



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3292141 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/62 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.06.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.02.12
(86)	European Application Nr.	16721605.0
(86)	European Filing Date	2016.04.28
(87)	The European Application's Publication Date	2018.03.14
(30)	Priority	2015.05.07, US, 201562158079 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, USA
(72)	Inventor	BALDWIN, David Bruce, c/o Eli Lilly and CompanyP.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA BEALS, John Michael, c/o Eli Lilly and CompanyP.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA DAY, Jonathan Wesley, c/o Eli Lilly and CompanyP.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA DICKINSON, Craig Duane, c/o Eli Lilly and CompanyP.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA KORYTKO, Andrew Ihor, c/o Eli Lilly and CompanyP.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA LAZAR, Gregory Alan, c/o Eli Lilly and CompanyP.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **FUSION PROTEINS**

(56) References
Cited: WO-A2-2005/000892
 KR-B1- 101 324 828
 CN-A- 103 509 118

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/>

[EP3292141]

1

Patentkrav**1. Fusjonsprotein omfattende:**

a) en insulinreseptoragonist med den generelle formelen $Z_1-Z_2-Z_3$, hvori:

5 i) Z_1 er en insulin-B-kjedeanalog, omfattende aminosyresekvensen:

$X_1X_2X_3QHLCGSHLVEALX_4LVCGERGFX_5YX_6X_7X_8X_9$

hvor X_1 er F, Q eller A; X_2 er V eller G; X_3 er N, K, D, G, Q, A eller E; X_4 er E, Y, Q eller H; X_5 er H eller F; X_6 er G, T, S, H, V eller er fraværende; X_7 er G, E, P, K, D, S, H eller er fraværende; X_8 er G, E, K, P, Q, D, H eller er fraværende; X_9 er G, T, S, E, K, A eller er fraværende, forutsatt at insulin-B-kjedeanalogen inkluderer minst én modifikasjon fra aminosyresekvensen til B-kjeden til et molekyl av humant insulin ved X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 eller X_9 (SEQ ID NO:1);

ii) Z_2 er en første peptidlinker omfattende 5 til 10 aminosyrer, hvori minst 5 av aminosyrene er G-rester; og

15 iii) Z_3 er en insulin-A-kjedeanalog omfattende aminosyresekvensen:

$GIVEQCCTSX_1CSLX_2QLENYCX_3X_4$

hvor X_1 er T eller I; X_2 er D, Y, Q eller E; X_3 er G, N, S eller A; og X_4 er en hvilken som helst naturlig forekommende aminosyre eller er fraværende, forutsatt at hvis X_3 er N, må X_4 være en annen aminosyre enn G eller N (SEQ ID NO:2);

20 b) en andre peptidlinker med mellom 10 og 25 aminosyrer, hvori minst 50 % av aminosyrene er G-rester; og

c) en humant IgG Fc-region;

hvor den C-terminale resten av insulinreseptoragonisten er direkte fusjonert til den N-terminale resten av den andre peptidlinkeren, og den C-terminale resten av den andre peptidlinkeren er direkte fusjonert til den N-terminale resten av den humane IgG Fc-regionen.

2. Fusjonsproteinet ifølge krav 1, hvori:

insulin-B-kjedeanalogen inkluderer minst én modifikasjon fra aminosyresekvensen til humant insulin-B-kjeden ved X_4 eller X_5 ifølge SEQ ID NO:1; og

30

[EP3292141]

2

og insulin-A-kjedeanalogen inkluderer minst én modifikasjon fra aminosyresekvensen til humant insulin-A-kjeden ved X_1 eller X_2 ifølge SEQ ID NO:2.

5 **3.** Fusjonsproteinet ifølge enten krav 1 eller 2, hvori:
 insulin-B-kjedeanalogen omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO:1, hvori: X_1 er F;
 X_2 er V; X_3 er N eller D; X_4 er E; X_5 er H; og
 insulin-A-kjedeanalogen omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO:2, hvori: X_1 er I
 eller T; X_2 er D; X_3 er G; og X_4 er fraværende.

10

4. Fusjonsproteinet ifølge hvilke som helst av kravene 1-3, hvori insulin-B-kjedeanalogen omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO:1, hvori X_6 - X_9 hver er G.

15

5. Fusjonsproteinet ifølge hvilke som helst av kravene 1-4, hvori den første peptidlinkeren omfatter følgende aminosyresekvens:
 X_1 GX₂GGGG
 hvori X_1 er G eller er fraværende; og X_2 er G, S eller er fraværende (SEQ ID NO:3).

20

6. Fusjonsproteinet ifølge krav 5, hvori X_1 og X_2 ifølge SEQ ID NO:3 er henholdsvis G og S.

7. Fusjonsproteinet ifølge hvilke som helst av kravene 1-6, hvori insulinreseptoragonisten har følgende aminosyresekvens:
 FVNQHLCGSHLVEALELVCGERGFGHYGGGGGSGGGGGIVEQCCTSTCSLDQLENYC
 G (SEQ ID NO:5).

25

8. Fusjonsproteinet ifølge hvilke som helst av kravene 1-7, hvori den andre peptidlinkeren omfatter et peptid med sekvensen [GGGGX]_n,
 hvori X er Q, E eller S; og hvori n er 2-5.

30

9. Fusjonsproteinet ifølge hvilke som helst av kravene 1-8, hvori den andre peptidlinkeren omfatter følgende aminosyresekvens:
 GGGGX₁ GGGGX₂GGGGX₃GGGGX₄X₅X₆

[EP3292141]

3

X₁ er Q eller E

X₂ er Q eller E

X₃ er Q eller E

X₄ er G, E, Q eller er fraværende

5 X₅ er G eller fraværende; og

X₆ er G eller er fraværende

(SEQ ID NO:6).

10 **10.** Fusjonsproteinet ifølge hvilke som helst av kravene 1-9, hvori den andre peptidlinkeren har følgende aminosyresekvens:

GGGGQGGGGQGGGGQGGGGG (SEQ ID NO:7).

15 **11.** Fusjonsproteinet ifølge hvilke som helst av kravene 1-10, hvori humant IgG Fc-regionen er en Fc-region fra et IgG1, IgG2 eller IgG4.

12. Fusjonsproteinet ifølge hvilke som helst av kravene 1-11, hvori humant IgG Fc-regionen omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9 og SEQ ID NO:10.

20 **13.** Fusjonsprotein med aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:12.

14. Homodimer med to fusjonsproteiner ifølge hvilke som helst av kravene 1-13.

25 **15.** Farmasøytisk sammensetning omfattende enten et fusjonsprotein ifølge hvilke som helst av kravene 1-13 eller en homodimer ifølge krav 14, og minst en eksipient.

16. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 15, ytterligere omfattende citrat, sitronsyre, polysorbat 80 og mannitol.

30 **17.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 15 eller krav 16, hvori pH-en er i området fra ca. 6,0 til ca. 6,75.

[EP3292141]

4

18. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 15 til 17, ytterligere omfattende dulaglutid.

5

19. Fusjonsproteinet ifølge hvilke som helst av kravene 1-13 for anvendelse i terapi.

20. Fusjonsproteinet ifølge hvilke som helst av kravene 1-13 for anvendelse i behandling av diabetes mellitus.

10

21. Fusjonsproteinet ifølge hvilke som helst av kravene 1-13 for anvendelse i simultan, separat eller sekvensiell kombinasjon med dulaglutid i behandling av diabetes mellitus.

15

22. Homodimeren ifølge krav 14 for anvendelse i simultan, separat eller sekvensiell kombinasjon med dulaglutid i behandling av diabetes mellitus.

23. Polynukleotid som koder for fusjonsproteinet ifølge hvilke som helst av kravene 1-13.