



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3078743 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 9/64 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.10.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.06.24
(86)	European Application Nr.	16167534.3
(86)	European Filing Date	2008.09.26
(87)	The European Application's Publication Date	2016.10.12
(30)	Priority	2007.09.28, US, 976343 P 2008.08.20, US, 90574 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 ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
(62)	Divided application	EP2193196, 2008.09.26
(73)	Proprietor	Portola Pharmaceuticals, Inc., 270 East Grand Avenue Suite 22, South San FranciscoCalifornia 94080, USA
(72)	Inventor	LU, Genmin, 1439 El Camino Real Apt. 9, Burlingame, CA 94010, USA PHILLIPS, David R., 520 Harvard Road, San Mateo, CA 94402, USA ANDRE, Patrick, 287 Taylor Road South, Short Hills, NJ 07078, USA SINHA, Uma, 808 Junipero Serra Boulevard, San Francisco, CA 94127, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTIDOTES FOR FACTOR XA INHIBITORS AND METHODS OF USING THE SAME
(56)	References Cited:	US-A- 5 589 572 WO-A-98/39456 US-A- 5 795 863 EP-A- 1 820 508 WO-A-96/00577 SCHULMAN ET AL: "Anticoagulants and Their Reversal", TRANSFUSION MEDICINE REVIEWS, GRUNE AND STRATTON, ORLANDO, FL, US, vol. 21, no. 1, 13 December 2006 (2006-12-13), pages 37-48, XP005749419, ISSN: 0887-7963 TINEL HANNA ET AL: "Partial reversal of the anticoagulant effect of high-dose rivaroxaban An oral, direct factor Xa inhibitor - by recombinant factor VIIa in rats.", BLOOD, vol. 108, no. 11, Part 1, November 2006 (2006-11), page 274A, XP009115121, & 48TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; ORLANDO, FL, USA; DECEMBER 09 -12, 2006 ISSN: 0006-4971

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. En farmasøytisk sammensetning som omfatter en bærer og et polypeptid for bruk i terapi hvor polypeptidet omfatter en aminosyresekvens som har i det minste 80%

5 homologi til SEQ ID NO. 12,

hvor polypeptidet:

- (i) har redusert katalytisk aktivitet;
- (ii) er i stand til å binde seg til en faktor-Xa-inhibitor; og
- (iii) kan ikke samles inn i protrombinase-komplekset.

10

2. En farmasøytisk sammensetning som omfatter en bærer og et to-kjedet polypeptid for bruk i terapi hvor det to-kjedede polypeptidet omfatter en aminosyresekvens som har i det minste 80% homologi til SEQ ID NO. 13,

hvor polypeptidet:

15

- (i) har redusert katalytisk aktivitet;
- (ii) er i stand til å binde seg til en faktor-Xa-inhibitor; og
- (iii) kan ikke samles inn i protrombinase-komplekset.

20

3. Den farmasøytiske sammensetningen for bruk ifølge krav 2, hvor det to-kjedede polypeptidet omfatter en aminosyresekvens som har i det minste 90% homologi til SEQ ID NO: 13.

25

4. Den farmasøytiske sammensetningen for bruk ifølge krav 2, hvor det to-kjedede polypeptidet omfatter en aminosyresekvens som har i det minste 95% homologi til SEQ ID NO: 13.

30

5. En farmasøytisk sammensetning som omfatter en bærer og et polypeptid for bruk i terapi hvor polypeptidet omfatter en aminosyresekvens som har i det minste 80% homologi til SEQ ID NO. 15, og som ikke inkluderer en faktor-Xa-lettkjede, men inneholder et serinprotease-katalytisk domene til stede i tungkjeden, hvor polypeptidet (i) har redusert katalytisk aktivitet; og (ii) er i stand til å binde seg til en faktor-Xa-inhibitor.

35

6. En farmasøytisk sammensetning som omfatter en bærer og et polypeptid for bruk i terapi hvor polypeptidet omfatter et fXa-lettkjedefragment som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO. 14 og et fXa-tungkjedefragment som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO. 15.

7. Et polypeptid som er egnet for bruk i parenteral administrering, som omfatter en aminosyresekvens som har i det minste 80% homologi til SEQ ID NO. 12, hvor polypeptidet:

- (i) har redusert katalytisk aktivitet;
- (ii) er i stand til å binde seg til en faktor-Xa-inhibitor;
- (iii) kan ikke samles inn i protrombinase-komplekset; og
- (iv) omfatter et modifisert Gla-domene som mangler aminosyrerester 6-39 av SEQ ID NO. 3.

8. Et to-kjedet polypeptid som er egnet for bruk i parenteral administrering, som omfatter en aminosyresekvens som har i det minste 80% homologi til SEQ ID NO. 13, hvor polypeptidet:

- (i) har redusert katalytisk aktivitet;
- (ii) er i stand til å binde seg til en faktor-Xa-inhibitor;
- (iii) kan ikke samles inn i protrombinase-komplekset; og
- (iv) omfatter et modifisert Gla-domene som mangler aminosyrerester 6-39 av SEQ ID NO. 3.

9. Polypeptidet ifølge krav 8, hvor det to-kjedede polypeptidet omfatter en aminosyresekvens som har i det minste 90% homologi til SEQ ID NO: 13.

10. Polypeptidet ifølge krav 8, hvor det to-kjedede polypeptidet omfatter en aminosyresekvens som har i det minste 95% homologi til SEQ ID NO: 13.

11. Et polypeptid som er egnet for bruk i parenteral administrering, som omfatter en aminosyresekvens som har i det minste 80% homologi til SEQ ID NO. 15, og som ikke inkluderer en faktor-Xa-lettkjede, men inneholder et serinprotease-katalytisk domene til stede i tungkjeden, hvor polypeptidet (i) har redusert katalytisk aktivitet; og (ii) er i stand til å binde seg til en faktor-Xa-inhibitor.

12. Et to-kjedet polypeptid som omfatter et fXa-lettkjedefragment som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO. 14 og et fXa-tungkjedefragment som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO. 15.

13. Sammensetningen for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 7-12, for bruk i en fremgangsmåte for å forhindre eller redusere blødning hos et individ som gjennomgår en antikoagulant-terapi med en faktor-Xa-inhibitor.

14. Sammensetningen for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 7-12 for bruk i en fremgangsmåte for selektivt binding og inhibering av en eksogent administrert faktor-Xa-inhibitor hos et individ som gjennomgår antikoagulant-terapi.

5

15. Sammensetningen for bruk eller polypeptid ifølge krav 13 eller 14, hvor faktor-Xa-inhibitoren er en direkte faktor-Xa-inhibitor.

16. Sammensetningen for bruk eller polypeptid ifølge krav 13 eller 14, hvor faktor-Xa-inhibitoren er en indirekte faktor-Xa-inhibitor.

10

17. Sammensetningen for bruk eller polypeptid ifølge krav 15 eller 16, hvor faktor-Xa-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av fondaparinux, idraparinux, biotinylert idraparinux, enoxaparin, fragmin, NAP-5, rNAPc2, vevsfaktorveiinhibitor, DX-9065a, YM-60828, YM-150, apixaban, rivaroxaban, PD-348292, otamixaban, DU-176b, LY517717, GSK913893, razaxaban, lavmolekylær heparin, betrixaban eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og kombinasjoner derav.

15

18. Sammensetningen for bruk eller polypeptid ifølge krav 17, hvor faktor-Xa-inhibitoren er apixaban, rivaroxaban eller betrixaban.

20