



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2440241 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/48 (2006.01)

A61K 38/27 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

C07H 21/04 (2006.01)

C07K 14/46 (2006.01)

C07K 14/61 (2006.01)

C12N 1/21 (2006.01)

C12N 5/10 (2006.01)

C12N 9/64 (2006.01)

C12N 15/62 (2006.01)

C12N 15/63 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.01.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.08.09
(86)	European Application Nr.	10786725.1
(86)	European Filing Date	2010.06.08
(87)	The European Application's Publication Date	2012.04.18
(30)	Priority	2009.06.08, US, 185112 P 2009.08.25, US, 236836 P 2009.11.10, US, 280955 P 2010.02.03, US, 699761 2010.02.03, WO, PCT/US10/023106
(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 ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Amunix Operating Inc., 500 Ellis Street, Mountain View, CA 94043, US-USA
(72)	Inventor	SHELLENBERGER, Volker, 914 Moreno Avenue, Palo Alto, CA 94303, US-USA SILVERMAN, Joshua, 829 Dartshire Way, Sunnyvale, CA 94087, US-USA STEMMER, Willem, P., 108 Kathy Court, Los Gatos, CA 95051, US-USA WANG, Chia-Wei, 1449 David Lane, Milpitas, CA 95035, US-USA GEETHING, Nathan, 2009 Garzoni Place, Santa Clara, CA 95054, US-USA CLELAND, Jeffrey. L., 225 Aberdeen Drive, San Carlos, CA 94070, US-USA SPINK, Benjamin, 379 Northam Avenue, San Carlos, CA 94070, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	GROWTH HORMONE POLYPEPTIDES AND METHODS OF MAKING AND USING SAME
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A1-2008/155134, WO-A1-2010/091122, WO-A2-2007/103515, CLELAND JEFFREY L ET AL: "A novel human growth hormone XTEN construct (VRS-317) for monthly administration", ENDOCRINE JOURNAL, vol. 57, no. Suppl. 2, March 2010 (2010-03), page S618, XP002696184, & 14TH INTERNATIONAL CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY ICE2010;
------	-------------------	---

KYOTO, JAPAN; MARCH 26 -30, 2010 ISSN: 0918-8959, CLELAND JEFFREY L ET AL: "A novel long-acting human growth hormone fusion protein (vrs -317): enhanced in vivo potency and half-life", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 101, no. 8, 7 June 2012 (2012-06-07), pages 2744-2754, XP002694804,, 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, OXFORD JOURNAL, LONDON, GB, [Online] vol. 20, no. 6, 26 June 2007 (2007-06-26), pages 273-284, XP002498446, ISSN: 1741-0126, DOI: 10.1093/PROTEIN/GZM020 Retrieved from the Internet: URL:10.1093/protein/gzm020> [retrieved on 2007-06-26], PAULA ALVAREZ ET AL: "Improving protein pharmacokinetics by genetic fusion to simple amino acid sequences", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US, vol. 279, January 2004 (2004-01), pages 3375-3380, XP008131025, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.M311356200

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

5 **1.** Fusjonsprotein, omfattende en veksthormon(GH)-sekvens valgt blant humant veksthormon som vist i tabell 1 og en sekvensvariant derav som er minst 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% eller 99% identisk med aminosyresekvensen til humant veksthormon som vist i tabell 1, hvori GH-et er bundet til et utvidet rekombinant polypeptid (XTEN) med minst 200 aminosyrerester,

hvor XTEN-et er **karakterisert ved at:**

10 (a) XTEN-sekvensen omfatter minst 200 tilgrensende aminosyrer som utviser minst 90 % sekvensidentitet med en sammenlignbar lengde av en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående AE912, AE288, AD576, AE576, AE624, AD836, AE864, AF864, AG864, AM875, AM923 og AM1318 som vist i tabell 3;

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

(d) den har en undersekvensskår på mindre enn 10; og

20 (d) summen av glysin(G)-, alanin(A)-, serin(S)-, treonin(T)-, glutamat(E)-og prolin(P)-rester utgjør mer enn omtrent 90 % av de totale aminosyrerestene til XTEN-et.

25 **2.** Fusjonsproteinet ifølge krav 1, ytterligere omfattende et andre XTEN, hvori det andre XTEN-et omfatter en aminosyresekvens som utviser minst 90 % sekvensidentitet med en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av

(a) GTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAP;

(b) GTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAP;

(c) AE144 som vist i tabell 3; og

30 (d) AE288 som vist i tabell 3,

og hvori fusjonsproteinet antar en multippel-XTEN-konfigurasjon vist i tabell 5.

35 **3.** Fusjonsproteinet ifølge krav 1 eller krav 2, hvori fusjonsproteinet binder til veksthormonreseptor(er) med en bindingsaffinitet som er redusert sammenlignet med det tilsvarende GH-et som mangler XTEN-et, hvori bindingsaffiniteten eventuelt er redusert med minst omtrent det 10-dobbelte.

4. Fusjonsproteinet ifølge krav 1, omfattende en aminosyresekvens som har minst 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% eller 99% sekvensidentitet med en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av AE912-hGH, AE288-hGH, AD576-hGH, AE576-hGH, AE624-hGH, AD836-hGH, AE864-hGH, AF864-hGH, AG864-hGH, AM875-hGH, AM923-hGH og AM1318-hGH som vist i tabell 35, hvori fusjonsproteinet eventuelt omfatter:

(i) en aminosyresekvens som har minst 90 % sekvensidentitet med en aminosyresekvens valgt blant AE912-hGH-AE144 og AE912-hGH-AE288 som vist i tabell 36; eller

(ii) en aminosyresekvens valgt blant AE912-hGH-AE144 og AE912-hGH-AE288 som vist i tabell 36; eller

(iii) en aminosyresekvens som har minst 99 % sekvensidentitet med aminosyresekvensen til AE912-hGH-AE144 som vist i tabell 36.

5. Fusjonsproteinet ifølge krav 4, omfattende en aminosyresekvens som har minst 90 % sekvensidentitet med aminosyresekvensen til AE912-hGH-AE144 eller AE912-hGH-AE288 som vist i tabell 36.

6. Fusjonsproteinet ifølge krav 5, omfattende en aminosyresekvens som har minst 99 % sekvensidentitet med aminosyresekvensen til AE912-hGH-AE144 eller AE912-hGH-AE288 som vist i tabell 36.

7. Fusjonsprotein, omfattende en aminosyresekvens som har minst 90 % sekvensidentitet med sekvensen til humant veksthormon som vist i tabell 1, bundet til en utvidet rekombinant polypeptid(XTEN)-sekvens som har minst 90 % sekvensidentitet med sekvensen til AE912 som vist i tabell 3.

8. Fusjonsproteinet ifølge krav 7, ytterligere omfattende et andre XTEN omfattende en aminosyresekvens som har minst 90 % sekvensidentitet med aminosyresekvensen:

GTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTE
PSEGSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTST
EEGTSTEPSEGSAPG.

9. Fusjonsproteinet ifølge krav 1, konfigurert ifølge formel I:



hvor uavhengig for hver forekomst er:

(a) x enten 0 eller 1; og

(b) y enten 0 eller 1; hvor $x+y \geq 1$.

5

10. Fusjonsproteinet ifølge hvilke som helst av foregående krav, **karakterisert ved at** dette har en lengre terminal halveringstid når dette administreres til et individ enn det tilsvarende GH-et som mangler XTEN-et når det administreres til et individ i en sammenlignbar molar dose.

10

11. Fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, **karakterisert ved at**

(i) når det administreres til et individ en mindre molar mengde av fusjonsproteinet enn det tilsvarende GH-et som mangler XTEN-et, oppnår fusjonsproteinet sammenlignet med det tilsvarende GH-et som mangler XTEN-et, et sammenlignbart areal under kurven (AUC);

15

(ii) når det administreres til et individ en mindre molar mengde av fusjonsproteinet enn det tilsvarende GH-et som mangler XTEN-et, oppnår fusjonsproteinet sammenlignet med det tilsvarende GH-et som mangler XTEN-et, en sammenlignbar terapeutisk effekt;

20

(iii) når fusjonsproteinet administreres til et individ mindre hyppig enn det tilsvarende GH-et som mangler XTEN-et og som administreres til et individ under anvendelse av en ellers likeverdig molar mengde, oppnår fusjonsproteinet sammenlignet med det tilsvarende GH-et som mangler XTEN-et, et sammenlignbart areal under kurven (AUC);

25

(iv) når fusjonsproteinet administreres til et individ mindre hyppig enn det tilsvarende GH-et som mangler XTEN-et og som administreres til et individ under anvendelse av en ellers likeverdig molar mengde, oppnår fusjonsproteinet sammenlignet med det tilsvarende GH-et som mangler XTEN-et, en sammenlignbar terapeutisk effekt.

30

12. Fusjonsproteinet ifølge krav 1, ytterligere omfattende et andre XTEN, hvor det andre XTEN-et omfatter en aminosyresekvens som utviser minst 90 %

35

sekvensidentitet med

GTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTE
PSEGSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTST
EEGTSTEPSEGSAPG.

13. Fusjonsprotein, omfattende en aminosyresekvens som har minst 99 % sekvensidentitet med sekvensen til AE912-hGH-AE144 som vist i tabell 36.

5

14. Farmasøytisk sammensetning, omfattende fusjonsproteinet ifølge hvilke som helst av foregående krav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

10

15. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 14, hvori administrering av sammensetningen til et individ resulterer i en økt IGF-1-konsentrasjon sammenlignet med IGF-1-konsentrasjonen før dosering.

15

16. Fremgangsmåte for fremstilling av et fusjonsprotein omfattende humant veksthormon (GH) fusjonert til ett eller flere utvidete rekombinante polypeptider (XTEN), omfattende:

(a) å tilveiebringe en vertscelle omfattende et rekombinant polynukleotidmolekyl som koder for fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13;

(b) å dyrke vertscellen under betingelser som tillater ekspresjon av fusjonsproteinet; og

20

(c) å hente ut fusjonsproteinet.

17. Fremgangsmåten ifølge krav 16, hvori:

(i) vertscellen er en prokaryotisk celle; eller

25

(ii) fusjonsproteinet hentes ut fra vertscellecytoplasmaet i i det vesentlige oppløselig form.

30

18. Fusjonsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en veksthormonrelatert tilstand hos et individ, omfattende administrering av en terapeutisk effektiv mengde av fusjonsproteinet til individet.

35

19. Fusjonsproteinet for anvendelse ifølge krav 18, hvori

(i) den veksthormonrelaterte tilstanden er valgt blant veksthormonmangel, Turners syndrom, Prader-Willis syndrom, kronisk nyresvikt, intrauterin vekstretardasjon, idiopatisk kortvoksthet, AIDS-wasting-syndrom, fedme,

multippel sklerose, fibromyalgi, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, muskeldystrofi, lav muskelmasse, lav bentetthet; eller

5 (ii) administrering av to eller flere påfølgende doser av fusjonsprotein, administrert under anvendelse av et terapeutisk effektivt doseregime, til et individ fører til en forlenget periode mellom påfølgende $C_{\max}$ -topper og/eller $C_{\min}$ -bunner for blodnivåer av fusjonsproteinet sammenlignet med det tilsvarende GH-et som mangler XTEN-et og administreres under anvendelse av et terapeutisk effektivt doseregime fastsatt for GH-et; eller

10 (iii) fusjonsproteinet administreres til et individ i en mindre mengde enn det tilsvarende GH-et som mangler XTEN-et og som administreres til et individ under et ellers likeverdig doseregime, og fusjonsproteinet oppnår en terapeutisk effekt som er sammenlignbar med det tilsvarende GH-et som mangler XTEN-et; og

15 (iv) fusjonsproteinet administreres til et individ mindre hyppig enn det tilsvarende GH-et som mangler XTEN-et og som administreres til et individ under anvendelse av en ellers likeverdig molar dose, og fusjonsproteinet oppnår en terapeutisk effekt som er sammenlignbar med det tilsvarende GH-et som mangler XTEN-et; eller

20 (v) den terapeutiske effekten er en målt parameter valgt blant IGF-1-konsentrasjoner, IGFBP3-konsentrasjon, høydeveksthastighet, mager kroppsmasse, totalt kroppsfett, overkroppsfett, respons på insulinprovokasjon, kondrocytt-delingsrate, kondrocytt-tall, bentetthet, benvekst og økning i epifyseskivebredden.