



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3130347 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/47 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 38/43 (2006.01)
C12N 9/26 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2020.01.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.09.18
(86)	European Application Nr.	16189970.3
(86)	European Filing Date	2012.12.28
(87)	The European Application's Publication Date	2017.02.15
(30)	Priority	2011.12.30, US, 201161631313 P 2012.11.01, US, 201261796208 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	Halozyne, Inc., 11388 Sorrento Valley Road, San Diego, CA 92121, USA
(72)	Inventor	WEI, Ge, 11530 Miro Circle, San Diego, CA 92131, USA SHEPARD, H., Michael, 13225 Bavarian Drive, San Diego, CA 92129, USA ZHAO, Qiping, 11240 Windbook Way, San Diego, CA 92131, USA CONNOR, Robert James, 451 Lexington Circle, Oceanside, CA 92057, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **PH20 POLYPEPTIDE VARIANTS, FORMULATIONS AND USES THEREOF**

(56) References
Cited:

WO-A1-2012/136768
US-A1- 2011 066 111
WO-A2-2009/128917
US-A1- 2010 143 457
S. REITINGER ET AL: "Designed Human Serum Hyaluronidase 1 Variant, HYAL1 L, Exhibits Activity up to pH 5.9", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 284, no. 29, 17 July 2009 (2009-07-17), pages 19173-19177, XP055058375, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.C109.004358
L. ZHANG ET AL: "Hyaluronidase Activity of Human Hyal1 Requires Active Site Acidic and Tyrosine Residues", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 284, no. 14, 6 February 2009 (2009-02-06), pages 9433-9442, XP55316886, US ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M900210200

SEATON G J ET AL: "Rat sperm 2B1 glycoprotein (PH20) contains a C-terminal sequence motif for attachment of a glycosyl phosphatidylinositol anchor. Effects of endoproteolytic cleavage on hyaluronidase activity", BIOLOGY OF REPRODUCTION, NEW YORK, NY [U.A.] : ACADEM. PRESS, US, vol. 62, no. 6, 1 June 2000 (2000-06-01), pages 1667-1676, XP003006238, ISSN: 0006-3363, DOI: 10.1095/BIOLREPROD62.6.1667

CSOKA A B ET AL: "The six hyaluronidase-like genes in the human and mouse genomes", MATRIX BIOLOGY, ELSEVIER, NL, vol. 20, no. 8, 1 December 2001 (2001-12-01), pages 499-508, XP002507271, ISSN: 0945-053X, DOI: 10.1016/S0945-053X(01)00172-X

ARMING SIGRID ET AL: "In vitro mutagenesis of PH-20 hyaluronidase from human sperm", 19970801, vol. 247, no. 3, 1 August 1997 (1997-08-01), pages 810-814, XP002661048,

CAROLE E. SCHANTÉ ET AL: "Improvement of hyaluronic acid enzymatic stability by the grafting of amino-acids", CARBOHYDRATE POLYMERS, 1 October 2011 (2011-10-01), XP055058200, ISSN: 0144-8617, DOI: 10.1016/j.carbpol.2011.10.050

MAKSIMENKO A V ET AL: "Resistance of Dextran-Modified Hyaluronidase to Inhibition by Heparin", BIOCHEMISTRY (MOSCOW), KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NE, vol. 66, no. 4, 1 April 2001 (2001-04-01), pages 456-463, XP019294336, ISSN: 1608-3040

JIANG PING ET AL: "Effects of recombinant human PH20 (rHuPH20) on interstitial matrices: creating a favorable environment for the delivery of cytostatic agents", AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH. PROCEEDINGS OF THE ANNUAL MEETING, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 46, 1 April 2005 (2005-04-01), page 1198, XP001525054, ISSN: 0197-016X

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 PH20-polypeptid som omfatter én eller flere aminosyreerstatninger i et umodifisert PH20-polypeptid, hvor:

- 5 det umodifiserte PH20-polypeptidet består av aminosyresekvensen angitt i SEKV ID NR: 3, 7 eller 32-66;
det modifiserte PH20-polypeptidet viser økt hyaluronidaseaktivitet som er minst 120% av hyaluronidaseaktiviteten sammenlignet med det ikke-modifiserte PH20-polypeptidet som ikke inneholder nevnte aminosyreerstatninger;
- 10 hvor aminosyreerstatningen er i en stilling som tilsvarer en stilling valgt blant 1, 12, 15, 24, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 37, 39, 46, 48, 52, 58, 63 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 84, 86, 87, 92, 93, 94, 97, 118, 120, 127, 131, 135, 141, 142, 147, 148, 150, 151, 152, 155, 156, 163, 164, 165, 166, 169, 170, 174, 198, 206, 209, 212, 213, 215, 219, 233, 234, 236, 238, 247, 257, 259, 260, 261, 263, 269, 271, 272,
- 15 276, 277, 278, 282, 291, 293, 305, 308, 309, 310, 313, 315, 317, 318, 320, 324, 325, 326, 328, 347, 353, 359, 371, 377, 380, 389, 392, 395, 399, 405, 407, 409, 410, 418, 419, 421, 425, 431, 433, 436, 437, 438, 439 440, 441, 442, 443, 445, 446 og 447 med referanse til aminosyrestillinger angitt i SEKV ID NR: 3, hvor tilsvarende aminosyrestillinger identifiseres ved å sammenstille PH20-polypeptidet med
- 20 polypeptidet som har aminosyresekvensen angitt i SEKV ID NR: 3, med den betingelse av at dersom det modifiserte PH20-polypeptidet bare inkluderer en enkelt aminosyreerstatning, da tilsvarer ikke erstatningen aminosyreerstatning N219A med referanse til aminosyrestillinger angitt i SEKV ID NR: 3; og
- det modifiserte PH20-polypeptidet omfatter opptil 10 aminosyreerstatninger
- 25 sammenlignet med det umodifiserte PH20-polypeptidet som ikke inneholder nevnte erstatninger.

2. Modifisert PH20-polypeptid ifølge krav 1, hvor aminosyreerstatningen er valgt blant:

- 30 histidin (H) i en stilling som tilsvarer stilling 1; Q i en stilling som tilsvarer stilling 1; V i en stilling som tilsvarer stilling 15; E i en stilling som tilsvarer stilling 24; H i en stilling som tilsvarer stilling 24; K i en stilling som tilsvarer stilling 27; R i en stilling som tilsvarer stilling 27; E i en stilling som tilsvarer stilling 29; I i en stilling som tilsvarer stilling 29; L i en stilling som tilsvarer stilling 29; M i en stilling som tilsvarer
- 35 stilling 29; P i en stilling som tilsvarer stilling 29; S i en stilling som tilsvarer stilling 29; V i en stilling som tilsvarer stilling 29; G i en stilling som tilsvarer stilling 30; H i en stilling som tilsvarer stilling 30; K i en stilling som tilsvarer stilling 30; M i en

stilling som tilsvare stilling 30; R i en stilling som tilsvare stilling 30; S i en stilling
som tilsvare stilling 30; A i en stilling som tilsvare stilling 31; C i en stilling som
tilsvare stilling 31; H i en stilling som tilsvare stilling 31; I i en stilling som tilsvare
stilling 31; K i en stilling som tilsvare stilling 31; L i en stilling som tilsvare stilling
5 31; P i en stilling som tilsvare stilling 31; R i en stilling som tilsvare stilling 31; S i en
stilling som tilsvare stilling 31; T i en stilling som tilsvare stilling 31; V i en stilling
som tilsvare stilling 31; F i en stilling som tilsvare stilling 32; G i en stilling som
tilsvare stilling 32; H i en stilling som tilsvare stilling 32; W i en stilling som tilsvare
stilling 33; F i en stilling som tilsvare stilling 37; N i en stilling som tilsvare stilling
10 39; T i en stilling som tilsvare stilling 39; F i en stilling som tilsvare stilling 48; H i en
stilling som tilsvare stilling 48; N i en stilling som tilsvare stilling 48; W i en stilling
som tilsvare stilling 63; V i en stilling som tilsvare stilling 67; A i en stilling som
tilsvare stilling 69; C i en stilling som tilsvare stilling 69; F i en stilling som tilsvare
stilling 69; G i en stilling som tilsvare stilling 69; I i en stilling tilsvarende stilling 69;
15 L i en stilling som tilsvare stilling 69; M i en stilling som tilsvare stilling 69; P i en
stilling som tilsvare stilling 69; R i en stilling som tilsvare stilling 69; W i en stilling
som tilsvare stilling 69; Y i en stilling som tilsvare stilling 69; R i en stilling som
tilsvare stilling 71; S i en stilling som tilsvare stilling 71; M i en stilling som tilsvare
stilling 72; Q i en stilling som tilsvare stilling 72; H i en stilling tilsvarende stilling 73;
20 L i en stilling som tilsvare stilling 73; W i en stilling tilsvarende stilling 73; F i en
stilling som tilsvare stilling 75; L i en stilling som tilsvare stilling 75; R i en stilling
som tilsvare stilling 75; T i en stilling som tilsvare stilling 75; C i en stilling som
tilsvare stilling 87; T i en stilling som tilsvare stilling 87; Y i en stilling som tilsvare
stilling 87; C i en stilling som tilsvare stilling 92; I i en stilling tilsvarende stilling 93; L
25 i en stilling som tilsvare stilling 93; R i en stilling som tilsvare stilling 93; T i en
stilling som tilsvare stilling 93; R i en stilling som tilsvare stilling 94; Q i en stilling
som tilsvare stilling 118; F i en stilling som tilsvare stilling 120; V i en stilling som
tilsvare stilling 120; Y i en stilling som tilsvare stilling 120; D i en stilling som
tilsvare stilling 135; G i en stilling som tilsvare stilling 135; R i en stilling som
30 tilsvare stilling 135; H i en stilling som tilsvare stilling 141; Y i en stilling som
tilsvare stilling 141; R i en stilling som tilsvare stilling 147; V i en stilling som
tilsvare stilling 147; K i en stilling som tilsvare stilling 148; G i en stilling som
tilsvare stilling 150; K i en stilling som tilsvare stilling 151; L i en stilling som
tilsvare stilling 151; M i en stilling som tilsvare stilling 151; Q i en stilling som
35 tilsvare stilling 151; R i en stilling som tilsvare stilling 151; R i en stilling som
tilsvare stilling 152; G i en stilling som tilsvare stilling 155; K i en stilling som
tilsvare stilling 155; D i en stilling som tilsvare stilling 156; A i en stilling som

tilsvarer stilling 163; E i en stilling som tilsvare stilling 163; K i en stilling som
tilsvare stilling 163; R i en stilling som tilsvare stilling 163; M i en stilling som
tilsvare stilling 164; D i en stilling som tilsvare stilling 165; N i en stilling som
tilsvare stilling 165; R i en stilling som tilsvare stilling 170; D i en stilling som
5 tilsvare stilling 198; N i en stilling som tilsvare stilling 212; M i en stilling som
tilsvare stilling 215; S i en stilling som tilsvare stilling 219; K i en stilling som
tilsvare stilling 233; R i en stilling som tilsvare stilling 233; R i en stilling som
tilsvare stilling 236; I i en stilling som tilsvare stilling 247; T i en stilling som
tilsvare stilling 257; P i en stilling som tilsvare stilling 259; Y i en stilling tilsvarende
10 stilling 260; K i en stilling som tilsvare stilling 263; R i en stilling som tilsvare stilling
263; A i en stilling som tilsvare stilling 269; L i en stilling som tilsvare stilling 271; M
i en stilling som tilsvare stilling 271; T i en stilling som tilsvare stilling 272; D i en
stilling som tilsvare stilling 276; S i en stilling som tilsvare stilling 276; Y i en stilling
som tilsvare stilling 276; H i en stilling som tilsvare stilling 278; K i en stilling som
15 tilsvare stilling 278; N i en stilling som tilsvare stilling 278; R i en stilling som
tilsvare stilling 278; S i en stilling som tilsvare stilling 278; T i en stilling som
tilsvare stilling 278; Y i en stilling som tilsvare stilling 278; M i en stilling som
tilsvare stilling 282; A i en stilling som tilsvare stilling 293; C i en stilling som
tilsvare stilling 293; F i en stilling som tilsvare stilling 293; M i en stilling som
20 tilsvare stilling 293; P i en stilling som tilsvare stilling 293; Q i en stilling som
tilsvare stilling 293; V i en stilling som tilsvare stilling 293; E i en stilling som
tilsvare stilling 305; G i en stilling som tilsvare stilling 308; N i en stilling som
tilsvare stilling 308; K i en stilling som tilsvare stilling 313; R i en stilling som
tilsvare stilling 313; H i en stilling som tilsvare stilling 320; K i en stilling som
25 tilsvare stilling 320; R i en stilling som tilsvare stilling 320; R i en stilling som
tilsvare stilling 324; A i en stilling som tilsvare stilling 325; D i en stilling som
tilsvare stilling 325; E i en stilling som tilsvare stilling 325; G i en stilling som
tilsvare stilling 325; H i en stilling som tilsvare stilling 325; K i en stilling som
tilsvare stilling 325; M i en stilling som tilsvare stilling 325; N i en stilling som
30 tilsvare stilling 325; Q i en stilling som tilsvare stilling 325; S i en stilling som
tilsvare stilling 325; V i en stilling som tilsvare stilling 326; I i en stilling som
tilsvare stilling 328; K i en stilling som tilsvare stilling 328; L i en stilling som
tilsvare stilling 328; S i en stilling som tilsvare stilling 328; Y i en stilling som
tilsvare stilling 328; V i en stilling som tilsvare stilling 353; T i en stilling som
35 tilsvare stilling 359; R i en stilling som tilsvare stilling 371; P i en stilling som
tilsvare stilling 377; T i en stilling som tilsvare stilling 377; W i en stilling som
tilsvare stilling 380; Y i en stilling som tilsvare stilling 380; K i en stilling som

tilsvarer stilling 389; M i en stilling som tilsvare stilling 392; R i en stilling som
 tilsvare stilling 395; G i en stilling som tilsvare stilling 405; A i en stilling som
 tilsvare stilling 409; Q i en stilling som tilsvare stilling 409; T i en stilling som
 tilsvare stilling 410; P i en stilling som tilsvare stilling 418; K i en stilling som
 5 tilsvare stilling 425; K i en stilling som tilsvare stilling 436; I i en stilling som
 tilsvare stilling 437; M i en stilling som tilsvare stilling 437; T i en stilling som
 tilsvare stilling 438; F i en stilling som tilsvare stilling 441; R i en stilling som
 tilsvare stilling 442; A i en stilling som tilsvare stilling 446; D i en stilling som
 tilsvare stilling 447; N i en stilling som tilsvare stilling 447; og / eller med Q i en
 10 stilling som tilsvare stilling 447, med referanse til aminosyrestillinger angitt i SEKV ID
 NR: 3.

3. Modifisert PH20-polypeptid ifølge krav 1, hvor aminosyreerstatningen er valgt
 fra E i en stilling som tilsvare stilling 12; E i en stilling som tilsvare stilling 26; K i en
 15 stilling som tilsvare stilling 26; R i en stilling som tilsvare stilling 46; Q i en stilling
 som tilsvare stilling 52; Q i en stilling som tilsvare stilling 58; H i en stilling
 tilsvarende stilling 68; Q i en stilling som tilsvare stilling 68; A i en stilling som
 tilsvare stilling 70; C i en stilling som tilsvare stilling 70; F i en stilling som tilsvare
 stilling 70; G i en stilling som tilsvare stilling 70; H i en stilling som tilsvare stilling
 20 70; K i en stilling som tilsvare stilling 70; L i en stilling som tilsvare stilling 70; N i en
 stilling som tilsvare stilling 70; P i en stilling som tilsvare stilling 70; R i en stilling
 som tilsvare stilling 70; S i en stilling som tilsvare stilling 70; T i en stilling som
 tilsvare stilling 70; A i en stilling som tilsvare stilling 74; C i en stilling som tilsvare
 stilling 74; G i en stilling som tilsvare stilling 74; N i en stilling som tilsvare stilling
 25 74; P i en stilling som tilsvare stilling 74; R i en stilling som tilsvare stilling 74; S i en
 stilling som tilsvare stilling 74; V i en stilling som tilsvare stilling 74; W i en stilling
 som tilsvare stilling 74; G i en stilling som tilsvare stilling 84; R i en stilling som
 tilsvare stilling 84; G i en stilling som tilsvare stilling 97; H i en stilling som tilsvare
 stilling 127; N i en stilling som tilsvare stilling 127; G i en stilling som tilsvare stilling
 30 131; V i en stilling som tilsvare stilling 131; R i en stilling som tilsvare stilling 142; A
 i en stilling som tilsvare stilling 166; F i en stilling som tilsvare stilling 166; H i en
 stilling som tilsvare stilling 166; L i en stilling som tilsvare stilling 166; R i en stilling
 som tilsvare stilling 166; Y i en stilling som tilsvare stilling 166; K i en stilling som
 tilsvare stilling 174; K i en stilling som tilsvare stilling 206; M i en stilling som
 35 tilsvare stilling 213; N i en stilling som tilsvare stilling 213; S i en stilling som
 tilsvare stilling 238; N i en stilling som tilsvare stilling 261; R i en stilling som
 tilsvare stilling 277; T i en stilling som tilsvare stilling 277; L i en stilling som

tilsvareer stilling 309; N i en stilling som tilsvareer stilling 309; Q i en stilling som
 tilsvareer stilling 309; R i en stilling som tilsvareer stilling 309; T i en stilling som
 tilsvareer stilling 309; A i en stilling som tilsvareer stilling 310; G i en stilling som
 tilsvareer stilling 310; H i en stilling som tilsvareer stilling 315; I i en stilling som
 5 tilsvareer stilling 317; K i en stilling som tilsvareer stilling 317; R i en stilling som
 tilsvareer stilling 317; M i en stilling som tilsvareer stilling 318; G i en stilling som
 tilsvareer stilling 347; S i en stilling som tilsvareer stilling 347; M i en stilling som
 tilsvareer stilling 399; T i en stilling som tilsvareer stilling 399; W i en stilling som
 tilsvareer stilling 399; D i en stilling som tilsvareer stilling 407; Q i en stilling som
 10 tilsvareer stilling 407; F i en stilling som tilsvareer stilling 419; I i en stilling som
 tilsvareer stilling 419; R i en stilling som tilsvareer stilling 419; S i en stilling som
 tilsvareer stilling 419; K i en stilling som tilsvareer stilling 421; N i en stilling som
 tilsvareer stilling 421; Q i en stilling som tilsvareer stilling 421; R i en stilling som
 tilsvareer stilling 421; S i en stilling som tilsvareer stilling 421; A i en stilling som
 15 tilsvareer stilling 431; H i en stilling som tilsvareer stilling 431; K i en stilling som
 tilsvareer stilling 431; Q i en stilling som tilsvareer stilling 431; R i en stilling som
 tilsvareer stilling 431; S i en stilling som tilsvareer stilling 431; V i en stilling som
 tilsvareer stilling 431; L i en stilling som tilsvareer stilling 433; R i en stilling som
 tilsvareer stilling 433; V i en stilling som tilsvareer stilling 439; H i en stilling som
 20 tilsvareer stilling 440; R i en stilling som tilsvareer stilling 440; A i en stilling som
 tilsvareer stilling 443; M i en stilling som tilsvareer stilling 443; M i en stilling som
 tilsvareer stilling 445; og / eller med P i en stilling som tilsvareer stilling 445, med
 referanse til aminosyrestillinger angitt i SEKV ID NR: 3.

25 4. Modifisert PH20-polypeptid ifølge krav 1, som omfatter en sekvens av
 aminosyrer som angitt i hvilken som helst av SEKV ID NR: 73, 78, 91, 95, 96, 105,
 106, 108, 109, 111, 112, 113, 115, 117, 118, 119, 120, 123-126, 128-136, 139-141,
 149, 154, 155, 164, 165, 167, 191, 192, 196, 197, 199-205, 207, 208, 225, 226,
 228, 229, 231, 233, 237, 253, 254, 256, 257, 277, 283, 293, 295, 296, 298, 300,
 30 303, 316, 318, 321, 322, 338-340, 344, 348, 367, 369, 371, 377, 384-388, 394,
 398, 399, 401, 406-408, 410, 412, 414, 416, 431, 448, 459, 465, 469, 478, 479,
 482, 493, 497, 501, 503, 507, 508, 510-512, 514, 518, 522, 523, 537-543, 545,
 558, 559, 561, 563-566, 569, 572, 574, 594, 596, 618-620, 624-634, 637, 640-644,
 652, 657, 675, 695, 698, 699, 700, 712, 717, 725, 738, 748-750, 757, 775, 799-801,
 35 807, 822, 825, 844, 847, 851 og 853, eller en sekvens av aminosyrer som utviser
 minst 96% sekvensidentitet med en sekvens av aminosyrer angitt i en hvilken som
 helst av SEKV ID NR: 73, 78, 91, 95, 96, 105, 106, 108, 109, 111, 112, 113, 115,

117, 118, 119, 120, 123-126, 128-136, 139-141, 149, 154, 155, 164, 165, 167, 191, 192, 196, 197, 199-205, 207, 208, 225, 226, 228, 229, 231, 233, 237, 253, 254, 256, 257, 277, 283, 293, 295, 296, 298, 300, 303, 316, 318, 321, 322, 338-340, 344, 348, 367, 369, 371, 377, 384-388, 394, 398, 399, 401, 406-408, 410, 412, 414, 416, 431, 448, 459, 465, 469, 478, 479, 482, 493, 497, 501, 503, 507, 508, 510-512, 514, 518, 522, 523, 537-543, 545, 558, 559, 561, 563-566, 569, 572, 574, 594, 596, 618-620, 624-634, 637, 640-644, 652, 657, 675, 695, 698, 699, 700, 712, 717, 725, 738, 748-750, 757, 775, 799-801, 807, 822, 825, 844, 847, 851 og 853 og som inneholder aminosyreerstatningen sammenlignet med tilsvarende stillinger i et polypeptid av en hvilket som helst av SEKV ID NR: 3, 7 og 32-66.

5. Modifisert PH20-polypeptid ifølge krav 3, som omfatter en sekvens av aminosyrer som angitt i hvilken som helst av SEKV ID NR: 86, 89, 99, 100, 159, 173, 181, 193, 195, 209-220, 238, 239, 242, 247-252, 267, 269, 277, 308, 324, 325, 330, 335, 355, 419, 421-423, 425, 428, 435, 455, 456, 462, 463, 484, 490, 506, 531, 533, 579, 581-583, 585, 587, 588, 602, 605, 606, 609, 613, 648, 731, 732, 734, 742, 746, 760, 762, 764, 765, 769-773, 779, 782, 783, 786-789, 794, 795, 814, 816, 819, 826, 830, 836 og 838, eller en sekvens av aminosyrer som utviser minst 96% sekvensidentitet med en sekvens av aminosyrer som angitt i hvilken som helst av 86, 89, 99, 100, 159, 173, 181, 193, 195, 209-220, 238, 239, 242, 247-252, 267, 269, 277, 308, 324, 325, 330, 335, 355, 419, 421-423, 425, 428, 435, 455, 456, 462, 463, 484, 490, 506, 531, 533, 579, 581-583, 585, 587, 588, 602, 605, 606, 609, 613, 648, 731, 732, 734, 742, 746, 760, 762, 764, 765, 769-773, 779, 782, 783, 786-789, 794, 795, 814, 816, 819, 826, 830, 836 og 838 og som inneholder aminosyreerstatningen sammenlignet med tilsvarende stillinger i et polypeptid med hvilket som helst av SEKV ID NR: 3, 7 og 32-66.

6. Modifisert PH20-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 som viser minst 2,0 ganger hyaluronidaseaktiviteten sammenlignet med PH20-polypeptidet som ikke inneholder aminosyreerstatningen.

7. Modifisert PH20-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 som omfatter én eller flere av en modifikasjon valgt blant glykosylering, sialering, albuminering, farnesylering, karboksylering, hydroksylering og fosforylering.

8. Modifisert PH20-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 som omfatter minst én N-acetylglukosamin enhet bundet til hver av minst tre asparagin (N)

rester.

9. Modifisert PH20-polypeptid ifølge krav 8, hvor de tre asparaginrester tilsvarer aminosyrerestene 200, 333 og 358 i SEKV ID NR: 3.

5

10. Modifisert PH20-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9 som er konjugert til en polymer.

10

11. Modifisert PH20-polypeptid ifølge krav 10, hvor polymeren er dekstran eller PEG.

12. Nukleinsyremolekyl som koder for et modifisert PH20-polypeptid ifølge hvilket som helst av kravene 1-11.

15

13. Vektor som omfatter nukleinsyremolekylet ifølge krav 12.

14. Isolert celle som omfatter vektoren ifølge krav 13.

20

15. Fremgangsmåte for fremstilling av et modifisert PH20-polypeptid som omfatter: innføring av nukleinsyremolekylet ifølge krav 12 i en celle som er i stand til å inkorporere N-bundne sukkerenheter i polypeptidet; dyrking av cellen under betingelser der et kodet modifisert PH20-polypeptid fremstilles og utskilles fra cellen; og utvinning av det uttrykte polypeptid.

25

16. Farmasøytisk sammensetning, som omfatter et modifisert PH20-polypeptid ifølge hvilket som helst av kravene 1-11.

30

17. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16 for anvendelse for behandling av en sykdom eller lidelse valgt fra en som involverer akkumulering av glykosaminoglykan i hjernen; en kardiovaskulær lidelse; en oftalmisk lidelse; og lungesykdom.

35

18. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16 for anvendelse for behandling av en tumor.

19. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16 for avlevering av et terapeutisk middel for anvendelse i behandling av en tumor; for anvendelse i behandling av glykosaminoglykanakkumulering i hjernen; for anvendelse i behandling av en hjerte- og karsykdom; for anvendelse i behandling av en oftalmisk lidelse; eller for
5 anvendelse i behandling av lungesykdom.
20. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16 for å øke penetrering av terapeutiske midler inn i faste svulster eller for å øke biotilgjengeligheten av terapeutiske midler for anvendelse i behandling av en tumor; for anvendelse i
10 behandling av glykosaminoglykanakkumulering i hjernen; for anvendelse i behandling av en hjerte- og karsykdom; for anvendelse i behandling av en oftalmisk lidelse; eller for anvendelse i behandling av lungesykdom.
21. Modifisert polypeptid ifølge krav 11 for anvendelse for behandling av en tumor,
15 hvor det modifiserte PH20-polypeptidet er konjugert til PEG.