



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2838549 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/68 (2017.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
A61K 47/60 (2017.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.02.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.09.22
(86)	European Application Nr.	13757286.3
(86)	European Filing Date	2013.03.08
(87)	The European Application's Publication Date	2015.02.25
(30)	Priority	2012.03.09, KR, 20120024632
(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, Sør-Korea
(72)	Inventor	LIM, Se Young, B-210 Daemyeong Apt.Gyeongam-dong, Gunsan-siJeollabuk-do 573-320, Sør-Korea PARK, Sung Hee, 103-403 Kolon Apt.70 Umyeon-dongSeocho-gu, Seoul 137-784, Sør-Korea SHIN, Ryoung Ae, 620-239 Yeongdeungpo 1-dongYeongdeungpo-gu, Seoul 150-030, Sør-Korea CHOI, In Young, 105-1801 Byeoksan 1-Cha Apt.Jukjeon 2-dongSuji-gu, Yongin-siGyeonggi-do 448-755, Sør-Korea KWON, Se Chang, 408-1804 Dogok Rexle Apt.Dogok 2-dongGangnam-gu, Seoul 135-506, Sør-Korea

(74) Agent or Attorney Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665
ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54) Title **PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE PREVENTION OR TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

(56) References
Cited: WO-A2-2012/011752
 US-A1- 2010 330 108
 WO-A1-2011/109787
 US-A1- 2011 200 623
 US-A1- 2010 105 877
 Jinmi Lee ET AL: "Exendin-4 Improves Steatohepatitis by Increasing Sirt1 Expression in High-Fat Diet-Induced Obese C57BL/6J Mice", PLoS ONE, vol. 7, no. 2, 17 February 2012 (2012-02-17), page e31394, XP055466587, DOI: 10.1371/journal.pone.0031394
 Xiaokun Ding ET AL: "Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice", Hepatology, vol. 43, no. 1, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 173-181, XP055325697, US ISSN: 0270-9139, DOI: 10.1002/hep.21006

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. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i forebygging eller behandling av ikke-alkoholisk fettlever sykdom omfattende et insulinotropisk
5 peptidlegemiddelkonjugat fremstilt ved kovalent kobling av et insulinotropisk peptid og en Fc-immunglobulinregion via en ikke-peptidylpolymer som en aktiv bestanddel, hvori det insulinotropiske peptidet er valgt fra gruppen som består av eksendin-4, et eksendin-4-derivat fremstilt ved å slette den N-terminale amingruppen til eksendin-4, et eksendin-4-derivat fremstilt ved å substituere den
10 N-terminale amingruppen til eksendin-4 med en hydroksylgruppe, et eksendin-4-derivat fremstilt ved å modifisere den N-terminale amingruppen til eksendin-4 med en dimetylgruppe, og et eksendin-4-derivat fremstilt ved å slette alfa-karbon fra den N-terminale histidinresten til eksendin-4 og den N-terminale amingruppen koblet til alfa-karbonet, og
15 ikke-peptidylpolymeren er valgt fra gruppen som består av polyetylenglykol, polypropylenglykol, kopolymerer av etylenglykol-propylenglykol, polyoksyetylerter polyoler, polyvinylalkohol, polysakkarider, dekstran, polyvinyletyleter, biologisk nedbrytbare polymerer, lipidpolymerer, hyaluronsyre, og kombinasjoner derav, hvori ikke-peptidylpolymeren er koblet
20 til en lysinrest i posisjon 27 av det insulinotropiske peptidet; og hvori den ikke-alkoholiske fettlever sykdommen er valgt fra gruppen som består av enkel steatose, fettlever sykdommer forårsaket av sult, leverfibrose og levercirrhose.
2. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori
25 henholdsvis Fc-immunglobulinregionen og det insulinotropiske peptidet er koblet i begge ender av ikke-peptidylpolymeren.
3. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori ikke-peptidylpolymeren er polyetylenglykol.

4. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori Fc-immunglobulinregionen er aglykosylert.
5. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori Fc-immunglobulinregionen er sammensatt av ett til fire domener valgt fra gruppen som består av CH1-, CH2-, CH3- og CH4-domener.
6. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 5, hvori Fc-immunglobulinregionen videre inkluderer en hengselregion.
7. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori Fc-immunglobulinregionen er en Fc-region som er avledet fra et immunglobulin valgt fra gruppen som består av IgG, IgA, IgD, IgE og IgM, eventuelt hvori Fc-immunglobulinregionen er en IgG4 Fc-region, og eventuelt hvori Fc-immunglobulinregionen er en human ikke-glykosylert IgG4 Fc-region.
8. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori den reaktive gruppen til ikke-peptidylpolymeren er valgt fra gruppen som består av en aldehydgruppe, en propionaldehydgruppe, en butyraldehydgruppe, en maleimidgruppe og et suksinimidderivat.
9. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8, hvori suksinimidderivatet er valgt fra gruppen som består av suksinimidylpropionat, suksinimidylkarboksymetyl, hydroksysuksinimidyl og suksinimidylkarbonat.
10. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori ikke-peptidylpolymeren har reaktive aldehydgrupper ved begge ender derav.
11. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori det insulinotropiske peptidlegemiddelkonjugatet øker aktiviteten til PKC- ζ (proteinkinase C- ζ) som regulerer den enzymatiske aktiviteten involvert i

lipolyse.

- 5 **12.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori det insulinotropiske peptidlegemiddelkonjugatet øker ekspresjonen av Glut2 (glukosetransportørprotein-2) involvert i lipolyse.