



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3037529 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 9/26 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 47/60 (2017.01)
A61K 47/61 (2017.01)
A61K 47/64 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.03.27
(86)	European Application Nr.	15200797.7
(86)	European Filing Date	2009.12.09
(87)	The European Application's Publication Date	2016.06.29
(30)	Priority	2008.12.09, US, 201384 P 2009.11.13, US, 281240 P
(84)	Designated Contracting States:	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 ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	AL; BA; RS
(73)	Proprietor	Halozyme, Inc., 11388 Sorrento Valley Road, San Diego, CA 92121, USA
(72)	Inventor	Wei, Ge, 11530 Miro Circle, San Diego, CA 92131, USA Panneerselvam, Krishnasamy, 14917 Morningside Drive, Poway, CA 92064, USA Frost, Gregory I., 1438 North Ocean Blvd., Palm Beach, FL 33480, USA Bookbinder, Louis, 14823 Gable Ridge Road, San Diego, CA 92128, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	EXTENDED SOLUBLE PH20 POLYPEPTIDES AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2006/091871 WO-A1-2009/128918 WO-A2-2004/078140 WO-A2-2009/128917 WO-A2-2009/134380 US-A- 6 057 110 BOOKBINDER L H ET AL: "A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/J.JCONREL.2006.05.027, vol. 114, no. 2, 28 August 2006 (2006-08-28), pages

230-241, XP024957594, ISSN: 0168-3659 [retrieved on 2006-08-28]

MEYER M F ET AL: "The soluble hyaluronidase from bull testes is a fragment of the membrane-bound PH-20 enzyme", FEBS LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/S0014-5793(97)00936-8, vol. 413, no. 2, 18 August 1997 (1997-08-18), pages 385-388, XP000961262, ISSN: 0014-5793

CHER G N ET AL: "The dual functions of GPI anchored PH-20: hyaluronidase and intracellular signalling", MATRIX BIOLOGY, XX, XX, vol. 20, no. 8, 1 December 2001 (2001-12-01), pages 515-525, XP002990038,

LIN YING ET AL: "Molecular cloning of the human and monkey sperm surface protein PH-20", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA. (PNAS), NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, WASHINGTON, DC, US LNKD- DOI:10.1073/PNAS.90.21.10071, vol. 90, no. 21, 1 January 1993 (1993-01-01), pages 10071-10075, XP002386599, ISSN: 0027-8424

CHER G N ET AL: "The PH-20 protein in cynomolgus macaque spermatozoa: identification of two different forms exhibiting hyaluronidase activity", MATRIX BIOLOGY, XX, XX, vol. 175, no. 1, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 142-153, XP002990039,

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. Utvidet, løselig PH20 hyaluronidase (extended soluble PH20 hyaluronidase, esPH20), hvor:

- 5 esPH20-polypeptidet er aktivt ved nøytral pH;
 esPH20-polypeptidet er oppløselig; og
 esPH20 polypeptidet er valgt blant:
 et polypeptid som består av aminosyresekvensen angitt som
 aminosyreresiduer 36-495, 36-496, 36-497, 36-498, 36-499 eller 36-
10 500 av SEQ ID NO: 107; eller
 et polypeptid som inneholder aminosyresubstitusjoner i
 aminosyresekvensen angitt som aminosyrer 36-495, 36-496, 36-497,
 36-498, 36-499 eller 36-500 av SEQ ID NO: 107, hvorved det
 aminosyresubstituerte polypeptidet består av en aminosyresekvens med
15 minst 95% sekvensidentitet med den tilsvarende aminosyresekvensen
 angitt som aminosyrer 36-495, 36-496, 36-497, 36-498, 36-499 eller
 36-500 av SEQ ID NO: 107.

20 2. esPH20 ifølge krav 1 som består av aminosyresekvensen angitt som aminosyrer 36-495, 36-496, 36-497, 36-498, 36-499 eller 36-500 av SEQ ID NO: 107.

3. esPH20 ifølge krav 1 eller krav 2 som er N-glykosylert.

25 4. esPH20 ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor esPH20 er N-glykosylert og omfatter minst en N-acetylglukosamingruppe bundet til hver av minst tre asparagin (N)-residuer.

5. esPH20 ifølge hvilket som helst av kravene 1-4 som er renset eller isolert.

30 6. Konjugat, omfattende esPH20 ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, hvor esPH20 er løselig.

7. Konjugat ifølge krav 6, hvor esPH20 er konjugert til en polymer.

35 8. Konjugat ifølge krav 7, hvor polymeren er dextran eller PEG.

9. Konjugat ifølge hvilket som helst av kravene 6-8, hvor esPH20 er konjugert til en gruppe valgt blant et multimeriseringsdomene, toksin, detekterbar etikett og medikament.

5 10. Konjugat ifølge hvilket som helst av kravene 6-9, hvor esPH20 er konjugert til en gruppe som er et Fc-domene.

11. Nukleinsyremolekyl som koder for esPH20 ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, hvor nukleinsyremolekylet ikke koder for en fullengde PH20-hyaluronidase, men koder
10 for den avkortede PH20-hyaluronidasen.

12. Vektor, omfattende et polynukleotid som består av en nukleotidsekvens som koder for esPH20 ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor nukleotidsekvensen inkluderer eller umiddelbart etterfølges av et stoppkodon operativt satt inn i vektoren
15 for ekspresjon av esPH20 ifølge hvilke som helst av kravene krav 1-5.

13. Vektor ifølge krav 12 som er en virusvektor.

14. Isolert celle eller cellekultur, omfattende vektoren ifølge krav 12 eller krav 13 eller
20 et nukleinsyremolekyl ifølge krav 11.

15. Celle eller cellekultur ifølge krav 14, hvor cellen er en CHO-celle eller cellekulturen omfatter en CHO-celle.

25 16. Sammensetning, omfattende et esPH20 ifølge hvilket som helst av kravene 1-5 eller et konjugat ifølge hvilket som helst av kravene 6-10.

17. Farmasøytisk sammensetning, omfattende et esPH20 ifølge hvilket som helst av kravene 1-5 eller et konjugat ifølge hvilket som helst av kravene 6-10.

30

18. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 17, omfattende et ytterligere terapeutisk middel.

19. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 18, hvor det terapeutiske middel er valgt
35 blant:

et kjemoterapeutisk middel, et analgetisk middel, et antiinflammatorisk middel, et antimikrobielt middel, et amøbedrepende middel, et trichomonasedrepende middel, et

antiparkinsonmiddel, et antimalariamiddel, et antikonvulsivt middel, et antidepressivt middel, et antiartritisk middel et antisoppmiddel, et antihypertensivt middel, et antipyretisk middel, et antiparasittmiddel, et antihistaminmiddel, et alfa-adrenerg agonistmiddel, et alfa-blokkeringsmiddel, et bedøvelsesmiddel, et bronkialdilator-
 5 middel, et biocidmiddel, et bakteriedrepende middel, et bakteriostatisk middel, et beta-adrenerg blokkeringsmiddel, et kalsiumkanalblokkeringsmiddel, et kardiovaskulært medikamentmiddel, et prevensjonsmiddel, et slimhinneavsvellende middel, et vanndrivende middel, et depressivt middel, et diagnostisk middel, et elektrolytisk middel, et hypnotisk middel, et hormonmiddel, et hyperglykemisk middel,
 10 et muskelavslappende middel, et muskelkontraksjonsmiddel, et oftalmisk middel, et parasympatomimetisk middel, et psykisk energiserende middel, et sedativt middel, et sympatomimetisk middel, et beroligende middel, et urinmiddel, et vaginalmiddel, et virusdrepende middel, et vitaminmiddel, et ikke-steroid antiinflammatorisk middel, et angiotensinomdannende enzymhemmermiddel, et polypeptid, et protein, en
 15 nukleinsyre, et medikament, et organisk molekyl en søvninduserer; et antistoff, et immunoglobulin, et cytokin og et insulin.

20. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 18 eller krav 19, hvor det terapeutiske middelet omfatter et antistoff.

20

21. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 18, hvor det ytterligere terapeutiske middelet er valgt blant Aciviciner; Aklarubiciner; Akodazoler; Akroniner; Adozelesiner; Aldesleukiner; Alemtuzumaber; Alitretinoiner (9-Cis-Retinsyre); Allopurinoler; Altretaminer; Alvocidiber; Ambazoner; Ambomyciner; Ametantroner; Amifostiner;
 25 Aminoglutetimidier; Amsacriner; Anastrozoler; Anaxironer; Ancitabiner; Antramyciner; Apaziquoner; Argimesnaser; Arsenikktrioksider; Asparaginaser; Asperliner; Atrimustiner; Azacididiner; Azetepaser; Azotomyciner; Banoxantroner; Batabuliner; Batimastater; levende BCG; Benaxibiner; Bendamustiner; Benzodepaser; Beksarotener; Bevacizumab; Bicalutamider; Bietaserpiner; Biricodarer; Bisantroner;
 30 Bisantroner; Bisnafiddimesylater; Bizelesiner; Bleomyciner; Bortezomiber; Brekinarer; Bropiriminer; Budotitaner; Busulfaner; Kaktinomyciner; Kalusteroner; Kanertiniber; Kapecitabiner; Karacemider; Karbetimer; Karboplatiner; Karboquoner; Karmofurer; Karmustiner med Polifeprosaner; Karmustiner; Karubiciner; Karzelesiner; Cedefingoler; Celekoksiber; Cemadotiner; Klorambuciler; Cioteroneller; Cirolemyciner;
 35 Cisplatiner; Kladribiner; Klanfenurer; Klofarabiner; Krisnatoler; Cyklofosfamidier; Cytarabin liposomalier; Cytarabiner; Dakarbaziner; Daktinomyciner; Darbepoetin Alfaer; Daunorubicin liposomalier; Daunorubiciner/Daunomyciner; Daunorubiciner;

Decitabiner; Denileukin Diftitoxer; Dexniguldipiner; Deksonaer; Deksrazoksaner;
 Dezaguaniner; Diaziquoner; Dibrospidiummer; Dienogester; Dinaliner; Disermolider;
 Docetaxeler; Dofequidarer; Doksifluridiner; Doksorubicin liposomal; Doksorubicin
 HCL; Doksorubicin HCl liposominjeksjon; Doksorubiciner; Droloksifener;
 5 Dromostanolon propionater; Duazomyciner; Ekomustiner; Edatreksater; Edotekariner;
 Eflornitiner; Elacridarer; Elinafider; Elliott B-løsninger; Elsamitruciner; Emitefurer;
 Enloplatiner; Enpromater; Enzastauriner; Epiropidiner; Epirubiciner; Epoetin alfaer;
 Eptaloproster; Erbulozoler; Esorubiciner; Estramustiner; Etanidazoler; Etoglucider;
 Etoposidfosfater; Etoposid VP-16-er; Etoposider; Etopriner; Eksemestaner;
 10 Eksisulinder; Fadrozoler; Fazarabiner; Fenretinider; Filgrastimer; Floksuridiner;
 Fludarabiner; Fluorouraciler; 5-fluorouraciler; Fluoksymesteroner; Flurocitabiner;
 Foskidoner; Fostrieciner; Fotretaminer; Fulvestranter; Galarubiciner; Galocitabiner;
 Gemcitabiner; Gemtuzumaber/Ozogamiciner; Geroquinoler; Gimatekaner;
 Gimeraciler; Gloksazoner; Glufosfamider; Goserelinacetater; Hydroksyureaer;
 15 Ibritumomaber/Tiuksetaner; Idarubiciner; Ifosfamider; Ilmofofiner; Ilomastater;
 Imatinibmesylater; Imexoner; Improsulfaner; Indisulamer; Inprokoner; Interferon α -
 2a-er; Interferon α -2b-er; Interferon Alfaer; Interferon Betaers; Interferon Gammaer;
 Interferoner; Interleukin-2-er og andre interleukiner (inkludert rekombinante
 interleukiner); Intopliciner; Iobenguaner [^{131}I]; Iproplatiner; Irinotekaner;
 20 Irsogladiner; Iksabepiloner; Ketotreksater; L-Alanosiner; Lanreotider; Lapatiniber;
 Ledoksantroner; Letrozoler; Leukovoriner; Leuprolider; Leuprorelin (Leuprolider);
 Levamisoler; Leksakalcitoler; Liarozoler; Lobaplatiner; Lometreksoler;
 Lomustiner/CCNU-er; Lomustiner; Lonafarniber; Losoxantroner; Lurtotekaner;
 Mafosfamider; Mannosulfaner; Marimastater; Masoprokoler; Maytansiner;
 25 Mekloretaminer; Mekloretaminer/Nitrogensennep (Nitrogen Mustards);
 Megestrolacetater; Megestroler; Melengestroler; Melfalaner; L-PAM-er; Menogariler;
 Mepitiostaner; Merkaptopuriner; 6-Merkaptopurin; Mesnaer; Metesinder;
 Metotreksates; Metoksalener; Metomidater; Metopriner; Meturedpaer; Miboplatiner;
 Miproksifener; Misonidazoler; Mitindomider; Mitokarciner; Mitokrominer;
 30 Mitoflaksoner; Mitogilliner; Mitoguazoner; Mitomalciner; Mitomycin C-er; Mitomyciner;
 Mitonafider; Mitoquidoner; Mitosperrer; Mitotaner; Mitoxantroner; Mitozolomider;
 Mivobuliner; Mizoribiner; Mofarotener; Mopidamoler; Mubritiniber; Mykofenolsyrer;
 Nandrolonfenpropionater; Nedaplatiner; Nelarabiner; Nemorubiciner; Nitrakriner;
 Nocodazoler; Nofetumomaber; Nogalamyciner; Nolatrekseder; Nortopiksantroner;
 35 Oktreotider; Oprelvekiner; Ormaplatiner; Ortataxeller; Oteraciler; Oksaliplatiner;
 Oksisuraner; Oksofenarsiner; Paklitaxeller; Pamidronater; Patupiloner; Pegademaser;
 Pegaspargaser; Pegfilgrastimer; Peldesiner; Peliomyciner; Pelitreksoler;

Pemetrekseder; Pentamustiner; Pentostatiner; Peplomyciner; Perfosfamider;
 Perifosiner; Pikoplatiner; Pinafider; Pipobromaner; Pipo sulfaner; Pirfenidoner;
 Piroksantroner; Piksantoner; Plevitrekseder; Plikamycinmitramyciner; Plikamyciner;
 Plomestaner; Plomestaner; Porfimer natriumer; Porfimerer; Porfiromyciner;
 5 Prednimustiner; Prokarbaziner; Propamidiner; Prospidiumer; Pumitepaer;
 Puromyciner; Pyrazofuriner; Quinakriner; Ranimustiner; Rasburikaser; Ribopriner;
 Ritrosulfaner; Rituksimaber; Rogletimider; Roquinimekser; Rufokromomyciner;
 Sabarubiciner; Safingoler; Sargramostimer; Satraplatiner; Sebriplatiner; Semustiner;
 Simtrazener; Sizofiraner; Sobuzoksaner; Sorafeniber; Sparfosater; Sparfosinsyrer;
 10 Sparsomyciner; Spirogermaniumer; Spiromustiner; Spiroplatiner; Spiroplatiner;
 Skvalaminer; Streptonigriner; Streptovaryciner; Streptozokiner; Sufosfamider;
 Sulofenurer; Sunitinibmalater; 6-TG; Tacedinaliner; Talkum; Talisomyciner;
 Tallimustiner; Tamoksifener; Tariquidarer; Tauromustiner; Tekogalaner; Tegafurer;
 Teloksantroner; Temoporfiner; Temozolomider; Teniposider/VM-26-er; Teniposider;
 15 Teroksironer; Testolaktoner; Tiamipriner; Tioguaniner; Tiotepaer; Tiamipriner;
 Tiazofuriner; Tilomisoler; Tiloroner; Timkodarer; Timonacicer; Tirapazaminer;
 Topiksantroner; Topotekaner; Toremifener; Tositumomaber; Trabektediner
 (Ekteinascidin 743); Trastuzumaber; Trestoloner; Tretinoiner/ATRA; Triciribiner;
 Trilostaner; Trimetreksater; Triplatintetranitrater; Triptoreliner; Trofosfamider;
 20 Tubulozoler; Ubenimekser; Uracilsenneper (Uracil Mustards); Uredapaer; Valrubiciner;
 Valspodarer; Vapreotider; Verteporfiner; Vinblastiner; Vinkristiner; Vindesiner;
 Vinepidiner; Vinfluniner; Vinformider; Vinglycinater; Vinleucinoler; Vinleurosiner;
 Vinorelbiner; Vinrosidiner; Vintriptoler; Vinzolidiner; Vorozoler; Xantomycin A-er
 (Guamesykliner); Zeniplatiner; Zilaskorber [2-H]; Zinostatiner; Zoledronat;
 25 Zorubiciner; og Zosukvidarer.

22. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 17-21 for
 anvendelse ved behandling av en hyaluronanassosiert sykdom eller tilstand; for
 anvendelse ved behandling av et overskudd av glykosaminoglykaner; for anvendelse
 30 ved behandling av en svulst; for anvendelse ved behandling av
 glykosaminoglykanakkumulering i hjernen; for anvendelse ved behandling av en
 kardiovaskulær lidelse; for anvendelse ved behandling av en oftalmisk lidelse; for
 anvendelse ved behandling av lungesykdom; for anvendelse ved behandling av
 cellulitt; eller for anvendelse ved behandling av en proliferativ lidelse.

23. Farmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 17-21 for å øke penetrasjon av kjemoterapeutiske midler inn i solide svulster eller for å øke biotilgjengeligheten av medikamenter og andre terapeutiske midler.

5 24. Kombinasjon, omfattende:

en første sammensetning inneholdende et esPH20-polypeptid ifølge hvilket som helst av kravene 1-5 eller et konjugat ifølge hvilket som helst av kravene 6-10; og
en andre sammensetning omfattende et terapeutisk middel.

10

25. Vektor ifølge krav 13 for anvendelse ved behandling av en svulst.

26. Farmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 17-21 for anvendelse ved behandling av en svulst.

15

27. esPH20-polypeptid ifølge hvilket som helst av kravene 1-5 eller et konjugat ifølge hvilket som helst av kravene 6-10, for anvendelse ved kombinasjonsterapi med et terapeutisk middel, hvor esPH20 er for administrering før, deretter, periodisk eller samtidig med det terapeutiske middelet.

20

28. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 22 eller krav 26 eller esPH20-polypeptid for anvendelse ifølge krav 27, hvor esPH20-polypeptidet administreres slik at det når interstitiumet til hud eller vev.

25

29. Farmasøytisk sammensetning eller esPH20-polypeptid for anvendelse ifølge krav 28, hvor esPH20-polypeptidet administreres ved subkutane administreringsmetoder.