



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2867245 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 1/00 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.11.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.09.12
(86)	European Application Nr.	13809853.8
(86)	European Filing Date	2013.06.28
(87)	The European Application's Publication Date	2015.05.06
(30)	Priority	2012.06.29, US, 201261666733 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	Shire Human Genetic Therapies, Inc., 300 Shire Way, Lexington MA 02421, USA
(72)	Inventor	NICHOLS, Dave, 300 Shire Way, Lexington, Massachusetts 02421, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54) Title **PURIFICATION OF IDURONATE-2-SULFATASE**

(56) References
Cited: WO-A2-2004/062592, US-B2- 7 541 164, WO-A2-2012/177020, US-B2- 8 128 925, US-A- 6 096 555, Qing-Hui Zhou ET AL: "Brain-Penetrating IgG-Iduronate 2-Sulfatase Fusion Protein for the Mouse", , 1 February 2012 (2012-02-01), XP055239284, DOI: 10.1124/dmd.111.042903 Retrieved from the Internet: URL:<http://dmd.aspetjournals.org/content/40/2/329.full.pdf#page=1&view=FitH> [retrieved on 2016-01-07], WO-A1-2011/044542, US-B2- 7 323 553, "SCIENTIFIC DISCUSSION", , 1 January 2007 (2007-01-01), XP055239719, Retrieved from the Internet: URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000700/WC500023005.pdf [retrieved on 2016-01-08], US-A- 5 728 381, MUENZER ET AL: "A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome)", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, ACADEMIC PRESS, AMSTERDAM, NL, vol. 90, no. 3, 15 February 2007 (2007-02-15), pages 329-337, XP005887987, ISSN: 1096-7192, DOI: 10.1016/J.YMGME.2006.09.001

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. Sammensetning omfattende rensed rekombinant iduronat-2-sulfatase (I2S) som har aminosyresekvensen SEQ ID NO: 1, hvor det rensede rekombinante I2S omfatter minst 70% konversjon av cysteinresiduet tilsvarende Cys59 av SEQ ID
5 NO: 1, til et Ca-formylglycin (FGly), og hvor det rensede rekombinante I2S inneholder mindre enn 150 ng/mg vertscelleprotein (HCP).
2. Sammensetning ifølge krav 1, hvor det rensede rekombinante I2S-protein:
- i. inneholder minst 10% bis-fosforylerte oligosakkarider per molekyl;
 - ii. inneholder gjennomsnittlig minst 16 sialinsyrer per molekyl;
 - 10 iii. er **karakterisert ved** et glykankart omfattende sju eller færre toppgrupper valgt fra toppgruppene som indikerer nøytralt (toppgruppe 1), mono-sialylert (toppgruppe 2), di-sialylert (toppgruppe 3), monofosforylert (toppgruppe 4), tri-sialylert (toppgruppe 5), tetra-sialylert (toppgruppe 6) eller difosforylert (toppgruppe 7) I2S-protein;
 - 15 iv. har spesifikk aktivitet på minst 40 U/mg som bestemt ved et in vitro sulfatfrigjørings aktivitetsassay som bruker heparin-disakkarid som substrat; eller
 - v. har spesifikk aktivitet på minst 20 U/mg som bestemt med et in vitro 4-MUF-SO₄ til 4-MUF konversjonsassay.
3. Sammensetning ifølge krav 1 eller krav 2, hvor det rensede rekombinante
20 I2S-protein inneholder mindre enn 100 ng/mg HCP.
4. Sammensetning ifølge krav 1 eller krav 2, hvor det rensede rekombinante I2S-protein inneholder mindre enn 80 ng/mg HCP.
5. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det rensede rekombinante I2S inneholder minst 50% bis-fosforylerte oligosakkarider
25 per molekyl.
6. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det rensede rekombinante I2S-protein har spesifikk aktivitet på minst 50 U/mg som bestemt ved *in vitro* sulfatfrigjøring aktivitetsassay ved å bruke heparindisakkarid som substrat.
- 30 7. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det rensede rekombinante I2S-protein har spesifikk aktivitet på minst 60 U/mg som

bestemt ved et *in vitro* sulfatfrigjøring aktivitetsassay som bruker heparindisakkarid som substrat.

- 5 **8.** Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det rensede rekombinante I2S-protein har en spesifikk aktivitet på minst 30 U/mg som bestemt ved et *in vitro* 4-MUF-SO₄ til 4-MUF konversjonsassay.
9. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det rensede rekombinante I2S-protein har en spesifikk aktivitet på minst 40 U/mg som bestemt med et *in vitro* 4-MUF-SO₄ til 4-MUF konversjonsassay.
- 10 **10.** Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det rensede rekombinante I2S-protein har en spesifikk aktivitet på minst 50 U/mg som bestemt med et *in vitro* 4-MUF-SO₄ til 4-MUF konversjonsassay.
11. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det rensede rekombinante I2S-protein har en spesifikk aktivitet på minst 60 U/mg som bestemt med et *in vitro* 4-MUF-SO₄ til 4-MUF konversjonsassay.
- 15 **12.** Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det rensede rekombinante I2S omfatter minst 75% konversjon av cysteinresiduet tilsvarende Cys59 av SEQ ID NO: 1 til Ca-formylglycin (FGly).
- 20 **13.** Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det rensede rekombinante I2S omfatter minst 85% konversjon av cysteinresiduet tilsvarende Cys59 av SEQ ID NO: 1 til Ca-formylglycin (FGly).
- 14.** Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 13 for anvendelse ved behandling av Hunters syndrom.