



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3116900 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/47 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C12N 9/10 (2006.01)
C12N 9/12 (2006.01)
C12N 9/78 (2006.01)
C12N 15/861 (2006.01)
C12N 15/864 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.11.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.07.08
(86)	European Application Nr.	15712226.8
(86)	European Filing Date	2015.03.09
(87)	The European Application's Publication Date	2017.01.18
(30)	Priority	2014.03.09, US, 201461950157 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	The Trustees of The University of Pennsylvania, 3600 Civic Center Boulevard, 9th Floor, Philadelphia, PA 19104, USA
(72)	Inventor	WANG, Lili, 35 Sheffield Court, Phoenixville, PA 19460, USA WILSON, James M., 7 Fallbrook Lane, Glen Mills, PA 19342, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS USEFUL IN TREATMENT OF ORNITHINE TRANSCARBAMYLASE (OTC) DEFICIENCY
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A2-2013/151666 L WANG ET AL: "Sustained correction of OTC deficiency in spf?ash mice using optimized self-complementary AAV2/8 vectors", GENE THERAPY, vol. 19, no. 4, 18 August 2011 (2011-08-18), pages 404-410, XP055190744, ISSN: 0969-7128, DOI: 10.1038/gt.2011.111 cited in the application
------	-------------------	--

CUNNINGHAM SHARON C ET AL: "AAV2/8-mediated correction of OTC deficiency is robust in adult but not neonatal Spf(ash) mice.", MOLECULAR THERAPY : THE JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY AUG 2009, vol. 17, no. 8, August 2009 (2009-08), pages 1340-1346, XP55191785, ISSN: 1525-0024 cited in the application

LI ZHONG ET AL: "Recombinant Adeno-Associated Virus Integration Sites in Murine Liver After Ornithine Transcarbamylase Gene Correction", HUMAN GENE THERAPY, vol. 24, no. 5, 1 May 2013 (2013-05-01), pages 520-525, XP055191501, ISSN: 1043-0342, DOI: 10.1089/hum.2012.112

YAPLITO-LEE JOY ET AL: "Histopathological findings in livers of patients with urea cycle disorders", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, ACADEMIC PRESS, AMSTERDAM, NL, vol. 108, no. 3, 23 January 2013 (2013-01-23), pages 161-165, XP028980879, ISSN: 1096-7192, DOI: 10.1016/J.YMGME.2013.01.006

SAORI YAMAGUCHI ET AL: "Mutations and polymorphisms in the human ornithine transcarbamylase (OTC) gene", HUMAN MUTATION, vol. 27, no. 7, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 626-632, XP055192171, ISSN: 1059-7794, DOI: 10.1002/humu.20339

M SPADA ET AL: "161-P: Novel OTC gene deletion and somatic mosaicism in a boy with late onset OTC deficiency and early liver cirrhosis.", JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE., vol. 26, no. Suppl. 2, 1 September 2003 (2003-09-01), - 6 September 2003 (2003-09-06), page 81, XP055192267, NL ISSN: 0141-8955, DOI: 10.1023/A:1024858629434

LILI WANG ET AL: "137: Neonatal Gene Therapy for OTC Deficiency", MOLECULAR THERAPY, vol. 20, no. Suppl. 1, 1 May 2012 (2012-05-01), - 19 May 2012 (2012-05-19), page S56, XP055190918, GB ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2012.86

LILI WANG ET AL: "Systematic Evaluation of AAV Vectors for Liver directed Gene Transfer in Murine Models", MOLECULAR THERAPY, vol. 18, no. 1, 27 October 2009 (2009-10-27), pages 118-125, XP055022848, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2009.246

MOSCIANI ET AL: "Long-Term Correction of Ammonia Metabolism and Prolonged Survival in Ornithine Transcarbamylase-Deficient Mice Following Liver-Directed Treatment with Adeno-associated Viral Vectors", MOLECULAR THERAPY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 14, no. 1, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 25-33, XP005560368, ISSN: 1525-0016 cited in the application

JAMES M WILSON ET AL: "Hepatocellular carcinoma in a research subject with ornithine transcarbamylase deficiency", 25 October 2011 (2011-10-25), MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, ACADEMIC PRESS, AMSTERDAM, NL, PAGE(S) 263 - 265, XP028447658, ISSN: 1096-7192 [retrieved on 2011-11-07] the whole document

SANAE NUMATA ET AL: "Paternal transmission and slow elimination of mutant alleles associated with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients", JOURNAL OF HUMAN GENETICS, SPRINGER-VERLAG, TO, vol. 53, no. 1, 20 November 2007 (2007-11-20), pages 10-17, XP019565993, ISSN: 1435-232X

LILI WANG ET AL: "Preclinical evaluation of a clinical candidate AAV8 vector for ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency reveals functional enzyme from each persisting vector genome", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, ACADEMIC PRESS, AMSTERDAM, NL, vol. 105, no. 2, 31 October 2011 (2011-10-31), pages 203-211, XP028447650, ISSN: 1096-7192, DOI: 10.1016/J.YMGME.2011.10.020 [retrieved on 2011-11-07] cited in the application

VOTHKNECHT UTE C ET AL: "Protein import: The hitchhikers guide into chloroplasts", BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 381, no. 9-10, September 2000 (2000-09), pages 887-897, ISSN: 1431-6730

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. Rekombinant viral vektor omfattende en nukleinsyresekvens som koder for humant ornitintranskاربامylase (hOTC)-protein og uttrykkelseskontrollsekvenser som leder uttrykkelse av hOTC i en levercelle, hvor hOTC-nukleinsyresekvensen er mindre enn
5 80% identisk med villtype-hOTC-sekvensen ifølge SEKV ID NR: 1 som koder for det modne eller fullengde hOTC-proteinet, og uttrykker en funksjonell hOTC, hvor nevnte hOTC-nukleinsyresekvens er valgt fra nukleinsyresekvensen omfattende SEKV ID NR: 5 eller en nukleinsyresekvens minst 96% til 99% identisk dertil.
- 10 2. Rekombinant viral vektor ifølge krav 1, hvor hOTC-nukleinsyresekvensen har sekvensen ifølge SEKV ID NR: 5.
3. Rekombinant viral vektor ifølge krav 1, hvor hOTC-nukleinsyresekvensen har sekvensen ifølge SEKV ID NR: 4 eller SEKV ID NR: 3.
- 15 4. Rekombinant viral vektor ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor hOTC-en er en kimær OTC omfattende en heterolog transittsekvens substituert for den native transittsekvensen ifølge SEKV ID NR: 5.
- 20 5. Rekombinant viral vektor ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor den virale vektoren er valgt fra en adenoassosiert virus (AAV)-vektor, en adenoviral vektor, og en lentiviral vektor.
- 25 6. Rekombinant viral vektor ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor uttrykkelseskontrollsekvensene omfatter en leverspesifikk promoter, eventuelt hvor den leverspesifikke promoteren er en tyroksinbindende globulin (TBG)-promoter.
7. Rekombinant viral vektor ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor uttrykkelseskassetten videre omfatter en eller flere av et intron, en Kozaksekvens, en
30 poly A, og et post-transkripsjonsregulatoriske elementer.
8. Rekombinant viral vektor ifølge krav 1, hvor den rekombinante virale vektoren er en rekombinant AAV-vektor som omfatter et AAV-kapsid som har pakket deri en nukleinsyresekvens som omfatter minst en ITR-sekvens og nukleinsyren som koder
35 for hOTC, eventuelt hvor AAV-kapsidet er valgt fra AAV8, AAV9 og/eller AAVrh10.

9. Rekombinant adenoassosiert virus (rAAV) med et AAV-kapsid og pakket deri en uttrykkelseskassett omfattende minst en AAV invertert terminalrepetisjon (ITR)-sekvens, en nukleinsyresekvens som koder for minst den modne humane ornitintranskarbamylasen (hOTC), og uttrykkelseskontrollsekvenser som leder
5 uttrykkelse av hOTC-en i en levercelle, nevnte uttrykkelseskontrollsekvenser omfatter en leverspesifikk promoter, hvor hOTC-nukleinsyresekvensen er mindre enn 80% identisk med villtype-hOTC-sekvensen ifølge SEKV ID NR: 1 kodende det modne hOTC-proteinet og omfatter minst nukleinsyresekvensen som koder for det modne hOTC-proteinet ifølge SEKV ID NR: 5 eller en nukleinsyresekvens minst 96% til 99,9%
10 identisk dertil.
10. rAAV ifølge krav 9, hvor hOTC-nukleinsyresekvensen har sekvensen ifølge SEKV ID NR: 5.
- 15 11. rAAV ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 10, hvor AAV-kapsidet er valgt fra AAV8, AAV9, eller AAVrh10.
12. rAAV ifølge krav 11, hvor uttrykkelseskassetten videre omfatter en 5' AAV invertert terminalrepetisjon (ITR)-sekvens og en 3' ITR-sekvens eller hvor den minst
20 ene AAV ITR-en omfatter en 5' ITR hvor D-sekvensen og terminalresolusjonssetet er slettet eller hvor 5' og 3' ITR-ene er fra AAV2.
13. rAAV ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 12, hvor nukleinsyren som koder for hOTC har den kodende sekvensen ifølge SEKV ID NR: 3 eller, hvor nukleinsyren
25 som koder for hOTC har den kodende sekvensen ifølge SEKV ID NR: 4.
14. Viral vektor omfattende et hOTC-gen som koder for en kimær ornitintranskarbamylase som omfatter minst moden human ornitintranskarbamylase med en heterolog transittsekvens, hvor nukleinsyresekvensen som koder for den
30 modne humane ornitintranskarbamylasen er valgt fra den av en nukleinsyresekvens ifølge SEKV ID NR: 3, 4, eller 5.
15. Viral vektor ifølge krav 14, hvor den hOTC-kodende sekvensen er sekvensen ifølge SEKV ID NR: 5.
- 35 16. Farmasøytisk sammensetning omfattende en bærer og en effektiv mengde av vektor ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, rAAV ifølge et hvilket som helst av

kravene 9 til 13, og/eller viral vektor ifølge krav 14 eller 15.

- 5 17. Viral vektor ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, rAAV ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 13, og/eller vektor ifølge krav 14 eller 15 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av ornitintranskarbamylasemangel (OTCD) i en menneskelig pasient.