



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2552474 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/28 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 47/50 (2017.01)
C07K 14/62 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.07.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.02.22
(86)	European Application Nr.	11763093.9
(86)	European Filing Date	2011.04.04
(87)	The European Application's Publication Date	2013.02.06
(30)	Priority	2010.04.02, KR, 20100030575
(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
(73)	Proprietor	Hanmi Science Co., Ltd., 550, Dongtangiheung-ro Dongtan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813, KR-Sør-Korea
(72)	Inventor	SONG, Dae Hae, 875-1401, Jayeon-n Desiang Apt.,Neung-dong,, Hwaseong-si,Gyeonggi-do 445-792, KR-Sør-Korea SHIN, Jae Hee, 550, Dongtangiheung-ro, Hwaseong-si,, Gyeonggi-do 18469, KR-Sør-Korea PARK, Young Jin, 506-501, Sinnamusil Jugong Apt.,Yeongtong-dong,Yeongtong-gu,, Suwon-si,Gyeonggi-do 443-470, KR-Sør-Korea IM, Dae Seong, 302, 359-2, Gugal-dong,Giheung-gu, Yongin-si,, Gyeonggi-do 446-569, KR-Sør-Korea BAE, Sung Min, 504-801, Jeongdeun Maeul Sinhwa Apt.,Jeongja 3-dong,Bundang-gu,, Seongnam-si,Gyeonggi-do 463-010, KR-Sør-Korea KWON, Se Chang, 10-1204, Keukdong Apt.,Gwangjang-dong,Gwangjin-gu,, Seoul 143-751, KR-Sør-Korea
(74)	Agent or Attorney	Plougmann Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	AN INSULIN CONJUGATE USING AN IMMUNOGLOBULIN FRAGMENT
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A1-2005/047334 WO-A1-2006/107124 WO-A1-2008/082274 US-A1- 2003 012 789 US-A1- 2004 062 748 US-A1- 2007 042 954 US-A1- 2008 280 818 US-A1- 2009 104 210 US-A1- 2009 285 780 US-A1- 2010 055 733
------	-------------------	--

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. Et insulin-konjugat dannet ved binding av insulin med en immunoglobulin-Fc-region via et polyetylenglykol hvor polyetylenglykolet er bundet til aminoterminalen av beta-kjeden av insulin.

2. Insulin-konjugat som angitt i krav 1, hvor insulinet er nativt insulin, insulin lispro, insulin detemir eller insulin glargin.

3. Insulin-konjugat som angitt i krav 1, hvor én ende av polyetylenglykolet er bundet til amingruppen av aminoenden av beta-kjeden av insulin, og den andre enden av polyetylenglykolet er bundet til en amingruppe eller tiolgruppe av immunoglobulin-Fc-regionen.

4. Insulin-konjugat som angitt i krav 1, hvor immunoglobulin-Fc-regionen er aglykosylert.

5. Insulin-konjugat som angitt i krav 1, hvor immunoglobulin-Fc-regionen består av ett til fire domener valgt fra gruppen bestående av CH1-, CH2-, CH3- og CH4-domener.

6. Insulin-konjugat som angitt i krav 5, hvor immunoglobulin-Fc-regionen omfatter videre en hengselregion.

7. Insulin-konjugat som angitt i krav 1, hvor immunoglobulin-Fc-regionen er en Fc-region avledet fra IgG, IgA, IgD, IgE eller IgM.

8. Insulin-konjugat som angitt i krav 7, hvor hvert domene av immunoglobulin-Fc-regionen er en domenehybrid av en annen opprinnelse avledet fra et immunoglobulin valgt fra gruppen som består av IgG, IgA, IgD, IgE og IgM.

9. Insulin-konjugat som angitt i krav 7, hvor immunoglobulin-Fc-regionen er en dimer eller en multimer sammensatt av enkeltkjede-immunoglobuliner av samme opprinnelse.

10. Insulin-konjugat som angitt i krav 7, hvor immunoglobulin-Fc-regionen er en IgG4-Fc-region.

11. Insulin-konjugat ifølge krav 10, hvor immunoglobulin-Fc-regionen er en human aglykosylert IgG4-Fc-region.

12. Insulin-konjugat som angitt i krav 1, hvor den reaktive gruppen av polyetylenglykol er valgt fra gruppen bestående av en aldehydgruppe, en propionaldehydgruppe, en butyraldehydgruppe, en maleimidgruppe og et suksinimid-derivat.

5 **13.** Insulin-konjugat ifølge krav 12, hvor suksinimid-derivatet er suksinimidylpropionat, suksinimidyl karboksymetyl, hydroksey-suksinimidyl, eller suksinimidylkarbonat.

14. Insulin-konjugat som angitt i krav 12, hvor polyetylenglykolet har en reaktiv aldehydgruppe i begge ender.

10

15. Et langtidsvirkende insulinpreparat som har forbedret in vivo-varighet og -stabilitet, omfattende insulinkonjugatet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14.

15 **16.** En fremgangsmåte for fremstilling av insulinkonjugatet ifølge krav 1, omfattende de følgende trinn:

(1) kovalent binding av et polyetylenglykol som har en reaktiv gruppe av aldehyd, maleimid eller suksinimid-derivater ved hver ende av denne, med en amingruppe eller tiolgruppe av en immunoglobulin-Fc-region;

20

(2) isolering av et konjugat fra reaksjonsblandingen i (1), hvor konjugatet innbefatter immunoglobulin-Fc-regionen kovalent bundet til polyetylenglykolet; og
(3) kovalent binder insulin til den andre enden av polyetylenglykolet med det isolerte konjugatet for å fremstille et peptidkonjugat omfattende immunoglobulin-Fc-regionen og insulinet som er bundet til hver ende av polyetylenglykolet.

25

17. Fremgangsmåte ifølge krav 16, omfattende de følgende trinn:

(1) kovalent binding av et polyetylenglykol med en aldehyd-reaktiv gruppe ved hver ende av denne til den N-terminale ende av et immunoglobulin-Fc ved pH 6,0;

30

(2) isolering av et konjugat fra reaksjonsblandingen i (1), hvor konjugatet innbefatter immunoglobulin-Fc-regionen kovalent bundet med polyetylenglykolet ved dets N-terminale ende; og

(3) kovalent binder insulin til den andre enden av polyetylenglykolet med det isolerte konjugatet for å fremstille et peptidkonjugat omfattende immunoglobulin-Fc-regionen og insulinet som er bundet til hver ende av polyetylenglykolet.

35

18. En fremgangsmåte for fremstilling av insulinkonjugatet ifølge krav 1, omfattende de følgende trinn:

(1) kovalent binder et polyetylenglykol som har en reaktiv gruppe av aldehyd, maleimid eller suksinimid-derivater ved hver ende av denne, med en amingruppe eller tiolgruppe av insulin;

(2) isolering av et konjugat fra reaksjonsblandingen i (1), hvor konjugatet innbefatter insulin kovalent bundet til polyetylenglykolet; og

(3) kovalent binder en immunoglobulin-Fc-region til den andre enden av polyetylenglykolet av det isolerte konjugatet for å fremstille et peptidkonjugat omfattende immunoglobulin-Fc-regionen og insulinet som er bundet til hver ende av polyetylenglykolet.

19. Fremgangsmåte som angitt i krav 18, omfattende de følgende trinn:

(1) kovalent binder et polyetylenglykol med en aldehyd-reaktiv gruppe ved hver ende av denne, med en amingruppe av insulin;

(2) isolering av et konjugat fra reaksjonsblandingen i (1), hvor konjugatet innbefatter insulin kovalent bundet til polyetylenglykolet; og

(3) kovalent binder en immunoglobulin-Fc-region til den andre enden av polyetylenglykolet av det isolerte konjugatet for å fremstille et peptidkonjugat som omfatter immunoglobulin-Fc-regionen og insulinet som er bundet til hver ende av polyetylenglykolet.

20. Et konjugat som angitt i et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller formuleringen som angitt i krav 15, for anvendelse i en fremgangsmåte for medisinsk behandling.

21. Et konjugat som angitt i et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller formuleringen som angitt i krav 15, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et individ som har en insulinmangel-lidelser.

22. Konjugatet eller formuleringen for anvendelse som angitt i krav 21, hvor insulinmangel-lidelsen er diabetes.