



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3298140 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/17 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
C12N 9/96 (2006.01)
C12N 15/00 (2006.01)
C12N 15/52 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.08.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.04.24
(86)	European Application Nr.	16797290.0
(86)	European Filing Date	2016.05.19
(87)	The European Application's Publication Date	2018.03.28
(30)	Priority	2015.05.19, US, 201562163500 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	Yale University, Two Whitney Avenue, New Haven CT 06510, USA
(72)	Inventor	BRADDOCK, Demetrios, 240 Bluff View Drive, Guilford, Connecticut 06437, USA ALBRIGHT, Ronald, P.O. Box 185051, Hamden, Connecticut 06518, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS FOR TREATING PATHOLOGICAL CALCIFICATION CONDITIONS, AND METHODS USING SAME
(56)	References Cited:	WO-A2-2014/126965 US-A1- 2007 015 145 US-A1- 2014 377 859 RONALD A. ALBRIGHT ET AL: "ENPP1-Fc prevents mortality and vascular calcifications in rodent model of generalized arterial calcification of infancy", NATURE COMMUNICATIONS, vol. 6, no. 1, 1 December 2015 (2015-12-01), pages 1-11, XP055461672, DOI: 10.1038/ncomms10006 ROBERT TERKELTAUB: "Physiologic and pathologic functions of the NPP nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family focusing on NPP1 in calcification", PURINERGIC SIGNALLING, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DO, vol. 2, no. 2, 1 June 2006 (2006-06- 01), pages 371-377, XP019410886, ISSN: 1573-9546, DOI: 10.1007/S11302-005-5304-3

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. Løselig ektonukleotid-pyrofosfat/fosfodiesterase-1-(NPP1)-polypeptid med formelen:

PROTEIN-Z-DOMENE,

5

hvor

PROTEIN omfatter det enzymatiske NPP1-domenet av et humant NPP1-protein, hvor det humane NPP1-proteinet omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV. ID NR.:1 uten de cytosoliske og transmembrandomenene;

10

hvor DOMENE omfatter Fc-domenet av humant IgG1;

hvor Z er aminosyresekvensen L I N; og

polypeptidet mangler et negativt ladet bein-mårettet domene.

2. Polypeptid ifølge krav 1, hvor PROTEIN-Z-DOMENE omfatter:

15

aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.:16 som begynner med FTAGLKPSKAKE, som angitt av ** i SEKV. ID NR.:16, der F er rest nummer 93, eller

aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.:18 som begynner med GLKPSCAKE, som angitt av den doble understrekingen i SEKV. ID NR.:18, der G er rest nummer 23, eller

aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.:20 som begynner med PSCAKE, som angitt av den doble understrekingen i SEKV. ID NR.:20, der P er rest nummer 23.

20

3. Sammensetning omfattende et løselig ektonukleotid-pyrofosfat/fosfodiesterase-1 (NPP1) - IgG1-fc-fusjonspolypeptid omfattende:

løselig NPP1-LIN-Fc som angitt i SEKV. ID NR.:16, hvor spalting i posisjonen betegnet ** i

25

forhold til SEKV. ID NR.:16 identifiserer fusjonspolypeptidets N-terminus; eller

løselig NPP1-LIN-Fc som angitt i SEKV. ID NR.:18, hvor leder-sekvensen identifisert som restene 1-MRGPVLLTV ALATLLAPGA GA av SEKV. ID NR.:18 er fraværende; eller

løselig NPP1-LIN-Fc som angitt i SEKV. ID NR.: 20, hvor leder-sekvensen identifisert som 1-MRGPVLLTV ALATLLAPGA GA av SEKV. ID NR.:20 er fraværende;

30

og hvor NPP1-Fc-fusjonspolypeptidet mangler et negativt ladet bein-mårettet domene.

4. Sammensetning omfattende stabilt transfekterte pattedyrceller omfattende en nukleotidsekvens som koder for polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3.

5. Sammensetning omfattende stabilt transfekterte pattedyrceller omfattende en nukleotidsekvens som koder for et ektonukleotid-pyrofosfat/fosfodiesterase-1 (NPP1) -Fc-fusjonspolypeptid med formelen:

PROTEIN-Z-DOMENE, som omfatter SEKV. ID NR.:16 og uttrykker en løselig form av fusjonspolypeptidet med et N-terminus som begynner med FTAGLKPSCAKE og er generert via spalting i posisjonen betegnet ** i forhold til SEKV. ID NR.:16, eller

PROTEIN-Z-DOMENE, som omfatter SEKV. ID NR. 18 og uttrykker en løselig form av fusjonspolypeptidet med et N-terminus som begynner med GLKPSCAKE som følge av spalting for å fjerne leder-sekvensen identifisert som 1-MRGPAVLLTV ALATLLAPGA GA av SEKV. ID

NR.:18, eller

PROTEIN-Z-DOMENE, som omfatter SEKV. ID NR.:20 og uttrykker en løselig form av fusjonspolypeptidet med et N-terminus som begynner med PSCAKE som følge av spalting for å fjerne leder-sekvensen identifisert som 1-MRGPAVLLTV ALATLLAPGA GA av SEKV. ID

NR.:20,

og hvor NPP1-Fc-fusjonspolypeptidet mangler et negativt ladet bein-målrettet domene.

6. Sammensetning ifølge ethvert av kravene 4-5, hvor pattedyrcellene er HEK293-celler.

7. Fremgangsmåte ved uttrykkelse av et løselig ektonukleotid-pyrofosfat/fosfodiesterase-1-(NPP1)-polypeptid, hvor fremgangsmåten omfatter å kultivere sammensetningen ifølge krav 5 eller 6 under betingelser som muliggjør uttrykkelse av polypeptidet kodet av nukleotidsekvensen.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, videre omfattende å rense polypeptidet fra supernatanten av de kultiverte pattedyrcellene.

9. Løselig NPP1-polypeptid renset med fremgangsmåten ifølge krav 8.

10. Farmasøytisk sammensetning omfattende polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 eller krav 9 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

11. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 eller 9 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 for bruk ved behandling av minst én av generalisert arterieforkalkning hos spedbarn (GACI), kronisk nyresykdom (CKD), nyresykdom i endestadiet (ESRD), idiopatisk infantil arterieforkalkning (IIAC), Ossifikasjon av det Posteriore Longitudinale Ligament (OPLL),

hypofosfatmisk rakitt, forkalkning av aterosklerotisk plakk, Pseudoxanthoma elasticum (PXE), arvelige og ikke arvelige former for osteoartritt, ankyloserende spondylitt, herding av arteriene som opptrer ved aldring og kalsifylaksi.

- 5 12. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 eller 9 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 for bruk ved behandling av generalisert arterieforkalkning hos spedbarn (GACI) eller Pseudoxanthoma elasticum (PXE).
- 10 13. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 eller 9 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 for bruk ved behandling av et individ som har en funksjonstap-mutasjon i ENPP1.
14. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 eller 9 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 for bruk ved behandling av et individ som har en tap av funksjon-mutasjon i ABCC6.