



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2493921 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/765 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.01.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.09.26
(86)	European Application Nr.	10771471.9
(86)	European Filing Date	2010.11.01
(87)	The European Application's Publication Date	2012.09.05
(30)	Priority	2009.10.30, EP, 09174698 2010.08.26, EP, 10174162 2010.04.23, US, 327171 P 2010.05.25, US, 348001 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 ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Albumedix Ltd, Castle Court, 59 Castle Boulevard, Nottingham NG7 1FD, Storbritannia
(72)	Inventor	PLUMRIDGE, Andrew, 103 Malthouse Road, IlkestonDerbyshire DE7 4PX, Storbritannia SLEEP, Darrell, 66 Ladybay RoadWest Bridgford, NottinghamNottinghamshire NG2 5DS, Storbritannia CAMERON, Jason, 24 Lees RoadMapperley, NottinghamNottinghamshire NG3 6HB, Storbritannia SANDLIE, Inger, Røaveien 16A, 0752 Oslo, Norge ANDERSEN, Jan Terje, Hallagerbakken 66F, 1256 Oslo, Norge FRIIS, Esben, Peter, Gammelgaardsvej 27A, 2730 Herlev, Danmark
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **ALBUMIN VARIANTS**

(56) References
Cited: WO-A1-95/23857, CARLSON J ET AL: "ALLOALBUMINEMIA IN SWEDEN STRUCTURAL
STUDY AND PHENOTYPIC DISTRIBUTION OF NINE ALBUMIN VARIANTS", PROCEEDINGS
OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol.
89, no. 17, 1992, pages 8225-8229, XP002629977, ISSN: 0027-8424, WO-A2-2007/021494,
US-A1- 2006 051 859, MINCHIOTTI LORENZO ET AL: "Mutations and polymorphisms of the
gene of the major human blood protein, serum albumin", HUMAN MUTATION, vol. 29, no. 8, 1
August 2008 (2008-08-01) , pages 1007-1016, XP002520020, JOHN WILEY & SONS, INC, US

ISSN: 1059-7794, DOI: 10.1002/HUMU.20754, SHEFFIELD W P ET AL: "Modulation of clearance of recombinant serum albumin by either glycosylation or truncation.", THROMBOSIS RESEARCH, vol. 99, no. 6, 15 September 2000 (2000-09-15), pages 613-621, XP002616651, ISSN: 0049-3848, IWA0 Y ET AL: "Oxidation of Arg-410 promotes the elimination of human serum albumin", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - PROTEINS & PROTEOMICS, ELSEVIER, vol. 1764, no. 4, 1 April 2006 (2006-04-01), pages 743-749, XP025123234, ISSN: 1570-9639, DOI: 10.1016/J.BBAPAP.2006.01.011 [retrieved on 2006-04-01], ISHIMA YU ET AL: "S-Nitrosylation of human variant albumin Liprizzi (R410C) confers potent antibacterial and cytoprotective properties", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 320, no. 3, 1 March 2007 (2007-03-01), pages 969-977, XP002510092, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, US ISSN: 0022-3565, DOI: 10.1124/JPET.106.114959, DATABASE UniProt [Online] 24 July 2007 (2007-07-24), "SubName: Full=Uncharacterized protein;", XP002629970, retrieved from EBI accession no. UNIPROT:A6NBZ8 Database accession no. A6NBZ8, IWA0 ET AL: "Changes of net charge and alpha-helical content affect the pharmacokinetic properties of human serum albumin", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - PROTEINS & PROTEOMICS, vol. 1774, no. 12, 1 December 2007 (2007-12-01), pages 1582-1590, XP022385158, ELSEVIER, NETHERLANDS ISSN: 1570-9639, DOI: 10.1016/J.BBAPAP.2007.09.001, KENANOVA V. ET AL: "HSA Domain III as a protein scaffold with defined serum pharmacokinetics", THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 50, no. Suppl. 2 15 May 2009 (2009-05-15), XP002629971, Retrieved from the Internet: URL:http://jnumedmtg.snmjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/50/2_MeetingAbstracts/1582 [retrieved on 2011-03-22], ANDERSEN JAN T ET AL: "Ligand binding and antigenic properties of a human neonatal Fc receptor with mutation of two unpaired cysteine residues", FEBS JOURNAL, vol. 275, no. 16, August 2008 (2008-08), pages 4097-4110, XP002629972, ISSN: 1742-464X, CHAUDHURY CHAITY ET AL: "Albumin binding to FcRn: distinct from the FcRn-IgG interaction.", BIOCHEMISTRY, vol. 45, no. 15, 18 April 2006 (2006-04-18), pages 4983-4990, XP002629973, ISSN: 0006-2960, ANDERSEN JAN TERJE ET AL: "The versatile MHC class I-related FcRn protects IgG and albumin from degradation: implications for development of new diagnostics and therapeutics.", DRUG METABOLISM AND PHARMACOKINETICS, vol. 24, no. 4, 10 September 2009 (2009-09-10), pages 318-332, XP002629974, ISSN: 1880-0920, KRAGH-HANSEN U ET AL: "Effect of genetic variation on the thermal stability of human serum albumin", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - PROTEINS & PROTEOMICS, vol. 1747, no. 1, 14 February 2005 (2005-02-14), pages 81-88, XP004725430, ELSEVIER, NETHERLANDS ISSN: 1570-9639, DOI: 10.1016/J.BBAPAP.2004.09.025, OLAFSEN TOVE ET AL: "Tunable pharmacokinetics: modifying the in vivo half-life of antibodies by directed mutagenesis of the Fc fragment", NATURE PROTOCOLS, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 1, no. 4, 1 January 2006 (2006-01-01), page 2048, XP001537674, ISSN: 1750-2799, DOI: DOI:10.1038/NPROT.2006.322, KENANOVA VANIA E ET AL: "Tuning the serum persistence of human serum albumin domain III: diabody fusion proteins", PROTEIN ENGINEERING DESIGN & SELECTION, vol. 23, no. 10, October 2010 (2010-10), pages 789-798, XP002629975, ISSN: 1741-0126, ANDERSEN JAN TERJE ET AL: "A receptor-mediated mechanism to support clinical observation of altered albumin variants.", CLINICAL CHEMISTRY, vol. 53, no. 12, December 2007 (2007-12), page 2216, XP002629976, ISSN: 0009-9147, WO-A1-2004/011499

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.** Variant av albumin eller fragment derav, omfattende varianten av albumin eller fragmentet derav, omfattende en substitusjon i en posisjon som tilsvarer posisjon 573 i SEQ ID NO: 2, hvori:
- (i) varianten eller fragmentet har minst 98 % sekvensidentitet med SEQ ID NO:2;
- (ii) substitusjonen er til A,C,D,F,G,H,I,L,M,N,P,R,S,V,W eller Y; og
- (iii) varianten eller fragmentet har sterkere bindingsaffinitet med FcRn og/eller lenger plasmahalveringstid enn ett moderalbumin omfattende SEQ ID NO: 2 eller
- 10 fragment derav, hvori den sterkeste bindingsaffiniteten er definert av varianten av albumin eller fragmentet med en bindingskoeffisient (KD) til FcRn på mindre enn 0,9X bindingskoeffisienten ifølge SEQ ID NO: 2 eller tilsvarende fragment ifølge SEQ ID NO: 2 til FcRn.
- 15 **2.** Varianten av albumin eller fragmentet ifølge krav 1, hvori substitusjonen i posisjonen som tilsvarer 573 i SEQ ID NO: 2 er til Y,W,P,H,F,V eller I.
- 3.** Varianten av albumin eller fragmentet ifølge krav 2, hvori substitusjonen i posisjonen som tilsvarer 573 i SEQ ID NO: 2, er til Y,W,P er H.
- 20 **4.** Varianten av albumin eller fragmentet derav ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, omfattende én eller flere ytterligere endringer som generere en tiolgruppe på overflaten.
- 25 **5.** Varianten av albumin eller fragmentet derav ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori sekvensidentiteten til varianten av albumin eller fragmentet derav med SEQ ID NO: 2 er mer enn 99 %.
- 30 **6.** Fragmentet av en variant av albumin ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori fragmentet omfatter minst 200 aminosyrer, mer foretrukket minst 300 aminosyrer, mer foretrukket minst 400 aminosyrer og mest foretrukket minst 500 aminosyrer.
- 35 **7.** Konjugat omfattende det variante albuminet eller fragmentet derav ifølge hvilke som helst av de foregående kravene og en nyttig terapeutisk enhet.

8. Variant albumin eller fragment derav ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 6 ikke-kovalent bundet til en nyttig terapeutisk enhet.

5 **9.** Fusjonspolypeptid omfattende et variant albumin eller fragment derav ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 6 og et fusjonspartnerpolypeptid.

10 **10.** Varianten av albumin eller fragmentet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 6, konjugat ifølge krav 7 eller fusjonspolypeptid ifølge krav 9, hvori bindingskoeffisienten til varianten av albumin eller fragmentet til FcRn er mindre enn 0,5X KD for HSA eller tilsvarende fragment av HSA, mer foretrukket mindre enn 0,1X KD for HSA eller tilsvarende fragment av HSA, enda mer foretrukket mindre enn 0,05X KD for HSA eller tilsvarende fragment av HSA, enda mer foretrukket mindre enn 0,02X KD for HSA eller tilsvarende fragment av HSA og mest foretrukket mindre enn 0,01X KD for HSA eller tilsvarende fragment av HSA.

15 **11.** Konjugatet ifølge krav 7 eller fusjonspolypeptid ifølge krav 9, hvori bindingskoeffisienten til konjugatet eller fusjonspolypeptidet er mindre enn 0,9X KD for et tilsvarende konjugat eller fusjonspolypeptid omfattende HSA, mer foretrukket mindre enn 0,5X KD for det tilsvarende konjugatet eller fusjonspolypeptidet, mer foretrukket mindre enn 0,1X KD for det tilsvarende konjugatet eller fusjonspolypeptidet, enda mer foretrukket mindre enn 0,05X KD for det tilsvarende konjugatet eller fusjonspolypeptidet, enda mer foretrukket mindre enn 0,02X KD for det tilsvarende konjugatet eller fusjonspolypeptidet og mest foretrukket mindre enn 0,01X KD for det tilsvarende konjugatet eller fusjonspolypeptidet.

20 **12.** Sammensetning omfattende et variant albumin eller et fragment derav ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 6, 8 eller 10, et konjugat ifølge hvilke som helst av kravene 7, 10 eller 1 eller et fusjonspolypeptid ifølge hvilke som helst av kravene 9 til 10.

25 **13.** Sammensetningen ifølge krav 12, ytterligere omfattende en forbindelse omfattende et albuminbindende domene (ABD) og en farmasøytisk nyttig enhet.

30 **14.** Sammensetningen ifølge krav 12 eller 13, som er en farmasøytisk sammensetning.

15. Variant albumin, fragment, fusjonspolypeptid eller et konjugat eller en sammensetning omfattende det variante fragmentet eller fusjonspolypeptidet ifølge hvilke som helst foregående krav for anvendelse som medikament.

5 **16.** Nukleinsyre som koder for varianten av albumin, fragmentet derav eller fusjonspolypeptid omfattende det variante albuminet eller fragmentet derav ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 6 eller 9 til 11.

10 **17.** Fremgangsmåte for å fremstille en variant av albumin, fragment derav eller fusjonspolypeptid omfattende det variante albuminet eller fragmentet derav ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 6 eller 9 til 11, omfattende følgende trinn:

a. Å tilveiebringe en nukleinsyre som koder for varianten av albumin, fragmentet derav eller fusjonspolypeptid omfattende det variante albuminet eller fragmentet derav;

15 b. Å føre den modifiserte sekvensen fra trinn a inn i en egnet vertscelle;

c. Å dyrke cellene i et egnet dyrkingsmedium under betingelser som fører til ekspresjon av varianten av albumin, fragmentet derav eller fusjonspolypeptidet omfattende det variante albuminet eller fragmentet derav; og

20 d. Å gjenvinne varianten av albumin, fragmenter derav eller fusjonspolypeptid omfattende det variante albuminet eller fragmentet derav fra dyrkingsmediet.