



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2432489 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/16 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 38/10 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

C07K 7/00 (2006.01)

C07K 14/00 (2006.01)

C07K 14/58 (2006.01)

C12N 1/21 (2006.01)

C12P 21/06 (2006.01)

C12Q 1/42 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

- (21) Translation Published 2017.03.13
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2016.10.05
- (86) European Application Nr. 10778389.6
- (86) European Filing Date 2010.05.20
- (87) The European Application's Publication Date 2012.03.28
- (30) Priority 2009.05.20, US, 180112 P
2009.10.23, US, 254563 P
- (84) Designated Contracting States: AL 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 WENDT, Daniel, J., 496 La Vista Road, Walnut Creek, CA 94588, US-USA
AOYAGI-SCHARBER, Mika, 383 Durant Way, Mill Valley, CA 94941, US-USA
LONG, Shinong, 988 Cameron Circle, Milpitas, CA 95035, US-USA
VELLARD, Michel, Claude, 191 Oak Drive, San Rafael, CA 94901, US-USA
CASTILLO, Sianna, 400 25th Avenue 5, San Francisco, CA 94121, US-USA
OKHAMAFE, Augustus, O., 5310 Crystyl Ranch Drive, Concord, CA 94521, US-USA
PRICE, Christopher, P., 847 Sir Francis Drake, Kentfield, CA 94904, US-USA
- (74) Agent or Attorney Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge
-

(54) Title **VARIANTS OF C-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE**

(56) References
Cited:

EP-A1- 0 497 368
WO-A2-2009/067639
US-A1- 2007 197 434
US-A1- 2007 292 966
US-A1- 2008 194 682

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 variant av C-type natriuretisk peptid (CNP) valgt fra gruppen bestående av:

PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Pro-Gly-CNP37) (SEKV ID NR:145);

PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Pro-CNP37) (SEKV ID NR: 186);

MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Met-CNP37) (SEKV ID NR: 192);

MGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Met-Gly-CNP37) (SEKV ID NR: 191).

2. En farmasøytisk sammensetning omfattende en CNP-variant ifølge krav 1, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens, bærer eller fortynningsmiddel.

3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, som er en lyofilisert formulering fremstilt fra en formulering som omfatter en sitronsyre/citratbuffer eller en eddiksyre/acetatbuffer som har en pH fra omtrent 4 til omtrent 6, hvor formuleringen eventuelt ytterligere omfatter et isotonisitets-justerende middel og/eller et volumøkende middel, og/eller ytterligere omfatter en antioksidant valgt fra gruppen bestående av metionin, askorbinsyre, saltformer av askorbinsyre, tioglyserol, og kombinasjoner derav.

4. En CNP-variant ifølge krav 1 eller en farmasøytisk sammensetning i følge et hvilket som helst av krav 2 eller 3 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en bein-relatert forstyrrelse eller skjelett dysplasi valgt fra gruppen bestående av osteoartritt, hypofosfatemisk rakitt, akondroplasi, hypokondroplasi, kortvoksthet, dvergvekst, osteokondrodysplasi, tanatoforisk dysplasi, osteogenesis imperfecta, akondrogenese, homozygt akondroplasi, kondrodysplasi punctata, camptomelisk dysplasi, medfødt dødelig hypofosfatasi, perinatal dødlig type av osteogenesis imperfecta, short-rib polydactyly-syndromer, hypokondroplasi, rhizomelisk type av kondrodysplasi punctata, Jansen-type metafysisk dysplasi, spondyloepifyseal dysplasi congenita, atelosteogenese, diastrofisk dysplasi, medfødt kort femur, Langer-type mesomelisk dysplasi, Nievergelt-type mesomelisk dysplasi, Robinow syndrom, Reinhardt syndrom, acrodysostose, perifer dysostose, Kniest dysplasi, fibrokondrogenese, Roberts syndrom, acromesomelisk dysplasi, mikromelia, Morquio syndrom, Kniest syndrom, metatrofisk dysplasi, og spondyloepimetafyseal dysplasi.

5. En CNP-variant ifølge krav 1 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2 eller 3, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en vaskulær glatt muskulatur forstyrrelse valgt fra gruppen bestående av hypertensjon, restenose, arteriosklerose, akutt dekompensert hjertesvikt, kongestive hjertesvikt, hjerteødem, nyreødem, leverødem, akutt nedsatt nyrefunksjon og kronisk nedsatt nyrefunksjon.

6. En fremgangsmåte for rekombinant produksjon av en CNP-variant ifølge krav 1, omfattende

- (i) dyrkning av en bakterievertscelle omfattende et første polynukleotid som koder for en CNP-variant polypeptid ifølge krav 1, bundet til et andre polynukleotid som koder for et spaltbart peptid eller protein under betingelser som resulterer i ekspresjon av et fusjonspolypeptid kodet av nevnte første og andre polynukleotider, hvor fusjonspolypeptidet omfatter nevnte CNP-variant direkte bundet til nevnte spaltbare peptid eller protein eller indirekte bundet dertil via en linker og hvor det spaltbare peptidet eller proteinet er valgt fra gruppen bestående av histidin-tager, human transkripsjonsfaktor TAF12, TAF12 histon-folde-domene, TAF12(C/A), TAF12(D/E), TAF12(4D/4E), TAF12(6D/6E), TAF12(10D/10E), TAF12(C/A & D/E), TAF12(C/A & 4D/4E), TAF12(C/A & 6D/6E), TAF12(C/A & 10D/10E), ketosteroid isomerase, maltose-bindende protein, β -galaktosidase, glutation-S-transferase, tioredoksin, chitin-bindende domene, BMP-2, og BMP-2(C/A), og
- (ii) spalte nevnte spaltbare peptid eller protein fra nevnte fusjonspolypeptid for å frigjøre nevnte CNP-variant.

7. Fremgangsmåten ifølge krav 6, hvor fusjonspolypeptidet er uttrykt som et løselig protein eller som et inklusjonslegeme, som videre omfatter isolering av det uttrykte fusjonspolypeptidet fra vertscellen eller dyrkningsmediet.

8. Fremgangsmåten ifølge krav 6 eller 7, som ytterligere omfatter å kontakte det isolerte fusjonspolypeptidet med et spaltende middel valgt fra gruppen bestående av maursyre, cyanogenbromid (CNBr), hydroksylamin, protein selvspalting, faktor Xa, enterokinase, ProTEV, og SUMO-protease.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvor spaltende midlet er maursyre, og hvor kontaktbehandlingen av det isolerte fusjonspolypeptidet med et spaltende middel utføres i nærvær av omtrent 1 % til omtrent 10 % maursyre ved en temperatur fra omtrent 50 °C til omtrent 70 °C i en tidsperiode fra omtrent 5 timer til omtrent 36 timer.

10. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 9, som produserer en CNP-variant valgt fra gruppen bestående av:

PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Pro-CNP37)
 (SEKV ID NR: 186);
 MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Met-CNP37)
 (SEKV ID NR: 192);
 PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Pro-Gly-
 CNP37) (SEKV ID NR: 145); and
 MGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Met-Gly-
 CNP37) (SEKV ID NR: 191).

11. En CNP-variant produsert i henhold til fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 9, hvor CNP-variantene er valgt fra gruppen bestående av:

PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Pro-CNP37)
 (SEKV ID NR: 186);
 MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Met-CNP37)
 (SEKV ID NR: 192);
 PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Pro-Gly-
 CNP37) (SEKV ID NR: 145); and
 MGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Met-Gly-
 CNP37) (SEKV ID NR: 191).

12. En CNP-variant for anvendelse i en fremgangsmåte for å øke rørknokkel vekst, hvor CNP-variantene er valgt fra:

(SEKV ID NR: 192)
 MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Met-CNP37);
 (SEKV ID NR: 186)
 PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Pro-CNP37);
 (SEKV ID NR: 145)
 PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Pro-Gly-
 CNP37)); and
 (SEKV ID NR: 191)
 MGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Met-Gly-
 CNP37)).