



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3328416 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 38/22 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.05.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.03.13
(86)	European Application Nr.	16750584.1
(86)	European Filing Date	2016.08.01
(87)	The European Application's Publication Date	2018.06.06
(30)	Priority	2015.07.30, US, 201562199081 P 2016.04.11, US, 201662320704 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	BioMarin Pharmaceutical Inc., 105 Digital Drive, Novato, CA 94949, USA
(72)	Inventor	BULLENS, Sherry, 105 Digital Drive, Novato, CA 94949, USA BUNTING, Stuart, 105 Digital Drive, Novato, CA 94949, USA CHOU, Tianwei, 105 Digital Drive, Novato, CA 94949, USA OKHAMAFE, Augustus, O., 5310 Crystal Ranch Drive, Concord, CA 94521, USA PRICE, Christopher, P., Papiermuehlenweg 6, 52070 Aachen, Tyskland WENDT, Daniel, J., 105 Digital Drive, Novato, CA 94949, USA YAP, Clarence, 105 Digital Drive, Novato, CA 94949, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **USE OF C-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE VARIANTS TO TREAT SKELETAL DYSPLASIA**

(56) References

Cited:

EP-A1- 0 497 368

WO-A2-02/074234

WO-A2-2009/067639

US-A1- 2010 297 021

YASODA AKIHIRO ET AL: "Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a MAPK-dependent pathway", NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 10, no. 1, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 80-86, XP002539064, ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/NM971 [retrieved on 2003-12-14]

CHUSHO H ET AL: "Dwarfism and early death in mice lacking C-type natriuretic peptide", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 98, no. 7, 27 March 2001 (2001-03-27) , pages 4016-4021, XP002982869, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.071389098

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. Formulering omfattende:

(a) et CNP-variantpeptid valgt fra gruppen som består av

QEHPNARKYKGANKKKGLSKGCFGLKLDRIGSNSGLGC [CNP-37(M32N); SEQ

5 ID NO:1];

MQEHPNARKYKGANKKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Met-CNP-37; SEQ ID NO:2);

PQEHPNARKYKGANKKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-CNP-37; SEQ ID NO:3);

10 GQEHPNARKYKGANKKKGLSKGCFGLKLDRIGSNSGLGC [Gly-CNP 37 (M32N); SEQ ID NO:4];

PGQEHPNARKYKGANKKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-Gly-CNP-37; SEQ ID NO:5);

15 MGQEHPNARKYKGANKKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Met-Gly-CNP-37; SEQ ID NO:6); og

GQEHPNARKYKGANKKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Gly-CNP-37 eller CNP-38: SEQ ID NO:7); og

(b) sitronsyremonohydrat, natriumsitratdihydrat, trehalosedihydrat, D-mannitol, L-metionin og polysorbat 80.

20

2. Formuleringen ifølge krav 1, som er lyofilisert.

3. Formuleringen ifølge krav 1, som er i flytende form eller er rekonstituert fra en lyofilisert formulering.

25

4. Formuleringen ifølge krav 1, som omfatter

(a) minst ca. 2,0 mg/ml av CNP-peptidvarianten; eller

(b) minst ca. 10,0 mg/ml av CNP-peptidvarianten; eller

(c) 10,0 mg/ml av CNP-peptidvarianten.

30

5. Formuleringen ifølge krav 1, hvori sitronsyremonohydratet er til stede i en konsentrasjon på fra ca. 0,15 mg/ml til ca. 0,40 mg/ml, natriumsitratdihydratet er til stede i en konsentrasjon på fra ca. 0,5 mg/ml til ca. 1,5 mg/ml, trehalosedihydratet er til stede i en konsentrasjon på fra ca. 30 mg/ml til ca. 70 mg/ml, D-mannitolen er til stede i en konsentrasjon på fra ca. 10 mg/ml

til ca. 20 mg/ml, L-metioninet er til stede i en konsentrasjon på fra ca. 0,5 mg/ml til ca. 1,5 mg/ml og polysorbat 80 er til stede i en konsentrasjon på fra ca. 0,01 mg/ml til ca. 0,1 mg/ml.

6. Formuleringen ifølge krav 1, hvori sitronsyremonohydratet er til stede i en konsentrasjon på ca. 0,28 mg/ml, natriumsitratdihydratet er til stede i en konsentrasjon på ca. 1,08 mg/ml, trehalosedihydratet er til stede i en konsentrasjon på ca. 58,01 mg/ml, D-mannitolen er til stede i en konsentrasjon på ca. 15 mg/ml, L-metioninet er til stede i en konsentrasjon på ca. 0,73 mg/ml og polysorbat 80 er til stede i en konsentrasjon på ca. 0,05 mg/ml.
7. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, som
 (a) er fri for konserveringsmidler; og/eller
 (b) er inneholdt i et hetteglass av borsilikatglass; og/eller
 (c) har en pH på mellom ca. 5,0 og ca. 6,0, fortrinnsvis en pH på ca. 5,5.
8. Sammensetning for anvendelse ved behandling av skjelettdysplasi hos et individ omfattende trinnet med å administrere til individet en sammensetning omfattende et CNP-variantpeptid, sitronsyremonohydrat, natriumsitratdihydrat, trehalosedihydrat, D-mannitol, L-metionin og polysorbat 80, hvori CNP-variantpeptidet administreres i en mengde på minst 7,5 µg/kg, hvori CNP-variantpeptidet er valgt fra gruppen som består av:
- QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSNSGLGC [CNP-37(M32N); SEQ ID NO:1];
- MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Met-CNP-37; SEQ ID NO:2);
- PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-CNP-37; SEQ ID NO:3);
- GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSNSGLGC [Gly-CNP 37 (M32N); SEQ ID NO:4];
- PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-Gly-CNP-37; SEQ ID NO:5);
- MGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Met-Gly-CNP-37; SEQ ID NO:6); og
- GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Gly-CNP-37 eller CNP-38: SEQ ID NO:7), og hvori trinnet med administrering behandler skjelettdysplasien.

9. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 8, hvori behandlingen av skjelettdysplasi resulterer i en forbedring av ett eller flere symptomer på skjelettdysplasi valgt fra gruppen som består av økt absolutt vekst, økt veksthastighet, økt QCT-beinmineralitet (BMD), forbedring i vekstplatemorfologi, økt langbeinsvekst, forbedring i morfologien til ryggraden, forbedret bevegelsesområde for albueledd og redusert søvnapné,

hvor skjelettdysplasien fortrinnsvis er valgt fra gruppen som består av akondroplasi, hypokondroplasi, kortvoksthet, dvergvekst, osteokondrodysplasi, tanatoforisk dysplasi, osteogenesis imperfecta, akondrogenese, chondrodysplasia punctata, homozygot akondroplasi, chondrodysplasia punctata, kamptomelisk dysplasi, medfødt dødelig hypofosfatasi, perinatal dødelig type av osteogenesis imperfecta, polydaktyliske syndromer i korte ribbein, hypokondroplasi, chondrodysplasia punctata av rhizomelisk type, metafyseal dysplasi av Jansen-type, spondyloepifyseal dysplasi congenita, atelosteogenese, diastrofisk dysplasi, medfødt kort lårbein, mesomelisk dysplasi av Langer-type, mesomelisk dysplasi av Nievergelt-type, Robinow syndrom, Reinhardts syndrom, akrodysostose, perifer dysostose, Kniests dysplasi, fibrokondrogenese, Roberts syndrom, akromesomisk dysplasi, mikromeli, Morquios syndrom, Kniests syndrom, metatrofisk dysplasi og spondyloepimetafyseal dysplasi.

10. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 8 eller krav 9, hvori

- (a) sammensetningen administreres én gang daglig, hvori sammensetningen fortrinnsvis administreres én gang daglig over en periode på minst 6 måneder; og/eller
- (b) sammensetningen administreres subkutant.

11. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 8–10, hvori

- (a) sammensetningen omfatter formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvori sammensetningen fortrinnsvis omfatter formuleringen ifølge krav 5 eller krav 6; eller
- (b) sammensetningen omfattende CNP-variantpeptidet administreres til individet, hvori en mengde av CNP-variantpeptidet på minst 15 µg/kg per dag administreres eller en mengde på minst ca. 30 µg/kg per dag, eller en mengde på minst ca. 60 µg/kg per dag.

12. Sammensetning for anvendelse for å øke lang beinvekst hos et individ omfattende trinnet med å administrere til individet en sammensetning omfattende et CNP-variantpeptid, sitronsyremonohydrat, natriumsitratdihydrat, trehalosedihydrat, D-mannitol, L-metionin og polysorbat 80, hvori CNP-variantpeptidet administreres i en mengde på minst 7,5 µg/kg, hvori CNP-variantpeptidet er valgt fra gruppen som består av:

QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSNSGLGC [CNP-37(M32N); SEQ ID NO:1];

MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Met-CNP-37; SEQ ID NO:2);

5 PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-CNP-37; SEQ ID NO:3);

GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSNSGLGC [Gly-CNP 37 (M32N); SEQ ID NO:4];

10 PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-Gly-CNP-37; SEQ ID NO:5);

MGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Met-Gly-CNP-37; SEQ ID NO:6); og

GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Gly-CNP-37 eller CNP-38: SEQ ID NO:7), og hvori administreringstrinnet øker lang beinvekst hos individet.

15

13. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 12, hvori

(a) individet har akondroplasi; eller

(b) sammensetningen administreres én gang daglig, hvori sammensetningen fortrinnsvis administreres én gang daglig over en periode på minst 6 måneder; fortrinnsvis hvori
20 sammensetningen administreres subkutan.

14. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 12 eller krav 13, hvori

(a) sammensetningen omfatter formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvori sammensetningen fortrinnsvis omfatter formuleringen ifølge krav 5 eller krav 6; eller

25 (b) sammensetningen omfattende CNP-variantpeptidet administreres til individet, hvori en mengde av CNP-variantpeptidet på minst ca. 15 µg/kg per dag administreres eller en mengde på minst ca. 30 µg/kg per dag, eller en mengde på minst ca. 60 µg/kg per dag.

15. Sammensetning for anvendelse for å øke veksthastigheten hos et individ med behov
30 derav, omfattende trinnet med å administrere en sammensetning omfattende et CNP-variantpeptid, sitronsyremonohydrat, natriumsitratdihydrat, trehalosedihydrat, D-mannitol, L-metionin og polysorbat 80, hvori CNP-variantpeptidet administreres i en mengde på minst 7,5 µg/kg, hvori CNP-variantpeptidet er valgt fra gruppen som består av:

QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSNSGLGC [CNP-37(M32N); SEQ ID NO:1];

MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Met-CNP-37; SEQ ID NO:2);

5 PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-CNP-37; SEQ ID NO:3);

GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSNSGLGC [Gly-CNP 37 (M32N); SEQ ID NO:4];

10 PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-Gly-CNP-37; SEQ ID NO:5);

MGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Met-Gly-CNP-37; SEQ ID NO:6); og

GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Gly-CNP-37 eller CNP-38: SEQ ID NO:7), og hvori trinnet med administrering øker veksthastigheten i individet.

15

16. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 15, hvori

(a) individet har akondroplasi; eller

(b) økningen i veksthastighet er en økning i årlig veksthastighet som målt ved ståhøyde på minst 25 % eller minst 40 % over grunnlinjen hos individet; og/eller

20 hvori økningen i veksthastighet vurderes ved å måle ståhøyde, sittehøyde, vekt, hodeomkrets, overarmslengde, underarmslengde, øvre beinlengde, nedre beinlengde, håndlengde eller fotlengde.

17. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 15 eller krav 16, hvori

25 (a) sammensetningen administreres én gang daglig, hvori fortrinnsvis

(i) sammensetningen administreres én gang daglig over en periode på minst 6 måneder; og/eller

(ii) sammensetningen administreres én gang daglig over en periode på minst 12 måneder;

(b) sammensetningen administreres subkutan; og/eller

30 (c) anvendelsen omfatter trinnet med å administrere sammensetningen omfattende CNP-variantpeptidet til individet, hvori en mengde av CNP-variantpeptidet administreres på minst ca. 15 µg/kg per dag; eller på minst ca. 30 µg/kg per dag; eller på minst ca. 60 µg/kg per dag av CNP-variantpeptidet.

18. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15–17, hvori
- (a) sammensetningen omfatter formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvori sammensetningen fortrinnsvis omfatter formuleringen ifølge krav 2 eller krav 6; eller
 - (b) anvendelsen ikke forårsaker en uønsket hendelse av grad to eller høyere.

5

19. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15–18, hvori
- (a) sammensetningen administreres parenteralt; eller
 - (b) sammensetningen administreres daglig, 3 ganger ukentlig, to ganger ukentlig, én gang ukentlig eller én gang annenhver uke; eller

- 10 (c) anvendelsen resulterer i ingen klinisk signifikant endring i hemoglobinkonsentrasjonen i blodet, blodplateantall, elektrolyttkonsentrasjonen i blodet, ureanitrogenkonsentrasjonen i blodet, kreatininkonsentrasjonen i blodet, konsentrasjonen av alkalisk fosfatase i blodet, konsentrasjonen av alaninaminotransferase i blodet eller konsentrasjonen av blodaspartataminotransferase i individet; eller

- 15 (d) anvendelsen resulterer i en endring i forholdet mellom lengde på overkropp og lengde på underkropp på mellom -0,05 og 0,05; eller

- (e) anvendelsen resulterer i en endring i forholdet mellom overarmslengde og underarmslengde på mellom -0,05 til 0,05; eller

- 20 (f) anvendelsen resulterer i en endring i forholdet mellom øvre beinlengde og nedre beinlengde på mellom -0,05 og 0,05.