



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2376915 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/66 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.05.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.03.29
(86)	European Application Nr.	09837207.1
(86)	European Filing Date	2009.12.31
(87)	The European Application's Publication Date	2011.10.19
(30)	Priority	2009.01.02, US, 142291 P 2009.03.27, US, 164365 P 2009.12.29, US, 649094
(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	BioMarin Pharmaceutical Inc., 105 Digital Drive, Novato, CA 94949, US-USA
(72)	Inventor	CRAWFORD, Brett E., 14208 Harrow Place, PowayCalifornia 92064, US-USA BROWN, Jillian R., 13655 Ash Hollow Crossing, PowayCalifornia 92064, US-USA GLASS, Charles A., 10454 Woodchuck Point, San DiegoCalifornia 92131, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **METHOD FOR DIAGNOSING MPS IIIB DISORDER**

(56) References
Cited:

WO-A2-01/94941
US-A1- 2003 054 991
US-A1- 2006 286 034
BYERS S ET AL: "GLYCOSAMINOGLYCAN ACCUMULATION AND EXCRETION IN THE MUCOPOLYSACCHARIDOSES: CHARACTERIZATION AND BASIS OF A DIAGNOSTIC TEST FOR MPS", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, vol. 65, no. 4, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 282-290, XP008045704, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US ISSN: 1096-7192, DOI: 10.1006/MGME.1998.2761
PLAAS ANNA H K ET AL: "Glycosaminoglycan sulfation in human osteoarthritis: Disease-related alterations at the non-reducing termini of chondroitin and dermatan sulfate", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 273, no. 20, 15 May 1998 (1998-05-15) , pages 12642-12649, XP002339999, THE AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, INC, US ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.273.20.12642
ALICIA M. HITCHCOCK ET AL: "Comparative glycomics of connective tissue glycosaminoglycans", PROTEOMICS, vol. 8, no. 7, 1 April 2008 (2008-04-01), pages 1384-1397, XP055033277, ISSN: 1615-9853, DOI: 10.1002/pmic.200700787
R. LAWRENCE ET AL: "Evolutionary Differences in Glycosaminoglycan Fine Structure Detected by Quantitative Glycan Reductive Isotope Labeling", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 283, no. 48, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 33674-33684, XP055033452, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M804288200
KIMURA A ET AL: "CHEMICAL STRUCTURE OF URINARY DERMATAN SULFATE EXCRETED BY A PATIENT WITH THE HUNTER SYNDROME", TOHOKU JOURNAL OF

EXPERIMENTAL MEDICINE, vol. 131, no. 3, 1980, pages 241-247, XP002680470, ISSN: 0040-8727

NADER H B ET AL: "Chemistry of heparitin sulfate and heparin from normal tissues and from patients with hunter syndrome", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA - GENERAL SUBJECTS, vol. 582, no. 1, 4 January 1979 (1979-01-04), pages 33-43, XP025789348, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NL ISSN: 0304-4165, DOI: 10.1016/0304-4165(79)90286-1 [retrieved on 1979-01-04]

HONDA ET AL: "High-performance capillary electrophoresis of unsaturated oligosaccharides derived from glycosaminoglycans by digestion with chondroitinase ABC as 1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone derivatives", JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, vol. 608, no. 1/02, 11 September 1992 (1992-09-11), pages 289-295, XP002111785, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., NL ISSN: 0021-9673, DOI: 10.1016/0021-9673(92)87135-U

TOMA LENY ET AL: "Differences in the nonreducing ends of heparan sulfates excreted by patients with mucopolysaccharidoses revealed by bacterial heparitinases: A new tool for structural studies and differential diagnosis of Sanfilippo's and Hunter's syndromes", LABORATORY INVESTIGATION, vol. 75, no. 6, 1996, pages 771-781, XP008153727, ISSN: 0023-6837

KODAMA C ET AL: "HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY OF PYRIDYLAMINO DERIVATIVES OF UNSATURATED DISACCHARIDES PRODUCED FROM CHONDROITIN SULFATE ISOMERS BY CHONDROITINASES", JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, vol. 96, no. 4, 1984, pages 1283-1287, XP002680471, (TOKYO) ISSN: 0021-924X

THANAWIROON CHARUWAN ET AL: "Liquid chromatography/mass spectrometry sequencing approach for highly sulfated heparin-derived oligosaccharides", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 279, no. 4, 23 January 2004 (2004-01-23), pages 2608-2615, XP002297923, THE AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, INC, US ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.M304772200

A. CALABRO ET AL: "Adaptation of FACE methodology for microanalysis of total hyaluronan and chondroitin sulfate composition from cartilage", GLYCOBIOLOGY, vol. 10, no. 3, 1 March 2000 (2000-03-01), pages 283-293, XP055033456, ISSN: 0959-6658, DOI: 10.1093/glycob/10.3.283

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/>

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for diagnostisering av forekomst av en mukopolysakkaridose IIIB-(MPS IIIB)-lidelse hos et individ, fremgangsmåten omfattende de trinn å:
 - 5 a) frembringe en biomarkør omfattende én eller flere oligosakkarider med ikke-reducerende ende, hvor biomarkøren er en mettet oligosakkarid og frembringes ved å behandle en rensset populasjon av heparansulfater isolert fra en biologisk prøve fra individet, med fordøyende glykosaminoglykan-lyaser, hvor, før lyase-behandling, biomarkøren ikke forefinnes i store mengder i prøver fra individer med MPS IIIB-
 - 10 lidelsen i forhold til individer uten MPS IIIB-lidelsen, og
 - b) anvende et analytisk instrument for å detektere forekomst av og/eller måle mengden av biomarkøren produsert og vise eller registrere forekomsten av eller et mål for en populasjon av biomarkøren,
 - hvor forekomsten og/eller mengden av biomarkøren anvendes for å fastslå
 - 15 forekomst av MPS IIIB-lidelsen,
 - hvor de fordøyende glykosaminoglykan-lyasene omfatter heparin-lyase I, heparin-lyase II og heparin-lyase III, og
 - hvor biomarkøren velges fra trisakkarider i samsvar med formel V

$$[\text{GlcNAc-IdoA-GlcN}(\text{Ac})_n](\text{SO}_3\text{R})_p \quad (\text{V}),$$
 - 20 hvor n er 0-1 og p er 0-3;
 - trisakkarider i samsvar med formel VI

$$[\text{GlcNAc-GlcA-GlcN}(\text{Ac})_n](\text{SO}_3\text{R})_p \quad (\text{VI}),$$
 - hvor n er 0-1 og p er 0-2; og
 - trisakkarider i samsvar med formel XVI

$$\text{GlcA-GlcNAc-GlcA} \quad (\text{XVI}).$$
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trisakkaridene velges fra GlcNAc-IdoA-GlcNAc, GlcNAc-IdoA2SGlcNAc, GlcNAc-IdoA-GlcNS, GlcNAc-IdoA2S-GlcNS, GlcNAc-IdoA-GlcNAc6S, GlcNAc-IdoA2S-GlcNAc6S, GlcNAc-IdoA-GlcNS6S, GlcNAc-IdoA2S-GlcNS6, GlcNAc-GlcA-GlcNAc, GlcNAc-GlcA-GlcNS, GlcNAc-GlcA-GlcNAc6S og GlcNAc-GlcA-GlcNS6S.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor en omdannet biologisk prøve frembringes ved å behandle den rensede populasjonen av heparansulfater med de
 - 35 fordøyende glykosaminoglykan-lyasene i trinn a) i krav 1, og fremgangsmåten videre omfatter å rense en populasjon av oligosakkarider i den omdannede biologiske prøven.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor populasjonen av oligosakkarider renses fra den omdannede biologiske prøven ved hjelp av kromatografi eller elektroforese.
- 5 5. Fremgangsmåte ifølge krav 3 eller 4, hvor fremgangsmåten videre omfatter å merke den reduserende enden av en representativ andel av oligosakkaridene i den omdannede biologiske prøven med en detekterbar etikett.
- 10 6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor den reduserende enden av oligosakkaridene i den omdannede biologiske prøven merkes med en detekterbar etikett.
7. Fremgangsmåte ifølge krav 5 eller 6, hvor det detekterbare etiketten er en masseetikett, en radioetikett, en fluorescerende etikett, en kromoforetikett eller en affinitetetikett.
- 15 8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor fremgangsmåten for diagnostisering av MPS IIIB-lidelsen hos et individ er en fremgangsmåte ved diagnostisering av et individ som en heterozygotisk bærer av MPS IIIB-lidelsen.