



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2755675 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/26 (2006.01)
C07K 14/605 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21) Translation Published 2018.10.15

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2018.06.06

(86) European Application Nr. 12831010.9

(86) European Filing Date 2012.09.12

(87) The European Application's Publication Date 2014.07.23

(30) Priority 2011.09.12, US, 201161573748 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 Amunix Operating Inc., 500 Ellis Street, Mountain View, CA 94043, USA

(72) Inventor SCHELLENBERGER, Volker, 914 Moreno Avenue, Palo Alto, CA 94303, USA
SILVERMAN, Joshua, 829 Dartshire Way, Sunnyvale, CA 94087, USA
STEMMER, Willem P., 108 Kathy Court, Los Gatos, CA 95051, USA
WANG, Chia-Wei, 1449 David Lane, Milpitas, CA 95035, USA
GEETHING, Nathan, 2009 Garzoni Place, Santa Clara, CA 95054, USA
SPINK, Benjamin, 379 Northam Avenue, San Carlos, CA 94070, USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-2 COMPOSITIONS AND METHODS OF MAKING AND USING SAME**

(56) References Cited: GEETHING NATHAN C ET AL: "Gcg-XTEN: An Improved Glucagon Capable of Preventing Hypoglycemia without Increasing Baseline Blood Glucose", PLOS ONE, PUBLIC LIBRARY OF SCIENCE, US, vol. 5, no. 4, 14 April 2010 (2010-04-14), pages 1-11, XP002694467, ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0010175 [retrieved on 2010-04-14], US-A1- 2011 046 060, BOUSHEY R P ET AL: "GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 2 DECREASES MORTALITY AND REDUCES THE SEVERITY OF INDOMETHACIN-INDUCED MURINE ENTERITIS", AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, US, vol. 277, no. 5, 1 November 1999 (1999-11-01), pages E937-E947, XP008010199, ISSN: 0002-9513, WO-A2-2011/084808, V. N. PODUST ET AL: "Extension of in vivo half-life of biologically active peptides via chemical conjugation to XTEN protein polymer", PROTEIN ENGINEERING DESIGN AND SELECTION, vol. 26, no. 11, 16 October 2013 (2013-10-16), pages 743-753, XP55190651, ISSN: 1741-0126, DOI: 10.1093/protein/gzt048, TORRES ET AL: "Glucagon-Like Peptide-2 Improves Both Acute and Late Experimental Radiation Enteritis in the Rat", INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION: ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS, PERGAMON PRESS, USA, vol. 69, no. 5, 22 November 2007 (2007-11-22), pages 1563-1571, XP022354206, ISSN: 0360-3016, DOI: 10.1016/J.IJROBP.2007.08.051, SCHELLENBERGER V

ET AL: "A recombinant polypeptide extends the in vivo half-life of peptides and proteins in a tunable manner", NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, US, vol. 27, no. 12, 15 November 2009 (2009-11-15), pages 1186-1190, XP002694466, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT.1588 [retrieved on 2009-11-15] -& VOLKER SCHELLENBERGER ET AL: "Online Supplementary Material: A recombinant polypeptide extends the in vivo half-life of peptides and proteins in a tunable manner", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 27, no. 12, 15 November 2009 (2009-11-15), pages 1186-1190, XP55190665, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt.1588, Marketwired .: "Versartis Data for Type 2 Diabetes Drug VRS-859 (Exenatide-XTEN) Featured at American Diabetes Association Annual Scientific Meeting / Currently Enrolling Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Phase I Study) Versartis Data for Type 2 Diabetes Drug VRS-859 (Exenatide-XTEN) Featured at American Diabet", , 26 June 2010 (2010-06-26), page 1, XP55190668, Orlando Retrieved from the Internet: URL:<http://www.finanznachrichten.de/nachrichten-2010-06/17258806-versartis-data-for-type-2-diabetes-drug-vrs-859-exenatide-xten-featured-at-american-diabetes-association-annual-scientific-meeting-currently-enrolling-type-2-diabetes-mellitus-patients-in-phase-i-study> [retrieved on 2015-05-20], US-A- 5 789 379, TAVAKKOLIZADEH A ET AL: "Glucagon-like Peptide 2: A New Treatment for Chemotherapy-Induced Enteritis", JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH, ACADEMIC PRESS INC., SAN DIEGO, CA, US, vol. 91, 1 June 2000 (2000-06-01), pages 77-82, XP002173145, ISSN: 0022-4804, DOI: 10.1006/JSRE.2000.5917, US-A1- 2010 239 554, SUSAN E. ALTERS ET AL: "GLP2-2G-XTEN: A Pharmaceutical Protein with Improved Serum Half-Life and Efficacy in a Rat Crohn's Disease Model", PLOS ONE, vol. 7, no. 11, 26 November 2012 (2012-11-26), page e50630, XP55190652, DOI: 10.1371/journal.pone.0050630

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.** Sammensetning for behandling av enteritt hos et pattedyrindivid ved oppnåelse av en intestinotrof effekt, der sammensetningen omfatter et rekombinant fusjonsprotein omfattende:
- (i) en glukagonlignende protein-2(GLP-2)-sekvens bestående av sekvensen: HGDGSFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITD, og
- (ii) et utvidet rekombinant polypeptid (XTEN), hvori XTEN-et er AE864-sekvensen i tabell 4;
- 10 hvori sammensetningen, når den administreres til individet med enteritt, utviser en intestinotrof effekt som er minst 100 % eller minst 120 % eller minst 150 % eller minst 200 % av den intestinotrofe effekten, sammenlignet med det tilsvarende GLP-2 som ikke er bundet til XTEN, ved administrering av det tilsvarende GLP-2 til et sammenlignbart individ og ved bruk av en sammenlignbar
- 15 dose.
- 2.** Sammensetningen for anvendelse i behandling av enteritt ifølge krav 1, hvori den intestinotrofe effekten er valgt fra gruppen bestående av intestinal vekst, økt hyperplasi av tarmtottepitelet, økt kryptecelleproliferasjon, økt høyde av krypte-
- 20 tarmtott-aksen, økt tilheling etter intestinal anastomose, økt tynntarmvekt, økt tynntarm lengde, redusert tynntarmepitelapoptose, redusert ulcerasjon, reduserte intestinale adhesjoner og forbedring av intestinal funksjon.
- 3.** Sammensetningen for anvendelse i behandling av enteritt ifølge krav 2, hvori
- 25 individet er et menneske.
- 4.** Sammensetningen for anvendelse i behandling av enteritt ifølge krav 2, hvori sammensetningen er formulert for levering ved subkutane, intramuskulære eller intravenøse doser.
- 30
- 5.** Sammensetningen for anvendelse i behandling av enteritt ifølge krav 2, hvori den intestinotrofe effekten fastslås etter administrering av 1 dose eller 3 doser eller 6 doser eller 10 doser eller 12 eller mer doser av sammensetningen.
- 35 **6.** Sammensetningen for anvendelse i behandling av enteritt ifølge krav 5, hvori den intestinotrofe effekten er en økning av tynntarmvekten på minst 10 % eller minst 20 % eller minst 30 %.

- 5 **7.** Sammensetningen for anvendelse i behandling av enteritt ifølge krav 5, hvori den intestinotrofe effekten er en økning av tynntarmlengden på minst 5 % eller minst 6 % eller minst 7 % eller minst 8 % eller minst 9 % eller minst 10 % eller minst 20 % eller minst 30 %.
- 8.** Sammensetningen for anvendelse i behandling av enteritt ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvori XTEN-et er bundet til C-terminalen til GLP-2.
- 10 **9.** Sammensetningen for anvendelse i behandling av enteritt ifølge krav 8, ytterligere omfattende en avstandssekvens på 1 til 50 aminosyrer, som forbinder GLP-2 og XTEN-et.
- 15 **10.** Sammensetningen for anvendelse i behandling av enteritt ifølge krav 9, hvori avstandssekvensen omfatter en glysinrest.
- 11.** Sammensetningen for anvendelse i behandling av enteritt ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvori sammensetningen, når den administreres til individet, utviser en terminal halveringstid på minst 30 timer.
- 20 **12.** Sammensetningen for anvendelse i behandling av enteritt ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, **karakterisert ved at**
- (a) en ekvivalent mengde, i nmol/kg, av sammensetningen sammenlignet med det tilsvarende GLP-2 som mangler XTEN-et, har, når den administreres til
- 25 individet med enteritt, en terminal halveringstid som er minst 3 ganger eller minst 4 ganger eller minst 5 ganger eller minst 10 ganger eller minst 15 ganger eller minst 20 ganger lenger enn det tilsvarende GLP-2 som mangler XTEN-et; eller
- (b) en ekvivalent mengde, i nmol/kg, av sammensetningen sammenlignet med det tilsvarende GLP-2 som mangler XTEN-et, oppnår, når den administreres til
- 30 individet med enteritt, en større intestinotrof effekt som er minst 10 % eller minst 20 % eller minst 30 % eller minst 40 % større sammenlignet med det tilsvarende GLP-2 som mangler XTEN-et, hvori den større intestinotrofe effekten er valgt fra gruppen bestående av kroppsvektøkning, tynntarmlengde, reduksjon av TNF α -innhold i tynntarmvev, redusert slimhinneatrofi, redusert insidens av perforerte
- 35 ulcer, og høyden til tarmtotter.

3

13. Sammensetningen for anvendelse i behandling av enteritt ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene 1-10, som er en farmasøytisk sammensetning, ytterligere omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer.

5