

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3572091 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

01.03.2024

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

13.12.2023

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification

A61K 38/22 (2006 . 01)

C07K 14/64 (2006 . 01)

C07K 17/08 (2006 . 01)

C07H 21/04 (2006 . 01)

C07K 1/04 (2006 . 01)

C12N 1/19 (2006 . 01)

C12P 21/02 (2006 . 01)

C12N 1/21 (2006 . 01)

A61P 9/00 (2006 . 01)

A61P 9/10 (2006 . 01)

A61P 31/00 (2006 . 01)

A61P 17/02 (2006 . 01)

A61P 25/28 (2006 . 01)

A61K 47/60 (2017 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP19170008.7

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

17.08.2011

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

27.11.2019

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

17.08.2010 US US37458210 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Ambrx, Inc. , 10975 North Torrey Pines Road, Suite 100 , La Jolla CA 92037 , (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• KARYNOV, Vadim , 5457 White Oak Lane , San Diego, CA 92130 , (US)

2• KNUDSEN, Nick , 10709 Matinal Circle , San Diego, CA 92127 , (US)

3• HEWET, Amha , 4452 Louisiana Street, Apt.4 , San Diego, CA 92116 , (US)

4• DE DIOS, Kristine , 7690 Bagwell Cove , San Diego, CA 92126 , (US)

5• PINKSTAFF, Jason , 2978 Las Olas Court , Carlsbad, CA 92009 , (US)

6• SULLIVAN, Lorraine , 4612 Monongahela Street , San Diego, CA 92117 , (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Zacco Sweden AB , P.O. Box 5581 Löjtnantsgatan 21 , 114 85 Stockholm , (SE)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

MUOKATTUJA RELAKSIINIPOLYPEPTIDEJÄ JA NIIDEN KÄYTTÖTAPOJA

MODIFIED RELAXIN POLYPEPTIDES AND THEIR USES

Patenttivaatimukset

1. Muokattu relaksiinipolypeptidi, joka käsittää ei-luonnollisesti kooditetun aminohapon, jolloin

(a) relaksiinipolypeptidi käsittää relaksiinin A-ketjun polypeptidin, jonka sekvenssi on SEQ ID NO: 4 ja joka on substituoitu ei-luonnollisesti kooditetulla aminohapolla A-ketjun tähteeseen 1, ja relaksiinin B-ketjun polypeptidin, jonka sekvenssi on SEQ ID NO: 6 ja joka sisältää valinnaisesti enintään yhden substituution luonnollisesti esiintyvällä aminohapolla; ja

(b) ei-luonnollisesti kooditettu aminohappo on fenyylialaniinianalogi tai - johdannainen, joka on valinnaisesti liittynyt linkkeriin, polymeeriin, vesiliukoiseen polymeeriin tai biologisesti aktiiviseen molekyyliin, jolloin mainittu ei-luonnollisesti kooditettu aminohappo valitaan para-substituoidusta , orto-substituoidusta tai meta-substituoidusta fenyylialaniinista, joka käsittää karbonyyliryhmän, amino-oksiryhmän, hydratsidiryhmän, hydratsiiniryhmän, semikarbatsidiryhmän, atsidiryhmän tai alkyyniryhmän, tai se on para-asetyyli-L-fenyylialaniini tai para-atsido-L-fenyylialaniini, ja se on edullisesti para-asetyyli-L-fenyylialaniini.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen muokattu relaksiinipolypeptidi, jossa mainittu ei-luonnollisesti kooditettu aminohappo on liittynyt mainittuun linkkeriin, polymeeriin, vesiliukoiseen polymeeriin tai biologisesti aktiiviseen molekyyliin.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen muokattu relaksiinipolypeptidi, jossa mainittu ei-luonnollisesti kooditettu aminohappo on liittynyt mainittuun linkkeriin, polymeeriin, vesiliukoiseen polymeeriin tai biologisesti aktiiviseen molekyyliin oksiimisidoksella.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1–3 mukainen muokattu relaksiinipolypeptidi, jossa ei-luonnollisesti kooditettu aminohappo on liittynyt vesiliukoiseen polymeeriin.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1–3 mukainen muokattu relaksiinipolypeptidi, jossa ei-luonnollisesti kooditettu aminohappo on liittynyt poly(etyleeniglykolia) käsittävään polymeeriin, jonka keskimääräinen molekyylipaino on valinnaisesti noin 0,1 kDa – noin 100 kDa, noin 0,1 kDa – noin 50 kDa, noin 1 kDa – noin 40 kDa, noin 5 kDa –

noin 40 kDa tai noin 20 kDa.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1–5 mukainen muokattu relaksiinipolypeptidi, jolloin mainittu muokattu relaksiinipolypeptidi on rekombinantti, sitä tuotetaan

5 eukaryoottisessa isäntäsolussa, sitä tuotetaan ei-eukaryoottisessa isäntäsolussa tai sitä tuotetaan *in vitro* -translaatiolla.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1–6 mukainen muokattu relaksiinipolypeptidi käytettäväksi lääkkeenä.

10

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1–6 mukainen muokattu relaksiinipolypeptidi käytettäväksi sellaisen hoidettavan hoidossa, jolla on ateroskleroosi; tyypin 1 diabetes; tyypin 2 diabetes; sepelvaltimotauti; skleroderma; aivohaveri; diastolinen toimintahäiriö; perinnöllinen hyperkolesterolemia; isoletunut systolinen hypertensio; 15 primaarinen hypertensio; sekundaarinen hypertensio; vasemman kammion hypertrofia; pitkäaikaiseen tupakointiin liittynä valtimon jäykkyys; liikalihavuuteen liittynä valtimon jäykkyys; ikään liittynä valtimon jäykkyys; systeeminen lupus erythematosus; pre-eklampsia; hyperkolesterolemia; tai käytettäväksi valtimon myötäävyyden lisäämisessä perimenopausaalisilla, menopausaalisilla ja 20 postmenopausaalisilla naisilla, joilla on edellä mainittujen häiriöiden riski; tai vasokonstriktion, NO-tuotannon tai verihiutaleiden aggregaation moduloimiseksi tai käytettäväksi angiotensiini-II:n (AngII) välittämän vasokonstriktion tai endoteliini-1:n (ET-1) välittämän vasokonstriktion hoidossa tai käytettäväksi sydämen vajaatoiminnan, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, sydänlihaskudoksen 25 menetyksen tai vaurion, kammion täyttöpaineen kasvamisen, kammion seinämän rasituksen tai valtimoiden ja laskimoiden vasodilaation heikentyneen integraation hoidossa.

9. Jonkin patenttivaatimuksen 1–6 mukaisen muokatun relaksiinipolypeptidin käyttö 30 sellaisen lääkkeen valmistuksessa, joilla hoidetaan hoidettavaa, jolla on ateroskleroosi; tyypin 1 diabetes; tyypin 2 diabetes; sepelvaltimotauti; skleroderma; aivohaveri; diastolinen toimintahäiriö; perinnöllinen hyperkolesterolemia; isoletunut systolinen hypertensio; primaarinen hypertensio;

sekundaarinen hypertensio; vasemman kammion hypertrofia; pitkäaikaiseen tupakointiin liittyvä valtimon jäykkyys; liikalihavuuteen liittyvä valtimon jäykkyys; ikään liittyvä valtimon jäykkyys; systeeminen lupus erythematosus; pre-eklampsia; hyperkolesterolemia; tai käytettäväksi valtimon myötäävyyden lisäämisessä

5 perimenopausaalisilla, menopausaalisilla ja postmenopausaalisilla naisilla, joilla on edellä mainittujen häiriöiden riski; tai vasokonstriktion, NO-tuotannon tai verihutaleiden aggregaation moduloimiseksi tai käytettäväksi angiotensiini-II:n (AngII) välittämän vasokonstriktion tai endoteliini-1:n (ET-1) välittämän vasokonstriktion hoidossa tai käytettäväksi sydämen vajaatoiminnan, kongestiivisen

10 sydämen vajaatoiminnan, sydänlihaskudoksen menetyksen tai vaurion, kammion täyttöpaineen kasvamisen, kammion seinämän rasituksen tai valtimoiden ja laskimoiden vasodilaation heikentyneen integraation hoidossa.

10. Jonkin patenttivaatimuksen 1–6 mukainen muokattu relaksiinipolypeptidi

15 käytettäväksi sydämen vajaatoiminnan hoidossa.

11. Jonkin patenttivaatimuksen 1–6 mukaisen muokatun relaksiinipolypeptidin käyttö sydämen vajaatoiminnan hoidossa käytettävän lääkkeen valmistuksessa.

12. Isäntäsolu, joka käsittää nukleiinihappoa, joka koodittaa relaksiinin A-ketjun polypeptidiä, jolla on sekvenssi SEQ ID NO: 4 ja joka on substituoitu ei-luonnollisesti kooditetulla aminohapolla A-ketjun tähteeseen 1, ja relaksiinin B-ketjun polypeptidiä, jonka sekvenssi on SEQ ID NO: 6 ja joka sisältää valinnaisesti enintään yhden substituution luonnollisesti esiintyvällä aminohapolla, jolloin ei-luonnollisesti

25 kooditettu aminohappo on para-asetyyylifenyylialaniini, isäntäsolu käsittää ortogonaalisen tRNA-syntetaasin ja/tai ortogonaalisen tRNA:n, joka, kun mainittu nukleiinihappo on translatoitu, johtaa mainitun ei-luonnollisesti kooditetun aminohapon sisällyttämiseen mainittuun relaksiinin A-ketjun polypeptidiin, ja kyseinen polynukleotidi käsittää vähintään yhden valitsinkodonin, joka on valittu

30 ryhmästä, joka koostuu amber-kodonista, ochre-kodonista, opal-kodonista, yksilöllisestä kodonista, harvinaisesta kodonista ja neljän emäksen kodonista, jolloin mainittu valitsinkodoni koodittaa mainittua ei-luonnollisesti kooditettua aminohappoa.

13. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksen 1–6 mukaisen muokatun

relaksiinipolypeptidin valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää seuraavat: viljellään soluja, jotka käsittävät (1) polynukleotidiä tai polynukleotidejä, joka koodittaa tai jotka koodittavat mainittua relaksiinin A-ketjun polypeptidiä ja mainittua relaksiinin B-ketjun polypeptidiä, joka käsittää valitsinkodonin, joka koodittaa mainittua ei-luonnollisesti kooditettua aminohappoa, (2) ortogonaalista RNA-syntetaasia ja (3) ortogonaalista tRNA:ta, olosuhteissa, jotka sallivat mainitun ei-luonnollisesti kooditetun aminohapon sisältävän relaksiinipolypeptidin ilmentymisen; ja puhdistetaan relaksiinipolypeptidi, joka käsittää mainitun ei-luonnollisesti kooditetun aminohapon.