



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3849614 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 45/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.04.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.12.20
(86)	European Application Nr.	19780048.5
(86)	European Filing Date	2019.09.11
(87)	The European Application's Publication Date	2021.07.21
(30)	Priority	2018.09.11, US, 201862729925 P 2019.03.08, US, 201962815964 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	Ambrox, Inc., 10975 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA
(72)	Inventor	CHEN, Sigeng, 10704 Ballystock Court, San Diego, CA 92131, USA LU, Yingchun, 6291 Sunrose Crest Way, San Diego, CA 92130, USA RASHID, Md, Harunur, 9525 Genesee Ave. Apt 213, San Diego, CA 92121, USA KNUDSEN, Nickolas, 1916 Rohn Road, Escondido, CA 92025, USA TIAN, Feng, 8374 Orange Haven Place, San Diego, CA 92129, USA
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Postboks 1052 Hoff, 0218 OSLO, Norge

(54)	Title	INTERLEUKIN-2 POLYPEPTIDE CONJUGATES AND THEIR USES
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/065086 WO-A1-2012/088446 WO-A1-2016/025385 WO-A2-2005/007121 WO-A2-2005/086751 WO-A2-2007/079130 D. H. CHARYCH ET AL: "NKTR-214, an Engineered Cytokine with Biased IL2 Receptor Binding, Increased Tumor Exposure, and Marked Efficacy in Mouse Tumor Models", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 22, no. 3, 1 February 2016 (2016-02-01), pages 680-690, XP55432446, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1631

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. IL-2-polypeptid med én aminosyre som ikke er naturlig kodet, hvor IL-2-polypeptidet har aminosyresekvensen i SEQ ID NO: 2, hvor aminosyren som ikke er naturlig kodet er innlemmet i posisjon 45 av SEQ ID NO: 2, hvor en vannløselig polymer er konjugert med IL-2-polypeptidet via aminosyren som ikke er naturlig kodet via et ikke-spaltbart bindeledd, hvor aminosyren som ikke er naturlig kodet er para-acetyl-fenylalanin, hvor IL-2-polypeptidet er glykosylert, og hvor nevnte IL-2-polypeptid har redusert vekselvirkning med sin IL-2R α -receptor-delenhet sammenlignet med et villtype IL-2-polypeptid.
2. IL-2-polypeptid ifølge krav 1, hvor den vannløselige polymer er en poly(etylenglykol) (PEG)-enhet.
3. IL-2-polypeptid ifølge krav 2, hvor PEG-enheten er rettkjedet eller forgrenet.
4. IL-2-polypeptid ifølge krav 2 eller krav 3, hvor PEG-enheten har en molekylvekt mellom 0,1 kDa og 100 kDa, fortrinnsvis mellom 0,1 og 50 kDa, mer foretrukket mellom 10 kDa og 50 kDa.
5. IL-2-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor det ikke-spaltbare bindeledd er en oksimbinding.
6. IL-2-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor IL-2-polypeptidet er videre bundet til et biologisk aktivt molekyl, et cytotoksisk middel eller et immunostimulatorisk middel, valgfritt hvor det biologisk aktive molekyl, cytotoksiske middel eller immunostimulatoriske middel er bundet til IL-2-polypeptidet via et bindeledd, videre valgfritt hvor bindeleddet er et spaltbart eller ikke-spaltbart bindeledd.
7. IL-2-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor IL-2-polypeptidet er fremstilt i CHO-celler.
8. IL-2-polypeptid ifølge krav 1, hvor den vannløselige polymer er en PEG-enhet, hvor PEG-enheten er rettkjedet, hvor PEG-enheten har en molekylvekt mellom 10 kDa og 50 kDa, og hvor det ikke-spaltbare bindeledd er en oksimbinding.

9. IL-2-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor IL-2-polypeptidet tilveiebringer forlenget halveringstid *in vivo*, hvor halveringstiden *in vivo* av IL-2-polypeptidet er forlenget minst omtrent 5 ganger sammenlignet med det umodifiserte polypeptid.
- 5 10. Fremgangsmåte ved fremstilling av et IL-2-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvilken fremgangsmåte omfatter å bringe IL-2-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9 i berøring med en vannløselig polymer, hvor den vannløselige polymer omfatter en enhet som reagerer med aminosyren som ikke er naturlig kodet.
- 10 11. Fremgangsmåte ved fremstilling av et IL-2-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvilken fremgangsmåte omfatter å bringe IL-2-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9 i berøring med en vannløselig polymer, hvor den vannløselige polymer omfatter en enhet som reagerer med aminosyren som ikke er naturlig kodet, og hvor IL-2-polypeptidet er erholdt ved ekspresjon i
15 pattedyrceller eller eukaryotiske celler, så som CHO-celler.
12. IL-2-polypeptid som kan erholdes ved bruk av fremgangsmåten ifølge krav 10 eller krav 11.
13. Sammensetning som omfatter et IL-2-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9 og en farmasøytisk akseptabel bærer, hvor IL-2-polypeptidene i
20 sammensetningen er homogene.
14. IL-2-polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9 og 12, eller en sammensetning ifølge krav 13, for anvendelse ved behandling av kreft.