



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2877157 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/26 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.05.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.12.12
(86)	European Application Nr.	13822348.2
(86)	European Filing Date	2013.07.25
(87)	The European Application's Publication Date	2015.06.03
(30)	Priority	2012.07.25, KR, 20120081477
(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 Pharm. Co., Ltd., 214 Muha-ro Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-958, Sør-Korea
(72)	Inventor	LIM, Hyung Kyu, 409-904 Jugong 4-danji Apt.Byeongjeom-dong, Hwaseong-siGyeonggi-do 445-360, Sør-Korea KIM, Hyun Uk, 1302ho Unam Apt.5 Yeongju-dongJung-gu, Busan 600-110, Sør-Korea HONG, Sung Hee, 506-501 Sinnamusil Jugong Apt.Yeongtong-dongYeongtong-gu, Suwon-siGyeonggi-do 443-470, Sør-Korea KIM, Min Young, 201-204 Byeoksan Apt.Jowon-dongJangan-gu, Suwon-siGyeonggi-do 440-708, Sør-Korea BAE, Sung Min, 205-603 Hansolmaeul LG Apt.Jeongja 2-dongBundang-gu, Seongnam-siGyeonggi-do 463-909, Sør-Korea KWON, Se Chang, 408-1804 Dogok Rexle Apt.Dogok 2-dongGangnam-gu, Seoul 135-506, Sør-Korea
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54) Title **A LIQUID FORMULATION OF LONG-ACTING INSULIN CONJUGATE**

(56) References

Cited: US-A1- 2006 183 197
WO-A2-2011/090306
WO-A2-2012/057525
WO-A2-2012/008779
WO-A2-2009/009562
US-A1- 2010 330 108
JP-A- 2008 150 369
WO-A2-2011/122921

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/>

Krav

1. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat, omfattende en farmasøytisk effektiv mengde av et langtidsvirkende insulin-konjugat, hvor et insulin, som er et fysiologisk aktivt peptid, er bundet til en immunoglobulin Fc-region; og en albuminfri stabilisator, hvor stabilisatoren omfatter en buffer, en sukkeralkohol, et ikke-ionisk overflateaktivt middel og et isotonisk middel, hvor:
 - bufferen er en acetatbuffer med en pH som varierer mellom 5,6 og 7,0;
 - sukkeralkoholen er mannitol eller sukrose;
 - det ikke-ioniske overflateaktive midlet er Polysorbat 20 med en konsentrasjon på 0,001 til 0,02 % (vekt/volum); og
 - det isotoniske midlet er natriumklorid.
2. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 1, hvor insulin har samme aminosyresekvens som naturlig insulin.
3. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 1, hvor insulin er et insulin-derivat som genereres ved aminosyre-substitusjon, -delesjon eller -innsetting av nativt insulin eller en peptidanalogue som viser lignende aktivitet som naturlig insulin.
4. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 1, hvor immunoglobulin-Fc-regionen er en Fc-region avledet fra IgG, IgA, IgD, IgE eller IgM.
5. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 4, hvor immunoglobulin Fc-regionen er en hybrid av domener av forskjellige opprinnelser avledet fra immunoglobuliner valgt fra gruppen bestående av IgG, IgA, IgD, IgE og IgM.
6. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 4, hvor immunoglobulin Fc-regionen er en dimer eller multimer bestående av enkelt-kjede immunoglobuliner sammensatt av domener med samme opprinnelse.
7. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 6, hvor immunoglobulin Fc-regionen er en human aglykosylert IgG4 Fc-region.

8. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 1, hvor konjugatet er koblet ved bruk av en ikke-peptidylpolymer eller en rekombinasjonsteknikk.
- 5 9. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 8, hvor ikke-peptidylpolymeren er en polyetylenglykol.
- 10 10. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 8, hvor ikke-peptidylpolymeren er valgt fra gruppen bestående av en bionedbrytbar polymer, så som en polypropylenglykol, en kopolymer av etylenglykol og propylenglykol, en polyoksyetylert polyol, polyvinylalkohol, polysakkarid, dekstran, 10 polyvinyletyleter, polymelkesyre (PLA), og polymelkesyre-glykolsyre (PLGA); en lipidpolymer; kitiner; en hyaluronsyre; og en kombinasjon derav.
- 15 11. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 1, hvor den farmasøytisk effektive mengden av langtidsvirkende insulin-konjugat har en konsentrasjon på 10 mg/ml til 200 mg/ml.
- 20 12. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 1, hvor konsentrasjonen av sukkeralkoholen er 1 % (vekt/volum) til 15 % (vekt/volum) basert på et totalt volum av løsning.
- 25 13. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 1, hvor konsentrasjonen av bufferen er 5 mM til 50 mM.
- 30 14. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 1, hvor konsentrasjonen av det isotoniske midlet er 0,5 mg/ml til 20 mg/ml.
- 35 15. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 1, hvor stabilisatoren omfatter videre et eller flere stoffer valgt fra gruppen bestående av sukkerer, polyalkoholer og aminosyrer.
16. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat omfattende et langtidsvirkende insulin-konjugat hvor et insulin og en immunoglobulin Fc-region er 35 forbundet med polyetylenglykol; og en albuminfri stabilisator, hvor stabilisatoren omfatter en acetatbuffer, mannitol, polysorbat 20 og natriumklorid, hvor:

acetatbufferen har en pH som varierer mellom 5,6 og 7,0; og

polysorbat 20 har en konsentrasjon på 0,001 til 0,02 %
(vekt/volum).

17. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 16,
5 hvor stabilisatoren omfatter 10 mM natriumacetat, 10 % (vekt/volum) mannitol,
10 til 20 mg/ml natriumklorid og 0,02 % (vekt/volum) polysorbat 20 og har en pH
på 6,0.
18. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 16,
10 hvor stabilisatoren omfatter 10 mM natriumacetat, 2 % til 5 % (vekt/volum)
mannitol, 1 til 6 mg/ml natriumklorid og 0,02 % (vekt/volum) polysorbat 20 og har
en pH på 6,0.
19. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 1,
15 videre omfattende ett eller flere konserveringsmidler valgt fra gruppen bestående
av m-kresol, fenol og benzylalkohol.
20. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 19,
hvor konsentrasjonen av konserveringsmidlet er 0,001 % til 1 % (vekt/volum)
20 basert på et totalt volum av løsning.
21. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 19,
hvor konserveringsmidlet er m-kresol.
- 25 22. Flytende formulering av langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge krav 19,
som er for flere administrasjoner.
23. Fremgangsmåte for fremstilling av en flytende formulering av
langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18,
30 omfattende (a) fremstilling av et langtidsvirkende insulin-konjugat hvor et insulin,
som er et fysiologisk aktivt peptid, er bundet til en immunoglobulin Fc-region; og
(b) blanding av langtidsvirkende insulin-konjugatet fremstilt i trinn (a) med en
stabilisator omfattende buffer, sukkeralkohol, ikke-ionisk overflateaktivt middel og
natriumklorid som et isotonisk middel, hvor:
- 35
bufferen er en acetatbuffer med en pH som varierer mellom 5,6 og
7,0;
sukkeralkoholen er mannitol eller sukrose; og

det ikke-ioniske overflateaktive midlet er Polysorbat 20 med en konsentrasjon på 0,001 til 0,02 % (vekt/volum).

24. Fremgangsmåte for fremstilling av en flytende formulering av
- 5 langtidsvirkende insulin-konjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 19 til 22, omfattende (a) fremstilling av et langtidsvirkende insulin-konjugat hvor et insulin, som er et fysiologisk aktivt peptid, er bundet til en immunoglobulin Fc-region; og (b) blanding av langtidsvirkende insulin-konjugatet fremstilt i trinn (a) med en stabilisator omfattende buffer, sukkeralkohol, ikke-ionisk overflateaktivt middel og
- 10 natriumklorid som et isotonisk middel, hvor:

bufferen er en acetatbuffer med en pH som varierer mellom 5,6 og 7,0;

sukkeralkoholen er mannitol eller sukrose;

- 15 det ikke-ioniske overflateaktive midlet er Polysorbat 20 med en konsentrasjon på 0,001 til 0,02 % (vekt/volum).