



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2485761 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.02.27
(86)	European Application Nr.	10822810.7
(86)	European Filing Date	2010.10.08
(87)	The European Application's Publication Date	2012.08.15
(30)	Priority	2009.10.09, US, 250378 P 2009.10.29, US, 256049 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 ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Armagen, Inc., 30301 Agoura Road No.110, Agoura Hills, CA 91301, USA
(72)	Inventor	PARDRIDGE, William, M., 1180 Tellem Drive, Pacific Palisades, CA 90272, USA BOADO, Ruben, J., 29211 Trailway Lane, Agoura Hills, CA 91301, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS AND COMPOSITIONS FOR INCREASING IDURONATE 2-SULFATASE ACTIVITY IN THE CNS
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A2-2008/022349, US-A1- 2005 142 141, US-A1- 2004 229 250, WO-A2-2009/018122 BOADO RUBEN J ET AL: "Engineering and Expression of a Chimeric Transferrin Receptor Monoclonal Antibody for Blood-Brain Barrier Delivery in the Mouse", BIOTECHNOLOGY AND BIOENGINEERING, vol. 102, no. 4, March 2009 (2009-03), pages 1251-1258, XP002692095, LU JEFF ZHIQIANG ET AL: "Genetic Engineering of a Bifunctional IgG Fusion Protein with Iduronate-2-Sulfatase", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 21, no. 1, January 2010 (2010-01), pages 151-156, XP002692096, JERRY THOMPSON ET AL: "Improved binding of a bivalent single-chain immunotoxin results in increased efficacy for in vivo T-cell depletion", PROTEIN ENGINEERING, DESIGN AND SELECTION, vol. 14, no. 12, 1 December 2001 (2001-12-01), pages 1035-1041, XP055439051, GB ISSN: 1741-0126, DOI: 10.1093/protein/14.12.1035 RUBEN J BOADO ET AL: "IgG-single chain Fv fusion protein therapeutic for Alzheimer's disease: Expression in CHO cells and pharmacokinetics and brain delivery in the rhesus monkey", BIOTECHNOLOGY AND BIOENGINEERING, WILEY & SONS, HOBOKEN, NJ, US, vol. 105, no. 3, 15 February 2010 (2010-02-15), pages 627-635, XP002622927, ISSN: 0006- 3592, DOI: 10.1002/BIT.22576 [retrieved on 2009-10-08] BEGLEY DAVID J ET AL: "Lysosomal storage diseases and the blood-brain barrier", CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, vol. 14, no. 16, 1 June 2008 (2008-06-01), pages 1566-1580, XP002582829, ISSN: 1381-6128 POLITO VINICIA ASSUNTA ET AL: "IDS Crossing of the Blood-Brain Barrier Corrects CNS
------	----------------------	--

Defects in MPSII Mice", AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS, vol. 85, no. 2, August 2009 (2009-08), pages 296-301, XP002692097, ISSN: 0002-9297

LU JEFF ZHIQIANG ET AL: "Expression in CHO Cells and Pharmacokinetics and Brain Uptake in the Rhesus Monkey of an IgG-Iduronate-2-Sulfatase Fusion Protein", BIOTECHNOLOGY AND BIOENGINEERING, vol. 108, no. 8, August 2011 (2011-08), pages 1954-1964, XP002692098,

BRAUN ET AL.: 'Metabolic correction and cross-correction of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) by retroviral-mediated gene transfer and expression of human iduronate-2-sulfatase' PROC. NATL. ACAD. SCI. USA vol. 90, December 1993, pages 11830 - 11834, XP055020541

DATABASE NUCLEOTIDE [Online] 1992 'Homo sapiens iduronate 2-sulfatase (IDS), transcript variant 1, mRNA', XP008159297 Retrieved from NCBI Database accession no. NM_000202.5

MCGRATH J P ET AL: "Bifunctional fusion between nerve growth factor and a transferrin receptor antibody", JOURNAL OF NEUROSCIENCE RESEARCH, WILEY-LISS, US, vol. 47, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 123-133, XP002698610, ISSN: 0360-4012

PARDRIDGE W M: "Blood-Brain Barrier Drug Targeting: The Future of Brain Drug Development", MOLECULAR INTERVENTIONS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, BETHESDA, MD, US, vol. 3, no. 2, 1 March 2003 (2003-03-01), pages 90-105, XP002993086, ISSN: 1534-0384, DOI: 10.1124/ML.3.2.90

ESTER ZITO ET AL: "Sulphatase activities are regulated by the interaction of sulphatase-modifying factor 1 with SUMF2", EMBO REPORTS, vol. 6, no. 7, 1 July 2005 (2005-07-01), pages 655-660, XP055150221, ISSN: 1469-221X, DOI: 10.1038/sj.embor.7400454

QI LIN ET AL: "Binding and cytotoxicity of conjugated and recombinant fusion proteins targeted to the gonadotropin-releasing hormone receptor", CANCER RESEARCH, AACR - AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 64, no. 6, 15 March 2004 (2004-03-15), pages 2090-2095, XP002557871, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-3192-2

ERIC KA-WAI HUI ET AL: "Tumor Necrosis Factor Receptor-IgG Fusion Protein for Targeted Drug Delivery across the Human Blood-Brain Barrier", MOLECULAR PHARMACEUTICS, vol. 6, no. 5, 5 October 2009 (2009-10-05), pages 1536-1543, XP055002799, ISSN: 1543-8384, DOI: 10.1021/mp900103n

RUBEN J. BOADO ET AL: "Genetic engineering of a lysosomal enzyme fusion protein for targeted delivery across the human blood-brain barrier", BIOTECHNOLOGY AND BIOENGINEERING, vol. 99, no. 2, 1 February 2008 (2008-02-01), pages 475-484, XP055020493, ISSN: 0006-3592, DOI: 10.1002/bit.21602

RUBEN J. BOADO ET AL: "AGT-181: Expression in CHO cells and pharmacokinetics, safety, and plasma iduronidase enzyme activity in Rhesus monkeys", JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY, vol. 144, no. 2, 1 October 2009 (2009-10-01), pages 135-141, XP055020498, ISSN: 0168-1656, DOI: 10.1016/j.jbiotec.2009.08.019

PARDRIDGE WILLIAM M: "Re-engineering biopharmaceuticals for delivery to brain with molecular Trojan horses", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 19, no. 7, July 2008 (2008-07), pages 1327-1338, XP002692094,

RUBEN J BOADO ET AL: "Pharmacokinetics and brain uptake of a genetically engineered bifunctional fusion antibody targeting the mouse transferrin receptor", MOLECULAR PHARMACEUTICS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 7, no. 1, 1 February 2010 (2010-02-01), pages 237-244, XP002669226, ISSN: 1543-8384, DOI: 10.1021/MP900235K [retrieved on 2003-12-03]

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. Fusjonsantistoff omfattende:**

(a) et fusjonsprotein omfattende aminosyresekvensene til en immunglobulin-tungkjede og en iduronat-2-sulfatase (IDS), hvori aminosyresekvensen til iduronat-2-sulfatasen er kovalent bundet til karboksyterminalen til aminosyresekvensen til immunoglobulin-tungkjeden; og

(b) en immunglobulin-lettkjede;

hvori fusjonsantistoffet krysser blod-hjernebarrieren (BBB) ved å binde en insulinreseptor, og kan katalysere den lysosomale fjerningen av sulfatgrupper fra den sulfaterte alfa-L-iduronsyre-enheten til glykosaminoglykaner dermatansulfat, heparansulfat og heparin, hvori immunglobulin-tungkjeden er en immunglobulin-tungkjede av IgG, og hvori aminosyresekvensen til IDS-en omfatter aminosyresekvensen til SEQ ID NO:9, og hvori aminosyresekvensen til immunoglobulin-lettkjeden omfatter SEQ ID NO:8, og hvori aminosyresekvensen til immunoglobulin-tungkjeden omfatter SEQ ID NO:7.

2. Fusjonsantistoffet ifølge krav 1, hvori fusjonsproteinet til (a) ytterligere omfatter en linker mellom aminosyresekvensen til iduronat-2-sulfatasen og karboksyterminalen til aminosyresekvensen til immunoglobulin-tungkjeden.

3. Fusjonsantistoffet ifølge krav 1 eller 2, hvori IDS-en er posttranslasjonalt modifisert av en sulfatase-modifiserende faktor av type 1 (SUMF1), eventuelt hvori IDS-en omfatter et formylglysin.

4. Fusjonsantistoffet ifølge hvilke som helst av kravene 1–3, hvori den iduronat-2-sulfatase-spesifikke aktiviteten til fusjonsantistoffet er minst rundt 10 000 enheter/mg.

5. Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk effektiv mengde av et fusjonsantistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, og en farmasøytisk akseptabel eksipient.

6. Fusjonsantistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en iduronat-2-sulfatase-mangel i sentralnervesystemet hos et individ, der fremgangsmåten omfatter systemisk administrering av en terapeutisk effektiv mengde av fusjonsantistoffet til individet,

eventuelt hvori den systemiske administreringen er parenteral, intravenøs, subkutan, intramuskulær, transnasal, intraarteriell, transdermal eller respiratorisk administrering.

5 **7.** Fusjonsantistoffet for anvendelse ifølge krav 6, hvori minst rundt 10 000 enheter av iduronat-2-sulfatase-aktivitet leveres til hjernen, normalisert per 50 kg kroppsvekt eller, hvori den terapeutisk effektive dosen omfatter minst rundt 250 000 enheter av iduronat-2-sulfatase-aktivitet eller minst rundt 25 000 enheter, normalisert per 50 kg kroppsvekt.

10

8. Isolert polynukleotid som koder for fusjonsantistoffet ifølge hvilke som helst av kravene 1–4, eventuelt hvori det isolerte polynukleotidet omfatter nukleinsyresekvensen til SEQ ID NO:14.

15

9. Vektor omfattende det isolerte polynukleotidet ifølge krav 8.

10. Vertscelle omfattende vektoren ifølge krav 9, eventuelt hvori vertscellen er en eggstokkcelle fra kinesisk hamster (CHO).