

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42037 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 38/28; C12N 15/62; C07K 14/62**
- (43) Date de publication : **31.03.2020**

- 
- (21) N° Dépôt : **42037**
- (22) Date de Dépôt : **28.04.2016**
- (30) Données de Priorité : **07.05.2015 US 201562158079 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/029807 28.04.2016**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP16721605.0
- (71) Demandeur(s) : **Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center Indianapolis, IN 46285 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **DICKINSON, Craig Duane ; BALDWIN, David Bruce ; BEALS, John Michael ; DAY, Jonathan Wesley ; KORYTKO, Andrew Ihor ; LAZAR, Gregory Alan**
- (74) Mandataire : **H & H IP LAW**

- 
- (54) Titre : **PROTÉINES DE FUSION**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des protéines de fusion comprenant un agoniste des récepteurs de l'insuline fusionné à une région Fc d'IgG humaine par l'utilisation d'un lieur peptidique, et l'utilisation de ces protéines de fusion dans le traitement du diabète. La protéine de fusion de la présente invention a un profil d'action à temps étendu et est utile pour fournir un contrôle basal du glucose pendant une période de temps prolongée.

## REVENDEICATIONS

1. Protéine de fusion comprenant :

5 a) un agoniste de récepteur d'insuline ayant la formule générale  $Z_1$ - $Z_2$ - $Z_3$ , où :

i)  $Z_1$  est un analogue de chaîne B d'insuline, comprenant la séquence d'acides aminés :



10 dans laquelle  $X_1$  est F, Q ou A ;  $X_2$  est V ou G ;  $X_3$  est N, K, D, G, Q, A ou E ;  $X_4$  est E, Y, Q, ou H ;  $X_5$  est H ou F ;  $X_6$  est G, T, S, H, V ou est absent ;  $X_7$  est G, E, P, K, D, S, H ou est absent ;  $X_8$  est G, E, K, P, Q, D, H ou est absent ;  $X_9$  est G, T, S, E, K, A ou est absent, à condition que l'analogue de chaîne B d'insuline comprenne au moins une modification à partir de la

15 séquence d'acides aminés de la chaîne B d'une molécule d'insuline humaine à  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$ ,  $X_8$ , ou  $X_9$  (SEQ ID n° : 1) ;

ii)  $Z_2$  est un premier lieu peptidique comprenant de 5 à 10 acides aminés, où au moins 5 desdits acides aminés sont des résidus G ; et

iii)  $Z_3$  est un analogue de chaîne A d'insuline comprenant la

20 séquence d'acides aminés :



dans laquelle  $X_1$  est T ou I ;  $X_2$  est D, Y, Q ou E ;  $X_3$  est G, N, S ou A ; et  $X_4$  est n'importe quel acide aminé d'origine naturelle, ou est absent, à condition que si  $X_3$  est N, alors  $X_4$  doit être un acide aminé autre que G ou N

25 (SEQ ID n° : 2) ;

b) un second lieu peptidique ayant entre 10 et 25 acides aminés, où au moins 50 % desdits acides aminés sont des résidus G ; et

c) une région d'IgG Fc humaine ;

où le résidu de terminaison C de l'agoniste de récepteur d'insuline est

30 directement fusionné au résidu de terminaison N du second lieu peptidique, et le résidu de terminaison C du second lieu peptidique est directement fusionné au résidu de terminaison N de la région d'IgG Fc humaine.

2. Protéine de fusion selon la revendication 1, dans laquelle :

l'analogue de chaîne B d'insuline comprend au moins une modification à partir de la séquence d'acides aminés de la chaîne B d'insuline humaine au niveau de  $X_4$  ou  $X_5$  de SEQ ID n° : 1 ; et l'analogue de chaîne A d'insuline comprend au moins une modification à partir de la séquence d'acides aminés de la chaîne A d'insuline humaine au niveau de  $X_1$  ou  $X_2$  de SEQ ID n° : 2.

3. Protéine de fusion selon l'une ou l'autre des revendications 1 ou 2, dans laquelle :

l'analogue de chaîne B d'insuline comprend la séquence de SEQ ID n° : 1, où :  $X_1$  est F ;  $X_2$  est V ;  $X_3$  est N ou D ;  $X_4$  est E ;  $X_5$  est H ; et l'analogue de chaîne A d'insuline comprend la séquence de SEQ ID n° : 2, où :  $X_1$  est I ou T ;  $X_2$  est D ;  $X_3$  est G ; et  $X_4$  est absent.

4. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle l'analogue de chaîne B d'insuline comprend la séquence de SEQ ID n° : 1, où  $X_6$  à  $X_9$  sont chacun G.

5. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le premier lieu peptidique comprend la séquence d'acides aminés suivante :



où  $X_1$  est G ou est absent ; et  $X_2$  est G, S ou est absent (SEQ ID n° : 3).

6. Protéine de fusion selon la revendication 5, dans laquelle  $X_1$  et  $X_2$  de SEQ ID n° : 3 sont G et S, respectivement.

7. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle l'agoniste de récepteur d'insuline présente la séquence d'acides aminés suivante :

FVNQHLCGSHLVEALELVCGERGFHYGGGGGGSGGGGGIVEQCCTSTCSLD  
QLENYCG (SEQ ID n° : 5).

8. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle le second lieu peptidique comprend un peptide ayant la séquence [GGGGX]<sub>n</sub>,

où X est Q, E ou S ; et où n est 2 à 5.

5

9. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle le second lieu peptidique comprend la séquence d'acides aminés suivante :

GGGGX<sub>1</sub>GGGGX<sub>2</sub>GGGGX<sub>3</sub>GGGGX<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>

10

X<sub>1</sub> est Q ou E

X<sub>2</sub> est Q ou E

X<sub>3</sub> est Q ou E

X<sub>4</sub> est G, E, Q ou est absent

X<sub>5</sub> est G ou est absent ; et

15

X<sub>6</sub> est G ou est absent

(SEQ ID n° : 6).

10. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans laquelle le second lieu peptidique présente la séquence d'acides aminés

20

s suivante :

GGGGQGGGGQGGGGQGGGGG (SEQ ID n° : 7).

11. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans laquelle la région d'IgG Fc humaine est une région Fc provenant d'une

25

IgG1, IgG2 ou IgG4.

12. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans laquelle la région d'IgG Fc humaine comprend une séquence d'acides aminés sélectionnée dans le groupe constitué de SEQ ID n° : 8, SEQ ID n° : 9

30

et SEQ ID n° : 10.

13. Protéine de fusion ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 12.

14. Homodimère de deux protéines de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 13.
15. Composition pharmaceutique comprenant soit une protéine de fusion  
5 selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 soit un homodimère selon la revendication 14, et au moins un excipient.
16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15, comprenant en outre du citrate, de l'acide citrique, du polysorbate 80, et du mannitol.
- 10
17. Composition pharmaceutique selon la revendication 15 ou la revendication 16 dans laquelle le pH s'étend d'environ 6,0 à environ 6,75.
18. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des  
15 revendications 15 à 17 comprenant en outre du dulaglutide.
19. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour l'utilisation en thérapie.
- 20
20. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour l'utilisation dans le traitement du diabète sucré.
21. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour l'utilisation en combinaison simultanée, séparée ou séquentielle avec du  
25 dulaglutide, dans le traitement du diabète sucré.
22. Homodimère selon la revendication 14 pour l'utilisation en combinaison simultanée, séparée ou séquentielle avec du dulaglutide, dans le traitement du diabète sucré.
- 30
23. Polynucléotide codant pour la protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 13.