



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3178835 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 1/00 (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
C07K 14/50 (2006.01)
C07K 14/545 (2006.01)
C07K 14/58 (2006.01)
C07K 14/605 (2006.01)
C07K 14/61 (2006.01)
C07K 14/745 (2006.01)
C07K 17/00 (2006.01)
C12N 9/64 (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.04.10
(86)	European Application Nr.	16189957.0
(86)	European Filing Date	2010.02.03
(87)	The European Application's Publication Date	2017.06.14
(30)	Priority	2009.02.03, US, 149669 P 2009.06.08, US, 185112 P 2009.06.08, US, 268193 P 2009.08.24, US, 236493 P 2009.08.25, US, 236836 P 2009.09.18, US, 243707 P 2009.09.24, US, 245490 P 2009.11.10, US, 280955 P 2009.11.10, US, 280956 P 2009.11.12, US, 281109 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
(62)	Divided application	EP2393828, 2010.02.03
(73)	Proprietor	Amunix Pharmaceuticals, Inc., 500 Ellis Street, Mountain View, c, USA
(72)	Inventor	SHELLENBERGER, Volker, 914 Moreno Ave., Palo Alto, CA 94303, USA SILVERMAN, Joshua, 27791 Edgerton Rd, Los Altos Hills, CA 94022, USA WANG, Chia-wei, 1449 David Lane, Milipitas, CA 95035, USA SPINK, Benjamin, 379 Northam Ave., San Carlos, CA 94070, USA STEMMER, Willem, 108 Kathy Court, Los Gatos, CA 95051, USA

GEETHING, Nathan, 10 Maple Ave, NR.1, Natick, MA 01760, USA
 TO, Wayne, 4008 Bayview Ave, San Mateo, CA 94403, USA
 CLELAND, Jeffrey, 225 Aberdeen Drive, San Carlos, CA 94070, USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

-
- (54) Title **EXTENDED RECOMBINANT POLYPEPTIDES AND COMPOSITIONS COMPRISING SAME**
- (56) References
- Cited:
- WO-A1-2010/144508
 WO-A1-2011/028228
 WO-A2-2007/103515
 WO-A1-2008/155134
 WO-A2-2011/123813
 WO-A1-2011/028229
 WO-A-2009/023270
 WO-A2-2011/123830
 WO-A2-2010/144502
 WO-A2-2011/084808
- SCHLAPSCHY MARTIN ET AL: "Fusion of a recombinant antibody fragment with a homo-amino-acid polymer: effects on biophysical properties and prolonged plasma half-life", PROTEIN ENGINEERING, DESIGN AND SELECTION, vol. 20, no. 6, 26 June 2007 (2007-06-26), pages 273-284, XP002498446, OXFORD JOURNAL, LONDON, GB ISSN: 1741-0126, DOI: 10.1093/PROTEIN/GZM020
- CLELAND JEFFREY L ET AL: "An Extended Half-Life Exenatide Construct for Weekly Administration in the Treatment of Diabetes Mellitus", DIABETES, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, US, vol. 58, no. Suppl. 1, 5 June 2009 (2009-06-05), pages A511-A512, XP002696147, ISSN: 0012-1797
- VOLKER SCHELLENBERGER ET AL: "Online Supplementary Material: A recombinant polypeptide extends the in vivo half-life of peptides and proteins in a tunable manner", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 27, no. 12, 15 November 2009 (2009-11-15), pages 1186-1190, XP055190665, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt.1588
- PAULA ALVAREZ ET AL: "Improving protein pharmacokinetics by genetic fusion to simple amino acid sequences", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 279, 30 January 2004 (2004-01-30), pages 3375-3380, XP008131025, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.M311356200
- CLELAND JEFFREY L ET AL: "A Monthly Dosed GLP-1 Analog for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus", DIABETES, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, US, vol. 59, no. Suppl. 1, 1 June 2010 (2010-06-01), page A104, XP002696149, ISSN: 0012-1797
- GEETHING NATHAN C ET AL: "Gcg-XTEN: An Improved Glucagon Capable of Preventing Hypoglycemia without Increasing Baseline Blood Glucose", PLOS ONE, vol. 5, no. 4, E10175, 14 April 2010 (2010-04-14), pages 1-11, XP002694467, ISSN: 1932-6203
- SCHELLENBERGER VOLKER ET AL: "A recombinant polypeptide extends the in vivo half-life of peptides and proteins in a tunable manner", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 27, no. 12, 15 November 2009 (2009-11-15), pages 1186-1190+2PP, XP002694466, ISSN: 1087-0156

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

- 5 **1.** Isolert forlenget rekombinant polypeptid (XTEN) omfattende en ikke-repetitiv sekvens med flere enn 100 til 3000 aminosyrerester, hvori minst 95 % eller minst 96 % eller minst 97 % eller minst 98 %, eller minst 99 % til ca. 100 % av sekvensen består av flere enheter av to eller flere ikke-overlappende sekvensmotiver valgt fra aminosyresekvensene i tabell 1, hvori sekvensen til hvilke som helst to tilgrensende aminosyrerester i et hvilket som helst motiv ikke gjentas mer enn to ganger i sekvensmotivet.
- 10 **2.** XTEN-et ifølge krav 1, hvori de to eller flere sekvensmotivene er valgt fra AE-motivfamiliesekvensene SEQ ID NO:186, SEQ ID NO:187 og SEQ ID NO:188 i tabell 1.
- 15 **3.** XTEN-et ifølge krav 1 eller krav 2, hvori XTEN-et har minst 95 % eller minst 96 % eller minst 97 % eller minst 98 % eller minst 99 % eller 100 % sekvensidentitet med en sekvens valgt fra tabell 2.
- 20 **4.** XTEN-et ifølge krav 1 eller krav 2, hvori XTEN-et omfatter en aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 204, 206, 210, 213, 217, 218 og 219.
- 25 **5.** Isolert fusjonsprotein, omfattende det isolerte XTEN-et ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene og et biologisk aktivt protein, hvori XTEN-et er bundet til det biologisk aktive proteinet, og hvori fusjonsproteinet beholder minst en del av den biologiske aktiviteten til det tilsvarende biologisk aktive proteinet.
- 30 **6.** Det isolerte fusjonsproteinet ifølge krav 5, hvori det biologisk aktive proteinet er et glukoseregulerende peptid, et metabolsk protein eller en koaguleringsfaktor.
- 35 **7.** Det isolerte fusjonsproteinet ifølge krav 5 eller krav 6, hvori fusjonsproteinet har en terminal halveringstid som er minst to ganger lengre sammenlignet med det biologisk aktive proteinet som ikke er bundet til XTEN-et.
- 8.** Det isolerte fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 5-7, hvori fusjonsproteinet utviser en tilsynelatende molekylvektfaktor under fysiologiske betingelser som er høyere enn 6.

9. Det isolerte fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 5-8, hvori fusjonsproteinet krever mindre hyppig dosering eller redusert sammenlignbar dosering for å oppnå eller opprettholde et sirkulerende blodnivå hos et individ sammenlignet med biologisk aktivt protein som ikke er bundet til XTEN-et som administreres til et individ på en sammenlignbar måte.

10. Det isolerte fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 5-9, hvori det biologisk aktive proteinet har minst 95 % eller minst 96 % eller minst 97 % eller minst 98 % eller minst 99 % eller 100 % sekvensidentitet med et glukoseregulerende peptid valgt fra gruppen bestående av GLP-1 (SEQ ID NO:20), GLP-2 (SEQ ID NO:24), eksendin-4 (SEQ ID NO:12) og glukagon (SEQ ID NO:19).

11. Det isolerte fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 5-9, hvori det biologisk aktive proteinet har minst 95 % eller minst 96 % eller minst 97 % eller minst 98 % eller minst 99 % eller 100 % sekvensidentitet med en koaguleringsfaktor valgt fra gruppen bestående av faktor IX (SEQ ID NOS:1735-1746), faktor VIIa eller faktor VII (SEQ ID NO:1747).

12. Det isolerte fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 5-9, hvori det biologisk aktive proteinet har minst 95 % eller minst 96 % eller minst 97 % eller minst 98 % eller minst 99 % eller 100 % sekvensidentitet med en sekvens valgt fra sekvensidentitet er metabolsk protein valgt fra gruppen bestående av humant IL-1 ra (SEQ ID NO:1723), α -natriuretisk peptid (SEQ ID NO:1729), β -natriuretisk peptid (SEQ ID NO:1730), natriuretisk peptid type C (SEQ ID NO:1732), fibroblast-vekstfaktor 2 (SEQ ID NO:1733) og TNF-reseptor (SEQ ID NO:1734).

13. Farmasøytisk sammensetning omfattende fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 5-12 og minst én farmasøytisk akseptabel bærer.

14. Isolert polynukleinsyre omfattende en polynukleotidsekvens valgt fra (a) et polynukleotid som koder for XTEN-et ifølge krav 1 eller fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 5-12 eller (b) komplementet til polynukleotidet i (a).

15. Ekspresjonsvektor omfattende nukleinsyresekvensen ifølge krav 14.

16. E. coli-vertscelle omfattende ekspresjonsvektoren ifølge krav 15.