



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3242884 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/33 (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01)
A61K 8/99 (2017.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
A61K 39/08 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.07.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.02.24
(86)	European Application Nr.	15701379.8
(86)	European Filing Date	2015.01.09
(87)	The European Application's Publication Date	2017.11.15
(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	Ipsen Bioinnovation Limited, 102 Park Drive Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY, Storbritannia
(72)	Inventor	ANDERSON, Dina Brady, C/O Ipsen Bioinnovation Limited102 Park DriveMilton Park, AbingdonOxfordshire OX14 4RY, Storbritannia HACKETT, Gavin Stephen, C/O Ipsen Bioinnovation Limited102 Park DriveMilton Park, AbingdonOxfordshire OX14 4RY, Storbritannia LIU, Sai Man, C/O Ipsen Bioinnovation Limited102 Park DriveMilton Park, AbingdonOxfordshire OX14 4RY, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	CATIONIC NEUROTOXINS
(56)	References Cited:	WO-A1-97/32599 WO-A1-2010/094905 WO-A1-2013/068476 WO-A1-2015/004461

WO-A2-00/67700

WO-A2-2006/094263

US-A1- 2014 242 110

BYRNE M P ET AL: "Purification, potency, and efficacy of the botulinum neurotoxin type A binding domain from *Pichia pastoris* as a recombinant vaccine candidate", INFECTION AND IMMUNITY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, US, vol. 66, no. 10, 1 October 1998 (1998-10-01), pages 4817-4822, XP002301389, ISSN: 0019-9567

LACY D B ET AL: "Sequence homology and structural analysis of the clostridial neurotoxins", JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, ACADEMIC PRESS, UNITED KINGDOM, vol. 291, no. 5, 3 September 1999 (1999-09-03), pages 1091-1104, XP004461909, ISSN: 0022-2836, DOI: 10.1006/JMBI.1999.2945

DATABASE UniProt [Online] 1 July 1989 (1989-07-01), "RecName: Full=Botulinum neurotoxin type A; Short=BoNT/A; EC=3.4.24.69; AltName: Full=Bontoxilysin-A; Short=BOTOX; Contains: RecName: Full=Botulinum neurotoxin A light chain;", retrieved from EBI accession no.

UNIPROT:P10845 Database accession no. P10845

DATABASE UniProt [Online] 23 January 2015 (2015-01-23), "RecName: Full=Botulinum neurotoxin type A; Short=BoNT/A; EC=3.4.24.69; AltName: Full=Bontoxilysin-A; Short=BOTOX; Contains: RecName: Full=Botulinum neurotoxin A light chain;", retrieved from EBI accession no.

UNIPROT:P10845 Database accession no. P10845 & BINZ T ET AL: "THE COMPLETE SEQUENCE OF BOTULINUM NEUROTOXIN TYPE A AND COMPARISON WITH OTHER CLOSTRIDIAL NEUROTOXINS", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US, vol. 265, no. 16, 5 June 1990 (1990-06-05), pages 9153-9158, XP002009348, ISSN: 0021-9258

DATABASE UniProt [Online] 7 January 2015 (2015-01-07), "SubName: Full=Botulinum neurotoxin {ECO:0000313|EMBL:AFV13854.1}";", retrieved from EBI accession no.

UNIPROT:K4LN57 Database accession no. K4LN57 & C. Mazuet ET AL: "Toxin Detection in Patients' Sera by Mass Spectrometry during Two Outbreaks of Type A Botulism in France", JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, vol. 50, no. 12, 16 November 2012 (2012-11-16), pages 4091-4094, XP055567236, US ISSN: 0095-1137, DOI: 10.1128/JCM.02392-12

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. Konstruert clostridialtoksin, hvor det konstruerte clostridialtoksinet er et konstruert botulinumnevrotoksin A (BoNT/A) omfattende:

- 5 minst en aminosyremodifisering, hvor nevnte minst ene aminosyremodifisering
omfatter substitusjon av minst en aminosyre valgt fra: N476, S564, N578,
E599, L647, D650, D651, V675, I685, N687, T755, E757, N761, N763, I831,
T847, og I849 med lysin eller arginin, hvor nevnte minst ene
aminosyremodifisering øker det isoelektriske punktet (pI) til det konstruerte
clostridialtoksinet til en verdi som er minst 0,2 pI-enheter høyere enn pI-et til
10 et ellers identisk clostridialtoksin som mangler nevnte minst ene
aminosyremodifisering, og hvor nevnte minst ene aminosyremodifisering ikke
er lokalisert i det clostridialtoksinbindende domenet (H_C-domene); og
en pI på minst 6,6; og

hvor nevnte konstruerte clostridialtoksin:

- 15 a. er kodet av en nukleinsyresekvens med minst 90% sekvensidentitet til en
nukleinsyresekvens valgt fra SEKV ID NR: 2, 4, og 6; og/eller
b. omfatter en aminosyresekvens med minst 90% sekvensidentitet til en
aminosyresekvens valgt fra SEKV ID NR: 1, 3, og 5.

- 20 2. Konstruert clostridialtoksin ifølge krav 1, hvor det konstruerte clostridialtoksinet:
a. er kodet av en nukleinsyresekvens med minst 95% sekvensidentitet til en
nukleinsyresekvens valgt fra SEKV ID NR: 2, 4, og 6; og/eller
b. omfatter en aminosyresekvens med minst 95% sekvensidentitet til en
aminosyresekvens valgt fra SEKV ID NR: 1, 3, og 5.

25

3. Konstruert clostridialtoksin ifølge krav 1 eller 2, hvor det konstruerte clostridialtoksinet:

- a. er kodet av en nukleinsyresekvens med minst 99% sekvensidentitet til en
nukleinsyresekvens valgt fra SEKV ID NR: 2, 4, og 6; og/eller
30 b. omfatter en aminosyresekvens med minst 99% sekvensidentitet til en
aminosyresekvens valgt fra SEKV ID NR: 1, 3, og 5.

4. Konstruert clostridialtoksin ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor det konstruerte clostridialtoksinet:

- 35 a. er kodet av en nukleinsyresekvens omfattende en nukleinsyresekvens valgt
fra SEKV ID NR: 2, 4, og 6; og/eller

b. omfatter en aminosyresekvens valgt fra SEKV ID NR: 1, 3, og 5.

5. Konstruert clostridialtoksin ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor nevnte minst ene aminosyremodifisering øker det isoelektriske punktet (pI) til det konstruerte clostridialtoksinet til en verdi som er minst 0,5 pI-enheter høyere enn pI-et til et ellers identisk clostridialtoksin som mangler nevnte minst ene aminosyremodifisering, eller hvor nevnte minst ene aminosyremodifisering øker det isoelektriske punktet (pI) til det konstruerte clostridialtoksinet til en verdi som er minst én pI-enhet høyere enn pI-et til et ellers identisk clostridialtoksin som mangler nevnte minst ene aminosyremodifisering, eller hvor nevnte minst ene aminosyremodifisering øker det isoelektriske punktet (pI) til det konstruerte clostridialtoksinet til en verdi som er minst to pI-enheter høyere enn pI-et til et ellers identisk clostridialtoksin som mangler nevnte minst ene aminosyremodifisering.
6. Konstruert clostridialtoksin ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor nevnte minst ene aminosyremodifisering øker det isoelektriske punktet (pI) til det konstruerte clostridialtoksinet til en verdi som er mellom 2 og 5 pI-enheter høyere enn pI-et til et ellers identisk clostridialtoksin som mangler nevnte minst ene aminosyremodifisering.
7. Konstruert clostridialtoksin ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor det konstruerte clostridialtoksinet omfatter mellom 1 og 90 aminosyremodifikasjoner eller mellom 4 og 40 aminosyremodifikasjoner.
8. Konstruert clostridialtoksin ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor det konstruerte clostridialtoksinet omfatter minst tre aminosyremodifikasjoner.
9. Nukleinsyre omfattende en nukleinsyresekvens som koder for det konstruerte clostridialtoksinet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene.
10. Fremgangsmåte for å produsere et enkeltkjedet konstruert clostridialtoksinprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 med en lettkjede og en tungkjede, fremgangsmåten omfatter å uttrykke nukleinsyren ifølge krav 9 i en egnet vertscelle, å lysere vertscellen for å tilveiebringe et vertscellehomogenat inneholdende det enkeltkjededede konstruerte clostridialtoksinproteinet, og å isolere det enkeltkjededede konstruerte clostridialtoksinproteinet.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, videre omfattende å kontakte det enkeltkjededede konstruerte clostridialtoksinproteinet med en protease som spalter det enkeltkjededede konstruerte clostridialtoksinproteinet ved et gjenkjenningssted (spaltningssted) lokalisert mellom lettkjeden og tungkjeden, og å konvertere det enkeltkjededede konstruerte clostridialtoksinproteinet til et di-kjedepolypeptid hvor lettkjeden og tungkjeden er bundet sammen av en disulfidbinding.
12. Konstruert clostridialtoksin ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 eller tilveiebringelig ved fremgangsmåten ifølge krav 11, for anvendelse i medisin.
13. Konstruert clostridialtoksin ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 eller tilveiebringelig ved fremgangsmåten ifølge krav 11, for anvendelse i forebygging eller behandling av en sykdom eller tilstand valgt fra: strabisme, blefarospasme, skjeling, dystoni, torticollis, nevromuskulær lidelse eller tilstand av okulær motilitet, skrivekrampe, bruxisme, Wilsons sykdom, tremor, tics, segmental myoklonus, spasmer, spastisitet på grunn av kronisk multippel sklerose, spastisitet som resulterer i unormal blærekontroll, animus, ryggspasmer, krampe, spenningshodepine, løftemuskelbekkensyndrom, spina bifida, tardiv dyskinesi, Parkinsons sykdom, stamming, hemifacial spasme, øyelokkforstyrrelse, cerebral parese, fokal spastisitet, spasmodisk kolitt, nevrogen blære, anisme, spastisitet i lemmer, analfissur, akalasi, dysfagi, tåreflom, hyperhydrose, overdreven salivering, gastrointestinale sekresjoner, muskelsmerte, hodepine, kreft, livmorforstyrrelser, urogenitalforstyrrelser, urogenitale nevrologiske lidelser, kronisk nevrogen betennelse, og en glatt muskelforstyrrelse.
14. Konstruert clostridialtoksin for anvendelse ifølge krav 13, hvor:
dystonien er krampaktig dystoni, oromandibulær dystoni, fokal dystoni, tardiv dystoni, laryngeal dystoni, lemdystoni, eller cervikal dystoni; eller
torticollis er krampaktig torticollis; eller
den nevromuskulære forstyrrelsen eller tilstanden av okulær motilitet er strabismus concomitans, vertikal strabismus, lateral rectusparese, nystagmus, eller dystyroidemyopati; eller
muskelsmerte er smerte fra muskelspasmer.
15. Fremgangsmåte for kosmetisk behandling som drar fordel av celle-/muskelinkapasitasjon, fremgangsmåten omfatter anvendelse av det konstruerte clostridialtoksinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 eller tilveiebringelig ved fremgangsmåten ifølge krav 11, eventuelt for behandling av pannefurer og hudrynker.