



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2635297 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/37 (2006.01)
A61K 35/14 (2015.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.05.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.02.27
(86)	European Application Nr.	11838863.6
(86)	European Filing Date	2011.11.04
(87)	The European Application's Publication Date	2013.09.11
(30)	Priority	2010.11.05, US, 410437 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	Baxalta GmbH, Zählerweg 4, 6300 Zug, Sveits Baxalta Incorporated, 1200 Lakeside Drive, Bannockburn, IL 60015, USA
(72)	Inventor	LAI, Chee Kong, 1 Silver Birch Lane, Littleton MA 01460, USA STAFFORD, Roddy, Kevin, 234 Spring Street, Shrewsbury MA 01545, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	A NEW VARIANT OF ANTIHEMOPHILIC FACTOR VIII HAVING INCREASED SPECIFIC ACTIVITY
------	-------	---

(56)	References Cited:	US-A1- 2009 271 163, US-A1- 2010 081 615, US-A1- 2010 120 664, WO-A1-94/29471, US-A1- 2010 075 891, US-A1- 2004 147 436, US-B1- 6 458 563, US-A- 5 563 045, US-A1- 2009 270 329, PIPE.: 'Functional roles of the factor VIII B domain.' HAEMOPHILIA vol. 15, no. 6, 2009, pages 1187 - 1196, XP002572338 THIM ET AL.: 'Purification and characterization of a new recombinant factor VIII (N8).' HAEMOPHILIA. vol. 16, no. 2, 11 November 2009, pages 349 - 359, XP002583862 VAN DEN BRINK ET AL.: 'Molecular analysis of human anti-factor VIII antibodies by V gene phage display identifies a new epitope in the acidic region following the A2 domain.' BLOOD vol. 96, no. 2, 2000, pages 540 - 545, XP002956605 NOGAMI ET AL.: 'Exosite-interactive regions in the A1 and A2 domains of factor VIII facilitate thrombin-catalyzed cleavage of heavy chain.' J BIOL CHEM. vol. 280, no. 18, 2005, pages 18476 - 87, XP055116224 DATABASE GENBANK [Online] 12 March 2010 'coagulation factor VIII precursor [Sus scrofa]' Database accession no. NP_999332
------	-------------------	--

NEWELL ET AL.: 'Acidic residues C-terminal to the A2 domain facilitate thrombin-catalyzed activation of factor VIII.' BIOCHEMISTRY vol. 47, no. 33, 2008, pages 8786 - 95, XP055116226
 DONATH ET AL.: 'Kinetics of Factor VIII Light-Chain Cleavage by Thrombin and Factor Xa. A Regulatory Role of the Factor VIII Heavy-Chain Region Lys713-Arg740.' EUR. J. BIOCHEM vol. 240, 1996, pages 365 - 372, XP055116221

NGO ET AL.: 'Crystal Structure of Human Factor VIII: Implications for the Formation of the Factor IXa-FactorVIIIa Complex.' STRUCTURE vol. 16, no. 4, 2008, pages 597 - 606, XP022588339

MERTENS K ET AL: "BIOLOGICAL ACTIVITY OF RECOMBINANT FACTOR VIII VARIANTS LACKING THE CENTRAL B-DOMAIN AND THE HEAVY-CHAIN SEQUENCE LYS713-ARG740: DISCORDANT IN VITRO AND IN VIVO ACTIVITY", BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY, WILEY-BLACKWELL PUBLISHING LTD, GB, vol. 85, no. 1, 1 September 1993 (1993-09-01), pages 133-142, XP000644407, ISSN: 0007-1048, DOI: 10.1111/J.1365-2141.1993.TB08656.X

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. Isolert og rekombinant, helt eller delvis B-domene deletert faktor VIII (FVIII) variant, hvori FVIII-varianten omfatter en sekvens som er minst 90% identisk med
5 SEKV ID NR: 1; og er uten en aminosyresekvens som tilsvarer aminosyrer 716 til 742 av porcin faktor VIII som vist i figur 2 eller aminosyrer 714 til 740 i SEKV ID NR: 7.
2. FVIII-variant ifølge krav 1, omfattende en sekvens som er minst 95%, minst 96%, minst 97%, minst 98%, minst 99%, minst 99,5%, minst 99,6%, minst 99,7 %,
10 minst 99,8% eller minst 99,9% identisk med SEKV ID NR: 1, hvori varianten er uten aminosyresekvensen tilsvarende aminosyrer 716 til 742 av porcin faktor VIII som vist i figur 2 eller aminosyrer 714 til 740 i SEKV ID NR: 7.
3. FVIII-variant ifølge krav 2, hvori varianten er SEKV ID NR: 1.
15
4. FVIII-variant ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori FVIII-varianten er delvis B-domene deletert og den gjenværende delen av B-domenet er SEKV ID NR: 4.
- 20 5. Polynukleotid som koder for et polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4.
6. Ekspresjonsvektor omfattende et polynukleotid ifølge krav 5.
- 25 7. Pattedyrceelle omfattende en ekspresjonsvektor ifølge krav 6.
8. Fremgangsmåte for fremstilling av en FVIII-variant, omfattende trinnene med:
a. dyrking av en pattedyrceelle ifølge krav 7;
b. isolering fra pattedyrceellen av FVIII-varianten; og eventuelt,
30 c. formulering av faktor VIII-varianten sammen med passende eksipienter i en farmasøytisk sammensetning.
9. Farmasøytisk sammensetning omfattende en faktor VIII-variant ifølge et
35 hvilket som helst av kravene 1 til 4.

10. FVIII-variant ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 for anvendelse i medisin.

5 11. FVIII-variant ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 for anvendelse i behandling av hemofili.

10 12. FVIII-variant for anvendelse ifølge krav 11, hvor hemofili er hemofili A eller ervervet hemofili, hvori hemofilien eventuelt behandles i pasienter som har utviklet humane FVIII-antistoffer.

13. FVIII-variant for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 10-12, hvori faktor VIII-varianten administreres i en mengde på ikke mer enn 200 µg/dose eller 150 µg/dose eller 140 µg/dose.

15