

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40042 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 38/48; C12N 9/64; C07K 14/46**
- (43) Date de publication : **31.08.2020**

- 
- (21) N° Dépôt : **40042**
- (22) Date de Dépôt : **26.05.2015**
- (30) Données de Priorité : **26.05.2014 EP 14169895**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/NL2015/050377 26.05.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15731411.3**
- (71) Demandeur(s) : **Academisch Ziekenhuis Leiden, Albinusdreef 2 2333 ZA Leiden (NL)**
- (72) Inventeur(s) : **VERHOEF, Daniël ; REITSMA, Pieter H. ; BOS, Mettine H.A.**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**
- 
- (54) Titre : **PROTÉINES PROHÉMOSTATIQUES POUR LE TRAITEMENT DE SAIGNEMENT**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des polypeptides FXa recombinés qui peuvent être utilisés comme antidotes pour neutraliser complètement ou en partie un effet anticoagulant d'un inhibiteur de coagulation chez un sujet, de préférence un inhibiteur direct du facteur Xa. L'invention concerne des protéines recombinées du facteur Xa et une méthode permettant de neutraliser complètement ou en partie un effet anticoagulant d'un inhibiteur de coagulation chez un sujet.

P104178EP10  
15731411.3

1

## REVENDICATIONS

1. Protéine recombinante comprenant un polypeptide de facteur de coagulation Xa de mammifère, ledit polypeptide ayant une altération dans la  
5 région de résidus d'acides aminés correspondant à la région entre Gly-289 et Asp-320, de préférence entre His-311 et Asp-320 de SEQ ID NO : 1 ; dans laquelle ladite altération est une insertion de 1 à 50 résidus d'acides aminés, et dans lequel ladite protéine modifiée a une sensibilité diminuée à une inhibition par un inhibiteur de facteur Xa direct par comparaison audit polypeptide de  
10 facteur de coagulation Xa de mammifère n'ayant pas ladite altération.
2. Protéine selon la revendication 1, dans laquelle l'insertion comprend 1 à 20 résidus d'acides aminés.
- 15 3. Protéine selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, dans laquelle ladite insertion intervient entre deux résidus d'acides aminés correspondant à Lys-316 et Glu-317 de SEQ ID NO : 1.
4. Protéine selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle  
20 l'insertion d'au moins un résidu d'acide aminé est combinée avec un remplacement d'entre 1 à 8 résidus d'acides aminés dans la région de résidus d'acides aminés entre Gly-289 et Asp-320, de préférence entre His-311 et Asp-320 de SEQ ID NO : 1.
- 25 5. Protéine selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle ladite insertion est constituée de 9 à 13 résidus d'acides aminés.
6. Protéine selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle la région de résidus d'acides aminés correspondant à la région de résidus d'acides

P104178EP10

15731411.3

2

aminés entre His-311 et Asp-320 de SEQ ID NO : 1 a la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 4, SEQ ID NO : 5, SEQ ID NO : 9, SEQ ID NO : 10 ou SEQ ID NO : 11.

- 5 7. Molécule d'acide nucléique comprenant une séquence d'ADN qui code pour la protéine selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.
8. Vecteur d'expression comprenant la molécule d'acide nucléique selon la revendication 7.
- 10 9. Cellule hôte comprenant la molécule d'acide nucléique selon la revendication 7 ou vecteur d'expression selon la revendication 8.
- 15 10. Composition pharmaceutique comprenant la protéine selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, et un support pharmaceutiquement acceptable.
- 20 11. Protéine selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou composition pharmaceutique selon la revendication 10, destinée à être utilisée comme médicament.
- 25 12. Protéine selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou composition pharmaceutique selon la revendication 10 à utiliser dans un procédé pour inverser complètement ou partiellement un effet anticoagulant d'un inhibiteur de facteur Xa direct chez un sujet.
13. Protéine à utiliser selon la revendication 12, dans laquelle l'inhibiteur de facteur Xa direct est de préférence le rivaroxaban (5-chloro-N-[[[(5S)-2-oxo-3-

P104178EP10

15731411.3

3

[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényle]-5-oxazolidinyl]méthyl]-2-thiophénecarboxamide), l'apixaban (1-(4méthoxyphényl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopipéridin-1-yl)phényl]-4,5,6,7-tétrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide), l'édoxaban (N'-(5-chloropyridin-2-yl)-N-[(1S,2R,4S)-4-(diméthylcarbamoyl)-2-[(5-méthyl-6,7-dihydro-4H-[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine-2-carbonyl)amino]cyclohexyl]oxamide ; l'acide 4-méthylbenzènesulfonique), ou le bétrixaban (N-(5-chloropyridin-2-yl)-2-[[4-(N,N-diméthylcarbamimidoyl)benzoyl]amino]-5-méthoxybenzamide).