



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3505174 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/7064 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61K 31/708 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.08.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.04.29
(86)	European Application Nr.	19156021.8
(86)	European Filing Date	2016.06.17
(87)	The European Application's Publication Date	2019.07.03
(30)	Priority	2015.06.17, US, 201562180914 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
(62)	Divided application	EP3310362, 2016.06.17
(73)	Proprietor	The Trustees of Columbia University in the City of New York, 412 Low Memorial Library 535 West 116th Street, New York, NY 10027, USA Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca, Passeig Vall d'Hebrón, 119-129, 08035 Barcelona, Spania
(72)	Inventor	HIRANO, Michio, 120 Cabini Blvd Apt. 126, New York, NY New York 10033, USA GARONE, Caterina, 19 Adams House Rustat Avenue, Cambridge, Cambridgeshire CB1 3RE, Storbritannia MARTI, Ramon, Hospital Vall d'Hebron Institut de Recerca (Mediterrania) Pg Vall d'Hebron 119, 08035 Barcelona, Spania
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	DEOXYNUCLEOSIDE THERAPY FOR DISEASES CAUSED BY UNBALANCED NUCLEOTIDE POOLS INCLUDING MITOCHONDRIAL DNA DEPLETION SYNDROMES
(56)	References Cited:	WO-A2-2012/125848 C. GARONE ET AL: "Deoxypyrimidine monophosphate bypass therapy for thymidine kinase 2 deficiency", EMBO MOLECULAR MEDICINE, vol. 6, no. 8, 1 August 2014 (2014-08-01), pages

1016-1027, XP055338097, Weinheim ISSN: 1757-4676, DOI: 10.15252/emmm.201404092

C. GARONE ET AL: "Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy", BRAIN., vol. 134, no. 11, 20 September 2011 (2011-09-20), pages 3326-3332, XP055338102, GB ISSN: 0006-8950, DOI: 10.1093/brain/awr245

COWAN M J ET AL: "Deoxycytidine therapy in two patients with adenosine deaminase deficiency and severe immunodeficiency disease", CLINICAL IMMUNOLOGY AND IMMUNOPATHOLOGY, SAN DIEGO, CA, US, vol. 37, no. 1, 1 October 1985 (1985-10-01), pages 30-36, XP026224621, ISSN: 0090-1229, DOI: 10.1016/0090-1229(85)90132-1 [retrieved on 1985-10-01]

Julia Wang ET AL: "TK2-Related Mitochondrial DNA Maintenance Defect, Myopathic Form - GeneReviews - NCBI Bookshelf" In: "Gene Reviews", 6 December 2012 (2012-12-06), XP055520605, * the whole document *

Anonymous: "Tipiracil hydrochloride", , 7 February 2018 (2018-02-07), XP055448794, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.medchemexpress.com/Tipiracil-hydrochloride.html> [retrieved on 2018-02-07]

Y. CAMARA ET AL: "Administration of deoxyribonucleosides or inhibition of their catabolism as a pharmacological approach for mitochondrial DNA depletion syndrome", HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 23, no. 9, 1 May 2014 (2014-05-01), pages 2459-2467, XP055228156, gb ISSN: 0964-6906, DOI: 10.1093/hmg/ddt641

YOLANDA C?MARA ET AL: "Feeding the deoxyribonucleoside salvage pathway to rescue mitochondrial DNA", DRUG DISCOVERY TODAY, vol. 18, no. 19-20, 1 October 2013 (2013-10-01), pages 950-957, XP055338099, AMSTERDAM, NL ISSN: 1359-6446, DOI: 10.1016/j.drudis.2013.06.009

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. Deoksytytidin (dT) for anvendelse i en framgangsmåte for behandling av tymidinkinase 2 (TK2)-mangel i et menneskelig subjekt med behov for samme, hvilken framgangsmåte omfatter administrering av en terapeutisk effektiv mengde av deoksytymidin (dT) og deoksytytidin (dT).
- 5 2. Deoksytymidin (dT) for anvendelse i en framgangsmåte for behandling av tymidin kinase 2 (TK2)-mangel i et menneskelig subjekt med behov for samme, hvilken framgangsmåte omfatter administrering av en terapeutisk effektiv mengde av deoksytytidin (dT) og deoksytymidin (dT).
3. dT eller dT for anvendelse ifølge henholdsvis krav 1 eller 2, hvori den terapeutisk effektive mengden er
- 10 a) mellom 100 mg/kg/dag og 1000 mg/kg/dag av hvert deoksynukleosid i blandingen; eller:
b) mellom 200 mg/kg/dag og 800 mg/kg/dag av hvert deoksynukleosid i blandingen; eller:
c) mellom 250 mg/kg/dag og 400 mg/kg/dag av hvert deoksynukleosid i blandingen.
4. dT eller dT for anvendelse ifølge henholdsvis krav 1 eller 2, hvori den terapeutisk effektive mengden er mellom 100 mg/kg/dag og 400 mg/kg/dag av hvert deoksynukleosid i blandingen.
- 15 5. dT eller dT for anvendelse ifølge henholdsvis krav 1 eller 2, hvori den terapeutisk effektive mengden er mellom 250 mg/kg/dag og 400 mg/kg/dag av hvert deoksynukleosid i blandingen.
6. dT eller dT for anvendelse ifølge henholdsvis krav 1 eller 2, hvori den terapeutisk effektive mengden er
- 20 a) mellom 100 mg/kg/dag og 1000 mg/kg/dag av det totale deoksynukleosid i blandingen; eller:
b) mellom 200 mg/kg/dag og 800 mg/kg/dag av det totale deoksynukleosid i blandingen; eller:
c) mellom 250 mg/kg/dag og 400 mg/kg/dag av det totale deoksynukleosid i blandingen.
7. dT eller dT for anvendelse ifølge ett av kravene foran, hvori forholdet mellom deoksytytidin (dT) og deoksytymidin (dT) er 50/50, 5/95, 10/90, 15/85, 20/80, 25/75, 30 70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35, 70/30, 75/25, 80/20, 85/15, 90/10 eller 95/5.
- 25 8. dT eller dT for anvendelse ifølge krav 7, hvori forholdet mellom deoksytytidin (dT) og deoksytymidin (dT) er 50/50.

9. dC eller dT for anvendelse ifølge ett av kravene foran, hvori blandingen administreres én gang daglig, to ganger daglig, tre ganger daglig, fire ganger daglig, fem ganger daglig eller seks ganger daglig.
10. dC eller dT for anvendelse ifølge ett av kravene foran, hvori blandingen administreres oralt,
5 intratekalt, enteralt eller intravenøst.
11. dC eller dT for anvendelse ifølge krav 10, hvori blandingen administreres oralt; og hvori blandingen i tillegg omfatter kumelk, menneskelig brystmelk, spedbarnmelkernæring eller vann.
12. dC eller dT for anvendelse ifølge ett av kravene foran, omfatter videre administrering av en tymidinfosforylase-hemmer til subjektet.
- 10 13. dC eller dT for anvendelse ifølge krav 12, hvori tymidinfosforylase-hemmeren er tipiracil.
14. dC eller dT for anvendelse ifølge ett av kravene foran, omfatter videre administrering av en cytidin-deaminase-hemmer til subjektet.
15. dC eller dT for anvendelse ifølge krav 14, hvori cytidin-deaminase-hemmeren er tetrahydrouridin [THU].
- 15 16. dC eller dT, for anvendelse ifølge henholdsvis krav 1 eller 2, hvori den terapeutisk effektive mengden av blandingen som administreres til subjektet økes over tid; valgfritt hvori en første terapeutisk effektiv mengde av blandingen som administreres til subjektet er omtrent 100 mg/kg/dag av blandingen, og hvori den terapeutisk effektive mengden av blandingen økes over tid til 200 mg/kg/ dag, til 400 mg/kg/dag, til 800 mg/kg/dag opp til 1000 mg/kg/dag.
- 20 17. dC eller dT for anvendelse ifølge ett av kravene foran, hvori blandingen omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer.
18. dC eller dT, for anvendelse ifølge henholdsvis krav 1 eller 2, hvori framgangsmåten for behandling i tillegg omfatter overvåking av subjektet etter administreringen av blandingen, omfattende å:
- 25 a. observere muskelstyrke og -kontroll;
- b. observere forskjeller i høyde og vekt;
- c. observere mobilitet; og
- d. bestemme en tilstandsforbedring for subjektet dersom noen av observasjonene (a) - (c) har økt etter administrering av blandingen, og bestemme ingen forbedring dersom noen av
- 30 observasjonene (a) - (c) er de samme eller er redusert etter administrering av blandingen.

19. dC eller dT for anvendelse ifølge krav 18, hvori den terapeutisk effektive mengden av blandingen økes dersom det er gjort en bestemmelse av ingen forbedring i trinn (d).

20. dC eller dT for anvendelse ifølge henholdsvis krav 1 eller 2, hvori framgangsmåten for behandling i tillegg omfatter overvåking av subjektet for en ugunstig effekt etter administreringen av blandingen, hvori den terapeutisk effektive mengden av blandingen reduseres dersom det observeres en ugunstig effekt.

21. dC eller dT for anvendelse ifølge krav 20, omfatter videre overvåking av subjektet for den observerte ugunstige effekten etter at den terapeutisk effektive mengden av blandingen har blitt redusert, hvori den terapeutisk effektive mengden av blandingen økes dersom den ugunstige effekten ikke lenger observeres.

22. dC eller dT for anvendelse ifølge krav 20, hvori en ugunstig effekt er gastrointestinal intoleranse.

23. dC eller dT for anvendelse ifølge krav 20, hvori den ugunstige effekten er valgt fra gruppen bestående av diaré og abdominal opphovning.