



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2956471 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61P 9/10 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/04 (2006.01)

A61P 27/14 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07K 14/715 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.07.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.04.10
(86)	European Application Nr.	13875211.8
(86)	European Filing Date	2013.02.15
(87)	The European Application's Publication Date	2015.12.23
(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	R-Pharm International, LLC, 19 bldg.1, floor 1 Premises V, office 9 Berzarina Street, 123154 Moscow, Russland
(72)	Inventor	LAVROVSKY, Yan, 10158 Wateridge Circle 136, San Diego, CA 92121, USA XU, Ting, 11 Dawson Drive, Sudbury, MA 01776, USA REPIK, Alexey, 3 Osenniy Boulevard Apt. 106, Moscow 121609, Russland XU, Tao, Suit 41 Bld. 67 Songze JiaYuan, Suzhou Jiangsu Province 215125, Kina IGNATIEV, Vasily, 13 Skolkovskoye Shosse Apt. 212, Moscow 121353, Russland SAMSONOV, Mikhail, 74-6-77 Leningradsky Prospect, Moscow 125313, Russland
(74)	Agent or Attorney	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54) Title **IL-1BETA INHIBITOR COMPOSITION AND USE THEREOF**

(56) References
Cited:

WO-A1-2014/035361, WO-A1-2009/089004, US-B2- 7 666 622
ECONOMIDES A N ET AL: "Cytokine traps: multi-component, high-affinity blockers of cytokine action", NATURE MEDICINE, NATURE PUB. CO, NEW YORK, vol. 9, no. 1, 1 January 2003 (2003-01-01) , pages 47-52, XP002256034, ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/NM811
DATABASE PUBMED [Online] 01 January 2010 ' ROLE OF IL-1BETA IN TYPE 2 DIABETES.', XP055290630 Retrieved from NCBI Database accession no. 20588114 & DINARELLO CA ET AL.: 'Role of IL -1 beta in type 2 diabetes' CURR OPIN ENDOCRINOL DIABETES OBES vol. 17, no. 4, 2010, pages 314 - 321, XP009136506 DATABASE PUBMED [Online] 28 October 2009 'ANALYSIS OF INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE TEARS OF DRY EYE PATIENTS', XP055279023 Retrieved from NCBI Database accession no. 19724208 & MASSINGALE ML ET AL.: 'Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry e patients.' CORNEA vol. 28, no. 9,

2009, pages 1023 - 1027

BHASKAR V ET AL.: 'Monoclonal antibodies targeting IL -1 beta reduce biomarkers of atherosclerosis in vitro and inhibit atherosclerotic plaque formation in Apolipoprotein E-deficient mice.' *ATHEROSCLEROSIS* vol. 216, no. 2, 2011, pages 313 - 320, XP028226561
 DATABASE PUBMED [Online] 01 January 2011 '[CAPS: CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME].', XP055279021 Retrieved from NCBI Database accession no. 2204124 & SAITO MK.: 'CAPS: cryopyrin-associated periodic syndrome.' *NIHON RINSHO MENEKI GAKKAI KAISHI* vol. 34, no. 5, 2011, pages 369 - 377, XP055279021
 ECONOMIDES ARIS N. ET AL.: 'Cytokine traps: multi-component, high-affinity blockers of cytokine action.' *NATURE MEDICINE* vol. 9, no. 1, 2003, pages 47 - 52, XP002256034

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. Heterodimer proteinsammensetning i stand til å binde humant IL-1 β , proteinsammensetningen omfattende:

et første polypeptid omfattende

5 en første aminosyresekvens omfattende aminosyrene 18 til 333 av humant IL1 -R 1, og

en andre aminosyresekvens omfattende en første mutant av en Fc-del av humant immunglobulin gamma-1 Fc;

et andre polypeptid omfattende

10 en annen første aminosyresekvens omfattende aminosyrene 21 til 358 av humant IL1-RAcP, og

en annen andre aminosyresekvens omfattende en andre mutant av Fc-delen av humant immunglobulin gamma-1 Fc; og

hvor den første og den andre mutanten velges for å favorisere

15 heterodimer sammenstilling mellom den første og den andre mutanten fremfor enhver homodimer sammenstilling,

hvor det første polypeptidet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO. 1 og det andre polypeptidet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO. 2.

2. Proteinsammensetningen ifølge krav 1, hvor proteinsammensetningen
20 viser human IL- 1 β -bindingsaktivitet i en ELISA-analyse med en EC50 på 50 ng/ml.

3. Terapeutisk sammensetning, sammensetningen omfattende en heterodimer proteinsammensetning i stand til å binde humant IL-1 β , den heterodimere proteinsammensetningen omfattende:

25 et første polypeptid omfattende

en første aminosyresekvens omfattende aminosyrene 18 til 333 av humant IL1 -R 1, og

en andre aminosyresekvens omfattende en første mutant av en Fc-del av humant immunglobulin gamma-1 Fc;

5 et andre polypeptid omfattende

en annen første aminosyresekvens omfattende aminosyrene 21 til 358 av humant ILI-RAcP, og

en annen andre aminosyresekvens omfattende en andre mutant av Fc-delen av humant immunglobulin gamma-1 Fc; og

10 hvori den første og den andre mutanten velges for å favorisere heterodimer sammenstilling mellom den første og den andre mutanten fremfor enhver homodimer sammenstilling,

hvor det første polypeptidet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO. 1 og det andre polypeptidet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO. 2.

15 4. Den terapeutiske sammensetningen ifølge krav 3, hvori halveringstiden for den heterodimere proteinsammensetningen i systemisk sirkulasjon i mus etter en subkutan administrering ved en dose på 5 mg/kg er minst 88 timer, som analysert ved human Fc ELISA.

5. Isolert nukleinsyre som koder for et polypeptid omfattende en
20 aminosyresekvens ifølge et hvilket som helst av SEQ ID. 1, SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 3 og SEQ ID NO. 5.

6. Nukleinsyren ifølge krav 5, hvori kodonanvendelsen optimaliseres for høy ekspresjon av polypeptidet i en pattedyr-celle.

7. Nukleinsyren ifølge krav 5, hvori nukleinsyresekvensen koder for et
25 polypeptid omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO. 3 og omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO. 4, eller hvori nukleinsyresekvensen koder for et polypeptid omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO. 5 og omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO. 6.

8. Nukleinsyren ifølge krav 7, hvori nukleinsyren omfatter en ekspresjonsvektor.
9. Isolert nukleinsyre ifølge SEQ ID NO. 7.
10. Heterologt ekspresjonssystem, ekspresjonssystemet inneholder en
5 ekspresjonsvektor omfattende en nukleinsyresekvens som koder for et første polypeptid omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO. 3 og en annen nukleinsyresekvens som koder for et andre polypeptid omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO. 5.
11. Ekspresjonssystemet ifølge krav 10, hvori ekspresjonsvektoren inneholdes
10 i en pattedyrcelle, fortrinnsvis hvori pattedyrcellen er en CHO-celle.
12. Ekspresjonssystemet ifølge krav 11, hvori ekspresjonssystemet er i stand til å uttrykke et heterodimert protein omfattende et første polypeptid omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO. 1 og et andre polypeptid omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO. 2, og hvori ekspresjonsnivået av det
15 heterodimere proteinet er minst 300 mg pr. liter cellekultur.
13. Heterodimert protein omfattende et første polypeptid omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO. 1 og et andre polypeptid omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO. 2 for anvendelse i behandlingen eller forebyggingen av en sykdom assosiert med modulering av aktivitet av humant IL-
20 1 β , hvori sykdommen er en leddgikt, eller hvori sykdommen er en gikt, eller hvori sykdommen er en revmatoid artritt, eller hvori sykdommen er et kryopyrinassosiert periodisk syndrom (CAPS), eller hvori sykdommen er en sklerodermi, eller hvori sykdommen er en diabetes, eller hvori sykdommen er aterosklerose, eller hvori sykdommen er en tørre-øynesykdom, eller hvori sykdommen er en øyeallergi, eller
25 hvori sykdommen er en uveitt.
14. Heterodimer proteinsammensetning i stand til å binde humant IL-1 β , proteinsammensetningen er i stand til å inhibere human IL-6-produksjon i humane lungefibroblaster som respons på behandling av fibroblastene med humant IL-1 β , inhiberingen har en IC50-verdi på 2,3 pM, hvori den heterodimere
30 proteinsammensetningen omfatter et første polypeptid omfattende

aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO. 1 og et andre polypeptid omfattende
aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO. 2.