



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3149163 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 9/64 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
C07K 14/46 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.08.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.06.03
(86)	European Application Nr.	15731411.3
(86)	European Filing Date	2015.05.26
(87)	The European Application's Publication Date	2017.04.05
(30)	Priority	2014.05.26, EP, 14169895
(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
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Academisch Ziekenhuis Leiden, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, Nederland
(72)	Inventor	VERHOEF, Daniël, c/o Eindhoven Laboratory of ExperimentalVascular MedicineDepartment of Trombosis and HemostasisLUMCALbinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, Nederland REITSMA, Pieter H., c/o Eindhoven Laboratory of ExperimentalVascular MedicineDepartment of Thrombosis and HemostasisLUMCALbinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, Nederland BOS, Mettine H.A., c/o Eindhoven Laboratory of ExperimentalVascular MedicineDepartment of Thrombosis and HemostasisLUMCALbinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, Nederland
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	PROHEMOSTATIC PROTEINS FOR THE TREATMENT OF BLEEDING
(56)	References Cited:	RAO V S ET AL: "Group D prothrombin activators from snake venom are structural homologues of mammalian blood coagulation factor Xa", BIOCHEMICAL JOURNAL, PORTLAND PRESS LTD, GB, vol. 369, no. Pt 3, 28 October 2002 (2002-10-28), pages 635-642, XP002350493, ISSN: 0264-6021, DOI: 10.1042/BJ20020889 METTINE H.A. BOS ET AL: "Procoagulant Adaptation of a Blood Coagulation Prothrombinase-

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. Rekombinant protein omfattende et pattedyrkoagulasjonsfaktor-Xa-polypeptid, polypeptidet har en endring i området av aminosyrerester som tilsvarer regionen mellom Gly-289 og Asp-320, fortrinnsvis mellom His-311 og Asp-320 ifølge SEQ ID NO: 1; hvori
5 endringen er en innsetting av 1–50 aminosyrerester, og hvori det endrede proteinet har en nedsatt følsomhet for inhibering av en direkte faktor Xa-inhibitor sammenlignet med pattedyrkoagulasjonsfaktor-Xa-polypeptidet som ikke har endringen.
2. Proteinet ifølge krav 1, hvori innsettingen er 1–20 aminosyrerester.
10
3. Proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2, hvori innsettingen er mellom to aminosyrerester tilsvarende Lys-316 og Glu-317 ifølge SEQ ID NO: 1.
4. Proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori innsettingen av minst én
15 aminosyrerest kombineres med en erstatning på mellom 1–8 aminosyrerester i regionen med aminosyrerester mellom Gly-289 og Asp-320, fortrinnsvis mellom His-311 og Asp-320 ifølge SEQ ID NO: 1.
5. Proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori innsettingen er 9–13
20 aminosyrerester.
6. Proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, hvori regionen av aminosyrerester som tilsvarer regionen med aminosyrerester mellom His-311 og Asp-320 ifølge SEQ ID NO: 1 har aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO:
25 10 eller SEQ ID NO: 11.
7. Nukleinsyremolekyl omfattende en DNA-sekvens som koder for proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6.
- 30 8. Ekspresjonsvektor omfattende nukleinsyremolekylet ifølge krav 7.
9. Vertscelle omfattende nukleinsyremolekylet ifølge krav 7 eller ekspresjonsvektoren ifølge krav 8.

10. Farmasøytisk sammensetning omfattende proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

11. Proteinets sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10, for anvendelse som et medikament.

12. Proteinets sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10 for anvendelse i en fremgangsmåte for fullstendig eller delvis reversering av en anti-koagulasjonseffekt av en direkte faktor Xa-inhibitor hos et individ.

10

13. Proteinets sammensetning for anvendelse ifølge krav 12, hvori den direkte faktor Xa-inhibitoren fortrinnsvis er rivaroksaban-(5-klor-N-[[[(5S)-2-okso-3-[4-(3-okso-4-morfolinyl)fenyl]-5-oksazolidinyl]metyl]-2-tiofenkarboksamid), apiksaban-(1-(4-metoksyfenyl)-7-okso-6-[4-(2-oksopiperidin-1-yl)fenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-karboksamid), edoksaban-(N'-(5-klorpyridin-2-yl)-N-[(1S,2R,4S)-4-(dimetylkarbamoyl)-2-[(5-metyl-6,7-dihydro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]pyridin-2-karbonyl)amino]sykloheksyl]oksamid; 4-metylbenzensulfonsyre) eller betriksaban-(N-(5-klorpyridin-2-yl)-2-[[4-(N,N-dimetylkarbamimidoyl)benzoyl]amino]-5-metoksybenzamid).

15