



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3572091 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

<i>A61K 38/22 (2006.01)</i>	<i>A61P 25/28 (2006.01)</i>	<i>C07K 17/08 (2006.01)</i>
<i>A61K 47/60 (2017.01)</i>	<i>A61P 31/00 (2006.01)</i>	<i>C12N 1/19 (2006.01)</i>
<i>A61P 9/00 (2006.01)</i>	<i>C07H 21/04 (2006.01)</i>	<i>C12N 1/21 (2006.01)</i>
<i>A61P 9/10 (2006.01)</i>	<i>C07K 1/04 (2006.01)</i>	<i>C12P 21/02 (2006.01)</i>
<i>A61P 17/02 (2006.01)</i>	<i>C07K 14/64 (2006.01)</i>	

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.04.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.12.13
(86)	European Application Nr.	19170008.7
(86)	European Filing Date	2011.08.17
(87)	The European Application's Publication Date	2019.11.27
(30)	Priority	2010.08.17, US, 37458210 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
(62)	Divided application	EP2605789, 2011.08.17
(73)	Proprietor	Ambrx, Inc., 10975 North Torrey Pines Road, Suite 100, La Jolla CA 92037, USA
(72)	Inventor	KARYNOV, Vadim, 5457 White Oak Lane, San Diego, CA 92130, USA KNUDSEN, Nick, 10709 Matinal Circle, San Diego, CA 92127, USA HEWET, Amha, 4452 Louisiana Street, Apt.4, San Diego, CA 92116, USA DE DIOS, Kristine, 7690 Bagwell Cove, San Diego, CA 92126, USA PINKSTAFF, Jason, 2978 Las Olas Court, Carlsbad, CA 92009, USA SULLIVAN, Lorraine, 4612 Monongahela Street, San Diego, CA 92117, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **MODIFIED RELAXIN POLYPEPTIDES AND THEIR USES**

(56) References
Cited:

EP-B1- 2 605 789
WO-A1-2008/077079
WO-A2-2009/061369
US-A- 5 145 962
US-A1- 2005 170 404
US-A1- 2007 004 619
SUDO S ET AL: "H3 relaxin is a specific ligand for LGR7 and activates the receptor by interacting with both the ectodomain and the exoloop 2", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US, vol. 278, no. 10, 27 December 2002 (2002-12-27), pages 7855-7862, XP002987512, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.M212457200

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 relaksin-polypeptid omfattende en ikke-naturlig kodet aminosyre, hvor:
(a) relaksin-polypeptidet omfatter relaksin A-kjede-polypeptidet ifølge SEKV. ID NR.: 4
5 substituert med en ikke-naturlig kodet aminosyre ved A-kjederest 1 og relaksin B-kjede-polypeptidet ifølge SEKV. ID NR.: 6, og eventuelt inneholdende opptil én substitusjon med en naturlig forekommende aminosyre; og
(b) den ikke-naturlig kodede aminosyren er en fenylalanin-analog eller et fenylalanin-derivat
10 som eventuelt er bundet til en linker, en polymer, en vannløselig polymer eller et biologisk aktivt molekyl, hvor den ikke-naturlig kodede aminosyren er valgt fra et para-substituert, orto-substituert eller meta-substituert fenylalanin omfattende en karbonylgruppe, en aminooksygruppe, en hydrazidgruppe, en hydrazingruppe, en semikarbazidgruppe, en azidgruppe eller en alkyngruppe, eller er para-acetyl-L-fenylalanin eller para-azido-L-fenylalanin, og fortrinnsvis er para-acetyl-L-fenylalanin.
15
2. Modifisert relaksin-polypeptid ifølge krav 1, hvor den ikke-naturlig kodede aminosyren er bundet til linkeren, polymeren, den vannløselige polymeren eller det biologisk aktive molekylet.
3. Modifisert relaksin-polypeptid ifølge krav 1 eller krav 2, hvor den ikke-naturlig kodede
20 aminosyren er bundet til linkeren, polymeren, den vannløselige polymeren eller det biologisk aktive molekylet gjennom en oksimbinding.
4. Modifisert relaksin-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor den ikke-naturlig kodede aminosyren er bundet til en vannløselig polymer.
25
5. Modifisert relaksin-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor den ikke-naturlig kodede aminosyren er bundet til polymer omfattende poly(etylenglykol), som eventuelt har en midlere molekylvekt på mellom omtrent 0,1 kDa og omtrent 100 kDa, mellom omtrent 0,1 kDa og omtrent 50 kDa, mellom omtrent 1 kDa og omtrent 40 kDa, mellom omtrent 5 kDa og omtrent 40
30 kDa eller omtrent 20 kDa.
6. Modifisert relaksin-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor det modifiserte relaksin-polypeptidet er rekombinant, er fremstilt i en eukaryot vertscelle, er fremstilt i

en ikke-eukaryot vertscelle eller er fremstilt gjennom *in vitro*-translasjon.

7. Modifisert relaksin-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, for bruk som et medikament.

5

8. Modifisert relaksin-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 for bruk ved behandling av et individ som lider av aterosklerose; diabetes type 1; diabetes type 2; koronararteriesykdom; sklerodermi; slag; diastolisk dysfunksjon; familiær hyperkolesterolemi; isolert systolisk hypertensjon; primær hypertensjon; sekundær hypertensjon; venstre ventrikkel-hypertrofi; arteriell stivhet knyttet til langtids tobakksrøyking; arteriell stivhet knyttet til fedme; arteriell stivhet knyttet til alder; systemisk lupus erythematosus; preeklampsi; hyperkolesterolemi; eller for bruk ved økning av arteriell ettergivelse hos perimenopausale, menopausale og postmenopausale kvinner med risiko for de ovennevnte lidelser; eller for å modulere vasokonstriksjon, NO-produksjon, eller blodplateaggregering; eller for bruk ved behandling av angiotensin-II (AngII)-mediert vasokonstriksjon eller endotelin-1 (ET-1)-mediert vasokonstriksjon; eller for bruk ved behandling av hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, tap av eller skade på myokardvev, økning i ventrikulært fyllingstrykk, ventrikulær veggspenning eller en nedsatt integrasjon av arteriell og venøs vasodilatasjon.

10

15

20

25

30

9. Bruk av det modifiserte relaksin-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 ved fremstilling av et medikament for behandling av et individ som lider av aterosklerose; diabetes type 1; diabetes type 2; koronararteriesykdom; sklerodermi; slag; diastolisk dysfunksjon; familiær hyperkolesterolemi; isolert systolisk hypertensjon; primær hypertensjon; sekundær hypertensjon; venstre ventrikkel-hypertrofi; arteriell stivhet knyttet til langtids tobakksrøyking; arteriell stivhet knyttet til fedme; arteriell stivhet knyttet til alder; systemisk lupus erythematosus; preeklampsi; hyperkolesterolemi; eller for bruk ved økning av arteriell ettergivelse hos perimenopausale, menopausale og postmenopausale kvinner med risiko for de ovennevnte lidelser; eller for å modulere vasokonstriksjon, NO-produksjon eller blodplateaggregering; eller for bruk ved behandling av angiotensin-II (AngII)-mediert vasokonstriksjon eller endotelin-1 (ET-1)-mediert vasokonstriksjon; eller for bruk ved behandling av hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, tap av eller skade på myokardvev, økning av ventrikulært fyllingstrykk, ventrikulær veggspenning eller en nedsatt integrasjon av arteriell og venøs vasodilatasjon.

10. Modifisert relaksin-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 for bruk ved behandling av hjertesvikt.
11. Bruk av det modifiserte relaksin-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 ved fremstilling av et medikament for bruk ved behandling av hjertesvikt.
12. Vertscelle omfattende en nukleinsyre som koder for relaksin A-kjede-polypeptidet ifølge SEKV. ID NR.: 4 substituert med en ikke-naturlig kodet aminosyre ved A-kjederest 1 og relaksin B-kjede-polypeptidet ifølge SEKV. ID NR.: 6, og eventuelt inneholdende opptil én substitusjon med en naturlig forekommende aminosyre, hvor den ikke-naturlig kodede aminosyren er para-acetyl-fenylalanin, vertscellen omfatter en ortogonal tRNA-syntetase og/eller en ortogonal tRNA som, når nukleinsyren translateres, resulterer i innlemmelse av den ikke-naturlig innkodede aminosyren i relaksin A-kjede-polypeptidet, og polynukleotidet omfatter minst ett selektorkodon valgt fra gruppen bestående av et amber-kodon, oker-kodon, opal-kodon, et unikt kodon, et sjeldent kodon og et kodon med fire baser, hvor selektorkodonet koder for den ikke-naturlig kodede aminosyren.
13. Fremgangsmåte ved fremstilling av det modifiserte relaksin-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, omfattende å: dyrke celler omfattende (1) et polynukleotid eller polynukleotider som koder for relaksin A-kjede-polypeptidet og relaksin B-kjede-polypeptidet omfattende et selektorkodon som koder for den ikke-naturlig kodede aminosyren, (2) en ortogonal RNA-syntetase og (3) en ortogonal tRNA, under betingelser for å muliggjøre uttrykkelse av relaksin-polypeptidet omfattende den ikke-naturlig kodede aminosyren; og rense relaksin-polypeptidet omfattende den ikke-naturlig kodede aminosyren.