



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3080157 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/00 (2006.01)
A61L 26/00 (2006.01)
C07K 14/81 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.02.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.10.03
(86)	European Application Nr.	14827185.1
(86)	European Filing Date	2014.12.15
(87)	The European Application's Publication Date	2016.10.19
(30)	Priority	2013.12.13, GB, 201322091
(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	Cambridge Enterprise Limited, The Old Schools Trinity Lane, Cambridge, Cambridgeshire CB2 1TN, Storbritannia
(72)	Inventor	HUNTINGTON, James Andrew, University of CambridgeDepartment of HaematologyCambridge Institute for Medical ResearchWellcome Trust/MRC BuildingHills Road, CambridgeCambridgeshire CB2 0XY, Storbritannia POLDERDIJK, Stéphanie, University of CambridgeDepartment of HaematologyCambridge Institute for Medical ResearchWellcome Trust/MRC BuildingHills Road, CambridgeCambridgeshire CB2 0XY, Storbritannia BAGLIN, Trevor, University of CambridgeDepartment of HaematologyCambridge Institute for Medical ResearchWellcome Trust/MRC BuildingHills Road, CambridgeCambridgeshire CB2 0XY, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	MODIFIED SERPINS FOR THE TREATMENT OF BLEEDING DISORDERS
(56)	References Cited:	WO-A2-2008/045148, HWANG ET AL: "Multiple domains of endopin 2A for serpin cross-class inhibition of papain", ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, ACADEMIC PRESS, US, vol. 461, no. 2, 5 May 2007 (2007-05-05), pages 219-224, XP022065136, ISSN: 0003-9861, DOI: 10.1016/J.ABB.2007.02.036, M. I. PLOTNICK ET AL: "The Effects of Reactive Site Location on the Inhibitory Properties of the Serpin alpha 1-Antichymotrypsin", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 277, no. 33, 7 June 2002 (2002-06-07) , pages 29927-29935, XP055172584, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M202374200, MARC L. FILION ET AL: "Full or Partial Substitution of the Reactive Center Loop of [alpha]-1-Proteinase Inhibitor by that of Heparin Cofactor II: P1 Arg Is Required for Maximal Thrombin Inhibition", BIOCHEMISTRY, vol. 43, no. 46, 1 November 2004 (2004-11-01), pages 14864-14872, XP055172656, ISSN: 0006-2960, DOI: 10.1021/bi048833f, WO-A2-2006/090282

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. Modifisert serpin med mutasjoner ved restene P1' og P2 og eventuelt P1 og/eller P4 i den reaktive sentersløyfen (RCL) derav,
5 hvori P1'-resten er mutert til Q, H, K eller R; og P2-resten er mutert til H, K eller R, og;
hvori mutasjonene øker hemmingen av en eller flere antikoagulantproteaser valgt fra aktivert Protein C og trombin:trombomodulin-kompleks i forhold til hemmingen av en eller flere prokoagulantproteaser valgt fra trombin, fVIIa, fXa,
10 fIXa og fXIa.
2. Modifisert serpin ifølge krav 1 hvori P1'-resten er mutert til K eller Q.
3. Modifisert serpin ifølge krav 1 eller krav 2 hvori P2-resten er mutert til K.
15
4. Modifisert serpin ifølge krav 1 hvori henholdsvis P2- og P1'-resten i det modifiserte serpinet er KK, RK, RH, KH, RQ eller KQ.
5. Modifisert serpin ifølge hvilket som helst av de foregående kravene hvori det modifiserte serpinet omfatter en mutasjon ved P4, eventuelt hvori P4-resten er mutert til F, S, R, V, C, W, K, G, L, H, T, Q eller A.
20
6. Modifisert serpin ifølge hvilket som helst av de foregående kravene hvori det modifiserte serpinet omfatter en mutasjon ved P1, eventuelt hvori P1-resten er mutert til R.
25
7. Modifisert serpin ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5 hvori det modifiserte serpinet har en R-rest ved P1-posisjonen.
8. Modifisert serpin ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7 hvori mutasjonene i RCL-en til det modifiserte serpinet består av mutasjoner ved posisjon P1' og P2; posisjon P1', P2 og P1; posisjon P1', P2 og P4; eller posisjon P1', P2, P4 og P1.
30
9. Modifisert serpin ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 8 hvori; P4-resten i RCL-en til det modifiserte serpinet er A, P2-resten er K, og P1'-resten er K;
35

P4-resten i RCL-en til det modifiserte serpinet er A, P2-resten er R, og P1'-resten er H;

P4-resten i RCL-en til det modifiserte serpinet er A, P2-resten er K, og P1'-resten er H;

5 P4-resten i RCL-en til det modifiserte serpinet er A, P2-resten er R, og P1'-resten er Q;

P4-resten i RCL-en til det modifiserte serpinet er A, P2-resten er K, og P1'-resten er Q;

10 P4-resten i RCL-en til det modifiserte serpinet er A, P2-resten er K, P1-resten er R og P1'-resten er K;

P4-resten i RCL-en til det modifiserte serpinet er A, P2-resten er K, P1-resten er R og P1'-resten er Q; eller

P4-resten i RCL-en til det modifiserte serpinet er A, P2-resten er R, P1-resten er R og P1'-resten er Q;

15 P4-resten i RCL-en til det modifiserte serpinet er K, P2-resten er R og P1'-resten er H;

P4-resten i RCL-en til det modifiserte serpinet er F, P2-resten er K og P1'-resten er K;

20 P4-resten i RCL-en til det modifiserte serpinet er F, P2-resten er R og P1'-resten er K; eller

P4-resten i RCL-en til det modifiserte serpinet er S, P2-resten er H og P1'-resten er R.

25 **10.** Modifisert serpin ifølge hvilket som helst av de foregående kravene som omfatter en aminosyresekvens som har minst 70 % sekvensidentitet med sekvensen til et villtype-serpin.

30 **11.** Modifisert serpin ifølge krav 10 hvori villtype-serpinet er valgt fra gruppen bestående av α_1 -antikymotrypsin (SERPINA3), C1-esterasehemmer, α_2 -antiplasmin (SERPINF2) antitrombin (ATIII) (SERPINC1), heparinkofaktor II (HCII) (SERPIND1), protein C-hemmer (PCI) (SERPINA5) eller α_1 -antitrypsin (α_1 AT) (SERPINA1), Kallistatin (SERPINA4), Plasminogen-aktivatorhemmer (SERPINE1), Proteaseneksin 1 (SERPINE2) og Protein Z-avhengig proteasehemmer (SERPINA10).

35 **12.** Modifisert serpin ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11 omfattende en aminosyresekvens som har minst 70 % sekvensidentitet med rest 25-418 ifølge

SEQ ID NO: 12, hvori P4-resten i RCL-en til det modifiserte serpinet er A, P2-resten er K, P1-resten er R og P1'-resten er K.

13. Modifisert serpin ifølge krav 12 omfattende;

- 5 (i) aminosyresekvensen til rest 25-418 ifølge SEQ ID NO: 12;
(ii) aminosyresekvensen til rest 25-418 ifølge SEQ ID NO: 12 med en C til S-mutasjon ved rest 256;
(iii) aminosyresekvensen til rest 25-418 ifølge SEQ ID NO: 12 med en E til S-mutasjon ved rest 25; eller
10 (iv) aminosyresekvensen til rest 25-418 ifølge SEQ ID NO: 12 med en E til S-mutasjon ved rest 25 og en C til S-mutasjon ved rest 256.

15 **14.** Nukleinsyre som koder for et modifisert serpin ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, vektor omfattende en nukleinsyre som koder for et modifisert serpin ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, eller rekombinant celle omfattende en vektor som uttrykker et modifisert serpin ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13.

20 **15.** Farmasøytisk sammensetning omfattende et modifisert serpin ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13 og en farmasøytisk akseptabel eksipient.

16. Modifisert serpin ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13 for anvendelse i
25 behandling av menneske- eller dyrekroppen.

17. Modifisert serpin ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13 for anvendelse i
behandling eller forebygging av blødning eller fremming av hemostase hos et
individ.

30 **18.** Modifisert serpin for anvendelse ifølge krav 17, hvori individet har en blødningslidelse, eventuelt hvori blødningslidelsen er hemofili.

19. Modifisert serpin for anvendelse ifølge krav 17, hvori individet er en
traumepasient.