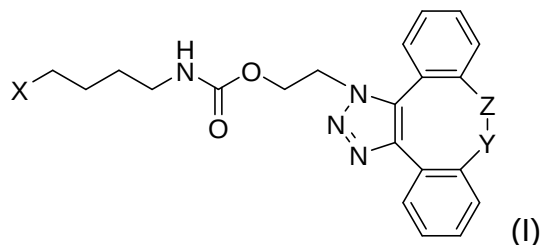
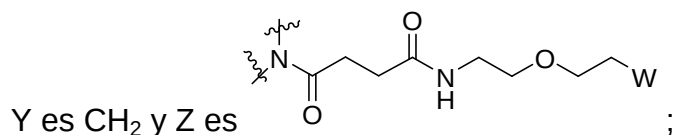
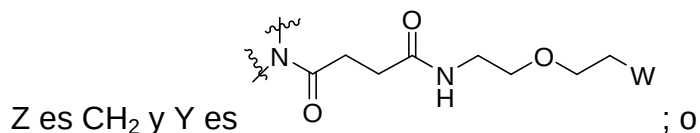
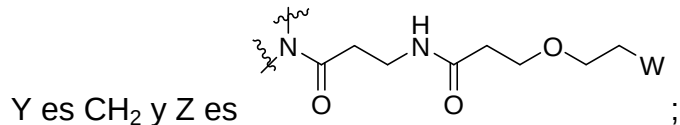
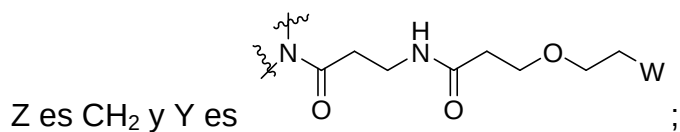


REIVINDICACIONES

- Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (I):

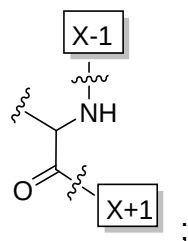


en donde:



W es un grupo PEG que tiene un peso molecular de 50kDa;

X tiene la estructura:

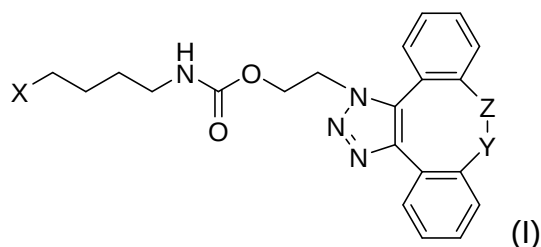


X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente;

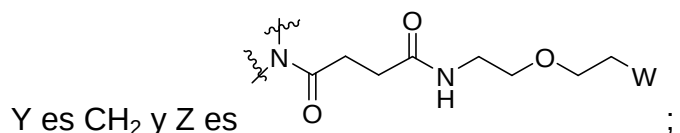
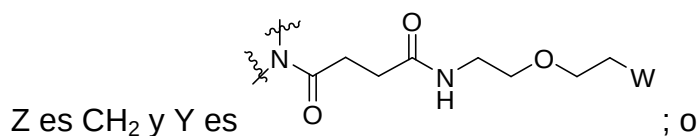
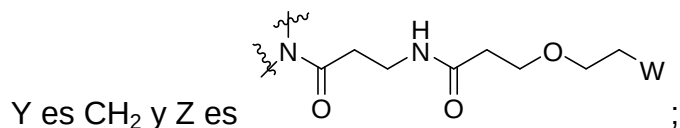
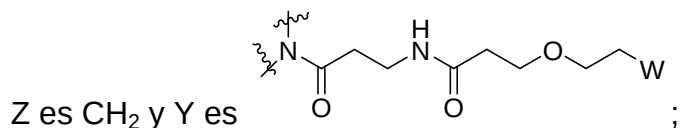
X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente; y

la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, N25, N87, E99 y N118.

2. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (I):

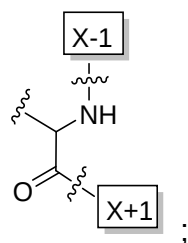


en donde:



W es un grupo PEG que tiene un peso molecular de 50kDa;

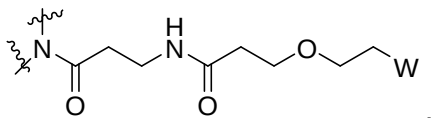
X tiene la estructura:



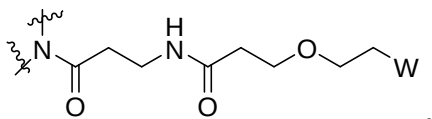
X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente;

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente; y la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, N26, N88, E100, y N119.

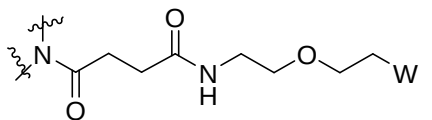
3. El conjugado de IL-2 de la reivindicación 1 o 2, en donde Z es CH₂ y Y es



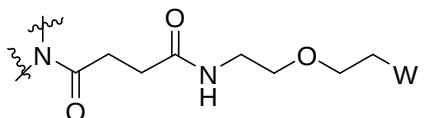
4. El conjugado de IL-2 de la reivindicación 1 o 2, en donde Y es CH₂ y Z es



5. El conjugado de IL-2 de la reivindicación 1 o 2, en donde Z es CH₂ y Y es



6. El conjugado de IL-2 de la reivindicación 1 o 2, en donde Y es CH₂ y Z es



7. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es K9.

8. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es H16.

9. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es L19.

10. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es D20.

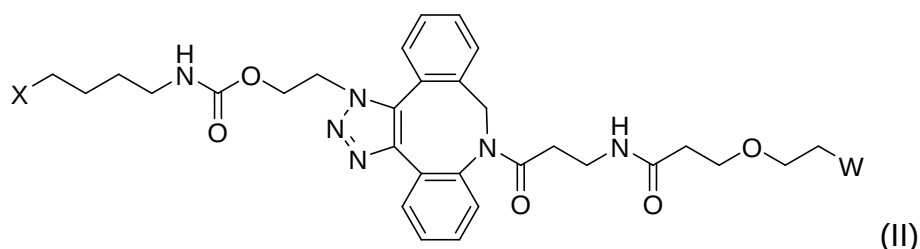
11. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es N26.

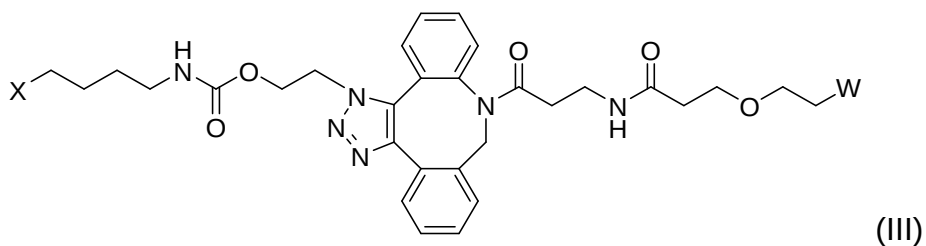
12. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es N88.

13. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es E100.

14. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es N119.

15. El conjugado de IL-2 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la estructura de Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (II) o la Fórmula (III):

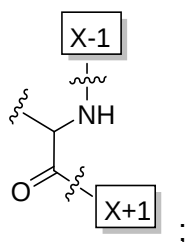




en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular de 50kDa;

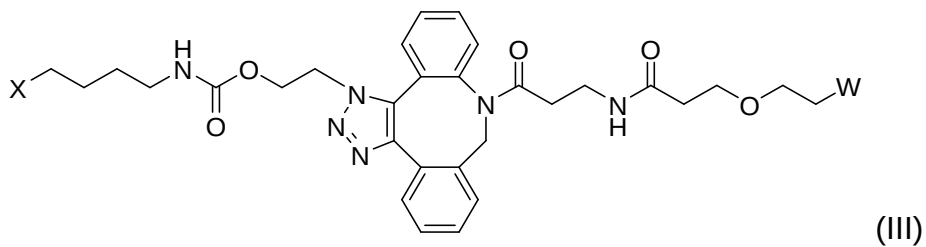
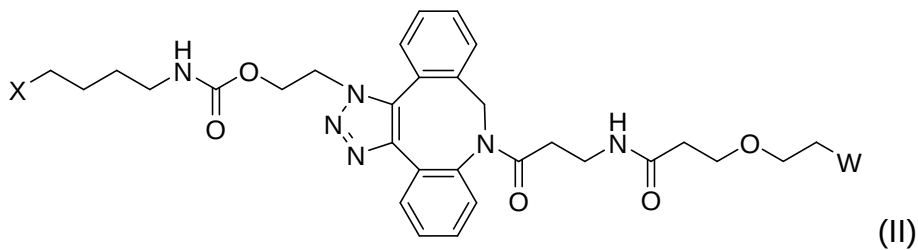
X tiene la estructura:



X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente.

16. Una composición farmacéutica que comprende una mezcla de los conjugados de IL-2 de acuerdo con la reivindicación 15 y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde la mezcla comprende conjugados de IL-2 de la Fórmula (II) y conjugados de IL-2 de la Fórmula (III):



en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular de 50kDa;

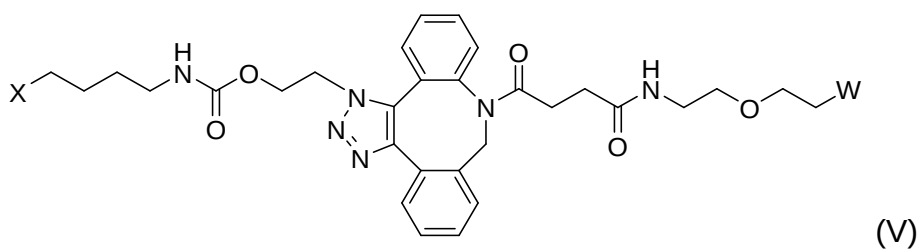
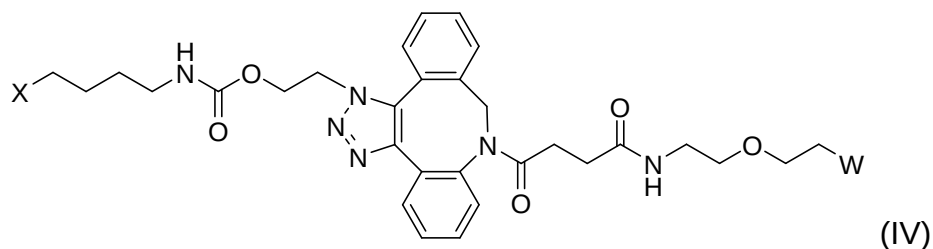
X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente.

(IV)

(V)

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente.

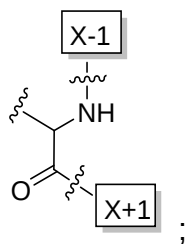
18. Una composición farmacéutica que comprende una mezcla de los conjugados de IL-2 de acuerdo con la reivindicación 17 y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde la mezcla comprende conjugados de IL-2 de la Fórmula (IV) y conjugados de IL-2 de la Fórmula (V):



en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular de 50kDa;

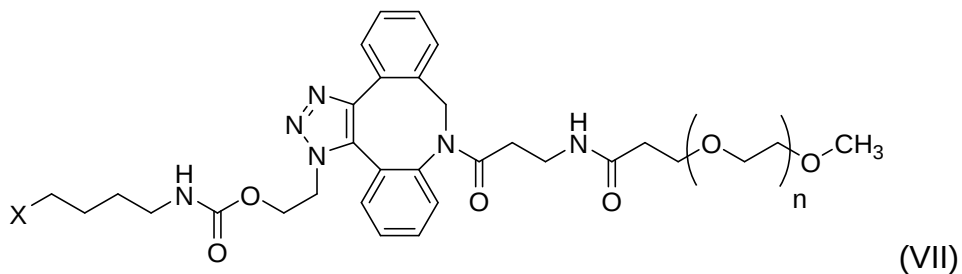
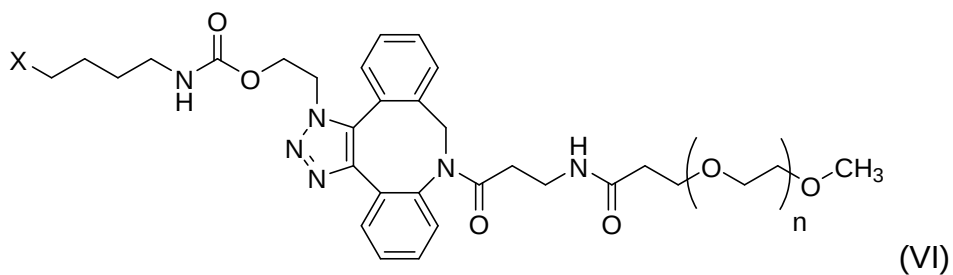
X tiene la estructura:



X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

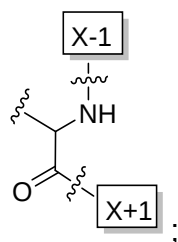
X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente.

19. El conjugado de IL-2 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la estructura de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (VI) o la Fórmula (VII):



en donde:

n es un entero de modo que el peso molecular del resto PEG es 50 kDa;

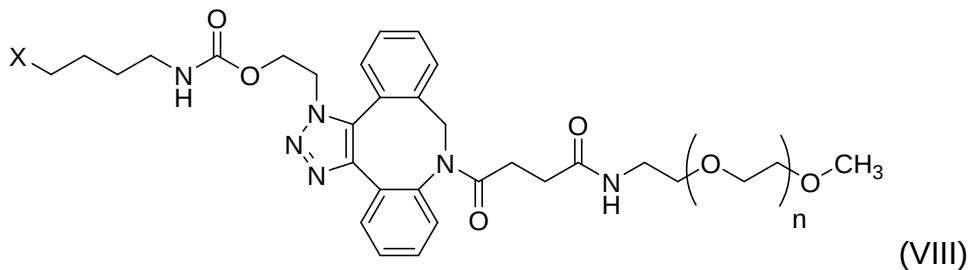


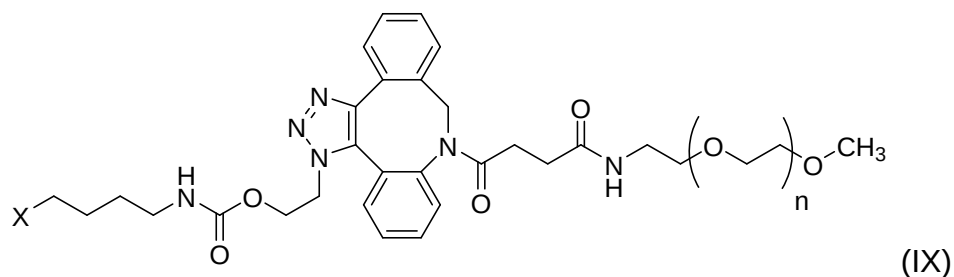
X tiene la estructura:

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente.

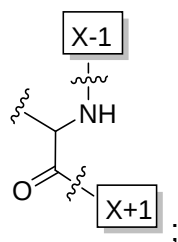
20. El conjugado de IL-2 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la estructura de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (VIII) o la Fórmula (IX):





en donde:

n es un entero de modo que el peso molecular del resto PEG es 50kDa;

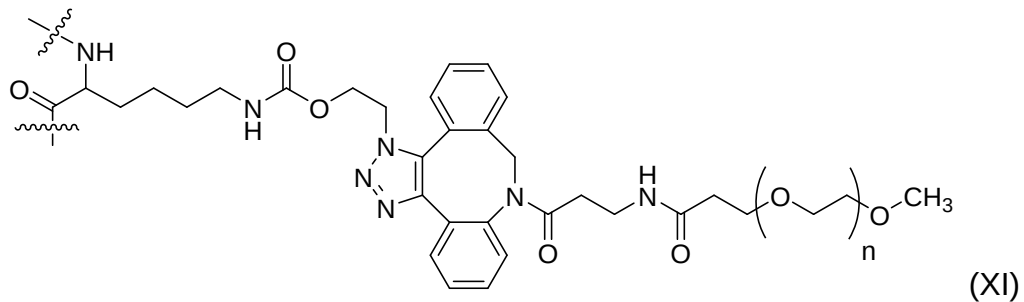
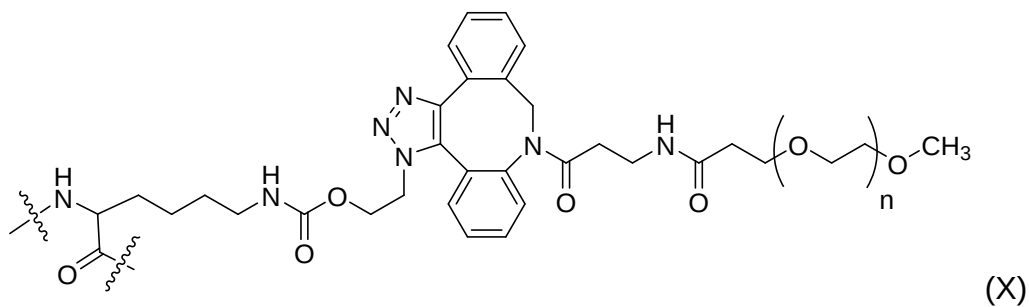


X tiene la estructura:

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente.

21. El conjugado de IL-2 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la estructura de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (X) o la Fórmula (XI):

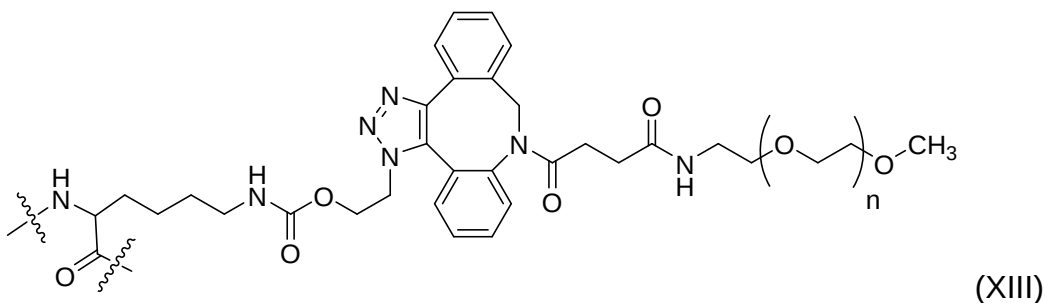
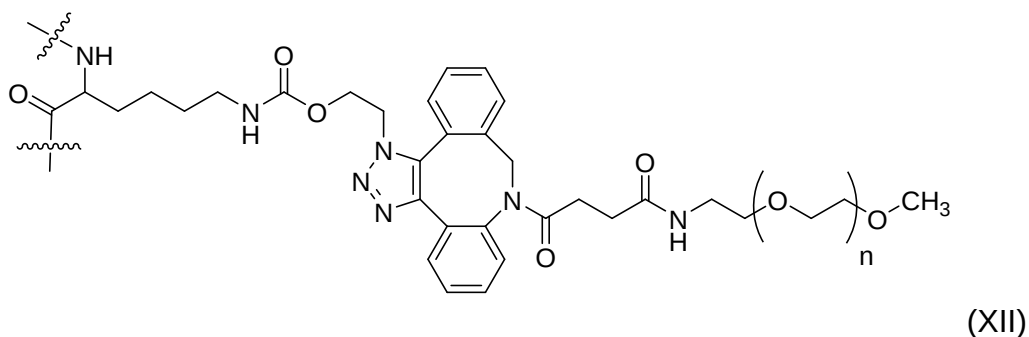


en donde:

n es un entero de modo que el peso molecular del resto PEG es 50 kDa; y

las líneas onduladas indican los enlaces covalentes con los residuos de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 3 o 4 que no son reemplazados.

22. El conjugado de IL-2 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la estructura de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (XII) o la Fórmula (XIII):



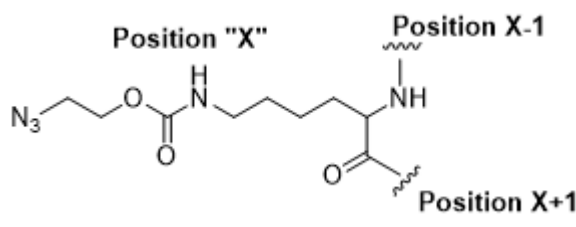
en donde:

n es un entero de modo que el peso molecular del resto PEG es 50 kDa; y
las líneas onduladas indican los enlaces covalentes con los residuos de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 3 o 4 que no son reemplazados.

23. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15, 17 y 19 a 22, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), o (XIII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es H16.

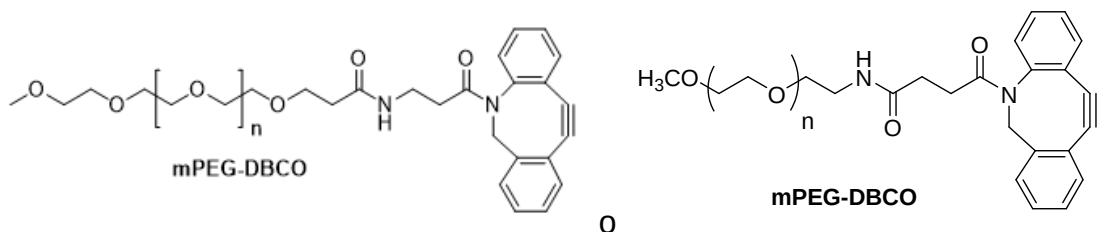
24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 o 18, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (II), (III), (IV) o (V) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es H16.

25. Un método de elaboración de un conjugado de IL-2, que comprende:
hacer reaccionar un polipéptido de IL-2 que comprende un aminoácido no natural
de la fórmula



en donde el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 o 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el polipéptido de IL-2 es reemplazado por el aminoácido no natural, la Posición X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente, la Posición X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente, y la Posición X indica la posición del aminoácido que el aminoácido no natural sustituye,

Con un mPEG-DBCO de la fórmula



en donde n es tal que el mPEG-DBCO comprende un PEG que tiene un peso molecular de 50 kDa,

por medio de lo cual se produce el conjugado de IL-2,

en donde la posición X en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, N25, N87, E99 y N118 en referencia de las posiciones de los aminoácidos dentro de SEQ ID NO: 3, o la posición X en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, N26, N88, E100 y N119 en referencia con las posiciones de los aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 4.

26. El método de la reivindicación 25, en donde el conjugado de IL-2 es el conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, 17 y 19 a 23.