



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2822576 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/36 (2006.01)
A61K 38/24 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)
C07K 14/475 (2006.01)
C07K 14/755 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.06.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.01.10
(86)	European Application Nr.	13749077.7
(86)	European Filing Date	2013.02.05
(87)	The European Application's Publication Date	2015.01.14
(30)	Priority	2012.02.14, US, 201213372540
(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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	OPKO Biologics Ltd., 16 Ashlegan Street, Kiryat Gat, 8211804, IL-Israel
(72)	Inventor	FIMA, Udi Eyal, P.O.B. 238, Dvira 52330, IL-Israel HART, Gili, Ha-Odem 4, P.O. Box 549, Shoham 6081809, IL-Israel
(74)	Agent or Attorney	VENI GmbH, Villa de Meuron, Buristrasse 21, CH-3006 BERN, Sveits

(54)	Title	LONG-ACTING COAGULATION FACTORS AND METHODS OF PRODUCING SAME
(56)	References Cited:	WO-A1-93/06844, US-A1- 2009 312 254, US-A1- 2010 317 585, US-A1- 2011 223 151, PIKE A C ET AL: "Structure of human factor VIIa and its implications for the triggering of blood coagulation.", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 3 AUG 1999, vol. 96, no. 16, 3 August 1999 (1999-08-03), pages 8925-8930, ISSN: 0027-8424, FARES F A ET AL: "DESIGN OF A LONG-ACTING FOLLITROPIN AGONIST BY FUSING THE C-TERMINAL SEQUENCE OF THE CHORIONIC GONADOTROPIN BETA SUBUNIT TO THE FOLLITROPIN BETA SUBUNIT", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 89, 15 May 1992 (1992-05-15), pages 4304-4308, XP002057262, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.89.10.4304, FARES F ET AL: "Designing a long-acting human growth hormone (hGH) by fusing the carboxyl-terminal peptide of human chorionic gonadotropin beta-subunit to the coding sequence of hGH", ENDOCRINOLOGY, THE ENDOCRINE SOCIETY, US, vol. 151, no. 9, 21 July 2010 (2010-07-21), pages 4410-4417, XP002692130, ISSN: 0013-7227, DOI:

10.1210/EN.2009-1431 [retrieved on 2010-07-21], FUAD FARES ET AL: "Designing a Long Acting Erythropoietin by Fusing Three Carboxyl-Terminal Peptides of Human Chorionic Gonadotropin [beta] Subunit to the N-Terminal and C-Terminal Coding Sequence", INTERNATIONAL JOURNAL OF CELL BIOLOGY, vol. 9, no. 11, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 2021-7, XP055053357, ISSN: 1687-8876, DOI: 10.1002/1097-0142(19951201)76:11<2319::AID-CNCR2820761121>3.0.CO;2-U, ROLAND E KONTERMANN: "Strategies for extended serum half-life of protein therapeutics", CURRENT OPINION IN BIOTECHNOLOGY, vol. 22, no. 6, 20 August 2011 (2011-08-20), pages 868-876, XP028397475, ISSN: 0958-1669, DOI: 10.1016/J.COPBIO.2011.06.012 [retrieved on 2011-07-29], US-B2- 7 795 210

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. Korionisk gonadotropinkarboksyterminalpeptid-(CTP)-modifisert koagulasjonsfaktor som består av en koagulasjonsfaktor og tre CTP-er festet til karboksyenden til
5 koagulasjonsfaktoren, hvori den CTP-modifiserte koagulasjonsfaktoren er:
 - et CTP-modifisert faktor IX (FIX)-polypeptid som består av aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 31 eller av aminosyrene 47-545 av SEQ ID NO: 31;
 - et CTP-modifisert faktor VII (FVII)-polypeptid som består av
10 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 25 eller av aminosyrene 39-528 av SEQ ID NO: 25; eller
 - en CTP-modifisert aktivert faktor VIIa (FVIIa) som består av aminosyresekvensen til aminosyrene 39-528 av SEQ ID NO: 25.
- 15 2. Den CTP-modifiserte koagulasjonsfaktoren ifølge krav 1, hvori minst ett CTP er glykosylert.
3. Den CTP-modifiserte koagulasjonsfaktoren ifølge krav 1 eller 2, hvori den CTP-modifiserte koagulasjonsfaktoren er et CTP-modifisert FIX-polypeptid som består av
20 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 31 eller av aminosyrene 47-545 av SEQ ID NO: 31.
4. Den CTP-modifiserte koagulasjonsfaktoren ifølge krav 1 eller 2, hvori den CTP-modifiserte koagulasjonsfaktoren er et CTP-modifisert FVII-polypeptid som består av
25 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 25 eller av aminosyrene 39-528 av SEQ ID NO: 25, eller hvori den CTP-modifiserte koagulasjonsfaktoren er et CTP-modifisert FVIIa som består av aminosyresekvensen av aminosyrene 39-528 av SEQ ID NO: 25.
5. Polynukleotid som koder for den CTP-modifiserte koagulasjonsfaktoren ifølge ett av
30 kravene 1-4.
6. Polynukleotidet ifølge krav 5, hvori nukleinsyresekvensen til polynukleotidet er som fremsatt i SEQ ID NO: 30.

7. Polynukleotidet ifølge krav 5, hvori nukleinsyresekvensen til polynukleotidet er som fremsatt i SEQ ID NO: 24.

5 8. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en CTP-modifisert koagulasjonsfaktor ifølge ett av kravene 1-4, eller et polynukleotid ifølge ett av kravene 5-7, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

10 9. CTP-modifisert koagulasjonsfaktor ifølge ett av kravene 1-4, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, for anvendelse som et medikament.

10 10. CTP-modifisert koagulasjonsfaktor ifølge ett av kravene 1-4, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, for anvendelse for å forhindre eller behandle en blodkoagulasjon eller en koagulasjonsforstyrrelse hos et individ.

15 11. Den CTP-modifiserte koagulasjonsfaktoren eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 10, hvori blodkoagulasjons- eller koagulasjonsforstyrrelsen er hemofili.

20 12. Den CTP-modifiserte koagulasjonsfaktoren eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse for å forhindre eller behandle en blodkoagulasjon eller koagulasjonsforstyrrelse hos et individ ifølge krav 10 eller 11 ved subkutan administrering.

25 13. Den CTP-modifiserte koagulasjonsfaktoren eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge ett av kravene 10-12, hvori individet er et barn.

30 14. Fremgangsmåte for å forlenge den biologiske halveringstiden til en koagulasjonsfaktor, idet fremgangsmåten omfatter trinnet å feste tre korioniske gonadotropinkarboksyterminale peptider (CTP-er) til karboksyenden til et FIX-polypeptid, eller omfatter trinnet å feste tre korioniske gonadotropinkarboksyterminale peptider (CTP-er) til karboksyenden til et FVII- eller FVIIa-polypeptid, for derved å fremstille en CTP-modifisert koagulasjonsfaktor som definert i ett av kravene 1-4, der koagulasjonsfaktoren har en forlenget biologisk halveringstid.

35

15. Fremgangsmåte for å forbedre arealet under kurven (AUC) til en koagulasjonsfaktor, idet fremgangsmåten omfatter trinnet å feste tre korioniske gonadotropinkarboksyterminale peptider (CTP-er) til karboksyenden til et FIX-polypeptid, eller omfatter trinnet å feste tre korioniske gonadotropinkarboksyterminale peptider (CTP-er) til karboksyenden til et FVII- eller FVIIa-polypeptid, for derved å fremstille en CTP-modifisert koagulasjonsfaktor som definert i ett av kravene 1-4, der koagulasjonsfaktoren har et forbedret areal under kurven (AUC).
16. Fremgangsmåte for å redusere doseringsfrekvensen til en koagulasjonsfaktor, idet fremgangsmåten omfatter trinnet å feste tre korioniske gonadotropinkarboksyterminale peptider (CTP-er) til karboksyenden til et FIX-polypeptid, eller omfatter trinnet å feste tre korioniske gonadotropinkarboksyterminale peptider (CTP-er) til karboksyenden til et FVII- eller FVIIa-polypeptid, for derved å fremstille en CTP-modifisert koagulasjonsfaktor som definert i ett av kravene 1-4, der koagulasjonsfaktoren har en redusert doseringsfrekvens.
17. Fremgangsmåte for å redusere klaringsraten til en koagulasjonsfaktor, idet fremgangsmåten omfatter trinnet å feste tre korioniske gonadotropinkarboksyterminale peptider (CTP-er) til karboksyenden til et FIX-polypeptid, eller omfatter trinnet å feste tre korioniske gonadotropinkarboksyterminale peptider (CTP-er) til karboksyenden til et FVII- eller FVIIa-polypeptid, for derved å fremstille en CTP-modifisert koagulasjonsfaktor som definert i ett av kravene 1-4, der koagulasjonsfaktoren har en redusert klaringsrate.
18. Fremgangsmåte for å fremstille den CTP-modifiserte koagulasjonsfaktoren ifølge ett av kravene 1-4, idet fremgangsmåten omfatter trinnet å feste tre korioniske gonadotropinkarboksyterminale peptider (CTP-er) til karboksyenden til et FIX-polypeptid, eller omfatter trinnet å feste tre korioniske gonadotropinkarboksyterminale peptider (CTP-er) til karboksyenden til et FVII- eller FVIIa-polypeptid, for derved å fremstille den CTP-modifiserte koagulasjonsfaktoren.