, Elfrida, 56 Prodelin Way, Millstone TownshipNJ 08535, US-USA DO, Hung, V., 819 Yearling Drive, New HopePA 18938, US-USA WU, Xiaoyang, 11 Bennington Dr., EdisonNJ 08820, US-USA FLANAGAN, John, 11 Charred Oak Lane, East WindsorNJ 08520, US-USA WUSTMAN, Brandon, 2020 Fort Stockton Drive, San DiegoCA 92103, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	METHOD TO PREDICT RESPONSE TO PHARMACOLOGICAL CHAPERONE TREATMENT OF DISEASES
(56)	References Cited:	WO-A1-99/62517 WO-A2-2007/137072 US-A1- 2005 203 019 US-A1- 2006 264 467 US-A1- 2007 021 381 US-A1- 2007 270 486 SHIMOTORI MASAOKI ET AL: "Novel mutations of the GLA gene in Japanese patients with Fabry disease and their functional characterization by active site specific chaperone" HUMAN MUTATION, vol. 29, no. 2, 18 January 2008 (2008-01-18), pages 1-10, XP002623557 ISSN: 1059-7794 ALFONSO ET AL: "Miglustat (NB-DNJ) works as a chaperone for mutated acid beta-glucosidase in cells transfected with several Gaucher disease mutations" BLOOD CELLS, MOLECULES AND DISEASES, vol. 35, no. 2, 1 September 2005 (2005-09-01), pages 268-276, XP005074539 LAJOLLA, US ISSN: 1079-9796 DOI: 10.1016/J.BCMD.2005.05.007 LEI ET AL: "Enzyme enhancement activity of N-octyl-beta-valienamine on beta-glucosidase mutants associated with Gaucher disease" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA. MOLECULAR BASIS OF DISEASE, vol. 1772, no. 5, 18 April 2007 (2007-04-18), pages 587-596, XP022033473 AMSTERDAM, NL ISSN: 0925-4439 DOI: 10.1016/J.BBADIS.2007.02.003 FAN J-Q ET AL: "Cell-based screening of active-site specific chaperone for the treatment of Fabry disease" METHODS IN ENZYMOLOGY, vol. 363, 1 January 2003 (2003-01-01), pages

412-420, XP008110443 ACADEMIC PRESS INC, SAN DIEGO, CA, US ISSN: 0076-6879 DOI: 10.1016/S0076-6879(03)01069-3

WUSTMAN ET AL: "114. Pharmacological chaperone therapy for Gaucher disease: Mechanism of action, a survey of responsive mutations and phase I clinical trial results" MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, vol. 93, no. 2, 14 January 2008 (2008-01-14), page 44, XP022420747 ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US ISSN: 1096-7192 DOI: 10.1016/J.YMGME.2007.10.126

FAN J-Q ET AL: "Accelerated transport and maturation of lysosomal .alpha.-galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor" NATURE MEDICINE, vol. 5, no. 1, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 112-115, XP002293424 NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US ISSN: 1078-8956 DOI: 10.1038/4801

SHIN ET AL: "Screening for pharmacological chaperones in Fabry disease", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 359, no. 1, 2 June 2007 (2007-06-02), pages 168-173, XP022103159, ISSN: 0006-291X, DOI: DOI:10.1016/J.BBRC.2007.05.082

'QIAGEN Supplementary Protocol: Transient transfection of COS-7 cells in 96-well plates using PolyFect Transfection Reagent', [Online] 01 January 2001, XP055030566 Retrieved from the Internet: <URL:www.qiagen.com/literature/render.aspx? id=543> [retrieved on 2012-06-21]

'Transfecting Plasmid DNA into COS-7 Cells Using Lipofectamine(TM) LTX Reagent', [Online] 09 June 2006, XP055030567 Retrieved from the Internet: <URL:www.invitrogen.com> [retrieved on 2012-06-21]

'QIAGEN Supplementary Protocol: Fast-forward protocol for transient transfection of 293 cells in 96-well plates using Effectene Transfection Reagent', [Online] 01 November 2006, XP055030573 Retrieved from the Internet: <URL:www.qiagen.com> [retrieved on 2012-06-21]

'QIAGEN Supplementary Protocol: Transient transfection of 293 cells in 96-well plates using PolyFect Transfection Reagent', [Online] 01 August 2001, XP055030574 Retrieved from the Internet: <URL:www.qiagen.com> [retrieved on 2012-06-21]

'Transfecting Plasmid DNA into HEK 293 Cells Using Lipofectamine(TM) LTX Reagent', [Online] 01 January 2006, XP055030576 Retrieved from the Internet: <URL:www.invitrogen.com> [retrieved on 2012-06-21]

'Transfecting Plasmid DNA into GripTite(TM) 293 MSR Cells Using Lipofectamine(TM) LTX Reagent', [Online] 01 January 2006, XP055030581 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.invitrogen.com/etc/medialib /en/filelibrary/pdf/protocols.Par.18853.File.dat/Human_embryonic_kidney.pdf> [retrieved on 2012-06-21]

WU XIAOYANG ET AL: "A pharmacogenetic approach to identify mutant forms of [alpha]-galactosidase A that respond to a pharmacological chaperone for Fabry disease.", HUMAN MUTATION AUG 2011, vol. 32, no. 8, August 2011 (2011-08), pages 965-977, ISSN: 1098-1004

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. En spesifikk farmakologisk chaperone for α -Gal A for anvendelse i behandlingen av
5 Fabrys sykdom hos en pasient som fremviser en mutant form av α -Gal A og identifisert
som å reagere på behandling med det spesifikke farmakologiske chaperone, der
pasienten er identifisert som å reagere på behandling med det spesifikke
farmakologiske chaperone for α -Gal A ved en fremgangsmåte som omfatter

- 10 a. poding første og andre vertsceller i en analyse beholder;
b. å kontakte første vertsceller med den farmakologiske chaperone spesifikke for
 α -Gal A; og
c. å sammenligne α -Gal A-aktivitet i andre vertsceller som ikke er kontaktet med
den spesifikke farmakologiske chaperone, med α -Gal A-aktivitet i den første
15 vertscellen bringes i kontakt med den spesifikke farmakologiske chaperone,

der den spesifikke farmakologiske chaperone for α -Gal A er 1-deoksygalakto-
nojirimycin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

der den første og andre vertscelle er HEK-293-MSR-celler som fremviser den muterte
20 formen av α -Gal A til pasienten; og der:

en 1,3 til 40 ganger økning i α -Gal A-aktivitet i de første vertsceller som er i
kontakt med den spesifikke farmakologiske chaperone i forhold til aktiviteten av
 α -Gal A som fremvises ved andre vertsceller som ikke er i kontakt med den
25 spesifikke farmakologiske chaperone; eller
 α -Gal A-aktivitet i de første vertsceller som er i kontakt med det spesifikke
farmakologiske chaperone på minst 2 til 100 % av α -Gal A-aktivitet av HEK-
293-MSR-celler som fremviser en vill type form for α -Gal A;

30 indikerer at pasienten vil respondere på behandling med den spesifikke farmakologiske
chaperone.

2. Fremgangsmåte for å bestemme hvorvidt en pasient som fremviser en mutant form
av α -Gal A vil respondere på behandling med en spesifikk farmakologisk chaperone
35 for α -Gal A, der fremgangsmåten omfatter:

- a. å pøse første og andre vertsceller i en analysebeholder;
b. å kontakte første vertsceller med den farmakologiske chaperone spesifikk for
 α -Gal A; og

c. å sammenligne α -Gal A-aktiviteten i en andre vertscelle som ikke er i kontakt med den spesifikke farmakologiske chaperone, med α -Gal A-aktivitet i den første vertscellen som bringes i kontakt med den spesifikke farmakologiske chaperone,

der den spesifikke farmakologiske chaperone for α -Gal A er 1-deoksygalakto-
nojirimycin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
der de første og andre vertsceller er HEK-293-MSR-celler som uttrykker den muterte formen av α -Gal A av pasienten; og der:

en 1,3 til 40 ganger økning i α -Gal A-aktivitet i de første vertsceller som er i kontakt med den spesifikke farmakologiske chaperone i forhold til aktiviteten av α -Gal A som fremvises ved andre vertsceller som ikke er i kontakt med den spesifikke farmakologiske chaperone; eller α -Gal A-aktivitet i de første vertsceller som er i kontakt med det spesifikke farmakologiske chaperone på minst 2 til 100 % av α -Gal A-aktivitet av HEK-293-MSR-celler som fremviser en vill type form for α -Gal A;

3. En spesifikk farmakologisk chaperone for bruk ifølge krav 1 eller en fremgangsmåte ifølge krav 2, der den mutante form av α -Gal A er forårsaket av en mutasjon i et gen som koder α -Gal A.

4. En spesifikk farmakologisk chaperone for bruk eller en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, karakterisert ved at pasienten er identifisert til å uttrykke en mutant α -galaktosidase A som er valgt fra gruppen bestående av α -galaktosidase A mutasjoner A121T, A156V, A20P, A288D, A288P, A292P, A348P, A73V, C52R, C94Y, D234E, D244H, D244N, D264Y, E338K, E341D, E358K, E398K, E48K, E59K, E66Q, F113L, G144V, G183D, G260A, G271S, G325D, G328A, G35R, G373D, G373S, H225R, I219N, I242N, I270T, I289F, I303N, I317T, I354K, I91T, L14P, L166V, L243F, L300F, L310F, L32P, L45R, M267I, M284T, M296I, M296V, M72V, M76R, N224S, N263S, N298K, N298S, N320I, N320Y, N34K, P205R, P259L, P265L, P265R, P293A, P293S, P409S, P40L, P40S, Q279E, Q279H, Q279R, Q280H, Q280K, Q312H, Q321E, Q321R, Q327E, R301P, R342Q, R363C, R363H, R49G, R49L, R49S, S201Y, S276N, S297C, S345P, T194I, V269M, V316E, W340R, W47L og W95S.

5. En spesifikk farmakologisk chaperone for bruk eller en fremgangsmåte ifølge krav 4, karakterisert ved at den mutante α -galaktosidase A er valgt fra gruppen bestående av α -galaktosidase A mutasjoner G144V, H225R, S276GR301P og N320I.

6. En spesifikk farmakologisk chaperone for bruk eller en fremgangsmåte ifølge krav 5, der den spesifikke farmasøytiske chaperone er 1-deoksygalaktonojirimycinhydroklorid.

7. En spesifikk farmakologisk chaperone for bruk eller en fremgangsmåte ifølge krav 6 eller krav 7, der den første vertscelle bringes i kontakt med 1-deoksygalaktonojirimycin i en konsentrasjon på fra 20 nm til 1 mm.

8. En spesifikk farmakologisk chaperone for bruk eller en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, der proteinaktiviteten ble bestemt ved anvendelse av en fluorometrisk analyse som kvantifiserer hydrolyse av substratet i lysater fra vertscellen.

9. En spesifikk farmakologisk chaperone for bruk eller en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, der pasienten er kvinne.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av en behandlingsterapitabell, hvor behandlingsterapitabellen indikerer om en spesifikk farmakologisk chaperone er en effektiv forbindelse for å øke aktiviteten til en mutant α -Gal A, der fremgangsmåten omfatter utførelse av en fremgangsmåte ifølge krav 2; og registrering av resultatet av nevnte fremgangsmåte ved behandlingsterapitabellen, der en spesifikk farmakologisk chaperone som er registrert i tabellen behandling som forårsaker:

en 1,3 til 40 ganger økning i α -Gal A-aktivitet i den første vertscellen som bringes i kontakt med den spesifikke farmakologiske chaperone i forhold til aktiviteten av

α -Gal A som fremvises av den andre vertscelle som ikke er i kontakt med den spesifikke farmakologiske chaperone; eller

α -Gal A-aktivitet i den første vertscellen som bringes i kontakt med den spesifikke farmakologiske chaperone på minst 2 til 100 % av α -Gal A-aktivitet av en vertscelle som uttrykker en villtype form av proteinet;

er en spesifikk farmakologisk chaperone som kan brukes som en terapi for en pasient som fremviser det muterte protein.