



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2598526 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/545 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.01.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.09.05
(86)	European Application Nr.	11749612.5
(86)	European Filing Date	2011.07.29
(87)	The European Application's Publication Date	2013.06.05
(30)	Priority	2010.07.29, US, 368799 P 2011.01.25, US, 201161436178 P 2011.01.25, US, 201161436184 P 2011.06.06, US, 201161493966 P 2011.06.06, US, 201161493967 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
(73)	Proprietor	Eleven Biotherapeutics, Inc., 215 First Street Suite 400, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	BARNES, Thomas, M., 215 First Street Suite 400, Cambridge MA 02142, USA HOU, Jinzhao, 215 First Street Suite 400, Cambridge MA 02142, USA KING, Bracken, M., 215 First Street Suite 400, Cambridge MA 02142, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	CHIMERIC IL-1 RECEPTOR TYPE I AGONISTS AND ANTAGONISTS
(56)	References Cited:	US-B2- 7 700 318, A WINGREN: "Fusion of a Signal Sequence to the Interleukin-1[beta] Gene Directs the Protein from Cytoplasmic Accumulation to Extracellular Release", CELLULAR IMMUNOLOGY, vol. 169, no. 2, 1 May 1996 (1996-05-01), pages 226-237, XP55014943, ISSN: 0008-8749, DOI: 10.1006/cimm.1996.0113, WO-A1-98/47921, HAL M. HOFFMAN ET AL: "Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: Results from two sequential placebo-controlled studies", ARTHRITIS & RHEUMATISM, vol. 58, no. 8, 30 July 2008 (2008-07-30), pages 2443-2452, XP55014926, ISSN: 0004-3591, DOI: 10.1002/art.23687, HEIDARY ET AL: "Long-range Coupling Between Separate Docking Sites in Interleukin-1beta", JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, ACADEMIC PRESS, UNITED KINGDOM, vol. 353, no. 5, 11 November 2005 (2005-11-11), pages 1187-1198, XP005152798, ISSN: 0022-2836, DOI: 10.1016/J.JMB.2005.08.072, DEH-

MING CHANG ET AL: "Dual biological functions of an interleukin-1 receptor antagonist-interleukin-10 fusion protein and its suppressive effects on joint inflammation", IMMUNOLOGY, vol. 112, no. 4, 1 August 2004 (2004-08-01), pages 643-650, XP55014940, ISSN: 0019-2805, DOI: 10.1111/j.1365-2567.2004.01910.x, WO-A2-2010/081091, CHARLES A. DINARELLO: "Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family", ANNUAL REVIEW OF IMMUNOLOGY, vol. 27, no. 1, 1 April 2009 (2009-04-01), pages 519-550, XP55014922, ISSN: 0732-0582, DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132612

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. Isolert protein som omfatter et chimerisk interlukin-1 (IL-1)-familie-cytokindomene, hvori cytokindomenet har en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med en sekvens valgt fra hvilken som helst av SEQ ID NO: 17 (P01), SEQ ID NO: 18 (P02), SEQ ID NO: 19 (P03),
5 SEQ ID NO: 20 (P04) og SEQ ID NO: (P05);

og hvori det isolerte proteinet binder til IL-1 reseptor I (IL-1RI) og antagoniserer IL-1RI-reseptorsignaleringsaktivitet.
2. Det isolerte proteinet ifølge krav 1, hvori cytokindomenet har en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med en sekvens valgt fra hvilket som helst av SEQ ID NO: 17 (P01), SEQ
10 ID NO: 18 (P02), SEQ ID NO: 19 (P03), SEQ ID NO: 20 (P04, og SEQ ID NO: 21(P05);
3. Det isolerte proteinet ifølge krav 2, hvori cytokindomenet har en aminosyresekvens valgt fra hvilket som helst av SEQ ID NO: 17 (P01), SEQ ID NO: 18 (P02), SEQ ID NO: 19 (P03), SEQ ID NO: 20 (P04) og SEQ ID NO: 21(P05);
4. Det isolerte proteinet ifølge krav 1, hvori cytokindomenet har en aminosyresekvens som
15 er minst 90 % eller 95 % identisk med en sekvens valgt fra hvilket som helst av SEQ ID NO: 19 (P03), SEQ ID NO: 20 (P04), og SEQ ID NO: (P05), og hvori cytokindomenet har større termostabilitet enn menneskelig IL-1 β og menneskelig IL-1Ra i en fysiologisk buffer.
5. Det isolerte proteinet ifølge krav 4, hvori cytokindomenet omfatter følgende par av rester:
20 (i) E39 og K64;
(ii) R9 og Q149; og
(iii) S152 og K40.
6. Det isolerte proteinet ifølge krav 5, hvori cytokindomenet har en aminosyresekvens som er valgt fra hvilket som helst av SEQ ID NO: 19 (P03), SEQ ID NO: 20 (P04) og SEQ ID NO: 21
25 (P05);
7. Det isolerte proteinet ifølge hvilket om helst av krav 4 til 6, hvori cytokindomenet har en T_m som er minst 2 °C høyere enn T_m til menneskelig IL-1 β og menneskelig IL-1Ra i en konsentrasjon på omtrent 0,5 mg/ml.
8. Det isolerte proteinet ifølge hvilket om helst av krav 4 til 7, hvori cytokindomenet har en
30 T_m på mellom 5 og 12 °C høyere enn T_m til menneskelig IL-1 β og menneskelig IL-1Ra i en konsentrasjon på omtrent 0,5 mg/ml.

9. Det isolerte proteinet ifølge hvilket om helst av krav 1 til 8 , hvori cytokindomenet har en aminosyresekvens som er minst 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 eller 100 % identisk til SEQ ID NO: 21 (P05).
10. Det isolerte proteinet ifølge krav 9. hvori proteinet har SEQ ID NO: 21 (P05).
- 5 11. Det isolerte proteinet ifølge hvilket om helst av krav 1 til 10, hvori proteinet omfatter færre enn 15, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 eller 2 substitusjoner.
12. Det isolerte proteinet ifølge hvilket om helst av krav 1 til 11, hvori cytokindomenet binder til IL-1 reseptor 1 med en K_D på mindre enn 100 nM.
- 10 13. Isolert protein som omfatter et chimerisk interlukin-1 (IL-1)-familie-cytokindomene, hvori cytokindomenet har en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med sekvensen med SEQ ID NO: 23 (P06) eller SEQ ID NO: 24 (P07), og hvori det isolerte proteinet binder til IL-1 reseptor I (IL-1RI) og agoniserer IL-1RI reseptor-signaleringsaktivitet.
14. Det isolerte proteinet ifølge krav 13, hvori cytokindomenet har en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk til sekvensen med SEQ ID NO: 23 (P06) eller SEQ ID NO: 24 (P07).
- 15 15. Det isolerte proteinet ifølge krav 14, hvori cytokindomenet har aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 23 (P06) eller SEQ ID NO: 24 (P07).
16. Det isolerte proteinet ifølge hvilket om helst av krav 13 til 15, hvori proteinet omfatter færre enn 15, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 eller 2 substitusjoner.
- 20 17. Farmasøytisk sammensetning omfattende et protein ifølge hvilket som helst av krav 1 til 12.
18. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 17, hvori den farmasøytiske sammensetningen er en topisk farmasøytisk sammensetning.
19. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 17, hvori den farmasøytiske sammensetningen er en oftalmisk farmasøytisk sammensetning.
- 25 20. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilket som helst av krav 17 til 19, hvori den farmasøytiske sammensetningen er vannholdig og omfatter proteinet i en konsentrasjon på mellom 0,001–5 %.
21. Farmasøytisk sammensetning omfattende et protein ifølge hvilket som helst av krav 13 til 16.

22. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 21, hvori den farmasøytiske sammensetningen er en topisk farmasøytisk sammensetning.
23. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 21, hvori den farmasøytiske sammensetningen er en oftalmisk farmasøytisk sammensetning.
- 5 24. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilket som helst av krav 21 til 23, hvori den farmasøytiske sammensetningen er vannholdig og omfatter proteinet i en konsentrasjon på mellom 0,001–5 %.
25. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilket som helst av krav 17 til 20 for anvendelse som et legemiddel.
- 10 26. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilket som helst av krav 17 til 20 for anvendelse til behandling av tørre øyne-sykdom eller -lidelse, allergisk konjunktivitt eller revmatoid artritt i en pasient.
27. Isolert nukleinsyre omfattende en sekvens som koder for proteinet ifølge hvilket som helst av krav 1 til 16.
- 15 28. Isolert nukleinsyrevektor omfattende nukleinsyren ifølge krav 27, hvori sekvensen er operasjonelt bundet til en transkripsjonskontrollsekvens.
29. Rekombinant vertscelle omfattende en rekombinant nukleinsyre som koder for proteinet ifølge hvilket som helst av krav 1 til 16.
30. Den rekombinante vertscellen ifølge krav 29, hvori vertscellen er en *E. coli*-vertscelle.