



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2637694 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/50 (2017.01)
A61K 38/20 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 47/60 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 1/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2021.08.02

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.04.07

(86) European Application Nr. 11840401.1

(86) European Filing Date 2011.11.11

(87) The European Application's Publication Date 2013.09.18

(30) Priority 2010.11.12, US, 413236 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 Nektar Therapeutics, 455 Mission Bay Boulevard South, Suite 100, San Francisco, CA 94158, USA

(72) Inventor BOSSARD, Mary J., 120 Kelvingrove Drive, Madison, AL 35758, USA
ALI, Cherie F., 315 Howard Avenue, Burlingame, CA 94010, USA
LIU, Xiaofeng, 1756 Terrace Drive, Belmont, CA 95131, USA
CHARYCH, Deborah H., 909 Taylor Street, Albany, CA 94706, USA
WANG, Yujun, 34617 Anchor Drive, Fremont, CA 94555, USA

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **CONJUGATES OF AN IL-2 MOIETY AND A POLYMER**

(56) References Cited:
EP-A1- 0 510 356
WO-A2-2005/000360
US-A1- 2009 263 382
US-A1- 2005 186 174
US-A- 4 705 848
US-A- 5 089 261
US-A1- 2004 136 952
US-A1- 2006 293 499
WO-A1-2010/033207
WO-A2-2010/014258

US-A- 4 766 106

US-A- 6 034 072

Nektar Therapeutics: "Polyethylene Glycol and Derivatives for Advanced PEGylation", Nektar Advanced PEGylation CATALOG 2005-2006, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 1-34, XP055272638, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.sejinbio.co.kr/Catalogue/Nektar> [retrieved on 2016-05-13]

DATABASE WPI Week 200866 Thomson Scientific, London, GB; AN 2008L15559 XP002757737, & CN 101 104 077 A (BEIJING ZICHEN MEDICAL BIOLOGICAL TECHNOLOGY INST) 16 January 2008 (2008-01-16)

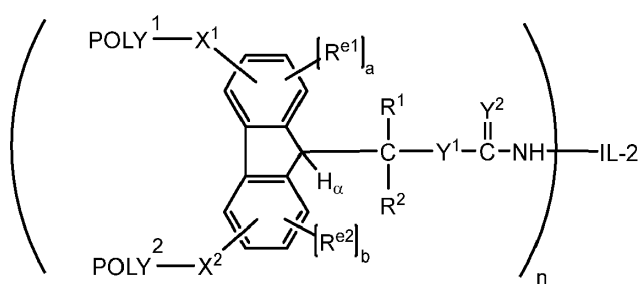
N. V. KATRE ET AL: "Chemical modification of recombinant interleukin 2 by polyethylene glycol increases its potency in the murine Meth A sarcoma model.", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 84, no. 6, 1 March 1987 (1987-03-01), pages 1487 - 1491, XP055272577, US ISSN: 0027 -8424, DOI: 10.1073/pnas.84.6.1487

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. Et konjugat som omfatter en, to, tre, fire, fem, seks, syv eller åtte forgrenede vannløselige poly(etylenglykol)polymerer, som er kovalent bundet via en frigjørbar karbamat-binding til en aminogruppe av en interleukin-2-del, hvor hver forgrenet vannløselig poly(etylenglykol)polymer har en total gjennomsnittlig molekylvekt i området fra 500 Dalton til 100.000 Dalton,

hvor den forgrenede, vannløselige poly(etylenglykol)polymeren løsner seg fra interleukin-2-delen in vivo etter frigjøring av et fragment som er festet til interleukin-2-delen, hvor konjugatet har en formel



hvor POLY¹ er en første poly(etylenglykol); POLY² er en annen poly(etylenglykol); X¹ er en første avstandsdel; X² er en andre avstandsdel; H_α er et ioniserbart hydrogenatom; R¹ er H eller en organisk radikal; R² er H eller en organisk radikal; (a) er enten null eller en; (b) er enten null eller en; R^{e1}, når den er tilstede, er en første elektronendringsgruppe; R^{e2}, når den er tilstede, er en andre elektronendringsgruppe; Y¹ er O; Y² er O; n er et helt tall fra 1-8; og (IL-2) er en interleukin-2-del som har en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 3 eller har 95% eller større sekvensidentitet til SEQ ID NO: 3.

2. Konjugatet ifølge krav 1, hvor POLY¹ og POLY² begge to er terminalt kappet med en alkoksy-endekappedel.

3. Konjugatet ifølge krav 2, hvor alkoksy-endekappedelen er en C₁₋₆alkoksygruppe.

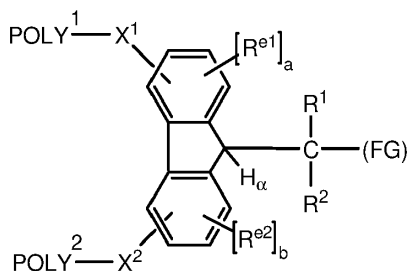
4. Konjugatet ifølge krav 1, hvor hver forgrenet, vannløselig poly(etylenglykol)polymer har en gjennomsnittlig molekylvekt i et område fra 20.000 Dalton til 85.000 Dalton.

5. Konjugatet ifølge krav 1 eller krav 2, hvor en, to, tre eller fire forgrenede, vannløselige poly(etylenglykol)polymerer er kovalent bundet til interleukin-2-delen.

6. En farmasøytisk sammensetning som omfatter et konjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.

7. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6 for bruk i terapi.

8. En fremgangsmåte for fremstilling av et konjugat av interleukin-2, hvor fremgangsmåten omfatter å kontakte, under konjugasjonsbetingelser, en interleukin-2-
 5 del som har en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 3 eller som har 95% eller større sekvensidentitet til SEQ ID NO: 3 og som omfatter aminogrupeer som er tilgjengelig for kovalent binding til en polymer, med en succinimidylester-aktivert forgrenet, vannløselig poly(etylenglykol)polymer som har en formel,



10 hvor POLY¹ er en første poly(etylenglykol); POLY² er en annen poly(etylenglykol); X¹ er en første avstandsdel; X² er en andre avstandsdel; H_α er et ioniserbart hydrogenatom; R¹ er H eller en organisk radikal; R² er H eller en organisk radikal; (a) er enten null eller en; (b) er enten null eller en; R^{e1}, når den er tilstede, er en første elektronendringsgruppe; R^{e2},
 15 når den er til stede, er en andre elektronendringsgruppe, og (FG) er en succinimidylester, som er effektiv for å danne en frigjørbar karbamat-binding når den er kovalent bundet til en aminogruppe av interleukin-2-delen, hvor nevnte konjugasjonsbetingelser omfatter et vandig medium som har en pH på 7 til 9,0.

9. Konjugatet ifølge krav 1, hvor hver forgrenet, vannløselig poly(etylenglykol)polymer
 20 har en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 20.000 Dalton.

10. En sammensetning som omfatter en blanding av konjugater ifølge krav 1.

11. Den farmasøytiske sammensetningen for bruk ifølge krav 7, hvor sammensetningen
 25 har liten eller ingen interleukin-2-aktivitet.

12. Den farmasøytiske sammensetningen for bruk ifølge krav 7, hvor sammensetningen er til bruk ved behandling av en tilstand som er valgt fra gruppen bestående av nyrecelle-
 karsinom, metastatisk melanom, hepatitt C-virus (HCV), humant immunsviktvirus (HIV),
 30 akutt myeloid leukemi, ikke-Hodgkins lymfom, kutan T-celle lymfom, juvenil revmatoid artritt, atopisk dermatitt, brystkreft og blærekreft.

13. Den farmasøytiske sammensetningen for bruk ifølge krav 7, i en form som er egnet for parenteral administrering.

14. Sammensetningen ifølge krav 10, hvor nevnte konjugater som er omfattet av sammensetningen har fire, fem, seks, syv eller åtte forgrenede, vannløselige poly(etylenglykol)polymerer som er kovalent bundet til interleukin-2-delen.

5

15. Sammensetningen ifølge krav 10, hvor nevnte konjugater som er omfattet av sammensetningen har et gjennomsnitt på fra en, to, tre, fire, fem, seks, syv eller åtte forgrenede, vannløselige poly(etylenglykol)polymerer per interleukin-2-del.