



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2350273 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 9/50 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)
C12N 15/57 (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.07.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.04.06
(86)	European Application Nr.	09824219.1
(86)	European Filing Date	2009.11.02
(87)	The European Application's Publication Date	2011.08.03
(30)	Priority	2008.10.31, US, 110218 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 SM TR
(73)	Proprietor	AERase, Inc., 901 S. MoPac Expressway Barton Plaza One, Suite 250, Austin, TX 78746, US-USA
(72)	Inventor	GEORGIOU, George, 6405 Williams Ridge Way, Austin, TX 78731, US-USA STONE, Everett, 7004 Deborah Drive, Austin, TX 78752, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Onsagers AS, Postboks 1813 Vika, 0123 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS OF ENGINEERED HUMAN ARGINASES AND METHODS FOR TREATING CANCER
(56)	References Cited:	EP-A1- 1 803 465 WO-A1-2004/001048 WO-A2-03/063780 US-A1- 2002 119 554 Stone E. et al.: "Engineering Human Arginase I as a Novel Cancer Therapeutic Agent", , 6 September 2008 (2008-09-06), XP002675137, Retrieved from the Internet: URL: http://aiche.confex.com/aiche/09icbe/p_reliminaryprogram/abstract_143378.htm [retrieved on 2012-02-29] CARVAJAL N ET AL: "Consequences of mutations of metal ligands in human liver arginase I.", MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL, vol. 13, no. Supplement, November 2002 (2002-11), page 546A, XP009157032, & 42ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR CELL BIOLOGY; SAN FRANCISCO, CA, USA; DECEMBER 14-18, 2002 ISSN: 1059-1524 CHENG P N M ET AL: "Remission of hepatocellular carcinoma with arginine depletion induced by systemic release of endogenous hepatic arginase due to transhepatic arterial embolisation, augmented by high-dose insulin: arginase as a potential drug candidate for hepatocellular carcinoma", CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US, vol. 224, no. 1, 16 June 2005 (2005-06- 16) , pages 67-80, XP004904542, ISSN: 0304-3835 REHNER G ET AL: "EFFECT OF MANGANESE COBALT AND NICKEL ON THE ACTIVITY OF LIVER ARGINASE IN-VITRO AND IN-VIVO", MEDIZIN UND ERNAEHRUNG, vol. 11, no. 2,

1970, pages 32-35, XP009158520,
DAVID E. ASH ET AL.: 'Structure and Function of Arginases.' THE JOURNAL OF NUTRITION
vol. 134, 2004, pages 2760S - 2764S, XP008146967
GUADALUPE SABIO ET AL.: 'Glu-256 is a main structural determinant for oligomerisation of
human arginase I.' FEBS LETTERS vol. 501, 2001, pages 161 - 165, XP004274902

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. Humant arginase-I- eller arginase-II-protein for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en human pasient som har kreft, spesielt en arginin-auxotrof krefttype, omfattende administrering til pasienten av en formulering som omfatter nevnte protein,
 der nevnte humane arginase-I- eller arginase-II-protein har et metallbindingssete og omfatter minst én aminosyresubstitusjon på metallbindingssetet, der proteinet oppviser en økning i hydrolysen av arginase som fører til en k_{cat}/K_m som er minst to ganger høyere enn den for en nativ, human arginase-I som har en aminosyresekvens som er kodet for i SEQ ID nr. 1 eller en nativ, human arginase-II som har en aminosyresekvens som er kodet for i SEQ ID nr. 2,
 der nevnte humane arginase-I- eller arginase-II-protein omfatter en ikke-nativ metall-kofaktor, og
 der nevnte ikke-native metall-kofaktor er kobolt.
2. Protein for anvendelse ifølge krav 1, der proteinet oppviser en k_{cat}/K_m på mellom $400 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ og $4\,000 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ved pH 7,4, spesielt der proteinet oppviser en k_{cat}/K_m på mellom $400 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ og $2500 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ved pH 7,4.
3. Protein for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 og 2,
 - i) der arginaseproteinet omfatter én polypeptidkjede, og/eller
 - ii) der den minst ene aminosyresubstitusjonen er på His101, Asp124, His126, Asp128, Asp232, Asp234, Trp122, Asp181, Ser230, His120, Asp143, His145, Asp147, Asp251, Asp253, Trp141, Asp200, Ser249, Cys303, eller Glu256, fortrinnsvis der den minst ene aminosyresubstitusjonen er Asp181Ser, Ser230Cys, Ser230Gly, Cys303Phe, Cys303Ile, Glu256Gln, Asp181Glu eller Ser230Ala.
4. Protein for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 3, der den humane arginasen omfatter minst to aminosyresubstitusjoner, spesielt der aminosyresubstitusjonene i nevnte humane arginase-I-protein er Asp181Glu og Ser230Ala.

5. Protein for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 4,
der aminosyresekvensen omfatter en trunkert arginase-I- eller arginase-II-sekvens,
spesielt der aminosyresekvensen mangler et N-terminalt metionin eller der
aminosyresekvensen mangler de 21 første aminosyrene i villtype-sekvensen.
- 5
6. Protein for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 5,
der proteinet er kovalent bundet til polyetylenglykol.
7. Protein omfattende en aminosyresekvens for human arginase-I eller en
10 aminosyresekvens for human arginase-II og en ikke-nativ metall-kofaktor, der den
ikke-native metall-kofaktoren er kobolt,
for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en human pasient som har
kreft, spesielt en arginin-auxotrof kreftform, omfattende administrering til pasienten
av en formulering som omfatter nevnte protein.
- 15
8. Protein for anvendelse ifølge krav 7,
(a) der den humane arginase-I omfatter en aminosyresekvens som er kodet for i
SEQ ID nr. 1, eller
(b) der den humane arginase-II omfatter en aminosyresekvens som er kodet for i
20 SEQ ID nr. 2.
9. Protein for anvendelse ifølge ethvert av kravene 7 til 8,
der aminosyresekvensen omfatter en trunkert arginase-I- eller arginase-II-sekvens,
spesielt der aminosyresekvensen mangler et N-terminalt metionin eller der
25 aminosyresekvensen mangler de første 21 aminosyrene i villtype-sekvensen.
10. Protein for anvendelse ifølge ethvert av kravene 7 til 9,
der proteinet er kovalent bundet til polyetylenglykol.
- 30 11. Protein for anvendelse ifølge ethvert av kravene 7 til 10,
der aminosyresekvensen ytterligere er kjennetegnet som spesifisert i krav 2 eller 3,
eller der proteinet videre omfatter minst to aminosyresubstitusjoner.

12. Fusjonsprotein som omfatter proteinet som definert i ethvert av kravene 1 til 11,
ytterligere omfattende et heterologt peptidsegment, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en human pasient som har kreft, spesielt en arginin-auxotrof krefttype, omfattende administrering til pasienten av en formulering som omfatter nevnte fusjonsprotein, spesielt der det heterologe peptidsegmentet omfatter Fc-regionen til et immunoglobulin eller en del derav.
13. Protein for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 12, der pasienten har blitt diagnostisert med et hepatocellulært karsinom, nyrecellekarsinom eller melanom.
14. Protein for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 13, der formuleringen blir administrert topisk, intravenøst, intradermalt, intra-arterielt, intraperitonealt, intralesjonalt, intrakranielt, intra-artikulært, intraprostatisk, intrapleuralt, intratekalt, intraokulært, intranasalt, intravitrealt, intravaginalt, intrarektalt, intramuskulært, subkutant, subkonjunktivalt, intravesikulært, mukosalt, intraperikardialt, intraumbilikalt, oralt, ved inhalering, ved injeksjon, ved infusjon, ved kontinuerlig infusjon, ved lokalisert perfusjonsbading av målceller direkte, via et kateter eller via lavage.
15. Protein for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 14, der den farmasøytiske formuleringen omfatter nevnte protein og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.