(12) **Translation of European patent specification**

(11) **NO/EP 2561069 B1**

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/46 (2006.01)
A01K 67/027 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 38/38 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
C12N 9/20 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.07.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.03.08
(86)	European Application Nr.	11772834.5
(86)	European Filing Date	2011.04.23
(87)	The European Application's Publication Date	2013.02.27
(30)	Priority	2010.04.23, US, 343177 P 2010.05.26, US, 396376 P 2010.09.09, US, 403011 P 2010.10.29, US, 456014 P 2011.01.13, US, 432372 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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Alexion Pharmaceuticals, Inc., 100 College Street, New Haven, CT 06510, US-USA
(72)	Inventor	QUINN, Anthony, 107 Manet Road, Chestnut HillMassachusetts 02467, US-USA HARVEY, Alex J., 106 Fox Trace, AthensGeorgia 30606, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **LYSOSOMAL STORAGE DISEASE ENZYME**

(56) References Cited:

WO-A1-01/56596, WO-A1-2012/112681, US-A1- 2009 178 147, US-A1- 2009 297 496
US-A1- 2010 062 982, IKEDA S ET AL: "Production of recombinant human lysosomal acid lipase in Schizosaccharomyces pombe: Development of a fed-batch fermentation and purification process", JOURNAL OF BIOSCIENCE AND BIOENGINEERING, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 98, no. 5, January 2004 (2004-01), pages 366-373, XP004695391, ISSN: 1389-1723
ZSCHENKER, 0. ET AL.: 'Systematic Mutagenesis of Potential Glycosylation Sites of Lysosomal Acid Lipase.' J. BIOCHEM. vol. 137, no. 3, 2005, pages 387 - 394
DATABASE GENBANK 07 January 1995 'lysosomal acid lipase/cholesteryl esterase [Homo sapiens]' Database accession no. AAA59519
SKROPETA, D.: 'The effect of individual N-glycans on enzyme activity.' BIOORG. MED. CHEM. vol. 17, 2009, pages 2645 – 2653 ANDERSON, R. A. ET AL.: 'Cloning and Expression of cDNA Encoding Human Lysosomal Acid Lipase/Cholesteryl Ester Hydrolase.' J. BIOL. CHEM. vol. 266, no. 33, 1991, pages 22479 - 22484

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. Farmasøytisk formulering omfattende en isolert human rekombinant lysosomal sur lipase (rhLAL) i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer, tynner eller eksipient, der hLAL omfatter én eller flere N-glykanstrukturer, hvori rhLAL er N-bundet glykosylert ved Asn^{15}, Asn^{80}, Asn^{140}, Asn^{252} og Asn^{300} ifølge SEQ ID NO: 2, og hvori den farmasøytiske formuleringen er en vandig oppløsning som har en pH mellom 5,6 og 6,2 eller en pH på 5,9 ± 0,2.

2. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori rhLAL omfatter en N-glykanstruktur omfattende en fosforylert mannose ved Asn^{80}, Asn^{140} eller Asn^{252} ifølge SEQ ID NO: 2.

3. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 2, hvori rhLAL omfatter en N-glykanstruktur omfattende en fosforylert mannose ved Asn^{80}; eventuelt hvori minst 30 % av N-glykanstrukturene assosiert med Asn^{80} har en fosforylert mannose eller hvori rhLAL omfatter en N-glykanstruktur omfattende en bisfosforylert mannose ved Asn^{80}.

4. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 2, hvori rhLAL omfatter en N-glykanstruktur omfattende en fosforylert mannose (M6P) ved Asn^{140}; eventuelt hvori mellom 10 % og 50 % av N-glykanstrukturene assosiert med Asn^{140} omfatter en M6P.

5. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 2, hvori rhLAL omfatter en N-glykanstruktur omfattende en fosforylert mannose (M6P) ved Asn^{252}; eventuelt hvori minst 50 % av N-glykanstrukturene ved Asn^{252} omfatter en M6P.

6. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori rhLAL omfatter en N-glykanstrukturen omfattende en høymannosegruppe ved Asn^{80} eller Asn^{252}.

7. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 6, hvori høymannosegruppen omfatter 6, 7, 8, 9 eller 10 mannoser; eventuelt hvori rhLAL omfatter en N-glykanstruktur omfattende 7, 8 eller 9 mannoser ved Asn^{80} eller ved Asn^{252}.

8. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori rhLAL omfatter en N-glykanstruktur omfattende en terminal galaktose ved Asn^{15}, Asn^{140} eller Asn^{300}; eventuelt hvori 2 % til 10 % av N-glykanstrukturene assosiert med Asn^{15} omfatter en terminal galaktose; eventuelt hvori mindre enn 5 % av N-glykanstrukturene assosiert med Asn^{140} omfatter en terminal galaktose; eller eventuelt hvori rhLAL omfatter en terminal galaktose ved Asn^{300}.

9. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori Asn^{51} av rhLAL er uglykosylert.

10. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori rhLAL omfatter N-glykanstrukturer uten xylose, og mindre enn 15 % av N-glykanstrukturene inneholder sialsyre.

11. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori rhLAL ikke inneholder fukose.

12. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori rhLAL er et polypeptid eller en blanding av polypeptider med en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 og SEQ ID NO: 19.

13. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori rhLAL omfatter en N-bundet glykosyleringsprofil som følger:
a) ved Asn^{15}, GlcNAc4Man3GlcNAc2, eller
Gal1 GlcNAc4Man3GlcNAc2;
b) ved Asn^{80}, Phos2Man7GlcNAc2;
c) ved Asn^{140}, Phos1Man6GlcNAc2,
GlcNAc1Phos1Man6GlcNAc2;
Man3GlcNAc2;
GlcNAc2Man3GlcNAc2;
GlcNAc3Man3GlcNAc2;
GlcNAc4Man3GlcNAc2 eller
Gal1 GlcNAc4Man3GlcNAc2;
d) ved Asn^{252}, Man7GlcNAc2,
Man8GlcNAc2,
Man9GlcNAc2,
Phos1Man8GlcNAc2 eller

Phos1Man9GlcNAc2; og
e) ved Asn^{300}, GlcNAc2Man3GlcNAc2,
GlcNAc3Man3GlcNAc2,
GlcNAc4Man3GlcNAc2,
Gal1GlcNAc4Man3GlcNAc2,
GlcNAc5Man3GlcNAc2,
Gal1GlcNAc5Man3GlcNAc2,
GlcNAc6Man3GlcNAc2 eller
Gal1GlcNAc6Man3GlcNAc2,
hvori Man = mannose,
GlcNAc = N-acetylglukosamin
Phos = fosfat
Gal = galaktose.

14. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori rhLAL er produsert i en kimbanetransgen fugl; eventuelt hvori rhLAL er produsert av en eggledercelle til den kimbanetransgene fuglen; og eventuelt hvori fuglen er en kylling.

15. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av foregående kravene, hvori den farmasøytiske formuleringens pH er 5,9 ± 0,2.

16. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den farmasøytiske formuleringen omfatter en eksipient egnet for formulering for intravenøs infusjon eller injeksjonon valgt fra trinatriumcitratdehydrat, sitronsyre og humant serumalbumin.