



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2718316 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/575 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.03.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.12.04
(86)	European Application Nr.	12729418.9
(86)	European Filing Date	2012.06.08
(87)	The European Application's Publication Date	2014.04.16
(30)	Priority	2011.06.10, EP, 11169405 2011.06.13, US, 201161496113 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
(73)	Proprietor	Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsværd, Danmark
(72)	Inventor	SCHÄFFER, Lauge, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danmark KRUSE, Thomas, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danmark THØGERSEN, Henning, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danmark
(74)	Agent or Attorney	VENI GmbH, Villa de Meuron, Buristrasse 21, 3006 BERN, Sveits

(54) Title **POLYPEPTIDES**

(56) References
Cited: WO-A1-2011/064282
 WO-A1-2010/046357
 WO-A1-2009/034119

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/>

POLYPEPTIDER

PATENTKRAV

- 5 1. Polypeptid ifølge formel (I):

Xaa1-Cys-Xaa3-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Xaa14-Phe-Leu-
 Xaa17-Xaa18-Ser-Ser- Xaa21-Xaa22- Phe-Gly-Pro-Xaa26-Leu-Pro-Pro-Thr-
 Xaa31-Val-Gly-Ser-Xaa35-Thr-Pro;

10

hvor

Xaa1 er slettet eller uavhengig valgt fra Ala, Cys, Glu, Gly, His, Arg, Ser og Lys;

Xaa3 er uavhengig valgt fra Gly, His, Arg, Ser og Asn;

Xaa14 er Glu;

15

Xaa17 er uavhengig valgt fra His, Arg, Lys og Val;

Xaa18 er uavhengig valgt fra Arg, Lys og His;

Xaa21 er uavhengig valgt fra Ala, Lys, Gln, Ser og Asn;

Xaa22 er uavhengig valgt fra Glu, Gln, Ser, Thr og Asn;

Xaa26 er uavhengig valgt fra Pro, Arg og Ile;

20

Xaa31 er uavhengig valgt fra Ser, Glu, Asp og Asn;

Xaa35 er uavhengig valgt fra His, Arg, Lys, Asp, Gln og Glu;

hvor aminosyresekvensnummereringen korresponderer med
 aminosyrenummeringssekvensen av SEQ ID No: 2;

25

hvor C-terminalen til polypeptidet er et amid;

hvor C-terminalen eventuelt kan deriveres; og

hvor polypeptidet er en amylinreseptoragonist.

30

2. Polypeptidet ifølge krav 1 som omfatter en rest i posisjon 17, som er histidin eller arginin, fortrinnsvis arginin.

3. Polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-2 som omfatter en rest ved posisjon 35 som er uavhengig valgt fra ett av histidin, asparagin, glutamin og glutaminsyre; fortrinnsvis histidin, glutamin og asparagin; mer foretrukket asparagin.

35

4. Polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 som omfatter en aminosyrerest i posisjon 14, som er glutaminsyre og en rest i posisjon 17, som er arginin.

40

5. Polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor minst én substituent festes til minst én aminosyrerest av polypeptidet.

6. Polypeptidet ifølge krav 5, hvor substituentgruppen velges fra en av substituentgruppene som presenteres i tabellen nedenfor:

45

Forkortelse	Substituent
C20-disyre	
C20-disyre-γGlu	
C20-disyre-γGlu-γGlu	
C20-disyre-γGlu-γGlu-γGlu	
C20-disyre-OEG	
C20-disyre-γGlu-OEG	
C20-disyre-γGlu-OEG-OEG	
C18-disyre-γGlu	
C16-disyre-γGlu	
C14-disyre-γGlu	

7. Polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvori en substituent festes til α-aminogruppen av N-terminalaminosyreresten eller til en Lys-rest.

5 8. Polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, valgt fra gruppen som består av ett av polypeptidene nedenfor:

N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintid;

10 N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintid;

N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintid;

- N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintid;
 N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintid;
 5 N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintid;
 N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-pramlintid;
 10 N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-[Glu14,His17,Pro37]-pramlintid;
 N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-pramlintid;
 N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintid;
 15 N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-pramlintid;
 N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintid;
 20 N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-pramlintid;
 N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-pramlintid;
 N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-pramlintid;
 25 N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintid;
 N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintid;
 30 N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintid.

9. Derivat av polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvori derivatet omfatter et γ Glu-bindeledd festet til N-terminalen av polypeptidet og $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{18}\text{CO-}$ eller $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO-}$ som albuminbindingsresten, og hvori sekvensen av polypeptidet omfatter:

- 35 a. en Glu i posisjon 14,
 b. en His eller en Arg i posisjon 17, og
 c. en Pro i posisjon 37.

10. Polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvori polypeptidet er:
 40 N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-[Glu14, Arg17, Pro37]-pramlintid.

11. Polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvori polypeptidet er:
 45 N-alfa-[(S)-4-karboksy-4-(19-karboksy-nonadekanoylamino)butyryl]-[Glu14,His17,Pro37]-pramlintid.

12. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, for anvendelse som et legemiddel.

13. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12 for anvendelse i behandlingen eller forebyggingen av hyperglykemi, diabetes type 2, nedsatt glukosetoleranse, diabetes type 1, fedme, hypertensjon, syndrom X, dyslipidemi, kognitive lidelser, aterosklerose, myokardinfarkt, koronar hjertesykdom og andre kardiovaskulære lidelser, slag, inflammatorisk tarmsyndrom, dyspepsi og magesår, hyperkalsemi, osteoporose og osteitis deformans.

14. Farmasøytisk sammensetning omfattende et polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

15. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14 omfattende blanding av et polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11 med minst én farmasøytisk akseptabel eksipiens.