



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2281037 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 9/64 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.02.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.11.11
(86)	European Application Nr.	09730852.2
(86)	European Filing Date	2009.04.10
(87)	The European Application's Publication Date	2011.02.09
(30)	Priority	2008.04.11, US, 124021 P
(84)	Designated Contracting States:	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 SE SI SK TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(73)	Proprietor	Catalyst Biosciences, Inc., 260 Littlefield Avenue, South San Francisco, CA 94080, US-USA
(72)	Inventor	MADISON, Edwin, L., 558 48th Avenue, San Francisco, CA 94121, US-USA THANOS, Christopher, 3579 Sacramento Street, San Francisco, CA 94118, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	FACTOR VII POLYPEPTIDES THAT ARE MODIFIED AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A-01/58935 WO-A-2007/022512 WO-A-2007/031559 WO-A-2008/090215 US-A1- 2007 117 756 BJELKE ET AL: "A loop of coagulation factor VIIa influencing macromolecular substrate specificity" FEBS LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 581, no. 1, 23 December 2006 (2006-12-23), pages 71-76, XP005815646 ISSN: 0014-5793 DICKINSON C D ET AL: "Identification of surface residues mediating tissue factor binding and catalytic function of the serine protease factor VIIa" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, WASHINGTON, DC., US, vol. 93, 1 December 1996 (1996-12-01), pages 14379-14384, XP002267001 ISSN: 0027-8424 PERSSON E ET AL: "RATIONAL DESIGN OF COAGULATION FACTOR VIIA VARIANTS WITH SUBSTANTIALLY INCREASED INTRINSIC ACTIVITY" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, WASHINGTON, DC., US, vol. 98, no. 24, 20 November 2001 (2001-11-20), pages 13583-13588, XP002909203 ISSN: 0027-8424 ALLEN GEOFFREY A ET AL: "A variant of recombinant factor VIIa with enhanced procoagulant and antifibrinolytic activities in an in vitro model of hemophilia" ARTERIOSCLEROSIS THROMBOSIS AND VASCULAR BIOLOGY, vol. 27, no. 3, March 2007 (2007-03), pages 683-689, XP002538665 ISSN: 1079-5642

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/>

P a t e n t k r a v

1. Modifisert faktor VII (FVII) polypeptid, omfattende modifikasjoner i et FVII polypeptid, hvori:
modifikasjonene er i posisjoner som tilsvarer posisjon 286 og posisjon 298 i et FVII polypeptid som har aminosyresekvensen som angitt i SEKV ID NR: 3 eller i tilsvarende posisjoner i sammenstilte loci i et FVII polypeptid;
modifikasjonen i posisjon 286 er en aminosyreerstatning med et arginin (Arg, R);
modifikasjonen i posisjon 298 er en aminosyreerstatning med et glutamin (Gln, Q); og
det modifiserte FVII polypeptidet oppviser øket koagulerende aktivitet sammenlignet med en ikke-modifisert FVII polypeptid som ikke har modifikasjonen i posisjon 286.
2. Modifisert FVII polypeptid ifølge krav 1, hvori modifikasjonen i posisjon 286 er erstatning av Gln (Q) med Arg (R).
3. Modifisert FVII polypeptid ifølge krav 1, hvori modifikasjonen i posisjon 298 er erstatning av Met (M) med Gln (Q).
4. Modifisert FVII polypeptid ifølge krav 1, som omfatter modifikasjonene Q286R og M298Q.
5. Modifisert FVII polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori:
det umodifiserte FVII polypeptidet omfatter en sekvens av aminosyrer som angitt i en hvilken som helst av SEKV ID NR: 1-3, 18-74, 98, 158 eller 343-353 eller en variant som har minst 60% sekvensidentitet med FVII som har hvilken som helst av SEKV ID NR: 1-3, 18-74, 98, 158 eller 343-353.
6. Modifisert FVII polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, omfattende en eller flere ytterligere modifikasjoner i en annen posisjon i FVII polypeptidet.
7. Modifisert FVII polypeptid ifølge krav 6, hvori en ytterligere modifikasjon er en aminosyreerstatning i en posisjon svarende til en posisjon valgt fra 51, 52, 54, 60, 66, 68, 109, 119, 122, 124, 130, 132, 158, 161, 175, 196, 197, 199, 202, 216, 222, 237, 239, 257, 287, 290, 292, 294, 296, 305, 314, 318, 321, 337, 341, 366, 373, 374,

394, 395 og 396.

8. Modifisert FVII polypeptid ifølge krav 6, hvori en ytterligere modifikasjon er valgt blant D196K, D196R, D196A, D196Y, D196F, D196W, D196L, D196I, K197Y, K197A, K197E, K197D, K197L, K197M, K197I, K197V, K197F, K197W, K199A, K199D, K199E, G237W, G237T, G237I, G237V, T239A, R290A, R290E, R290D, R290N, R290Q, R290K, R290M, R290V, K341E, K341R, K341Q, K341N, K341M, K341D, G237T238insA, G237T238insS, G237T238insV, G237T238insAS, G237T238insSA, D196K197insK, D196K197insR, D196K197insY, D196K197insW, D196K197insA, D196K197insM, K197I198insE, K197I198insY, K197I198insA, K197I198insS, T239S, T239N, T239Q, T239V, T239L, T239H, T239I, L287T, P321K, P321E, P321Y, P321S, Q366D, Q366E, Q366N, Q366T, Q366S, Q366V, Q366I, Q366L, Q366M, H373D, H373E, H373S, H373L, H373I, H373F, H373A, K161S, K161A, K161V, H216S, H216A, H216K, H216R, S222A, S222K, S222V, S222N, S222E, S222D, H257A, H257S, Gla Swap FIX, {Gla Swap FIX/E40L}, {Gla Swap FIX/K43I}, {Gla Swap FIX/Q44S}, {Gla Swap FIX/M19K}, {Gla Swap FIX/M19K/E40L/K43I/Q44S}, Gla Swap FX, Gla Swap Prot C, Gla Swap Prot S, Gla Swap trombin, S52A, S60A, E394N, P395A, R396S, R202S, A292N, A294S, G318N, A175S, K109N, A122N, G124S, A51N, T130N, E132S, S52N, P54S, S119N, L121S, T128N, P129A, Q66N, Y68S, S103S111delinsQRLMEDICLPRWGCLWEDDF, H115S126delinsQRLMEDICLPRWGCLWEDDF, T128P134delinsQRLMEDICLPRWGCLWEDDF, S103S111delinsIEDICLPRWGCLWE, H115S126delinsIEDICLPRWGCLWE, T128P134delinsIEDICLPRWGCLWE, S103S111delinsDICLPRWGCLWED, H115S126delinsDICLPRWGCLWED, T128P134delinsDICLPRWGCLWED, P406insIEDICLPRWGCLW, P406insGGGSIEDICLPRWGCLW, P406insDICLPRWGCLWED, P406insGGGSDICLPRWGCLWED, S103S111delinsSFGRGDIRNV, H115S126delinsSFGRGDIRNV, T127P134delinsSFGRGDIRNV, P406insCSFGRGDIRNVC, P406insGGGSCSFGRGDIRNVC, V158T, V158D, L287T og E296V.

9. Modifisert FVII polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 6-8, omfattende modifikasjoner valgt blant Q286R/M298Q/K341Q, Q286R/M298Q/K199E, Q286R/M298Q/Gla Swap FIX, Q286R/M298Q/Q366D, Q286R/M298Q/Q366N, Q286R/M298Q/H373F, {Gla Swap FIX/E40L}/Q286R/M298Q, {Gla Swap FIX/K43I}/Q286R/M298Q, {Gla Swap FIX/Q44S}/Q286R/M298Q, {Gla Swap FIX/M19K}/Q286R/M298Q, {Gla Swap FIX/M19K/E40L/K43I/Q44S}/Q286R/M298Q, T128N/P129A/Q286R/M298Q, V158D/Q286R/E296V/M298Q, Gla Swap

- FIX/T128N/P129A/Q286R/M298Q, T128N/P129A/S222A/H257A/Q286R/M298Q,
T128N/P129A/Q286R/M298Q/H373F, S52A/S60A/Q286R/M298Q, Gla Swap
FIX/S52A/S60A/Q286R/M298Q, S52A/S60A/S222A/H257A/Q286R/M298Q,
S52A/S60A/Q286R/M298Q/H373F, T239V/Q286R/M298Q,
5 S222A/T239V/H257A/Q286R/M298Q, Gla Swap FIX/T239V/Q286R/M298Q,
T239V/Q286R/M298Q/H373F, T239I/Q286R/M298Q,
S222A/T239I/H257A/Q286R/M298Q, Gla Swap FIX/T239I/Q286R/M298Q,
T239I/Q286R/M298Q/H373F, Gla Swap FIX/S222A/Q286R/M298Q, Gla Swap
FIX/S222A/Q286R/M298Q/H373F, V158D/Q286R/E296V/M298Q/H373F,
10 H257A/Q286R/M298Q, H257S/Q286R/M298Q, S222A/H257S/Q286R/M298Q,
H257S/Q286R/M298Q/H373F, S222A/Q286R/M298Q/H373F, S222A/Q286R/M298Q,
T128N/P129A/A175S/Q286R/M298Q, A122N/G124S/A175S/Q286R/M298Q,
T128N/P129A/A175S/S222A/H257A/Q286R/M298Q,
A122N/G124S/A175S/S222A/H257A/Q286R/M298Q,
15 T128N/P129A/A175S/Q286R/M298Q/H373F,
A122N/G124S/A175S/Q286R/M298Q/H373F, {Gla Swap
FIX/K43I}/T128N/P129A/Q286R/M298Q, T128N/P129A/Q286R/M298Q/Q366N, {Gla
Swap FIX/K43I}/Q286R/M298Q/Q366N, {Gla Swap FIX/K43I}/T128N/P129A/Q286R/
M298Q/Q366N, V158D/Q286R/E296V/M298Q, T128N/P129A/Q286R/M298Q/Q366N/
20 H373F, T239V/Q286R/M298Q/Q366N, T239I/Q286R/M298Q/Q366N, T128N/P129A/
T239V/Q286R/M298Q, T128N/P129A/S222A/T239V/H257A/Q286R/M298Q, T128N/
P129A/T239V/Q286R/M298Q/H373F, T128N/P129A/T239I/Q286R/M298Q og T128N/
P129A/T239I/Q286R/M298Q/H373F.
- 25 10. Modifisert FVII polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 6-9,
omfattende modifikasjoner valgt blant
T128N/P129A/Q286R/M298Q, T239I/Q286R/M298Q/Q366N, T239V/Q286R/M298Q/
Q366N, T128N/P129A/Q286R/M298Q/Q366N/H373F, V158D/Q286R/E296V/M298Q/
H373F, A122N/G124S/A175S/Q286R/M298Q/H373F, T128N/P129A/A175S/Q286R/
30 M298Q/H373F, A122N/G124S/A175S/S222A/H257A/Q286R/M298Q, T128N/P129A/
A175S/S222A/H257A/Q286R/M298Q, A122N/G124S/A175S/Q286R/M298Q, T128N/
P129A/A175S/Q286R/M298Q, H257A/Q286R/M298Q, Gla Swap FIX/S222A/Q286R/
M298Q, S222A/Q286R/M298Q, Gla Swap FIX/S222A/Q286R/M298Q/H373F,
S222A/Q286R/M298Q/H373F, S222A/H257S/Q286R/M298Q, T239I/Q286R/M298Q/
35 H373F, S222A/T239I/H257A/Q286R/M298Q, T128N/P129A/T239I/Q286R/M298Q, Gla
Swap FIX/T239I/Q286R/M298Q, T239I/Q286R/M298Q, T128N/P129A/S222A/T239V/
H257A/Q286R/M298Q, S222A/T239V/H257A/Q286R/M298Q, T128N/P129A/T239V/

Q286R/M298Q, Gla Swap FIX/T239V/Q286R/M298Q, V158D/Q286R/E296V/M298Q, T128N/P129A/Q286R/M298Q/H373F, Q286R/M298Q/H373F, {Gla Swap FIX K[43]I}/T128N/P129A/Q286R/M298Q/Q366N, {Gla Swap FIX K[43]I}/Q286R/M298Q/Q366N, Q286R/M298Q/Q366N, S52A/S60A/S222A/H257A/Q286R/M298Q, T128N/P129A/S222A/H257A/Q286R/M298Q, S222A/H257A/Q286R/M298Q, {Gla Swap FIX/K[43]I}/T128N/P129A/Q286R/M298Q, Gla Swap FIX/S52A/S60A/Q286R/M298Q, S52A/S60A/Q286R/M298Q, {Gla Swap FIX/M[19]K}/Q286R/M298Q, {Gla Swap FIX/Q[44]S}/Q286R/M298Q, {Gla Swap FIX/K[43]I}/Q286R/M298Q, {Gla Swap FIX/E[40]L}/Q286R/M298Q og Gla Swap FIX/T128N/P129A/Q286R/M298Q.

10

11. Modifisert FVII polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, som inneholder et heterologt Gla domene eller en tilstrekkelig sammenhengende del av Gla-domenet for å endre fosfolipidbinding.

15

12. Modifisert FVII polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, som omfatter en sekvens av aminosyrer som angitt i hvilken som helst av SEKV ID NR: 138-141, 150, 154, 155, 157, 274-278, 280, 282, 286-288, 293-295, 297, 302-304, 306, 311-313, 317, 318, 321, 322, 324-326, 328, 337-342, 355-358, 360 eller 364-371.

20

13. Modifisert FVII polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, som er aktivt eller aktivert.

25

14. Modifisert FVII polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, som omfatter 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller flere modifikasjoner.

30

15. Modifisert FVII polypeptid ifølge krav 11, hvori det heterologe Gla domenet er valgt fra blant et Gla domene i Faktor IX (FIX), Faktor X (FX), protrombin, protein C, protein S, osteokalsin, matriks Gla protein, vekststans-spesifikt protein 6 (Gas6) og protein Z.

35

16. Modifisert FVII polypeptid ifølge krav 11 eller 15, hvori det heterologe Gla domenet har en sekvens av aminosyrer som er angitt i hvilken som helst av SEKV ID NR: 83-91, 93 og 94, eller en del derav som er tilstrekkelig til å bevirke fosfolipidbinding.

17. Modifisert FVII polypeptid ifølge krav 11, hvori det native FVII Gla domenet omfatter aminosyrene 1-45 i et FVII polypeptid som har en sekvens av aminosyrer som angitt i SEKV ID NR: 3, eller i tilsvarende rester i et FVII polypeptid.

5 18. Modifisert FVII polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 11-17, hvori det heterologe Gla domenet inneholder en modifikasjon sammenlignet med villtypeformen av det heterologe Gla domenet.

19. Modifisert FVII polypeptid ifølge krav 18, hvori:
10 det heterologe Gla domenet er et FIX Gla domene; og
modifikasjonen er en aminosyreerstatning i en posisjon som svarer til en posisjon valgt blant posisjoner 19, 40, 43 og 44 i FIX Gla domenet som angitt i SEKV ID NR: 83.

15 20. Modifisert FVII polypeptid ifølge krav 19, hvori modifikasjonen er valgt fra blant M19K, E40L, K43I og Q44S.

21. Modifisert FVII polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-20, hvori modifikasjonen er M19K/E40L1K43I/Q44S.

20

22. Modifisert FVII polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-20, omfattende modifikasjoner valgt blant Q286R/M298Q/Gla Swap FIX, {Gla Swap FIX/E40L}/Q286R/ M298Q, {Gla Swap FIX/K43I}/Q286R/M298Q, {Gla Swap FIX/Q44S}/Q286R/M298Q, {Gla Swap FIX/M19K}/Q286R/M298Q, {Gla Swap
25 IX/M19K/E40L/K43I/Q44S}/Q286R /M298Q, Gla Swap
FIX/T128N/P129A/Q286R/M298Q, Gla Swap FIX/S52A/S60A/ Q286R/M298Q, Gla Swap
FIX/T239V/Q286R/M298Q, Gla Swap FIX/T239I/Q286R/ M298Q, Gla Swap
FIX/S222A/Q286R/M298Q, Gla Swap FIX/S222A/Q286R/M298Q/ H373F, {Gla Swap
FIX/K43I}/T128N/P129A/Q286R/M298Q, {Gla Swap FIX/K43I}/
30 Q286R/M298Q/Q366N og {Gla Swap FIX/K43I}/T128N/P129A/Q286R/M298Q/Q366N.

23. Modifisert FVII polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-22, omfattende en eller flere ytterligere aminosyremodifikasjoner som øker motstanden mot antitrombin-III, øker binding og/eller affinitet til fosfolipider, øker affiniteten for
35 vevsfaktor, øker iboende aktivitet, øker TF avhengig aktivitet, øker koagulerende aktivitet, endrer
konformasjonen til polypeptidet for å endre zymogenisitet, øker katalytisk eller

koagulerende aktivitet ved å forskyve likevekten mellom meget aktive og mindre aktive FVIIa konformasjoner i favør av de høyaktive konformasjonene, øker motstand mot proteaser, nedsetter glykosylering, øker glykosylering, reduserer immunogenisitet, øker

5 stabilitet og/eller letter binding av kjemisk gruppe.

24. Modifisert FVII polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-23, omfattende en eller flere ytterligere aminosyremodifikasjoner valgt blant S279C/V302C, L280C/ N301C, V281C/V302C, S282C/V299C, innsetting av et tyrosin i

10 posisjon 4, F4S, F4T, P10Q, P10E, P10D, P10N, Q21N, R28F, R28E, I30C, I30D, I30E, K32D, K32Q, K32E, K32G, K32H, K32T, K32C, K32A, K32S, D33C, D33F, D33E, D33K, A34C, A34E, A34D, A34I, A34L, A34M, A34V, A34F, A34W, A34Y, R36D, R36E, T37C, T37D, T37E, K38C, K38E, K38T, K38D, K38L, K38G, K38A, K38S, K38N, K38H, L39E, L39Q, L39H, W41N, W41C, W41E, W41D, I42R, I42N, I42S, I42A, I42Q, I42N, I42S,

15 I42A, I42Q, I42K, S43Q, S43N, Y44K, Y44C, Y44D, Y44E, S45C, S45D, S45E, D46C, AS1N, S53N, G58N, G59S, G59T, K62E, K62R, K62D, K62N, K62Q, K62T, L65Q, L65S, L65N, F71D, F71Y, F71E, F71Q, F71N, P74S, P74A, A75E, A75D, E77A, E82Q, E82N, E82S, E82T T83K, N95s, N95T, G97S, G97T, Y101N, D104N, T106N, K109N, E116D, G117N, G124N, S126N, T128N, L141C, L141D, L141E, E142D, E142C,

20 K143C, K143D, K143E, R144E, R144C, R144D, N145Y, N145G, N145F, N145M, N145S, N145I, N145L, N145T, N145V, N145P, N145K, N145H, N145Q, N145E, N145R, N145W, N145D, N145C, K157V, K157L, K157I, K157M, K157F, K157W, K157P, K157G, K157S, K157T, K157C, K157Y, K157N, K157E, K157R, K157H, K157D, K157Q, V158L, V158I, V158M, V158F, V158W, V158P, V158G, V158S, V158T, V158C, V158Y, V158N, V158E, V158R, V158K, V158H, V158D, V158Q, A175S, A175T, G179N,

25 I186S, I186T, V188N, R202S, R202T, I205S, I205T, D212N, E220N, I230N, P231N, P236N, G237N, Q250C, V253N, E265N, T267N, E270N, A274M, A274L, A274K, A274R, A274D, A274V, A274I, A274F, A274W, A274P, A274G, A274T, A274C, A274Y, A274N, A274E, A274H, A274S, A274Q, F275H, R277N,

30 F278S, F278A, F278N, F278Q, F278G, L280N, L288K, L288C, L288D, D289C, D289K, L288E, R290C, R290G, R290A, R290S, R290T, R290K, R290D, R290E, G291E, G291D, G291C, G291N, G291K, A292C, A292K, A292D, A292E, T293K, E296V, E296L, E296I, E296M, E296F, E296W, E296P, E296G, E296S, E296T, E296C, E296Y, E296N, E296K, E296R, E296H, E296D, E296Q, M298V, M298L, M298I, M298F,

35 M298W, M298P, M298G, M298S, M298T, M298C, M298Y, M298N, M298K, M298R, M298H, M298E, M298D, P303S, P303T, R304Y, R304F, R304L, R304M, R304G, R304T, R304A, R304S, R304N, L305V, L305Y, L305I, L305F, L305A, L305M, L305W, L305P,

L305G, L305S, L305T, L305C, L305N, L305E, L305K, L305R, L305H, L305D, L305Q,
 M306D, M306N, D309S, D309T, Q312N, Q313K, Q313D, Q313E, S314A, S314V,
 S314I, S314M, S314F, S314W, S314P, S314G, S314L, S314T, S314C, S314Y,
 S314N, S314E, S314K, S314R, S314H, S314D, S314Q, R315K, R315G, R315A,
 5 R315S, R315T, R315Q, R315C, R315D, R315E, K316D, K316C, K316E, V317C, V317K,
 V317D, V317E, G318N, N322Y, N322G, N322F, N322M, N322S, N322I, N322L,
 N322T, N322V, N322P, N322K, N322H, N322Q, N322E, N322R, N322W, N322C,
 G331N, Y332S, Y332A, Y332N, Y332Q, Y332G, D334G, D334E, D334A, D334V, D334I,
 D334M, D334F, D334W, D334P, D334L, D334T, D334C, D334Y, D334N, D334K,
 10 D334R, D334H, D334S, D334Q, S336G, S336E, S336A, S336V, S336I, S336M, S336F,
 S336W, S336P, S336L, S336T, S336C, S336Y, S336N, S336K, S336R, S336H, S336D,
 S336Q, K337L, K337V, K337I, K337M, K337F, K337W, K337P, K337G, K337S, K337T,
 K337C, K337Y, K337N, K337E, K337R, K337H, K337D, K337Q, K341E, K341Q,
 K341G, K341T, K341A, K341S, G342N, H348N, R353N,
 15 Y357N, I361N, F374P, F374A, F374V, F374I, F374L, F374M, F374W, F374G, F374S,
 F374T, F374C, F374Y, F374N, F374E, F374K, F374R, F374H, F374D, F374Q, V376N,
 R379N, L390C, L390K, L390D, L390E, M391D, M391C, M391K, M391N, M391E,
 R392C, R392D, R392E, S393D, S393C, S393K, S393E, E394K, P395K, E394C,
 P395D, P395C, P395E, R396K, R396C, R396D, R396E, P397D, P397K, P397C, P397E,
 20 G398K, G398C, G398D, G398E, V399C, V399D, V399K, V399E, L400K, L401K, L401C,
 L401D, L401E, R402D, R402C, R402K, R402E, A403K, A403C, A403D, A403E, P404E,
 P404D, P404C, P404K, F405K, P406C, K32N/A34S, K32N/A34T,
 F31N/D33S, F31N/D33T, I30N/K32S, I30N/K32T, A34N/R36S, A34N/R36T, K38N/
 F40S, K38N/F40T, T37N/L39S, T37N/L39T, R36N/K38S, R36N/K38T, L39N/W41S,
 25 L39N/W41T, F40N/I42S, F40N/I42T, I42N/Y44S, I42N/Y44T, Y44N/D46S, Y44N/
 D46T, D46N/D48S, D46N/D48T, G47N/Q49S, G47N/Q49T, K143N/N145S, K143N/
 N145T, E142N/R144S, E142N/R144T, L141N/K143S, L141N/K143T, I140N/E142S,
 I140N/E142T, R144N/A146S, R144N/A146T, A146N/K148S, A146N/K148T, S147N/
 P149S/, S147N/P149T, R290N/A292S, R290N/A292T, D289N/G291S, D289N/G291T,
 30 L288N/R290S, L288N/R290T, L287N/D289S, L287N/D289T, A292N/A294S,
 A292N/A294T, T293N/L295S, T293N/L295T, R315N/V317S, R315N/V317T, S314N/
 K316S, S314N/K316T, Q313N/R315S, Q313N/R315T, K316N/G318S, K316N/G318T,
 V317N/D319S, V317N/D319T, K341N/D343S, K341N/D343T, S339N/K341S, S339N/
 K341T, D343N/G345S, D343N/G345T, R392N/E394S, R392N/E394T, L390N/R392S,
 35 L390N/R392T, K389N/M391S, K389N/M391T, S393N/P395S, S393N/P395T, E394N/
 R396S, E394N/R396T, P395N/P397S, P395N/P397T, R396N/G398S, R396N/G398T,
 P397N/V399S, P397N/V399T, G398N/L400S, G398N/L400T, V399N/L401S, V399N/

L401T, L400N/R402S, L400N/R402T, L401N/A403S, L401N/A403T, R402N/P404S, R402N/P404T, A403N/F405S, A403N/F405T, P404N/P406S og P404N/P406T.

25. Modifisert FVII polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-24, hvori:
 5 det umodifiserte FVII polypeptidet har en sekvens av aminosyrer som angitt i SEKV ID NR: 3 eller en variant som har minst 60% sekvensidentitet med FVII som har hvilken som helst av SEKV ID NR: 1-3, 18-74, 98, 158 eller 343-353.

26. Modifisert FVII polypeptid ifølge krav 1, som omfatter modifikasjonene
 10 T128N/P129A/Q286R/M298Q.

27. Modifisert FVII polypeptid ifølge krav 26, hvis sekvens av aminosyrer består av sekvensen angitt i SEKV ID NR: 280.

28. Modifisert FVII polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-25, som er
 15 et modent polypeptid.

29. Modifisert FVII polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-26, som er et enkeltkjedet polypeptid eller et dobbeltkjedet polypeptid.

30. Nukleinsyremolekyl som omfatter en sekvens av nukleotider som koder for et
 20 modifisert FVII polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-27.

31. Vektor som omfatter nukleinsyremolekylet ifølge krav 30.

25 32. Celle, som omfatter vektoren ifølge krav 31.

33. Modifisert FVII polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-29, for anvendelse ved behandling av en sykdom eller tilstand som behandles ved administrering av FVII eller et pro-koagulasjonsmiddel.

30

34. Modifisert FVII polypeptid ifølge krav 33, hvori sykdommen eller tilstanden behandles ved administrering av et zymogen eller aktiv form av FVII.

35. Modifisert FVII polypeptid ifølge krav 33 eller krav 34, hvori sykdommen eller tilstanden som skal behandles er valgt blant koagulasjonsforstyrrelser, hematologiske lidelser, hemoragiske lidelser, hemofilier, faktor VII mangel, blødningsforstyrrelser,

kirurgisk blødning eller blødning som følge av traumer.

36. Modifisert FVII polypeptid ifølge krav 35, hvori sykdommen eller tilstanden er hemofili og hvori hemofilien er hemofili A eller hemofili B eller hemofili C.

5

37. Modifisert FVII polypeptid ifølge krav 27, hvori polypeptidet er den aktiverte dobbeltkjede formen som følge av spalting mellom aminosyrer Arg152 og Ile153, hvori første og andre kjede består av henholdsvis aminosyrer 1-152 og 153-406 med SEKV ID NR: 280 som er koblet til hverandre via en disulfidbinding.

10

38. Aktivert dobbeltkjede form av det modifiserte FVII polypeptidet ifølge krav 37, hvori FVII polypeptidet er zymogen-liknende.

39. Aktivert dobbeltkjede form av det modifiserte FVII polypeptidet ifølge krav 37, hvori FVII polypeptidet er fullstendig aktivert.

15

40. Aktiverte dobbeltkjede form av det modifiserte FVII polypeptidet ifølge krav 37, hvori FVII polypeptidet innbefatter minst en post-translasjonell modifikasjon valgt blant O-bundet glykosylering, N-bundet glykosylering, karboksylering av glutaminsyre til γ -karboksyglutaminsyre og hydroksylering av asparaginsyre til β -hydroksyasparaginsyre.

20

41. Farmasøytisk sammensetning som omfatter den aktiverte dobbeltkjede formen av det modifiserte FVII polypeptidet som angitt i krav 37 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

25

42. Sammensetning ifølge krav 41, som er formulert for intravenøs, parenteral, intramuskulær eller subkutan administrering.

43. Sammensetning ifølge krav 41, som er lyofilisert.

30

44. Aktivert dobbeltkjede form av det modifiserte FVII polypeptidet ifølge ethvert av kravene 37-40, for anvendelse i behandling av en pasient med hemofili A med inhibitorer eller hemofili B med inhibitorer.

35

45. Farmasøytisk sammensetning, omfattende en terapeutisk effektiv konsentrasjon eller mengde av et modifisert FVII polypeptid ifølge et hvilket som helst

av kravene 1-29 og 37-40, eller et nukleinsyremolekyl ifølge krav 30 eller en vektor ifølge krav 31 eller en celle ifølge krav 32, i en farmasøytisk akseptabel bærer.

- 5 46. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 45, som er formulert for
enkeltdoserings-administrering.