



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2605789 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/22 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
C07H 21/04 (2006.01)
C07K 1/04 (2006.01)
C07K 14/64 (2006.01)
C07K 17/08 (2006.01)
C12N 1/19 (2006.01)
C12N 1/21 (2006.01)
C12P 21/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.10.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.06.05
(86)	European Application Nr.	11818758.2
(86)	European Filing Date	2011.08.17
(87)	The European Application's Publication Date	2013.06.26
(30)	Priority	2010.08.17, US, 374582 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	Ambrox, Inc., 10975 North Torrey Pines Road, Suite 100, La Jolla, CA 92037, USA
(72)	Inventor	KRAYNOV, Vadim, 5457 White Oak Lane, San DiegoCA 92130, USA KNUDSEN, Nick, 10709 Matinal Circle, San DiegoCA 92127, USA HEWET, Amha, 1170 La Vida Court, Chula VistaCA 91915, USA DE DIOS, Kristine, 7690 Bagwell Cove, San DiegoCA 92126, USA PINKSTAFF, Jason, 2095 Wandering Road, EncinitasCA 92024, USA SULLIVAN, Lorraine, 4612 Monongahela Street, San DiegoCA 92117, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **MODIFIED RELAXIN POLYPEPTIDES AND THEIR USES**

(56) References
Cited: WO-A2-2009/061369
 US-A1- 2007 004 619

US-A1- 2005 170 404
WO-A1-2008/077079
US-A- 5 145 962
US-A1- 2010 075 866

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.** Modifisert relaksinpolypeptid som omfatter en ikke-naturlig kodet aminosyre, hvori:
- 5 (a) relaksinpolypeptidet omfatter relaksin-A-kjedepolypeptidet ifølge SEQ ID NO: 4 og relaksin-B-kjedepolypeptidet ifølge SEQ ID NO: 5 eller SEQ ID NO: 6 substituert med en ikke-naturlig kodet aminosyre i en posisjon valgt fra gruppen som består av: A-kjederest 1, A-kjederest 5, A-kjederest 13, A-kjederest 18, og B-kjederest 7; og
- 10 (b) den ikke-naturlig kodede aminosyren er para-acetyl-fenylalanin som eventuelt er bundet til et bindeledd, polymer, vannløselig polymer eller biologisk aktivt molekyl.
- 2.** Det modifiserte relaksinpolypeptidet ifølge krav 1, hvori relaksin-B-kjedepolypeptidet er et polypeptid ifølge SEQ ID NO: 6.
- 15 **3.** Det modifiserte relaksinpolypeptidet ifølge krav 1 eller 2, hvori den ikke-naturlig kodede aminosyren er i posisjonen av A-kjederest 1.
- 4.** Det modifiserte relaksinpolypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori den ikke-naturlig kodede aminosyren er bundet til bindeleddet, polymeren, den
- 20 vannløselige polymeren eller det biologisk aktive molekylet.
- 5.** Det modifiserte relaksinpolypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori den ikke-naturlig kodede aminosyren er bundet til bindeleddet, polymeren, den vannløselige polymeren eller det biologisk aktive molekylet ved en oksimbinding.
- 25 **6.** Det modifiserte relaksinpolypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori den ikke-naturlig kodede aminosyren er bundet til en vannløselig polymer.
- 7.** Det modifiserte relaksinpolypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori
- 30 den ikke-naturlig kodede aminosyren er bundet til polymer som omfatter poly(etylenglykol).
- 8.** Det modifiserte relaksinpolypeptidet ifølge krav 7, hvori poly(etylenglykolet) har en gjennomsnittlig molekylvekt på mellom ca. 0,1 kDa og ca. 100 kDa, mellom ca. 0,1 kDa
- 35 og ca. 50 kDa, mellom ca. 1 kDa og ca. 40 kDa, mellom ca. 5 kDa og ca. 40 kDa, eller ca. 20 kDa.

9. Det modifiserte relaksinpolypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–8, hvori det modifiserte relaksinpolypeptidet er rekombinant, fremstilles i en eukaryotisk vertscelle, fremstilles i en ikke-eukaryotisk vertscelle, eller fremstilles av *in vitro*-translasjon.

5

10. Det modifiserte relaksinpolypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, hvori det modifiserte relaksinpolypeptidet viser en økt serumhalveringstid i forhold til villtype-relaksinpolypeptidet som består av SEQ ID NO: 4 og SEQ ID NO: 5, hvori serumhalveringstiden eventuelt økes med en mengde valgt fra minst omtrent to ganger, minst omtrent tre ganger, minst omtrent fem ganger eller minst omtrent ti ganger.

10

11. Det modifiserte relaksinpolypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10, hvori det modifiserte relaksinpolypeptidet er biologisk aktivt.

12. Det modifiserte relaksinpolypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10, for anvendelse som et medikament.

15

13. Det modifiserte relaksinpolypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11 for anvendelse ved behandling av et individ som lider av aterosklerose; type 1 diabetes; type 2 diabetes; koronar arteriesykdom; sklerodermi; slag; diastolisk dysfunksjon; familiær hyperkolesterolemi; isolert systolisk hypertensjon; primær hypertensjon; sekundær hypertensjon; venstre ventrikulær hypertrofi; arteriell stivhet assosiert med langsiktig tobakksrøyking; arteriell stivhet assosiert med fedme; arteriell stivhet assosiert med alder; systemisk lupus erythematosus; preeklampsi; hyperkolesterolemi; eller for anvendelse ved økning av arteriell overholdelse hos perimenopausale, menopausale og postmenopausale kvinner som er utsatt for de ovennevnte forstyrrelsene; eller å modulere vasokonstriksjon, NO-produksjon eller blodplateaggregering; eller for anvendelse ved behandling av angiotensin-II (AngII)-mediert vasokonstriksjon eller endotelin-1 (ET-1)-mediert vasokonstriksjon; eller for anvendelse ved behandling av hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, tap eller skade på myokardvev, økning i ventrikulært fyllingstrykk, ventrikulær veggspenning eller en nedsatt integrasjon av arteriell og venøs vasodilasjon.

20

25

30

14. Anvendelsen av det modifiserte relaksinpolypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11 i fremstillingen av et medikament for behandling av et individ som lider av aterosklerose; type 1 diabetes; type 2 diabetes; koronar arteriesykdom; sklerodermi; slag; diastolisk dysfunksjon; familiær hyperkolesterolemi; isolert systolisk hypertensjon; primær hypertensjon; sekundær hypertensjon; venstre ventrikulær hypertrofi; arteriell

35

stivhet assosiert med langsiktig tobakksrøyking; arteriell stivhet assosiert med fedme; arteriell stivhet assosiert med alder; systemisk lupus erythematosus; preeklampsi; hyperkolesterolemi; eller for anvendelse ved økning av arteriell overholdelse hos perimenopausale, menopausale og postmenopausale kvinner som er utsatt for de

5 ovennevnte forstyrrelsene; eller for å modulere vasokonstriksjon, NO-produksjon eller blodplateaggregering; eller for anvendelse ved behandling av angiotensin-II (AngII)-mediert vasokonstriksjon eller endotelin-1 (ET-1)-mediert vasokonstriksjon; eller for anvendelse ved behandling av hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, tap eller skade på myokardvev, økning i ventrikulært fyllingstrykk, ventrikulær veggspenning eller en

10 nedsatt integrasjon av arteriell og venøs vasodilasjon.

15. Vertscelle som omfatter en nukleinsyre som koder for relaksin-A-kjedepolypeptidet ifølge SEQ ID NO: 4 eller relaksin-B-kjedepolypeptidet ifølge SEQ ID NO: 5 eller SEQ ID NO: 6 substituert med en ikke-naturlig kodet aminosyre i en posisjon valgt fra gruppen

15 som består av: A-kjederest 1, A-kjederest 5, A-kjederest 13, A-kjederest 18 og B-kjederest 7, hvori den ikke-naturlig kodede aminosyren er para-acetyl-fenylalanin, vertscellen omfatter en ortogonal tRNA-syntetase og/eller en ortogonal tRNA som, når nukleinsyren translateres, resulterer i inkorporering av den ikke-naturlig kodede aminosyren i relaksin-A-kjedepolypeptidet eller relaksin-B-kjedepolypeptidet, og

20 polynukleotidet omfatter minst ett selektorkodon eventuelt valgt fra gruppen som består av et ravkodon, okerkodon, opalt kodon, et unikt kodon, et sjeldent kodon og et kodon med fire baser, hvori selektorkodonet koder for den ikke-naturlig kodede aminosyren.

16. Fremgangsmåte for fremstilling av det modifiserte relaksinpolypeptidet ifølge et

25 hvilket som helst av kravene 1 til 11, som omfatter: å dyrke celler som omfatter (1) et polynukleotid eller polynukleotider som koder for relaksin-A-kjedepolypeptidet og relaksin B-kjedepolypeptidet som omfatter et selektorkodon som koder for den ikke-naturlig kodede aminosyren, (2) en ortogonal RNA-syntetase og (3) et ortogonalt tRNA under forhold for å tillate ekspresjon av relaksinpolypeptidet som omfatter den ikke-

30 naturlig kodede aminosyren; og å rense relaksinpolypeptidet som omfatter den ikke-naturlig kodede aminosyren.