



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3006455 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 7/08 (2006.01)
A61K 47/42 (2017.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.07.04
(86)	European Application Nr.	14804503.2
(86)	European Filing Date	2014.05.29
(87)	The European Application's Publication Date	2016.04.13
(30)	Priority	2013.05.31, KR, 20130063029
(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	JUNG, Sung Youb, 550, Dongtangiheung-roHwaseong-si, Gyeonggi-do 18469, Sør- Korea HUH, Yong Ho, 109-204102 Sadang-ro 2ga-gilDongjak-gu, Seoul 156-744, Sør- Korea PARK, Sung Hee, 603-1804209 Pangyowon-roBundang-gu, Seongnam- siGyeonggi-do 463-959, Sør-Korea LEE, Jong Soo, 310-160172 Jeongjail-roBundang-gu, Seongnam-siGyeonggi-do 463-725, Sør-Korea CHOI, In Young, 105-180170 Yonggu-daero2771beon-gilSuji-gu, Yongin- siGyeonggi-do 448-755, Sør-Korea
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	IGG4 FC FRAGMENT COMPRISING MODIFIED HINGE REGION
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/083370, WO-A1-2008/082274, US-A1- 2012 100 140, WO-A1-2005/047334, US- A1- 2012 276 097, US-B2- 7 968 316

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. Modifisert IgG4 Fc-fragment omfattende en modifisert hengselregion hvor hengselregionen som er representert av den følgende aminosyresekvens, er modifisert ved å fjerne deler av aminosyresekvensen for å innbefatte kun et cysteinresiduum:
5 Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Ser-Cys-Pro.
2. Modifisert IgG4 Fc-fragment ifølge krav 1, hvor *in vivo* kjedebytting og monomerdannelse ikke inntreffer.
3. Modifisert IgG4 Fc-fragment ifølge krav 1, hvor hengselregionen ble mutert ved fjerning av 1 til 8 sammenhengende eller ikke-sammenhengende aminosyre(r) omfattende et Cys-residuum ved 8. posisjon.
10
4. Modifisert IgG4 Fc-fragment ifølge krav 1, hvor hengselregionen ble mutert ved fjerning av 1 til 8 sammenhengende eller ikke-sammenhengende aminosyre(r) omfattende et Cys-residuum ved 11. posisjon.
5. Modifisert IgG4 Fc-fragment ifølge krav 1, hvor hengselregionen ble mutert ved fjerning av 1 til 5 sammenhengende eller ikke-sammenhengende aminosyre(r) omfattende et Cys-residuum ved 8. posisjon.
15
6. Modifisert IgG4 Fc-fragment ifølge krav 1, hvor hengselregionen ble mutert ved fjerning av 1 til 5 sammenhengende eller ikke-sammenhengende aminosyre(r) omfattende et Cys-residuum ved 11. posisjon.
20
7. Modifisert IgG4 Fc-fragment ifølge krav 1, hvor hengselregionen ble mutert ved fjerning av 1 til 3 sammenhengende eller ikke-sammenhengende aminosyre(r) omfattende et Cys-residuum ved 8. posisjon.
8. Modifisert IgG4 Fc-fragment ifølge krav 1, hvor hengselregionen ble modifisert ved fjerning av 1 til 3 sammenhengende eller ikke-sammenhengende aminosyre(r) omfattende et Cys-residuum ved 11. posisjon.
25
9. Modifisert IgG4 Fc-fragment ifølge krav 1, som er aglykosylert.

- 10.** Modifisert IgG4 Fc-fragment ifølge krav 1, som er modifisert med en ikke-peptidyl-polymer.
- 11.** Nukleinsyre som koder for IgG4 Fc-fragmentet ifølge krav 1.
- 12.** Vektor omfattende nukleinsyren ifølge krav 11.
- 5 **13.** Mikroorganisme introdusert med vektoren ifølge krav 12.
- 14.** Fremgangsmåte for fremstilling av IgG4 Fc-fragmentet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 omfattende å dyrke mikroorganismen ifølge krav 13.
- 15.** Medikamentkonjugat hvor IgG4 Fc-fragmentet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 er konjugert til dette ved en linker.
- 10 **16.** Medikamentkonjugat ifølge krav 15, hvor medikamentet er valgt fra gruppen bestående av humant veksthormon, veksthormonfrigjørende hormon, veksthormonfrigjørende peptid, interferoner og interferon-reseptorer, kolonistimulerende faktor, interleukiner og interleukin-reseptorer, enzymer, interleukin- og cytokin-bindende proteiner, makrofag-aktiverende faktor, makrofag-peptid, B-celle-faktor, T-celle-faktor, protein A, allergi-inhiberende faktor, nekrose-
- 15 glykoprotein, immunotoksin, lymfotoksin, tumornekrosefaktor, tumorsuppressor, transformerende vekstfaktor, α -1 antitrypsin, albumin, α -laktalbumin, apolipoprotein-E, erytropoietin, høy-glykosylert erytropoietin, angiopoietin, hemoglobin, trombin, trombin reseptor-aktiverende peptid, trombomodulin,
- 20 blodkoaguleringsfaktor VII, blodkoaguleringsfaktor VIIa, blodkoaguleringsfaktor VIII, koaguleringsfaktor IX, blodkoaguleringsfaktor XIII, plasminogen-aktivator, fibrin-bindende peptid, urokinase, streptokinase, hirudin, protein C, C-reaktivt protein, renin-inhibitor, kollagenase-inhibitor, superoksyd dismutase, leptid, blodplateavledet vekstfaktor, epitelial vekstfaktor, epidermal vekstfaktor,
- 25 angiostatin, angiotensin, ben-morfogenisk vekstfaktor, ben-morfogenisk protein, kalsitonin, insulin og insulin-derivat, atriopeptin, brusk-induserende faktor, elcatonin, bindevevsaktiverende faktor, vevsfaktor-reaksjonsveihinhibitor, folikkelstimulerende hormon, luteiniserende hormon, luteiniserende hormon-frigjørende hormon, nervevekstfaktorer (innbefattende nervevekstfaktor, ciliær nevrotrofisk
- 30 faktor, aksogenesis faktor-1, hjerne-natriuretisk peptid, glial celleavledet nevrotrofisk faktor, netrin, neutrofil inhibitor-faktor, nevrotrofisk faktor og neutrin), paratyroid hormon, relaksin, sekretin, somatomedin, insulin-liknende

vekstfaktor, adrenokortikahormon, glukagon, insulinotrofiske peptider innbefattende glukagon-liknende peptid-1 og eksendin-4, inkretiner utskilt i tarmene, adipocytter innbefattende leptoner og nevro-cytokiner som er effektive for metabolsk syndrom, cholecystokinin, pankreatiske polypeptider, gastrin-friggjørende peptider, kortikotropin-friggjørende faktor, tyroid-stimulerende hormon, autotaksin, 5 laktoferrin, myostatin, reseptor, reseptor-antagonist, celleoverflate-antigen, monoklonalt antistoff, polyklonalt antistoff, antistoff-fragmenter og virus-avledet vaksineantigen.

10 **17.** Medikament-konjugat ifølge krav 15, hvor medikamentet er en granulocyt-stimulerende faktor.

18. Medikamentkonjugat ifølge krav 15, hvor linkeren er en ikke-peptidyl-polymer.

19. Medikamentkonjugat ifølge krav 18, hvor ikke-peptidyl-polymeren har to eller tre reaktive ender.

15 **20.** Farmasøytisk sammensetning omfattende konjugatet ifølge krav 15.

21. Medikament-bæremiddel omfattende et modifisert IgG4 Fc-fragment omfattende en modifisert hengselregion hvor hengselregionen som er representert ved den følgende aminosyresekvens, er modifisert ved å fjerne deler av aminosyresekvensen for å innbefatte kun et cysteinresiduum:

20 Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Ser-Cys-Pro, og
hvor *in vivo* kjedebytting og monomerdannelse ikke inntreffer.