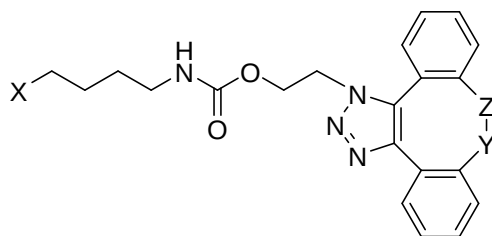


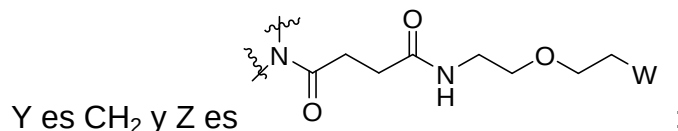
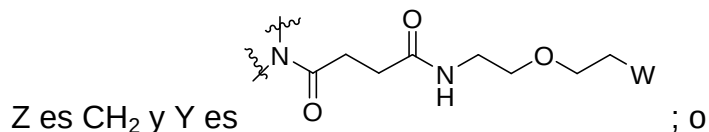
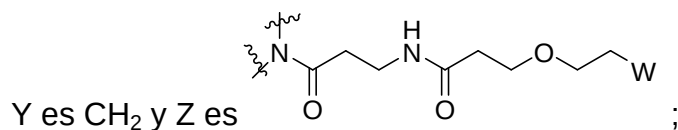
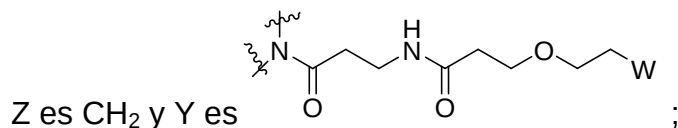
REIVINDICACIONES

1. Un conjugado de IL-2 que comprende un polipéptido 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 polipéptido de IL-2 se sustituye por la estructura de la Fórmula (I):



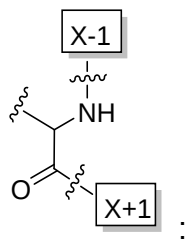
(I)

en donde:



W es un grupo PEG con un peso molecular de 50 kDa;

X tiene la estructura:

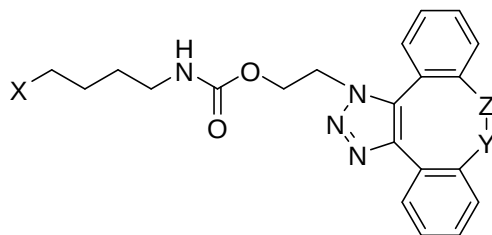


X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente;

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

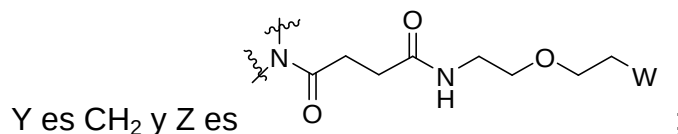
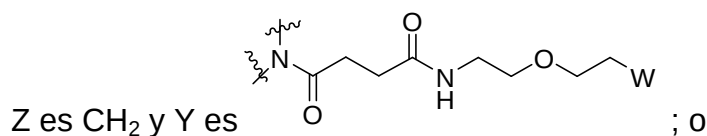
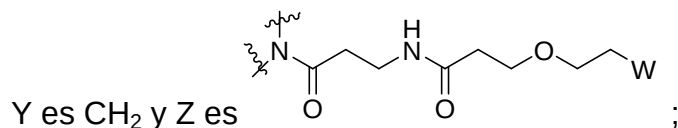
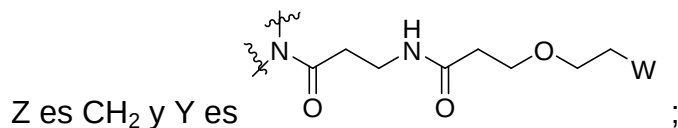
el al menos un residuo de aminoácido sustituido por la estructura de la Fórmula (I) se encuentra en el polipéptido de IL-2 en una posición seleccionada entre K8, H15, L18, D19, N25, N87 y N118, en donde las posiciones de los residuos corresponden a las posiciones 8, 15, 18, 19, 25, 87 y 118, tal y como se establece en la SEQ ID NO: 3.

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



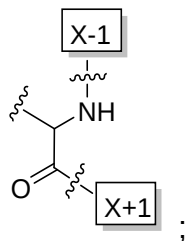
(I)

en donde:



W es un grupo PEG con un peso molecular de 50 kDa;

X tiene la estructura:

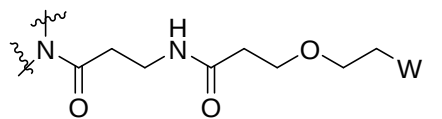


X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente;

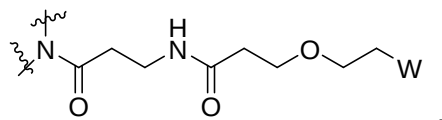
X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente; y

el al menos un residuo de aminoácido sustituido por la estructura de la Fórmula (I) se encuentra en el polipéptido de IL-2 en una posición seleccionada entre K9, H16, L19, D20, N26, N88 y N119, en donde las posiciones de los residuos corresponden a las posiciones 9, 16, 19, 20, 26, 88 y 119, tal y como se establece en la SEQ ID NO: 4.

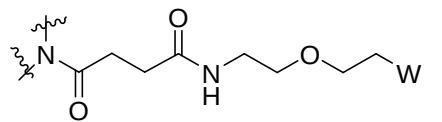
3. El conjugado de IL-2 de la reivindicación 1 o 2, en donde Z es CH₂ y Y es



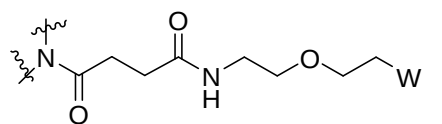
4. El conjugado de IL-2 de la reivindicación 1 o 2, en donde Y es CH₂ y Z es



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



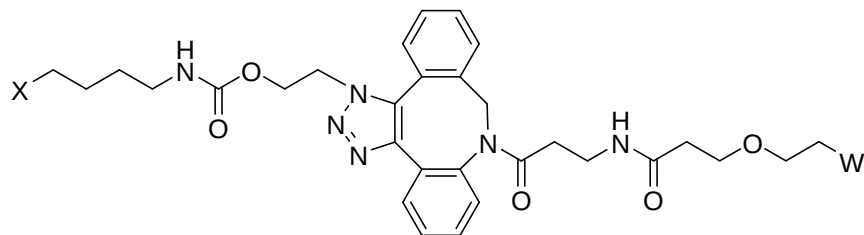
7. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde la posición es K9.
8. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde la posición es H16.
9. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde la posición es L19.
10. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde la posición es D20.
11. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde la posición es N26.
12. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde la posición es N88.
13. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde la posición es N119.
14. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-6, en donde la posición es K8.
15. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-6, en donde la posición es H15.
16. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-6, en donde la posición es L18.
17. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-6, en donde la posición es D19.

18. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-6, en donde la posición es N25.

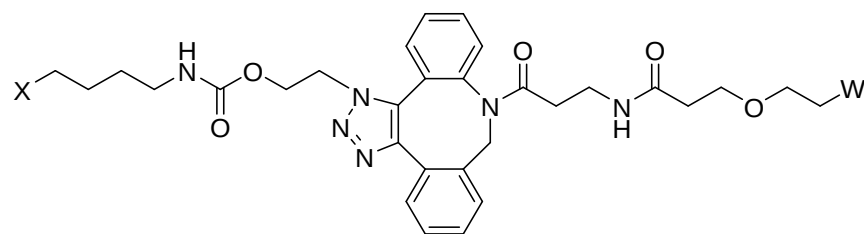
19. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-6, en donde la posición es N87.

20. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-6, en donde la posición es N118.

21. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde la estructura de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (II) o la Fórmula (III):



(II)

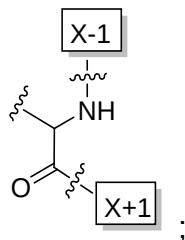


(III)

en donde:

W es un grupo PEG con un peso molecular de 50 kDa;

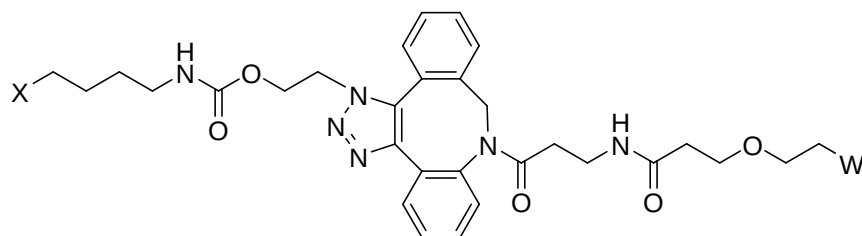
X tiene la estructura:



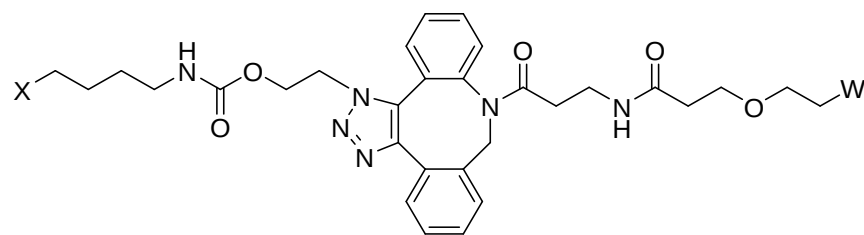
X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

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

22. Una composición farmacéutica que comprende una mezcla de conjugados de IL-2 de la reivindicación 21, en donde la mezcla comprende (i) un conjugado de IL-2 que comprende la estructura de la Fórmula (II) y (ii) un conjugado de IL-2 que comprende la estructura de la Fórmula (III):

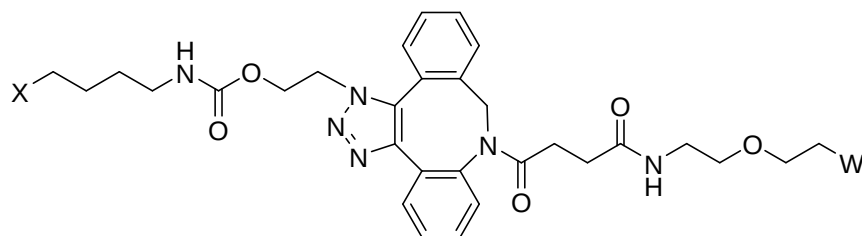


(II)

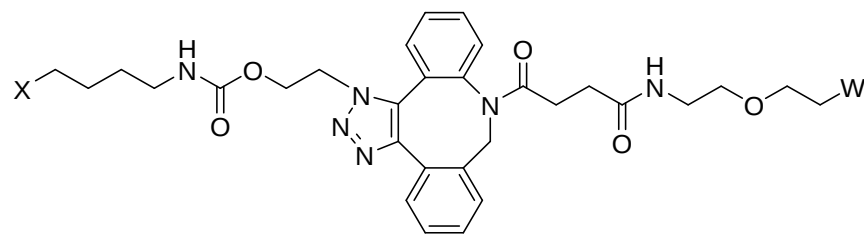


(III).

23. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde la estructura de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V):



(IV)

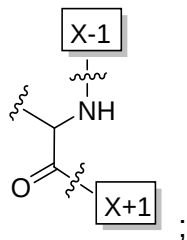


(V)

en donde:

W es un grupo PEG con un peso molecular de 50 kDa;

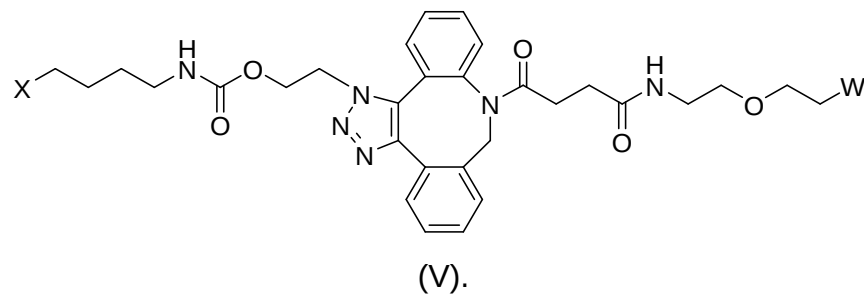
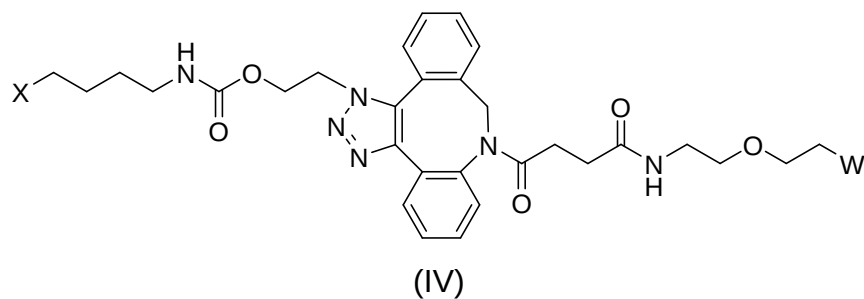
X tiene la estructura:



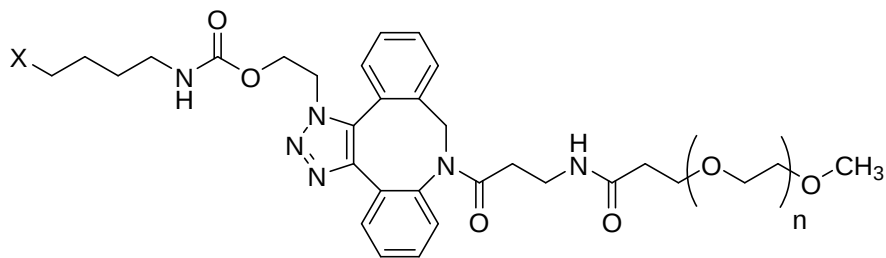
X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

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

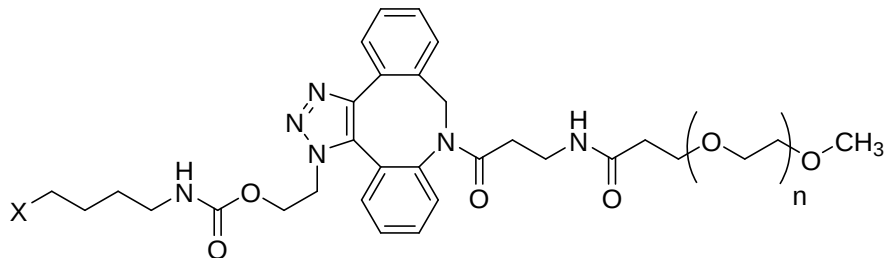
24. Una composición farmacéutica que comprende una mezcla de conjugados de IL-2 de la reivindicación 23, en donde la mezcla comprende (i) un conjugado de IL-2 que comprende la estructura de la Fórmula (IV) y (ii) un conjugado de IL-2 que comprende la estructura de la Fórmula (V):



25. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde la estructura de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (VI) o la Fórmula (VII):



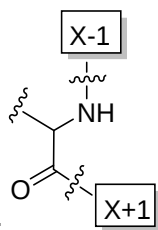
(VI)



(VII)

en donde:

n es un número entero de modo que un grupo PEG que tiene la estructura de -
(OCH₂CH₂)_n-OCH₃ tiene un peso molecular de 50 kDa;

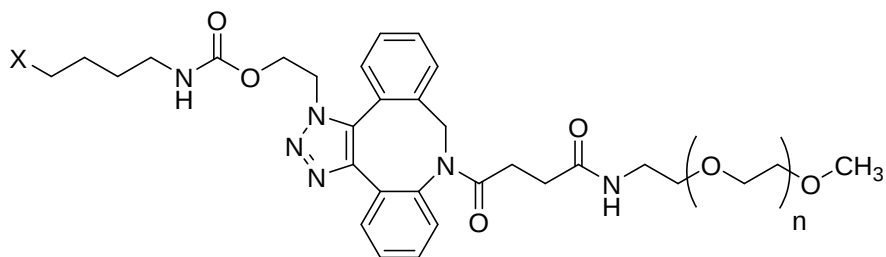


X tiene la estructura: ;

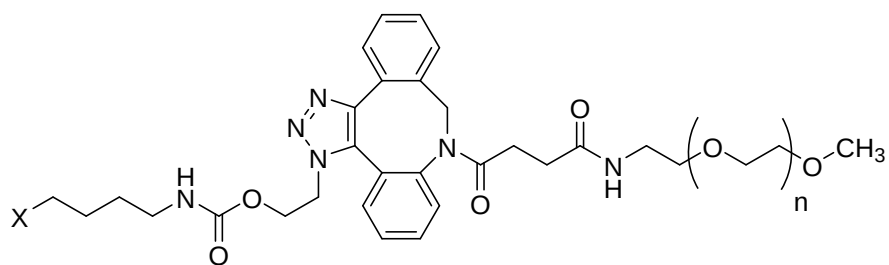
X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

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

26. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde la estructura de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (VIII) o la Fórmula (IX):



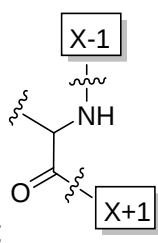
(VIII)



(IX)

en donde:

n es un número entero de modo que un grupo PEG con la estructura $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n - \text{OCH}_3$ tiene un peso molecular de 50 kDa;

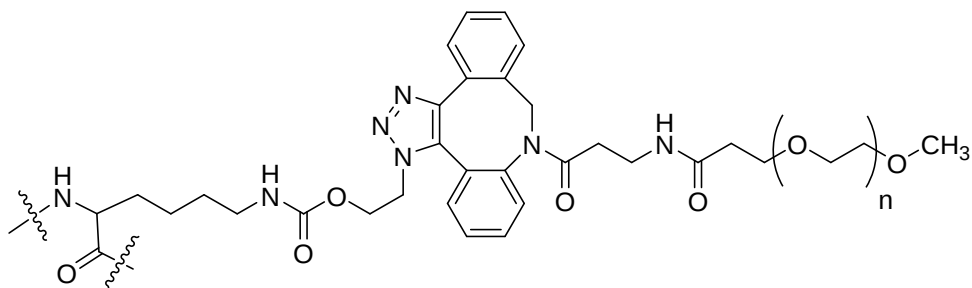


X tiene la estructura: ;

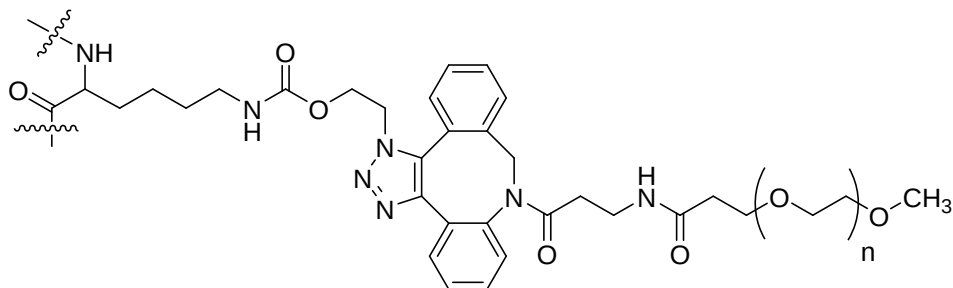
X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

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

27. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde la estructura de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (X) o la Fórmula (XI):



(X)



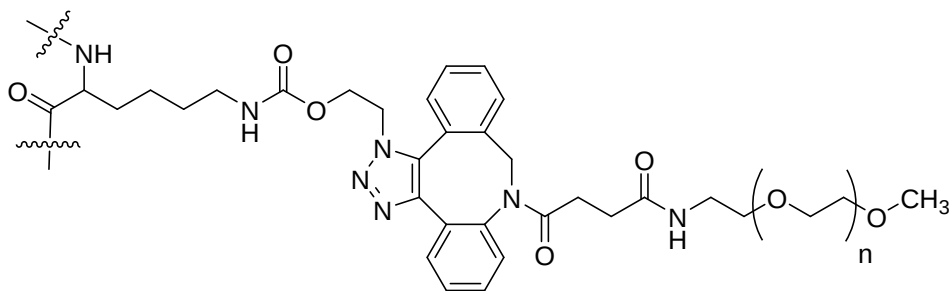
(XI)

en donde:

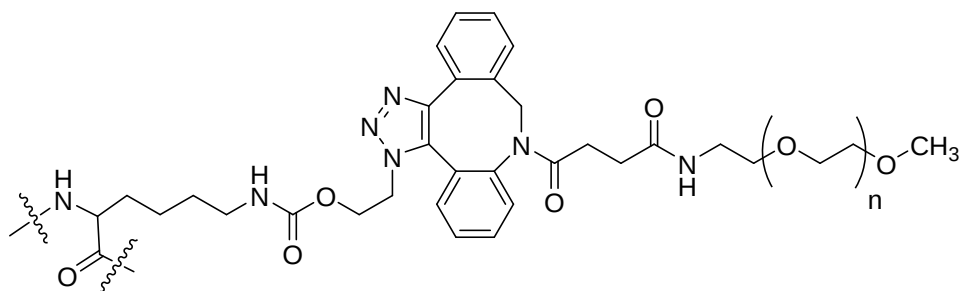
n es un número entero de modo que un grupo PEG que tiene la estructura de $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{OCH}_3$ tiene un peso molecular de 50 kDa; y

las líneas onduladas indican enlaces covalentes con el primer residuo de aminoácido que precede el al menos a un residuo de aminoácido y el primer residuo de aminoácido que sigue el al menos a un residuo de aminoácido, respectivamente, dentro de la SEQ ID NO: 3 o 4.

28. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde la estructura de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (XII) o la Fórmula (XIII):



(XII)



(XIII)

en donde:

n es un número entero de modo que un grupo PEG que tiene la estructura de $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{OCH}_3$ tiene un peso molecular de 50 kDa; y

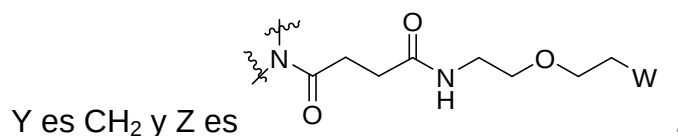
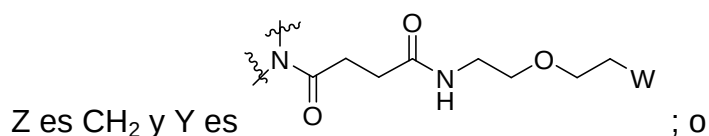
las líneas onduladas indican enlaces covalentes con el primer residuo de aminoácido que precede el al menos a un residuo de aminoácido y el primer residuo de aminoácido que sigue el al menos a un residuo de aminoácido, respectivamente, dentro de la SEQ ID NO: 3 o 4.

que sigue el al menos a un residuo de aminoácido, respectivamente, dentro de la SEQ ID NO: 3 o 4.

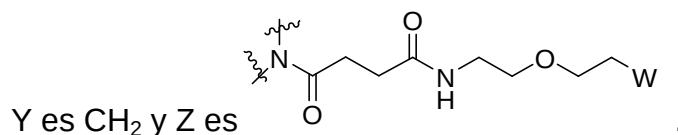
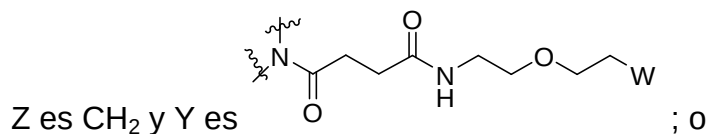
29. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 21, 23 y 25-28, en donde la posición es H15, en donde la posición del residuo corresponde a la posición 15 tal y como se establece en la SEQ ID NO: 3.

30. La composición farmacéutica de la reivindicación 22 o 24, en donde la posición es H15, en donde la posición del residuo corresponde a la posición 15 tal y como se establece en la SEQ ID NO: 3.

31. El conjugado de IL-2 de la reivindicación 8, en donde:



32. El conjugado de IL-2 de la reivindicación 15, en donde:



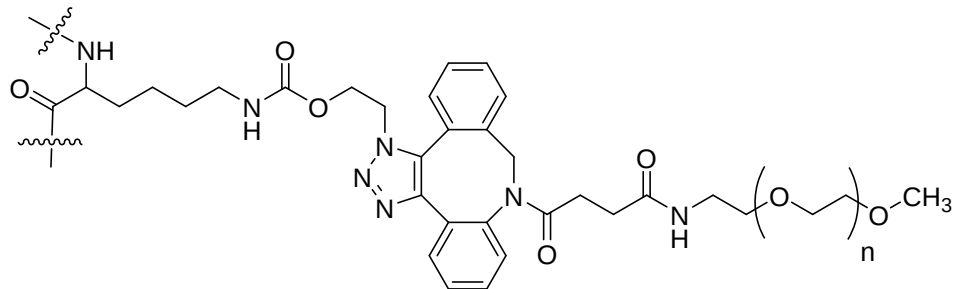
33. El conjugado de IL-2 de la reivindicación 28, en donde el polipéptido de IL-2 consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde la estructura de la Fórmula (XII) o la Fórmula (XIII) está presente en la posición 15 de la SEQ ID NO: 3

en lugar de histidina.

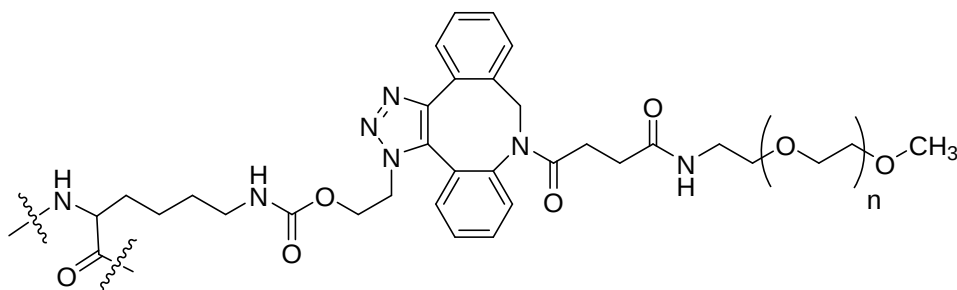
34. Una composición farmacéutica que comprende una mezcla de conjugados de IL-2 de la reivindicación 33, en donde la mezcla comprende (i) un conjugado de IL-2 que comprende la estructura de la Fórmula (XII), y (ii) un conjugado de IL-2 que comprende la estructura de la Fórmula (XIII).

35. Un conjugado IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID 80, en el que X en SEQ ID NO:80 es N6-(2-azidoetoxi)-carbonil-L-lisina (AzK) unido covalentemente mediante un grupo funcional conjugante que comprende un grupo dibenzociclooctino a un grupo PEG con un peso molecular de 50 kDa.

36. El conjugado IL-2 de la reivindicación 35, en el que el AzK se adhiere covalentemente mediante el grupo funcional conjugante al grupo PEG, se representa colectivamente por la estructura de la Fórmula (XII) o Fórmula (XIII):



(XII)



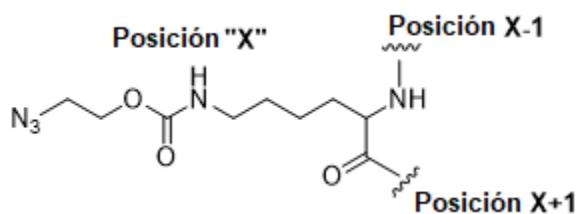
(XIII)

en la que:

n es un entero tal que el grupo PEG que tiene la estructura de $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$ tiene un peso molecular de 50 kDa; y las líneas onduladas indican enlaces covalentes al primer residuo de aminoácido anterior a la X y al primer residuo de aminoácido que sigue a la X, respectivamente, dentro del SEQ ID NO:80.

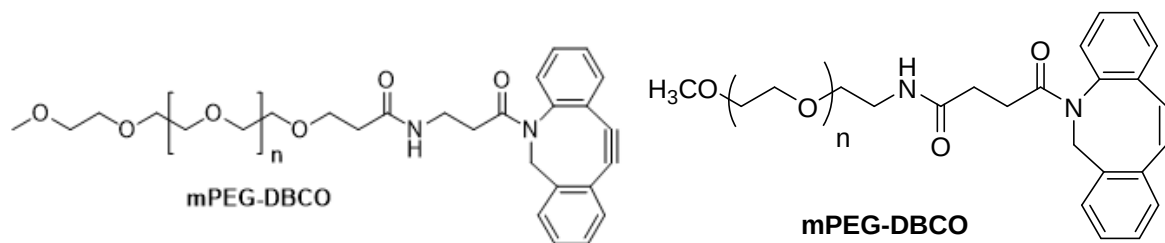
37. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, 23, 25-29 y 31-33, 35 y 36, y un portador farmacéuticamente aceptable.

38. Un método de elaboración del conjugado de IL-2 de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, 23, 25-29 y 31-33, que comprende:
hacer reaccionar un polipéptido de IL-2 que comprende un aminoácido no natural con la estructura:



en donde el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 o 4, en donde por lo menos un residuo de aminoácido en la posición X es reemplazado por el aminoácido no natural, en donde la posición X se selecciona entre K8, H15, L18, D19, N25, N87 y N118 en referencia a las posiciones de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 3, o la posición X se selecciona entre K9, H16, L19, D20, N26, N88 y N119 en referencia a las posiciones de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 4, la posición X-1 indica la posición del residuo de aminoácido precedente, la posición X+1 indica la posición del residuo de aminoácido siguiente, y las líneas onduladas indican enlaces covalentes con los residuos de aminoácidos en la posición X+1 y en la posición X-1, respectivamente, dentro de la SEQ ID NO: 3 o 4,

con un mPEG-DBCO de fórmula



en donde n es un número entero de modo que el mPEG-DBCO comprende un mPEG con un peso molecular de 50 kDa, produciendo así el conjugado de IL-2.