



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2459224 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/48 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.10.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.06.01
(86)	European Application Nr.	10738119.6
(86)	European Filing Date	2010.07.26
(87)	The European Application's Publication Date	2012.06.06
(30)	Priority	2009.07.27, US, 228828 P 2010.05.21, US, 347136 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	Baxalta GmbH, Thurgauerstrasse 130, 8152 Glattpark, Opfikon, CH-Sveits Baxalta Incorporated, 1200 Lakeside Drive, Bannockburn, IL 60015, US-USA
(72)	Inventor	SIEKMANN, Juergen, Gerasdorfer Strasse 153/209, A-1210 Vienna, AT-Østerrike HAIDER, Stefan, Mozartstrasse 2, A-3385 Prinzersdorf, AT-Østerrike ROTTENSTEINER, Hanspeter, Haidgasse 10/17, A-1020 Vienna, AT-Østerrike TURECEK, Peter, WeidlingHauptstrasse 59g, A-3400 Klosterneuburg, AT-Østerrike
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	BLOOD COAGULATION PROTEIN CONJUGATES
(56)	References Cited:	WO-A1-94/29370 WO-A1-2008/074032 WO-A1-2009/000522 WO-A2-2005/014024 WO-A2-2008/025856 US-A1- 2009 076 237 ZENG YING ET AL: "High-efficiency labeling of sialylated glycoproteins on living cells", NATURE METHODS, vol. 6, no. 3, March 2009 (2009-03), pages 207-209, XP002605857, ISSN: 1548-7091 cited in the application GREGORIADIS ET AL: "Improving the therapeutic efficacy of peptides and proteins: A role for polysialic acids", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL LNKD- DOI:10.1016/J.IJPHARM.2005.06.007, vol. 300, no. 1-2, 26 August 2005 (2005-08-26), pages 125-130, XP005013268, ISSN: 0378-5173 SANJAY JAIN ET AL: "Polysialylation: the natural way to improve the stability and pharmacokinetics of protein and peptide drugs", INTERNET CITATION, July 2004 (2004-07), XP007902391, Retrieved from the Internet: URL: http://www.lipoxen.co.uk/media/48760/ds%20and%20s%20pp3-9.pdf [retrieved on 2007-05-22]

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. Fremgangsmåte for å konjugere en polysialsyre (PSA) inneholdende en aktiv
aminoksygruppe til en oksidert karbohydratenhet av et blodkoaguleringsprotein
omfattende å kontakte den oksiderte karbohydratenheten med en aktivert PSA
under betingelser som tillater konjugering;

hvor blodkoaguleringsproteinet har faktor IX (FIX) biologisk aktivitet eller Faktor
VIII (FVIII) biologisk aktivitet;

hvor karbohydratenheten oksideres ved inkubering med en buffer omfattende et
oksidasjonsmiddel valgt fra gruppen bestående av natriumperiodat (NaIO_4),
blytetraacetat ($\text{Pb}(\text{OAc})_4$) og kaliumperrutenat (KRuO_4); og
hvor oksimbindingen dannes mellom den oksiderte karbohydratenheten og den
aktive aminoksygruppen på PSA-en.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor polysialsyren (PSA) omfatter ca. 10 - 300
sialsyreenheter.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor oksidasjonsmiddelet er
natriumperiodat (NaIO_4).

4. Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvor den oksiderte karbohydratenheten til
blodkoaguleringsproteinet er lokalisert i blodkoaguleringsproteinets
aktiveringspeptid.

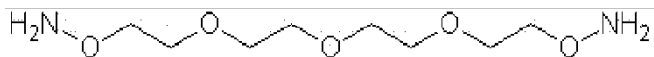
5. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor polysialsyren (PSA) fremstilles ved å
reagere en aktivert aminoksylinker med oksidert PSA;
hvor aminoksylinkeren er valgt fra gruppen bestående av:

a) en 3-oksa-pentan-1,5-dioksaminlinker med formelen:



og

b) en 3,6,9-tritoksa-undekan-1,11-dioksaminlinker med formelen:



hvor PSA-en oksideres ved inkubering med et oksidasjonsmiddel for å danne en
terminal aldehydgruppe i den ikke-reduserende enden av PSA-en.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori aminooksylinkeren er 3-oksa-pentan-1,5-dioksyamin.
- 5 7. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori oksidasjonsmiddelet er natriumperiodat (NaIO_4).
- 10 8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 5, hvori kontaktingen av den oksiderte karbohydratenheten med den aktive aminooksygruppen til polysialsyren (PSA) oppstår i en buffer omfattende en nukleofil katalysator valgt fra gruppen bestående av anilin og anilinderivater.
- 15 9. Fremgangsmåten ifølge krav 1, ytterligere omfattende trinnet med å redusere en oksimbinding i det konjugerte blodkoaguleringsproteinet ved å inkubere det konjugerte blodkoaguleringsproteinet i en buffer omfattende en reduserende forbindelse valgt fra gruppen bestående av natriumcyanoborhydrid (NaCNBH_3) og askorbinsyre (vitamin C).
- 20 10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvori den reduserende forbindelsen er natriumcyanoborhydrid (NaCNBH_3).
11. Modifisert blodkoaguleringsprotein fremstilt ved fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 8.
- 25 12. Modifisert blodkoaguleringsprotein omfattende:
(a) et blodkoaguleringsprotein med faktor IX (FIX) biologisk aktivitet eller faktor VIII (FVIII) biologisk aktivitet; og
(b) minst én aminooksy-PSA bundet til blodkoaguleringsproteinet til (a), hvori aminooksy-PSA-en er festet til blodkoaguleringsproteinet via én eller flere karbohydratenheter.