



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3712264 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C12N 9/88 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61K 31/205 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61K 31/385 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 38/51 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61K 47/60 (2017.01)

C12N 9/96 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.07.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.04.10
(86)	European Application Nr.	20168207.7
(86)	European Filing Date	2014.01.29
(87)	The European Application's Publication Date	2020.09.23
(30)	Priority	2013.01.29, US, 201361758138 P 2013.03.14, US, 201313803804
(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, Hadolev 11b, 4481600 Ets Efraim, Israel

(54) Title **CYSTATHIONINE BETA-SYNTHASE ENZYME FOR TREATMENT OF HOMOCYSTINURIA**

(56) References
Cited:

WO-A2-03/106971

GIANFRANCO PASUT ET AL: "PEGYLATION FOR IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF
THERAPEUTIC BIOMOLECULES", DRUGS OF TODAY, vol. 45, no. 9, 1 January 2009 (2009-
01-01), pages 687-695, XP055280334, DOI: 10.1358/dot.2009.45.9.1416421

PASUT GIANFRANCO ET AL: "State of the art in PEGylation: The great versatility achieved
after forty years of research", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 161, no. 2, 7
November 2011 (2011-11-07), pages 461-472, XP028927182, ISSN: 0168-3659, DOI:
10.1016/J.JCONREL.2011.10.037

MILTON HARRIS J ET AL: "EFFECT OF PEGYLATION ON PHARMACEUTICALS", NATURE
REVIEWS. DRUG DISCOVERY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 2, no. 3, 1 March
2003 (2003-03-01), pages 214-221, XP009042217, ISSN: 1474-1784, DOI: 10.1038/NRD1033

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.** Isolert humant trunkert cystationin β -syntase (htCBS) polypeptid som omfatter en aminosyresekvens som deler en aminosyresekvensidentitet på minst 50 %, minst 60 %, minst 70 %, minst 80 %, minst 90 %, minst 95 % eller minst 99 % sammenlignet med SEKV ID NR: 2; videre omfattende en karboksylterminal trunkering, hvori trunkeringen omfatter restene 383-551, 397-551, 414-551, 442-551, 489-551, 497-551, 524-551, 534-541, eller 534-541, SEKV ID NR: 2, og hvori htCBS-polypeptidet er kovalent koblet til minst ett eller flere polyetylenglykol (PEG)-molekyler, hvori det ene eller flere PEG-molekyler er NHS-esteraktiverte PEG-molekyler og/eller har et molekylvekt større enn eller lik 20 kDa.
- 2.** Isolert htCBS-polypeptid ifølge krav 1, videre omfattende en mutasjon av et cystein til et serin ved aminosyreposisjon 15 sammenlignet med et CBS-protein som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 2.
- 3.** Isolert htCBS-polypeptid ifølge krav 1 eller krav 2, omfattende en aminosyresekvens som deler en aminosyresekvensidentitet på minst 90 % sammenlignet med SEKV ID NR: 2.
- 4.** Isolert htCBS-polypeptid ifølge krav 1 eller krav 2, omfattende en aminosyresekvens som deler en aminosyresekvensidentitet på minst 95 % sammenlignet med SEKV ID NR: 2.
- 5.** Isolert htCBS-polypeptid ifølge krav 1 eller krav 2, omfattende en aminosyresekvens som deler en aminosyresekvensidentitet på minst 99 % sammenlignet med SEKV ID NR: 2.
- 6.** Isolert htCBS-polypeptid ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, hvori trunkeringen omfatter restene 414-551 av SEKV ID NR: 2.
- 7.** Isolert htCBS-polypeptid ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, hvori PEG-molekylene er valgt fra uforgrenet og forgrenet PEG.
- 8.** Isolert htCBS-polypeptid ifølge krav 7, hvori PEG-molekylet er ME-200MA0B, ME-400MA, GL2-400MA, GL4-400MA, GL2-800MA, ME-200GS, ME-200AL eller MEPA-20T.
- 9.** Isolert htCBS-polypeptid ifølge krav 1, hvori (a) polypeptidet omfatter en aminosyresekvens som deler en aminosyresekvensidentitet på minst 99 % sammenlignet med SEKV ID NR: 2; (b) polypeptidet omfatter videre en mutasjon av et cystein til et serin ved aminosyreposisjon 15 sammenlignet med et CBS-protein som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 2; (c) trunkeringen omfatter restene 414-551 av SEKV ID NR: 2; og (d) PEG-molekylet er ME-200GS.
- 10.** Isolert htCBS-polypeptid ifølge hvilket som helst av kravene 1-9, hvori nukleinsyren som koder for htCBS-polypeptidet er optimalisert for ekspresjon i et Escherichia coli (E. coli)-basert ekspresjonssystem.
- 11.** Isolert htCBS-polypeptid ifølge hvilket som helst av kravene 1-10, hvori htCBS-polypeptidet er rensset fra andre proteinkomponenter slik at proteinet omfatter minst ca. 80 % vekt/vekt av det totale proteinet i en gitt sammensetning, og mer foretrukket, ved minst 85 %, og mer foretrukket minst 90 %, og mer foretrukket minst 91 %, og mer foretrukket minst 92 %, og mer foretrukket minst 93 %, og mer foretrukket minst 94 %, og mer foretrukket minst ca. 95%, og mer foretrukket minst ca. 96%, og mer foretrukket minst ca. 97%, og mer foretrukket minst ca. 98%, og mer foretrukket minst ca. 99%, vekt/vekt av totalt protein i en gitt sammensetning.

- 12.** Isolert htCBS-polypeptid ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, hvori htCBS-polypeptidet er ikke-hem-bindende og forblir katalytisk aktivt.
- 13.** Isolert htCBS-polypeptid ifølge hvilket som helst av kravene 1-12, hvori aminosyresekvensen omfatter ikke mer enn to aminosyrerester ved N-terminalen som ikke er en rest av den naturlig forekommende humane cystationin β -syntase-aminosyresekvensen ved den posisjonen.
- 14.** Farmasøytisk sammensetning omfattende: en terapeutisk effektiv mengde av det isolerte htCBS-polypeptidet ifølge hvilket som helst av kravene 1-13; og en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller hjelpestoff.
- 15.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14, for bruk ved behandling eller lindring av homocystinuri og homocystein-remetyleringsforstyrrelse, hvori det isolerte htCBS-polypeptidet skal administreres til et individ med behov for det.
- 16.** Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge krav 15, hvori den farmasøytiske sammensetningen beholder 70 % eller mer av den initiale aktiviteten til den administrerte sammensetningen etter 24 timer.
- 17.** Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge krav 15 eller 16, hvori en mengde av det isolerte htCBS-polypeptidet opp til 20 mg/kg administreres til individet.
- 18.** Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge krav 17, hvori en mengde av det isolerte htCBS-polypeptidet mellom 0,1 og 7,5 mg/kg skal administreres til individet.
- 19.** Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge krav 17, hvori en mengde av det isolerte htCBS-polypeptidet mellom 0,1 og 5 mg/kg administreres til individet.
- 20.** Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 15-19, hvori homocystinuri og homocystein-remetyleringsforstyrrelser er mental retardasjon, osteoporose, ectopia lentis, kyphoscoliosis, slag, hjerteinfarkt eller lungeemboli.
- 21.** Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 15-20, hvori individet også administreres en eller flere av en antikoagulant, et statin, en svakt proteinbegrenset diett, anetol-ditioleion eller betain.
- 22.** Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 17-21, hvori det isolerte htCBS-polypeptidet er formulert for administrering til individet ved en implantert osmotisk pumpe, intravenøs injeksjon, subkutan injeksjon eller intraperitoneal injeksjon.
- 23.** Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 21-22, hvori betainadministrasjon skjer to ganger daglig.
- 24.** Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 15-23, hvori individet er på en svakt proteinbegrenset diett.