



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2877201 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/28 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.10.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.06.05
(86)	European Application Nr.	13822545.3
(86)	European Filing Date	2013.07.25
(87)	The European Application's Publication Date	2015.06.03
(30)	Priority	2012.07.25, KR, 20120081478
(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 LEE, Mi Kyoung, 122-302 Hanmaeul Apt.Gaebong-dongGuro-gu, Seoul 152-090, Sør-Korea LEE, Jong Soo, 310-1601 Cheongsolmaeul Halla Apt.181 Geumgok-dongBundang- gu, Seongnam-siGyeonggi-do 463-725, 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	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54)	Title	A LIQUID FORMULATION OF LONG-ACTING INSULIN AND INSULINOTROPIC PEPTIDE
(56)	References Cited:	WO-A2-2011/144673 WO-A1-2011/058082 US-A1- 2009 238 838 KR-A- 20110 111 267

KR-A- 20120 135 123

WANG ET AL.: 'Novel GLP-1 fusion chimera as potent long acting GLP-1 receptor agonist'
PLOS ONE vol. 5, 2010, pages 1 - 9, XP003028384

STROHL: 'Optimization of Fc-mediated effector functions of monoclonal antibodies' CURRENT
OPINION IN BIOTECHNOLOGY vol. 20, no. 6, 2009, pages 685 - 691, XP026778879

KUMAR M ET AL: "Gene therapy of diabetes using a novel GLP-1/IgG1-Fc fusion construct
normalizes glucose levels in db/db mice", GENE THERAPY, NATURE PUBLISHING GROUP,
GB, vol. 14, no. 2, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 162-172, XP002499114, ISSN: 0969-
7128 [retrieved on 2006-08-31]

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.** Flytende formulering av en kombinasjon av langtidsvirkende insulinkonjugat og langtidsvirkende insulinotropisk peptidkonjugat, omfattende:

5 langtidsvirkende insulinkonjugat der insulin bindes til immunoglobulin-Fc-region, et langtidsvirkende insulinotropisk peptidkonjugat der insulinotropisk peptid bindes til immunoglobulin-Fc-region, og albuminfri stabilisator, hvori stabilisatoren omfatter en buffer i pH-området 5,0 til 7,0, sukkeralkohol, ikke-ionisk surfaktant og isotonisk middel;

10 hvori det insulinotropiske peptidet er glukagonliknende peptid-1 (GLP-1), glukagonliknende peptid-2 (GLP-2), exendin-3 eller exendin-4, eller et strukturelt derivat derav.

2. Den flytende formuleringen ifølge krav 1, hvori insulinet har samme aminosyresekvens som nativt insulin.

15

3. Den flytende formuleringen ifølge krav 1, hvori insulinet er et insulinderivat generert med aminosyresubstitusjon, sletting eller innføring av nativt insulin eller en peptidagonist med liknende aktivitet som nativt insulin.

20

4. Den flytende formuleringen ifølge krav 1, hvori det insulinotropiske peptidderivatet er GLP-1, GLP-2, exendin-3 eller exendin-4 med:

25 sletting av N-terminal-amingruppen;

 substitusjon av amingruppen med hydroksylgruppe;

 modifikasjon av amingruppen med to metylgrupper;

 substitusjon av N-terminal-amingruppen med hydroksylgruppe; eller

 sletting av alfakarbon til N-terminal-histidinrest.

5. Den flytende formuleringen ifølge krav 4, hvori det insulinotropiske peptidderivatet er imidazoacetyl exendin-4.
- 5 6. Den flytende formuleringen ifølge krav 1, hvori immunoglobulin-Fc-regionen er en Fc-region avledet fra IgG, IgA, IgD, IgE eller IgM.
7. Den flytende formuleringen ifølge krav 6, hvori immunoglobulin-Fc-regionen er en hybrid av domener med forskjellige opphav avledet fra immunoglobuliner valgt fra
10 gruppen bestående av IgG, IgA, IgD, IgE og IgM.
8. Den flytende formuleringen ifølge krav 6, hvori immunoglobulin-Fc-regionen er en dimer eller multimer sammensatt av enkeltkjedede immunoglobuliner bestående av domener med samme opphav.
15
9. Den flytende formuleringen ifølge krav 6, hvori immunoglobulin-Fc-regionen er IgG4 Fc-region.
10. Den flytende formuleringen ifølge krav 9, hvori immunoglobulin-Fc-regionen er en
20 human aglykosylert IgG4 Fc-region.
11. Den flytende formuleringen ifølge krav 1, hvori konjugatet binde ved anvendelse av en ikke-peptidylpolymer eller en rekombinasjonsmetode.
- 25 12. Den flytende formuleringen ifølge krav 11, hvori den ikke-peptidylpolymeren er polyetylenglykol.

- 5 **13.** Den flytende formuleringen ifølge krav 11, hvori den ikke-peptidylpolymeren velges fra gruppen bestående av biologisk nedbrytbar polymer som f.eks. polypropylenglykol, kopolymer av etylenglykol og propylenglykol, polyoksyetylert polyol, polyvinylalkohol, polysakkarid, dekstran, polyvinyletyleter, polymelkesyre (PLA) og polymelke-glykolsyre (PLGA); lipidpolymer; kitiner; hyaluronisk syre; og en kombinasjon derav.
- 10 **14.** Den flytende formuleringen ifølge krav 1, hvori konsentrasjonen av det langtidsvirkende insulinkonjugatet i en farmasøytisk effektiv mengde er 10 mg/ml til 200 mg/ml, og konsentrasjonen av langtidsvirkende insulinotropisk peptidkonjugat er 0,5 mg/ml til 150 mg/ml.
- 15 **15.** Den flytende formuleringen ifølge krav 1, hvori sukkeralkoholen er én eller flere valgt fra gruppen bestående av mannitol og sorbitol.
- 16 **16.** Den flytende formuleringen ifølge krav 1, hvori konsentrasjonen av sukkeralkohol er 1 vekt-% til 15 vekt-% basert på et totalt formuleringsvolum.
- 20 **17.** Den flytende formuleringen ifølge krav 1, hvori bufferen er sitratbuffer, acetatbuffer eller fosfatbuffer.
- 25 **18.** Den flytende formuleringen ifølge krav 1, hvori konsentrasjonen av bufferen er 5 til 50 mM basert på et totalt formuleringsvolum.
- 19.** Den flytende formuleringen ifølge krav 1, hvori pH-området til bufferen er fra 5 til 6,5.

- 20.** Den flytende formuleringen ifølge krav 1, hvori det isotoniske midlet velges fra gruppen bestående av natriumklorid, natriumsulfat og natriumsitrat.
- 5 **21.** Den flytende formuleringen ifølge krav 1, hvori konsentrasjonen av det isotoniske midlet er 0,5 mg/ml til 30 mg/ml.
- 22.** Den flytende formuleringen ifølge krav 1, hvori den ikke-ioniske surfaktantene er polysobat eller poloskamer.
- 10 **23.** Den flytende formuleringen ifølge krav 22, hvori konsentrasjonen av den ikke-ioniske surfaktanten er 0,001 vekt-% til 0,05 vekt-%.
- 24.** Den flytende formuleringen ifølge krav 1, hvori stabilisatoren omfatter metionin.
- 15 **25.** Den flytende formuleringen ifølge krav 1, hvori konsentrasjonen av metionin er 0,005 vekt-% til 0,1 vekt-% basert på et totalt formuleringsvolum.
- 26.** Den flytende formuleringen ifølge krav 1, hvori stabilisatoren videre omfatter ett eller flere stoffer valgt fra gruppen bestående av sukker, polyalkohol og aminosyrer.
- 20 **27.** Den flytende formuleringen ifølge krav 1, som omfatter et langtidsvirkende insulinkonjugat og langtidsvirkende insulinotropisk peptidkonjugat, der insulinet og det insulinotropiske peptidet begge bindes til en Fc-region via polyetylenglykol og en albuminfri stabilisator, hvori stabilisatoren omfatter acetatbuffer, mannitol, polysorbat 20 og natriumklorid.
- 25 **28.** Den flytende formuleringen ifølge krav 27, videre omfattende metionin.

- 5 **29.** Fremgangsmåte for å fremstille den flytende formuleringen ifølge hvilket som helst krav 1 til 28, omfattende å blande det langtidsvirkende insulinkonjugatet og det langtidsvirkende insulintropiske peptidkonjugatet med en albuminfri stabilisator omfattende en buffer i pH-området 5,0 til 7,0, sukkeralkohol, ikke-ionisk surfaktant og et isotonisk middel, hvori det langtidsvirkende insulinkonjugat er et konjugat der insulin bindes til immunoglobulin-Fc-region, og det langtidsvirkende insulintropiske peptidkonjugat er et konjugat der insulintropisk peptid bindes til immunoglobulin-Fc- region.