



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3373922 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 38/51 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.06.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.01.05
(86)	European Application Nr.	16864878.0
(86)	European Filing Date	2016.11.09
(87)	The European Application's Publication Date	2018.09.19
(30)	Priority	2015.11.09, US, 201514935690
(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 Regents of The University of Colorado, A Body Corporate, 1800 Grant Street, 8th Floor, Denver, CO 80203, USA
(72)	Inventor	KRAUS, Jan, P., 5000 Lakeshore Drive, Littleton, CO 80123, USA MAJTAN, Tomas, 100 Idalia Court Apt. 302, Aurora, CO 80011, USA BUBLIL, Erez, Hadoley 11b, 4481600 Ets Efraim, Israel
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **COMPOSITIONS AND METHODS FOR USE IN THE TREATMENT OF HOMOCYSTINURIA**

(56) References
Cited:

EP-A1- 1 396 537, US-A1- 2013 251 700, WO-A1-2018/195006, WO-A1-2014/120770
WO-A1-2015/033279,
SCHIFF et al.: "Treatment of Inherited Homocystinurias", Neuropediatrics, vol. 43, no. 6, 2
November 2012 (2012-11-02), pages 295-304, XP055542071, DOI: 10.1055/s-0032-1329883
MAJTAN TOMAS ET AL: "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of PEGylated truncated
human cystathionine beta-synthase for treatment of homocystinuria", LIFE SCIENCES, vol. 200,
1 May 2018 (2018-05-01), pages 15-25, XP085369407, ISSN: 0024-3205
BUBLIL EREZ M ET AL: "Enzyme replacement with PEGylated cystathionine [beta]-synthase
ameliorates homocystinuria in murine model.", THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION
01 06 2016, vol. 126, no. 6, 1 June 2016 (2016-06-01), pages 2372-2384, XP009511848, ISSN:
1558-8238
YAP, S.: "Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency", Orphanet
Encyclopedia, 1 February 2005 (2005-02-01), pages 1-13, XP055542096, Retrieved from the
Internet: URL:www.orpha.net/data/patho/ GB /uk-CbS.pdf [retrieved on 2016-12-21]
RÉGNIER et al.: "Brain Phenotype of Transgenic Mice Overexpressing Cystathionine beta-
Synthase", PLoS One, vol. 7, no. 1, 12 January 2012 (2012-01-12), pages 1-10, XP055383599,

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 et isolert humant trunkert cystationin beta-syntase (htCBS) mutant polypeptid for bruk i en fremgangsmåte for behandling av homocystinuri hos et menneske, nevnte fremgangsmåte omfatter administrering av sammensetningen til individet, hvori det isolerte htCBS mutant polypeptidet er PEGylert og omfatter en mutasjon av et cystein i aminosyreposisjon 15 i SEQ ID NR: 3 til et serin, og hvori det isolerte htCBS-mutante polypeptidet administreres i en dose mellom 0,33 og ca. 10 mg/kg minst én gang i uken i minst seks uker.

2. Sammensetning for bruk ifølge krav 1, hvori:

- (a) det isolerte htCBS-mutante polypeptidet er PEGylert med minst ett valgt fra gruppen bestående av: ME-200GS, ME-200MA0B, ME-400MA, GL4-400MA og ME-050GS;
- (b) PEG er en lineær PEG med lav molekylvekt;
- (c) PEG er en firearmsforgrenet PEG med høy molekylvekt;
- (d) dosen er en mengde valgt fra gruppen bestående av: 0,33, 0,66, ca. 1, ca. 2 og ca. 5 mg/kg;
- (e) dosen er ca. 0,4 mg/kg;
- (f) isolert htCBS-mutant polypeptid ko-administreres med betain;
- (g) betain administreres før det isolerte htCBS-mutante polypeptidet; eller
- (h) htCBS-mutantpolypeptidet administreres minst to ganger i uken.

3. Sammensetning omfattende et isolert humant trunkert cystationin beta-syntase (htCBS) mutant polypeptid for bruk i en terapeutisk fremgangsmåte for å øke cystationinet og/eller cysteinet i et menneske som har en CBS-mangel, nevnte fremgangsmåte omfatter å administrere sammensetningen til individet, hvori nevnte isolert htCBS mutant polypeptid er PEGylert og omfatter en mutasjon av et cystein i aminosyreposisjon 15 i SEQ ID NR: 3 til et serin, og administreres i en dose mellom 0,33 og ca. 10 mg/kg minst en gang i uken i minst seks uker.

4. Sammensetning for bruk ifølge krav 3, hvori:

- (a) det isolerte htCBS-mutante polypeptidet er PEGylert med minst ett valgt fra gruppen bestående av: ME-200GS, ME-200MA0B, ME-400MA, GL4-400MA og ME-050GS;
- (b) htCBS-mutantpolypeptidet administreres minst to ganger i uken;
- (c) PEG er en lineær PEG med lav molekylvekt;
- (d) PEG er en firearmsforgrenet PEG med høy molekylvekt;
- (e) dosen er en mengde valgt fra gruppen bestående av: 0,33, 0,66, ca. 1, ca. 2 og ca. 5 mg/kg;
- (f) dosen er ca. 0,4 mg/kg;
- (g) mengden av cystationin økes til over 0,008 μM ;
- (h) isolert htCBS-mutant polypeptid administreres sammen med betain; eller
- (i) betain administreres før administrering av det isolerte htCBS-mutante polypeptidet.

5. Sammensetning for bruk ifølge krav 4 alternativ (g), hvori:

- (i) mengden av cystationin økes til mellom 0,005-0,35 μM ;
- (ii) mengden av cystein økes til over 140 μM ; eller
- (iii) mengden av cystein økes til mellom 200 μM til 400 μM .

6. Sammensetning omfattende et isolert humant trunkert cystationin betasyntase (htCBS) mutant polypeptid for bruk i en terapeutisk fremgangsmåte for å redusere homocystein, metionin og/eller S-adenosyl homocystein i et menneske som har en CBS-mangel, nevnte fremgangsmåte omfatter administrering av sammensetningen til individet, hvori det isolerte htCBS-mutante polypeptidet er PEGylert og omfatter en mutasjon av et cystein ved aminosyreposisjon 15 i SEQ ID NR: 3 til et serin, og administreres i en dose mellom 0,33 og 10 mg/kg minst én gang pr. uke i minst seks uker.

7. Sammensetning for bruk ifølge krav 6, hvori:

- (a) PEG er en lineær PEG med lav molekylvekt;
- (b) PEG er en firearmsforgrenet PEG med høy molekylvekt;
- (c) dosen er en mengde valgt fra gruppen bestående av: 0,33, 0,66, ca. 1, ca. 2 og ca. 5 mg/kg;
- (d) dosen er ca. 0,4 mg/kg;
- (e) mengden av homocystein er mindre enn 100 μM ;
- (f) isolert htCBS administreres samtidig med betain; eller
- (g) betain administreres før det isolerte htCBS-mutante polypeptidet.

8. Sammensetning for bruk ifølge krav 7 alternativ (e), hvori mengden av homocystein er ca. 10 μM .

9. Sammensetning for bruk ifølge krav 7 alternativ (e), hvori mengden metionin er mindre enn 50 μM ; der, valgfritt:

- (i) mengden metionin er ca. 30 μM ; eller
- (ii) mengden av S-adenosylhomocystein reduseres til mindre enn 0,14 μM , fortrinnsvis mengden av S-adenosylhomocystein reduseres til omtrent 0,015 μM .

10. Sammensetning omfattende et isolert humant trunkert cystationin betasyntase (htCBS) mutant polypeptid for bruk i en fremgangsmåte for behandling av leverparenkymskade, nevnte fremgangsmåte omfatter administrering av sammensetningen til et menneske, hvori det isolerte htCBS mutant polypeptidet er PEGylert og omfatter en mutasjon av et cystein i aminosyreposisjon 15 i SEQ ID NR: 3 til et serin, og hvori det isolerte htCBS-mutante polypeptidet administreres i en dose mellom 0,33 og 10 mg/kg minst én gang daglig i minst seks uker.

11. Sammensetning for bruk ifølge krav 10, hvori:

- (a) PEG er en lineær PEG med lav molekylvekt;
- (b) PEG er en firearmsforgrenet PEG med høy molekylvekt;
- (c) dosen er en mengde valgt fra gruppen bestående av: 0,33, 0,66, ca. 1, ca. 2 og ca. 5 mg/kg;
- (d) dosen er ca. 0,4 mg/kg; eller
- (e) skade på leverparenkymet reduseres.

12. Sammensetning for bruk ifølge krav 1, hvori det isolerte htCBS-mutante polypeptidet er PEGylert med et ME-200GS PEG-molekyl.

13. Sammensetning for bruk ifølge krav 12, hvori sammensetningen administreres i en dose valgt fra gruppen bestående av: 0,33, 0,66, ca. 1, ca. 2 og ca. 5 mg/kg.

14. En sammensetning omfattende et isolert humant trunkert cystationin B-syntase (htCBS) mutant polypeptid omfattende en mutasjon av et cystein ved aminosyreposisjon 15 i SEQ ID NR: 3 til et serin for bruk i en fremgangsmåte for behandling av minst én sykdom, lidelse, eller tilstand valgt fra gruppen bestående av osteoporose, eller en bindevevsforstyrrelse som påvirker det okulære systemet, fremgangsmåten omfatter administrering av sammensetningen til det menneskelige individet, hvori den isolerte htCBS-polypeptidmutanten er PEGylert med et ME-200GS PEG-molekyl; hvori sammensetningen administreres i en dose valgt fra området 0,33 mg/kg til ca. 10 mg/kg minst en gang i uken i minst seks uker.

15. Sammensetning for bruk ifølge krav 14, hvori individet ikke er på en metioninbegrenset diett; eller personen er på en metioninbegrenset diett.