



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3470421 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 14/545 (2006.01)

A61K 38/20 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.10.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.06.07
(86)	European Application Nr.	18191564.6
(86)	European Filing Date	2011.07.29
(87)	The European Application's Publication Date	2019.04.17
(30)	Priority	2010.07.29, US, 36879910 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
(62)	Divided application	EP2598526, 2011.07.29
(73)	Proprietor	Buzzard Pharmaceuticals AB, Skeppsbron 16, 111 30 Stockholm, Sverige
(72)	Inventor	BARNES, Thomas M., 215 First Street Suite 400, Cambridge, MA Massachusetts 02142, USA HOU, Jinzhao, 215 First Street Suite 400, Cambridge, MA Massachusetts 02142, USA KING, Bracken M., 215 First Street Suite 400, Cambridge, MA Massachusetts 02142, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **CHIMERIC IL-1 RECEPTOR TYPE I ANTAGONISTS**

(56) References

Cited:

WO-A2-2010/081091, US-B2- 7 700 318, WO-A1-98/47921,
Eric S. Furfine ET AL: "EBI-005: An IL-1 Receptor Inhibitor Designed for the Treatment of Dry Eye Syndrome", , 7 May 2012 (2012-05-07), pages 1-1, XP055036406, Retrieved from the Internet: URL:http://www.elevenbio.com/pdf/Eleven_poster_042312_lowres.pdf [retrieved on 2012-08-27]
ANNE M LEWIS ET AL: "Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment", JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 4, no. 1, 1 January 2006 (2006-01-01) , page 48, XP055567277, ISSN: 1479-5876, DOI: 10.1186/1479-5876-4-48
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, XP055014926, 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

Anonymous: "ClustalW alignment of SEQ ID NOs: 1 and 3", , 19 June 2020 (2020-06-19), pages 1-1, XP055706939, Retrieved from the Internet: URL: <http://ibis.internal.epo.org/exam/jobResult?id=645111> [retrieved on 2020-06-19]

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, XP055014922, ISSN: 0732-0582, DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132612

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, XP055014943, ISSN: 0008-8749, DOI: 10.1006/cimm.1996.0113

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, XP055014940, ISSN: 0019-2805, DOI: 10.1111/j.1365-2567.2004.01910.x

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 isolert protein som omfatter et kimært interleukin-1 (IL-1)-familie cytokindomene med en lengde på 148-160 aminosyrer,
 - 5 hvor det kimære cytokindomenet omfatter 5, 6 eller 7 segmenter som har minst 80 % aminosyreidentitet med tilsvarende segmenter av et parentalt IL-1-familie cytokindomene valgt fra humant IL-1Ra (SEKV ID NR.:3) og humant IL-1 β (SEKV ID NR.: 1), og hvor tilstøtende segmenter er fra forskjellige parentale IL-1-familie cytokindomener, hvor
 - 10 (i) minst rester 11-41 og 120-147 (i henhold til IL-1 β (SEKV ID NR.: 1) nummerering) er samlet minst 90 % identiske med tilsvarende rester av IL-1Ra (SEKV ID NR.:3); og
 - a. minst rester 1-6, 45-61 og 148-153 (i henhold til IL-1 β (SEKV ID NR.: 1) nummerering) er samlet minst 90 % identiske med tilsvarende rester av IL-1 β (SEKV ID NR.: 1); eller
 - 15 b. minst rester 1-8, 42-120, og 148-153 (i henhold til IL-1 β (SEKV ID NR.: 1) nummerering) er samlet minst 90 % identiske med tilsvarende rester av IL-1 β (SEKV ID NR.: 1);
 - hvor det isolerte proteinet binder til IL-1 reseptor I (IL-1RI) og antagoniserer IL-1RI reseptorsignaleringsaktivitet, og
 - 20 hvor de tilsvarende segmentene og de tilsvarende restene er som indikert ved innrettingen gitt i figur 4.
2. Proteinet ifølge krav 1, hvor cytokindomenet er 150-156 aminosyrer langt.
- 25 3. Proteinet ifølge et hvilket som helst av krav 1 eller 2, hvor cytokindomenet ikke er naturlig forekommende, eventuelt hvor cytokindomenet er mindre enn 98, 95, 90, 85, eller 80 % identisk med humant IL-1 β (SEKV ID NR.: 1), og/eller humant IL-1Ra (SEKV ID NR.: 3).
- 30 4. Proteinet ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 3, hvor
 - a) cytokindomenet binder til IL-1 reseptor I (IL-1RI) med en K_D på mindre enn 100, 50, 20, 10, 5, eller 1 nM og/eller

b) proteinet inhiberer signalering av IL-1 β ved en konsentrasjon på 0,1 ng/ml i en cellulær analyse med en IC50 på mindre enn 100, 50, 20, 10 eller 5 nM, eventuelt hvor proteinet inhiberer signalering med en IC50 som er mindre enn den til IL-1Ra.

5

5. Proteinets ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4, hvor cytokindomenet er minst 80% identisk med P05 (SEKV ID NR.: 21), P01 (SEKV ID NR.: 17), P02 (SEKV ID NR.: 18), P03 (SEKV ID NR.: 19) eller P04 (SEKV ID NR.: 20).

10 **6.** Proteinets ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 5, hvor minst 95, 97, 98, 99, eller 100 % av posisjonene inne i cytokindomenet har egenskapen at, ved hver slik posisjon, er aminosyren til stede enten identisk med et første IL-1-familiecytokin, hvor det første IL-1-familiecytokinet er IL-1 β , eller med et andre IL-1-familiecytokin, hvor det andre IL-1-familiecytokinet er IL-1 Ra, eller begge
15 deler hvis det første og andre IL-1-familiecytokinet er identiske ved den spesielle posisjonen.

7. Proteinets ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 6, hvor cytokindomenet har større termostabilitet enn humant IL-1 β og humant IL-1Ra i en fysiologisk buffer,
20 og eventuelt hvor cytokindomenet har en Tm minst 2°C større, for eksempel, mellom 5-12°C større, en Tm-en til humant IL-1 β og humant IL-1Ra ved en konsentrasjon på rundt 0,5 mg/ml.

8. Proteinets ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 7, hvor det kimære cytokin-
25 domenet omfatter:

- i. minst to, tre, eller fire diskontinuerlige segmenter, hver med lengde på minst 5, 6, 7, 10, 15, eller 20 aminosyrer og som har minst 90, 95, 96, 97, 98, 99, eller 100 % aminosyreidentitet med tilsvarende segmenter av humant IL-1 β ; og
- 30 ii. aminosyrer i de gjenværende posisjonene som ikke er i de diskontinuerlige segmentene som er minst 90, 95, eller 100 % identiske med tilsvarende rester i humant IL-1Ra, eventuelt hvor cytokindomenet er

identisk med humant IL-1Ra i de gjenværende posisjonene som ikke er i de diskontinuerlige segmentene.

- 5 **9.** Proteinet ifølge krav 1, hvor cytokindomenet er mellom 45-72 % identisk med humant IL-1 β (SEKV ID NR.: 1) og 53-80% identisk med humant IL-1Ra (SEKV ID NR.: 3).
- 10 **10.** En farmasøytisk sammensetning som omfatter et protein i henhold til hvilket som helst foregående krav, hvor den farmasøytiske sammensetningen er
- 10 a) en topisk farmasøytiske sammensetning; eller
- b) en oftalmisk farmasøytiske sammensetning eller
- c) formulert for subkutan, intravenøs eller intramuskulær administrering.
- 15 **11.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10 for anvendelse som et medikament.
- 12.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10 for anvendelse ved behandling av kreft.
- 20 **13.** En isolert nukleinsyre som omfatter en sekvens som koder for proteinet ifølge hvilket som helst av krav 1 til 9.
- 14.** En isolert nukleinsyrevektor som omfatter nukleinsyren ifølge krav 13, hvor sekvensen er operabelt lenket til en transkripsjonskontrollsekvens.
- 25 **15.** En rekombinant vertscelle som omfatter en rekombinant nukleinsyre som koder for proteinet ifølge hvilket som helst av krav 1 til 9, eventuelt hvor vertscellen er en *E. coli*-vertscelle.