



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2601210 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/435 (2006.01)
A61K 38/24 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.09.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.05.11
(86)	European Application Nr.	11757190.1
(86)	European Filing Date	2011.08.04
(87)	The European Application's Publication Date	2013.06.12
(30)	Priority	2010.08.04, WO, PCT/EP10/004769
(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	Glycotope GmbH, Robert-Rössle-Strasse 10, 13125 Berlin, DE-Tyskland
(72)	Inventor	GOLETZ, Steffen, c/o Glycotope GmbHRobert-Rössle-Straße 10, 13125 Berlin, DE- Tyskland STÖCKL, Lars, c/o Glycotope GmbHRobert-Rössle-Straße 10, 13125 Berlin, DE- Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	IMPROVED RECOMBINANT HUMAN FOLLICLE-STIMULATING HORMONE
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/127826 WO-A2-03/035686 OLIJE W ET AL: "Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon)", MOLECULAR HUMAN REPRODUCTION, OXFORD UNIVERSITY PRESS, GB - BE, vol. 2, no. 5, 1 May 1996 (1996-05-01), pages 371-382, XP002494717, ISSN: 1360-9947, DOI: DOI:10.1093/MOLEHR/2.5.371 BYRNE ET AL: "Sialic acids: carbohydrate moieties that influence the biological and physical properties of biopharmaceutical proteins and living cells", DRUG DISCOVERY TODAY, ELSEVIER, RAHWAY, NJ, US, vol. 12, no. 7-8, 27 March 2007 (2007-03-27), pages 319-326, XP022003236, ISSN: 1359-6446, DOI: DOI:10.1016/J.DRUDIS.2007.02.010

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. Rekombinant FSH-preparat, hvori det rekombinante FSH-et i preparatet har et glykosyleringsmønster omfattende de følgende egenskapene:
 - (i) en relativ mengde av glykaner som bærer halverende N-acetylglukosamin (bisGlcNAc) på minst 20 % av den totale mengden av glykaner festet til FSH i preparatet; og
 - (ii) en relativ mengde av 2,6-koplet sialinsyre på minst 40 % av den totale mengden av sialinsyrer.
2. Det rekombinante FSH-preparatet ifølge krav 1, hvori glykosyleringsmønsteret videre
 - (iii) omfatter en relativ mengde av glykaner som bærer fukose på minst 30 % av den totale mengden av glykaner festet til FSH i preparatet; og/eller
 - (iv) er et mangfoldig glykosyleringsmønster, hvori FSH-et i preparatet omfatter minst 35 forskjellige glykanstrukturer, hvori hver og en av disse forskjellige glykanstrukturene har en relativ mengde på minst 0,1 % av den totale mengden av glykanstrukturer av FSH-et i preparatet.
3. Det rekombinante FSH-preparatet ifølge krav 1 eller 2, som kan oppnås ved produksjon i den humane cellelinjen GT-5s eller en cellelinje avledet derfra, eller en cellelinje homolog med denne.
4. Det rekombinante FSH-preparatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori det rekombinante FSH-et i preparatet har et glykosyleringsmønster omfattende de følgende egenskapene:
 - (i) en relativ mengde av glykaner som bærer halverende N-acetylglukosamin (bisGlcNAc) på minst 25 %, fortrinnsvis minst 30 %, av den totale mengden av glykaner festet til FSH i preparatet; og
 - (ii) en relativ mengde av 2,6-koplet sialinsyre på minst 50 %, fortrinnsvis minst 53 %, av den totale mengden av sialinsyrer.
5. Det rekombinante FSH-preparatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, som omfatter én eller flere av de følgende egenskapene
 - (a) glykosyleringsmønsteret omfatter en relativ mengde av glykaner som bærer én eller flere sialinsyrerester på minst 85 %;

- (b) glykosyleringsmønsteret omfatter en relativ mengde av minst tetraforgrenede glykaner på minst 18 %;
 - (c) et Z-nummer på minst 200;
 - (d) det er humant rekombinant FSH;
 - (e) det er fremstilt av en human cellelinje eller humane celler; og/eller
 - (f) FSH-et i preparatet omfatter en alfa-underenhet som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 1 og en beta-underenhet som har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 2.
6. Det rekombinante FSH-preparatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori glykosyleringsmønsteret omfatter én eller flere av de følgende egenskapene:
- (i) en relativ mengde av glykaner som bærer halverende N-acetylglukosamin (bisGlcNAc) i området fra omtrent 25 til omtrent 50 %;
 - (ii) en relativ mengde på minst tetraforgrenede glykaner på minst 16 %;
 - (iii) en relativ mengde av glykaner som bærer fukose på minst 35 %;
 - (iv) en relativ mengde av 2,6-koplet sialinsyre på minst 53 %;
 - (v) en relativ mengde av glykaner som bærer én eller flere sialinsyrerester på minst 88 %;
 - (vi) et Z-nummer på minst 220;
 - (vii) en relativ mengde av glykaner som bærer galaktose på minst 95 %;
 - (viii) en relativ mengde av glykanforgreninger som bærer en terminal galaktoseenhet som eventuelt er modifisert med en sialinsyrerest på minst 60 %;
 - (ix) en relativ mengde av glykaner som bærer en sulfatgruppe på minst 3 %;
 - (x) det omfatter minst 45 forskjellige glykanstrukturer, hvori hver og en av de forskjellige glykanstrukturene har en relativ mengde på minst 0,05 % av den totale mengden av glykanstrukturer av FSH-et i preparatet;
 - (xi) det omfatter minst 35 forskjellige glykanstrukturer, hvori hver og en av de forskjellige

glykanstrukturene har en relativ mengde på minst 0,1 % av den totale mengden av glykanstrukturer av FSH-et i preparatet;

- (xiii) den omfatter minst 20 forskjellige glykanstrukturer, hvori hver og en av de forskjellige glykanstrukturene har en relativ mengde på minst 0,5 % av den totale mengden av glykanstrukturer av FSH-et i preparatet; og/eller
 - (xiv) den omfatter minst 40 % mer forskjellige glykanstrukturer enn FSH oppnådd fra CHO-celler i et tilsvarende preparat, hvori hver og en av de forskjellige glykanstrukturene har en relativ mengde på minst 0,05 % av den totale mengden av glykanstrukturer av FSH-et i det respektive preparatet.
7. Det rekombinante FSH-preparatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori glykosyleringsmønsteret omfatter de følgende egenskapene:
- (i) en relativ mengde av glykaner som bærer halverende N-acetylglukosamin (bisGlcNAc) i området fra omtrent 25 til omtrent 50 %;
 - (ii) en relativ mengde på minst tetraforgrenede glykaner på minst 16 %;
 - (iii) en relativ mengde av glykaner som bærer fukose på minst 35 %;
 - (iv) en relativ mengde av 2,6-koplet sialinsyre i området fra omtrent 53 til omtrent 99 %; og
 - (v) en relativ mengde av glykaner som bærer én eller flere sialinsyrerester på minst 88 %;
8. Det rekombinante FSH-preparatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori FSH-et
- (i) er i stand til å stimulere frigivningen av progesteron i granuloceller
 - (a) ved konsentrasjoner hvor ingen frigivning av cAMP over cAMP-frigivningen i fraværet av FSH er påvisbar; og/eller
 - (b) ved å fremkalle en signaltransduksjonsbane som er uavhengig av cAMP signalering; og/eller
 - (ii) er i stand til å stimulere eller ko-stimulere bakteriecellemodning ved en biologisk prosess som er uavhengig av cAMP-signalering; og/eller
 - (iii) har én eller flere av de følgende egenskapene som kan bestemmes i en granulocelleanalyse

- (a) det er i stand til å stimulere frigivningen av progesteron i granulosa-celler ved konsentrasjoner som er under den minimale konsentrasjonen som er nødvendig for induksjonen av cAMP-frigivning av granulosa-celler;
 - (b) det er i stand til å stimulere frigivningen av minst 200 ng/ml progesteron i omtrent $5 \cdot 10^4$ til omtrent $1 \cdot 10^5$ granulosa-celler/ml ved FSH-konsentrasjoner som ikke induserer en cAMP-frigivning eller som induserer en cAMP-frigivning på mindre enn 10 pmol/ml;
 - (c) det er i stand til å stimulere frigivningen av minst 100 ng/ml progesteron i omtrent $5 \cdot 10^4$ til omtrent $1 \cdot 10^5$ granulosa-celler/ml ved en konsentrasjon som er lavere enn den konsentrasjonen som trengs av humant urint-FSH eller rekombinant FSH fremstilt i CHO-celler (Gonal F); og/eller
 - (d) det er i stand til å stimulere frigivningen av minst 100 ng/ml progesteron i omtrent $5 \cdot 10^4$ til omtrent $1 \cdot 10^5$ granulosa-celler/ml ved en konsentrasjon hvori humant urin-FSH eller rekombinant FSH fremstilt i CHO-celler (Gonal F) ikke fører til en tilsvarende frigivning av progesteron; og/eller
- (iv) er i stand til å indusere follikkelvekst hos et hunkjønnmenneske etter administrering av en enkelt dose, hvori enkeltdosen fortrinnsvis omfatter 25 til 500 IU FSH og fortrinnsvis er egnet for parenteral administrering, særlig ved subkutan injeksjon.
9. Farmasøytisk sammensetning omfattende det rekombinante FSH-preparatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8.
 10. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 9 som er i form av en enkel enhetsdose omfattende omtrent 50 IU til omtrent 400 IU FSH, særlig omtrent 100 IU til omtrent 300 IU FSH.
 11. Det rekombinante FSH-preparatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8 eller det farmasøytiske preparatet ifølge krav 9 eller 10 for anvendelse ved infertilitetsbehandling.
 12. Det rekombinante FSH-preparatet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 11, hvori dosen som skal administreres til pasienten resulterer i en FSH-konsentrasjon i sirkulasjonen av pasienten i området fra omtrent 0,05 til omtrent 2 IU/l, fortrinnsvis omtrent 0,1 til omtrent 1 IU/l.
 13. Det rekombinante FSH-preparatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8 eller den

farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 9 eller 10 for anvendelse i medisin, hvori den medisinske anvendelsen omfatter

- (i) å indusere og/eller stimulere utskillelsen av kjønnshormoner, også uavhengig av cAMP; eller
- (ii) å stimulere eller ko-stimulere bakteriecellemodning ved en biologisk prosess som er uavhengig av cAMP-signaler; eller
- (iii) å indusere og/eller stimulere utskillelsen av kjønnssteroider ved FSH-konsentrasjoner ved hvilke ingen detekterbar frigivning av cAMP over cAMP-frigivningen i fravær av FSH induseres.

14. Det rekombinante FSH-preparatet, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 11 til 13 for anvendelse i infertilitetsbehandling, hvori infertilitetsbehandlingen inkluderer assistert befruktning, ovulasjonsinduksjon, in-vitro-befruktning, for eksempel in vitro-befruktning med intracytoplasmatiske spermieinjeksjon, kjønnscekk i egglederen, intrauterin inseminasjon, behandling av anovulerende forstyrrelse hos kvinner, behandling av alvorlig hormonmangelforstyrrelse for eggmodning hos kvinner, behandling av spermproduksjonsmangler hos menn, og/eller aktivering eller forbedring av bakteriecellemodning så som follikulogenese og spermatogenese, spesielt follikkelmodning hos kvinner, for eksempel under in vitro-fertiliseringsstimuleringsprotokoller og/eller for anovulatorisk forstyrrelsesbehandling.
15. Det rekombinante FSH-preparatet, eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 11 til 14, hvori det rekombinante FSH-preparatet, eller den farmasøytiske sammensetningen har én eller flere av de følgende egenskapene:
 - (i) det er i stand til å indusere follikulær vekst og/eller ovular modning etter administrering av bare en enkelt dose; og/eller
 - (ii) det har en lavere sirkulasjonshalveringstid hos ett eller flere mennesker, cynomolgusaper, rotter og/eller mus enn FSH-preparater oppnådd fra humant urin og/eller uttrykt i CHO-celler; og/eller
 - (iii) det har en lavere biotilgjengelighet hos ett eller flere mennesker, cynomolgusaper, rotter og/eller mus enn FSH-preparater oppnådd fra humant urin og/eller uttrykt i CHO-celler; og/eller

- (iv) det har en terapeutisk effekt hos ett eller flere mennesker, cynomolgusaper, rotter og/eller mus som er lik eller høyere enn den til FSH-preparater oppnådd fra humant urin og/eller uttrykt i CHO-celler.