



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2451473 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**A61K 38/36 (2006.01)**  
**C07K 14/59 (2006.01)**  
**C12N 5/10 (2006.01)**  
**C12N 9/64 (2006.01)**  
**C12N 15/63 (2006.01)**  
**C07K 19/00 (2006.01)**

Norwegian Industrial Property Office

|      |                                                                      |                                                                                                                |
|------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                | 2017.03.13                                                                                                     |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2016.10.19                                                                                                     |
| (86) | European Application Nr.                                             | 10796803.4                                                                                                     |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2010.07.01                                                                                                     |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2012.05.16                                                                                                     |
| (30) | Priority                                                             | 2009.07.09, US, 224366 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 SE SI SK SM TR |
| (73) | Proprietor                                                           | OPKO Biologics Ltd., 7 Golda Meir Street 2nd Floor, Nes Ziona 74140, IL-Israel                                 |
| (72) | Inventor                                                             | FIMA, Udi Eyal, P.O. Box 238, Dvira 52330, IL-Israel<br>HART, Gili, P.O. Box 549, Shoham 6081809, IL-Israel    |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | Curo AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge                                                                  |

(54) Title **LONG-ACTING COAGULATION FACTORS AND METHODS OF PRODUCING SAME**

(56) References Cited:

US-A1- 2007 190 610  
US-A1- 2007 190 611  
US-A1- 2009 130 060  
FARES F ET AL: "Design of a long-acting follitropin agonist by fusing the C-terminal sequence of the chorionic gonadotropin beta subunit to the follitropin beta subunit", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 89, no. 10, 15 May 1992 (1992-05-15), pages 4304-4308, XP002110929, ISSN: 0027-8424  
JOSHI LATA ET AL: "Recombinant thyrotropin containing a beta-subunit chimera with the human chorionic gonadotropin-beta carboxy-terminus is biologically active, with a prolonged plasma half-life: Role of carbohydrate in bioactivity and metabolic clearance", ENDOCRINOLOGY, ENDOCRINE SOCIETY, US, vol. 136, no. 9, 1 September 1995 (1995-09-01), pages 3839-3848, XP008136243, ISSN: 0013-7227, DOI: 10.1210/EN.136.9.3839  
FARES FUAD ET AL: "Designing a long-acting human growth hormone (hGH) by fusing the carboxyl-terminal peptide of human chorionic gonadotropin beta-subunit to the coding sequence of hGH.", ENDOCRINOLOGY SEP 2010, vol. 151, no. 9, September 2010 (2010-09), pages 4410-4417, XP002692130, ISSN: 1945-7170  
FUAD FARES ET AL: "Designing a Long Acting Erythropoietin by Fusing Three Carboxyl-Terminal Peptides of Human Chorionic Gonadotropin [beta] Subunit to the N-Terminal and C-Terminal Coding Sequence", INTERNATIONAL JOURNAL OF CELL BIOLOGY, vol. 9, no. 11, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 2021-7, XP055053357, ISSN: 1687-8876, DOI: 10.1002/1097-0142(19951201)76:11<2319::AID -CNCR2820761121>3.0.CO;2-U

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. Polypeptid bestående av
 

en koaguleringsfaktor og fem humane koriotrope gonadotropin karboksy-terminale peptider (CTP'er) festet til nevnte karboksy-terminus i koaguleringsfaktoren, hvori koaguleringsfaktoren er

5 Faktor VII eller Faktor VIIa, eller

en koaguleringsfaktor og tre humane koriotrope gonadotropin CTP'er festet til karboksy-terminus i koaguleringsfaktoren, hvori koaguleringsfaktoren er Faktor IX,

hvori sekvensen av CTP'ene omfatter de første 10 aminosyrene i SEQ ID NO: 4 (det vil si aminosyresekvensene SSSSKAPPPS).
- 10 2. Polypeptid ifølge krav 1, hvori sekvensen av i det minste én CTP omfatter en aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 1 og SEQ ID NO: 2.
3. Polypeptid ifølge krav 1 eller 2, hvori i det minste én CTP omfatter i det minste ett glykosyleringssete.
4. Polypeptid ifølge et av kravene 1-3, hvori i det minste én CTP er festet til koaguleringsfaktoren
 

15 via en binding.
5. Polypeptid ifølge krav 4, hvori bindingen er en peptidbinding.
6. Farmasøytisk blanding omfattende polypeptidet ifølge et av kravene 1-5.
7. Polynukleotid omfattende
 

en kodende del som koder for et polypeptid bestående av en koaguleringsfaktor og fem humane

20 koriotrope gonadotropin karboksy-terminale peptider (CTP'er) festet til karboksy-terminus i koaguleringsfaktoren, hvori koaguleringsfaktoren er Faktor VII eller Faktor VIIa, eller

en kodende del som koder for et polypeptid bestående av en koaguleringsfaktor og tre humane koriotrope gonadotropin CTP'er festet til karboksy-terminus i koaguleringsfaktoren, hvori koaguleringsfaktoren er Faktor IX,

25 hvori sekvensen av nevnte CTP'er omfatter de første 10 aminosyrene av SEQ ID NO: 4.
8. Polynukleotid ifølge krav 7, hvori i det minste én CTP omfatter en aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 1 og SEQ ID NO: 2.
9. Ekspresjonsvektor omfattende polynukleotidet ifølge krav 7 eller 8.
10. Celle omfattende ekspresjonsvektoren ifølge krav 9.

11. Blanding omfattende ekspresjonsvektoren ifølge krav 9.
12. Framgangsmåte for forlengelse av den biologiske halveringstiden for en koaguleringsfaktor, omfatter trinnene med
  - å feste fem humane koriotrope gonadotropin karboksy-terminale peptider (CTP'er) til karboksy-
  - terminus i koaguleringsfaktoren, hvori koaguleringsfaktoren er Faktor VII eller Faktor VIIa, eller
  - å feste tre humane koriotrope gonadotropin-CTP'er til karboksy-terminus i koaguleringsfaktoren, hvori koaguleringsfaktoren er Faktor IX,
  - hvori sekvensen av CTP'ene omfatter de første 10 aminosyrene i SEQ ID NO: 4, for derved å forbedre den biologiske halveringstiden for koaguleringsfaktoren.
13. Framgangsmåte for å forbedre arealet under kurven (AUC) for en koaguleringsfaktor, omfatter trinnene med
  - å feste fem humane koriotrope gonadotropin karboksy-terminale peptider (CTP'er) til karboksy-
  - terminus i koaguleringsfaktoren, hvori koaguleringsfaktoren er Faktor VII eller Faktor VIIa, eller
  - å feste tre humane koriotrope gonadotropin CTP'er til karboksy-terminus i koaguleringsfaktoren, hvori koaguleringsfaktoren er Faktor IX,
  - hvori sekvensen av CTP'ene omfatter de første 10 aminosyrene i SEQ ID NO: 4, for derved å forbedre AUC for koaguleringsfaktoren.
14. Framgangsmåte ifølge krav 12 eller 13, hvori aminosyresekvensen av i det minste én koriotrop gonadotropin CTP er valgt fra SEQ ID NO: 1 og SEQ ID NO: 2.
15. Polypeptid bestående av en koaguleringsfaktor og fem humane koriotrope gonadotropin karboksy-terminale peptider (CTP'er) festet til karboksy-terminus i koaguleringsfaktoren, hvori sekvensen av CTP'ene omfatter de første 10 aminosyrene i SEQ ID NO: 4, for bruk i behandlingen av hemofili, hvori koaguleringsfaktoren er Faktor VII eller Faktor VIIa.
16. Polypeptid bestående av en koaguleringsfaktor og tre humane koriotrope gonadotropin karboksy-terminale peptider (CTP'er) festet til karboksy-terminus i koaguleringsfaktoren, hvori sekvensen av CTP'ene omfatter de første 10 aminosyrene i SEQ ID NO: 4, for bruk i behandlingen av hemofili, hvori koaguleringsfaktoren er Faktor IX.
17. Polypeptid for bruk ifølge krav 15 eller 16, hvori aminosyresekvensen av i det minste ett koriotrop gonadotropin CTP er valgt fra SEQ ID NO: 1 og SEQ ID NO: 2.