



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2393828 B1

**NORWAY**

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*C07K 1/00 (2006.01)*  
*A61K 38/19 (2006.01)*  
*A61K 38/22 (2006.01)*  
*A61K 38/26 (2006.01)*  
*A61K 38/36 (2006.01)*  
*C07K 14/00 (2006.01)*  
*C07K 14/47 (2006.01)*  
*C07K 14/50 (2006.01)*  
*C07K 14/545 (2006.01)*  
*C07K 14/58 (2006.01)*  
*C07K 14/605 (2006.01)*  
*C07K 14/61 (2006.01)*  
*C07K 14/715 (2006.01)*  
*C07K 14/745 (2006.01)*  
*C07K 17/00 (2006.01)*  
*C12N 15/62 (2006.01)*

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(21)	Translation Published	2017.02.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.10.12
(86)	European Application Nr.	10739085.8
(86)	European Filing Date	2010.02.03
(87)	The European Application's Publication Date	2011.12.14
(30)	Priority	2009.02.03, US, 149669 P 2009.06.08, US, 185112 P 2009.06.08, US, 268193 P 2009.08.24, US, 236493 P 2009.08.25, US, 236836 P 2009.09.18, US, 243707 P 2009.09.24, US, 245490 P 2009.11.10, US, 280955 P 2009.11.10, US, 280956 P 2009.11.12, US, 281109 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 SM TR
(73)	Proprietor	Amunix Operating Inc., 500 Ellis Street, Mountain View, CA 94043, US-USA
(72)	Inventor	SCHELLENBERGER, Volker, 914 Moreno Ave., Palo Alto, CA 94303, US-USA SILVERMAN, Joshua, 829 Dartshire Way, Sunnyvale, CA 94087, US-USA WANG, Chia-wei, 1449 David Lane, Milipitas, CA 95035, US-USA SPINK, Benjamin, 379 Northam Ave., San Carlos, CA 94070, US-USA STEMMER, Willem, P., 108 Kathy Court, Los Gatos, CA 95051, US-USA GEETHING, Nathan, 2009 Garzoni Place, Santa Clara, CA 95054, US-USA TO, Wayne, 6189 Linford Terrace, Fremont, CA 94555, US-USA CLELAND, Jeffrey, L., 225 Aberdeen Drive, San Carlos, CA 94070, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

---

- (54) Title                   **EXTENDED RECOMBINANT POLYPEPTIDES AND COMPOSITIONS COMPRISING SAME**
- (56) References  
Cited:
- WO-A1-2008/155134  
WO-A1-2010/144508  
WO-A1-2011/028228  
WO-A1-2011/028229  
WO-A2-2007/103455  
WO-A2-2007/103515  
WO-A2-2010/144502  
WO-A2-2011/084808  
WO-A2-2011/123813  
US-B1- 6 329 186
- PAULA ALVAREZ ET AL: "Improving protein pharmacokinetics by genetic fusion to simple amino acid sequences", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 279, 30 January 2004 (2004-01-30), pages 3375-3380, XP008131025, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.M311356200
- SCHLAPSCHY MARTIN ET AL: "Fusion of a recombinant antibody fragment with a homo-amino-acid polymer: effects on biophysical properties and prolonged plasma half-life", PROTEIN ENGINEERING, DESIGN AND SELECTION, vol. 20, no. 6, 26 June 2007 (2007-06-26), pages 273-284, XP002498446, OXFORD JOURNAL, LONDON, GB ISSN: 1741-0126, DOI: 10.1093/PROTEIN/GZM020
- SHELLENBERGER VOLKER ET AL: "A recombinant polypeptide extends the in vivo half-life of peptides and proteins in a tunable manner", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 27, no. 12, 15 November 2009 (2009-11-15), pages 1186-1190+2PP, XP002694466, ISSN: 1087-0156
- GEETHING NATHAN C ET AL: "Gcg-XTEN: An Improved Glucagon Capable of Preventing Hypoglycemia without Increasing Baseline Blood Glucose", PLOS ONE, vol. 5, no. 4, E10175, 14 April 2010 (2010-04-14), pages 1-11, XP002694467, ISSN: 1932-6203
- KOHN, J.E. ET AL.: 'Random-coil behavior and the dimensions of chemically unfolded proteins.' PROCEEDINGS NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES USA vol. 101, no. 34, 24 August 2004, pages 12491 - 12496
- ELLIS, L.B.M. ET AL.: 'Valid and invalid implementations of GOR secondary structure predictions.' COMPUTER APPLICATIONS IN BIOSCIENCES vol. 10, no. 3, January 1994, pages 341 - 348

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 utvidet rekombinant polypeptid (XTEN) omfattende mer enn 100 til 3000 aminosyrerester, hvori XTEN-et er **karakterisert ved at:**

5 (a) minst 90 % av XTEN-sekvensen består av ikke-overlappende sekvensmotiver, hvori sekvensmotivene er valgt fra gruppen bestående av sekvensene angitt i tabell 1;

(b) summen av glysin- (G), alanin- (A), serin- (S), treonin- (T), glutamat- (E) og prolin- (P)rester utgjør mer enn 90 % av de totale aminosyresekvensene til  
10 XTEN-et;

(c) XTEN-sekvensen er i det vesentlige ikke-repetitiv **ved at** ikke mer enn tre sammenhengende aminosyrer i sekvensen er identiske aminosyretyper, med mindre aminosyren er serin, i hvilket tilfelle ikke mer enn tre sammenhengende aminosyrer er serinrester;

15 (d) XTEN-sekvensen mangler en predikert T-celleepitop når den analyseres ved hjelp av en TEPITOPE-algoritme, hvori TEPITOPE-algortimprediksjonen for epitoper i XTEN-sekvensen er basert på en skår på -6 eller mer;

(e) XTEN-sekvensen har mer enn 90 % tilfeldig nøstedannelse som bestemt ved Garnier-Osguthorpe-Robson-algoritmen; og

20 (f) XTEN-sekvensen har mindre enn 2 % alfa-helikser og 2 % beta-helikser som bestemt ved Chou-Fasman-algoritmen.

**2.** XTEN-et ifølge krav 1, hvori det i det vesentlige ikke-repetitive XTEN-et er **karakterisert ved at** hvilke som helst to sammenhengende aminosyrerester  
25 ikke forekommer mer enn to ganger i hver av sekvensmotivene.

**3.** XTEN-et ifølge krav 1, hvori XTEN-et er **karakterisert ved at:**

(a) summen av asparagin- og glutaminrester er mindre enn 10 % av den totale aminosyresekvensen til XTEN-et;

30 (b) summen av metionin- og tryptofanrester er mindre enn 2 % av den totale aminosyresekvensen til XTEN-et; og/eller

(c) ingen type aminosyrer utgjør mer enn 30 % av XTEN-sekvensen.

**4.** XTEN-et ifølge krav 1, hvori XTEN-et har en undersekvensskår på mindre enn  
35 10.

**5.** XTEN-et ifølge krav 1, hvori XTEN-et har mer enn 400 til 3000 aminosyrerester.

5 **6.** XTEN-et ifølge krav 1, omfattende en sekvens som har minst 90 % sekvensidentitet med gruppen av sekvenser angitt i tabell 2.

10 **7.** Isolert fusjonsprotein, omfattende det isolerte XTEN-et ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene og et biologisk aktivt protein, hvori XTEN-et er bundet til det biologisk aktive proteinet.

**8.** Det isolerte fusjonsproteinet ifølge krav 7, hvori det biologisk aktive proteinet utviser minst 90 % sekvensidentitet med en sekvens valgt fra tabell 3-7.

15 **9.** Det isolerte fusjonsproteinet ifølge krav 7 eller krav 8, hvori fusjonsproteinet har en terminal halveringstid som er minst to ganger lengre sammenlignet med det biologisk aktive proteinet som ikke er bundet til XTEN-et.

20 **10.** Det isolerte fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 7-9, hvori fusjonsproteinet utviser en tilsynelatende molekylvektfaktor under fysiologiske betingelser som er høyere enn 6.

25 **11.** Det isolerte fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 7-10, hvori fusjonsproteinet krever mindre hyppig dosering eller redusert sammenlignbar dosering for å oppnå eller opprettholde et sirkulerende blodnivå hos et individ sammenlignet med biologisk aktivt protein som ikke er bundet til XTEN-et som administreres til et individ på en sammenlignbar måte.

30 **12.** Det isolerte fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 7-11, hvori det biologisk aktive proteinet er glukoseregulerende peptid valgt fra gruppen bestående av GLP-1, GLP-2, eksendin-4 og glukagon.

**13.** Det isolerte fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 7-11, hvori det biologisk aktive proteinet er en koaguleringsfaktor valgt fra gruppen bestående av faktor IX, faktor VIIa og faktor VII.

35 **14.** Det isolerte fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 7-11, hvori det biologisk aktive proteinet er metabolsk protein valgt fra gruppen

bestående av  $\alpha$ -natriuretisk peptid,  $\beta$ -natriuretisk peptid, C-type natriuretisk peptid, fibroblastvekstfaktor 2 og TNF-reseptor.

5 **15.** Fremgangsmåte for å forbedre en egenskap til et biologisk aktivt protein, omfattende trinnet med å binde et biologisk aktivt protein til XTEN-et ifølge krav 1 for å oppnå en egenskap **karakterisert ved at** (a) terminal halveringstid til det biologisk aktive proteinet som er bundet til XTEN-et, er lengre sammenlignet med den terminale halveringstiden til det biologisk aktive proteinet som ikke er bundet til XTEN-et; (b) holdbarhetstiden til det biologisk aktive proteinet som er bundet til XTEN-et, er lengre sammenlignet med holdbarheten til det biologisk aktive proteinet som ikke er bundet til XTEN-et, hvori holdbarheten sikres ved retensjon av biologisk aktivitet etter et intervall sammenlignet med en baseline-prøve; (c) løseligheten under fysiologiske betingelser til det biologisk aktive proteinet som er bundet til XTEN-et, er økt sammenlignet med løseligheten til det biologisk aktive proteinet som ikke er bundet til XTEN-et; (d) produksjon av IgG-antistoffer som selektivt binder til det biologisk aktive proteinet som er bundet til XTEN-et når det administreres til et individ, er redusert sammenlignet med fremstilling av IgG-et når det biologisk aktive proteinet som ikke er bundet til XTEN-et, administreres til et individ i en sammenlignbar dose; og/eller (e) til tilbrakt i det terapeutiske vinduet til det biologisk aktive proteinet som er bundet til XTEN-et når det administreres til et individ, er lengre sammenlignet med det biologisk aktive proteinet som ikke er bundet til XTEN-et, når det administreres til et individ.

25 **16.** Fremgangsmåten ifølge krav 15, hvori det biologisk aktive proteinet med forbedrede egenskaper er et protein valgt fra tabellene 3-5 eller er eksendin-4 eller glukagon eller GLP-1 eller GLP-2.

30 **17.** Fremgangsmåten ifølge krav 15, hvori det biologisk aktive proteinet med forbedrede egenskaper er et protein valgt fra tabell 6 eller er et  $\alpha$ -natriuretisk peptid eller et  $\beta$ -natriuretisk peptid eller C-type natriuretisk peptid eller fibroblastvekstfaktor 2 eller TNF-reseptor.

35 **18.** Fremgangsmåten ifølge krav 15, hvori det biologisk aktive proteinet med forbedrede egenskaper er et protein valgt fra tabell 7 eller er faktor VII eller faktor VIIa eller faktor IX.

**19.** Det isolerte fusjonsproteinet ifølge krav 7, hvori løseligheten under fusjonsproteinets fysiologiske betingelser er minst tre ganger større enn det korresponderende biologisk aktive proteinet som ikke er bundet til XTEN-et.

5 **20.** Det isolerte fusjonsproteinet ifølge krav 1, hvori XTEN-sekvensen består av ikke-overlappende sekvensmotiver, hvori sekvensmotivene er fra én eller flere sekvenser i tabell 1.