



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3452071 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/00 (2006.01)
C07K 14/33 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.08.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.04.07
(86)	European Application Nr.	17724335.9
(86)	European Filing Date	2017.05.05
(87)	The European Application's Publication Date	2019.03.13
(30)	Priority	2016.05.05, GB, 201607901
(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 Biopharm Limited, Unit 9, Ash Road Wrexham Industrial Estate, Wrexham LL13 9UF, Storbritannia
(72)	Inventor	LIU, Sai Man, 11 Haynes Road, Oxford OX3 0SE, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **CHIMERIC NEUROTOXINS**

(56) References
Cited:

US-A1- 2014 147 429
WO-A1-2015/097087
JIAFU WANG ET AL: "Longer-acting and highly potent chimaeric inhibitors of excessive exocytosis created with domains from botulinum neurotoxin A and B", BIOCHEMICAL JOURNAL, PORTLAND PRESS LTD, GB, vol. 444, no. Part 1, 15 May 2012 (2012-05-15), pages 59-67, XP002690949, ISSN: 0264-6021, DOI: 10.1042/BJ20120100 cited in the application
J. WANG ET AL: "Novel chimeras of botulinum and tetanus neurotoxins yield insights into their distinct sites of neuromuscular paralysis", THE FASEB JOURNAL, vol. 26, no. 12, 1 December 2012 (2012-12-01), pages 5035-5048, XP055175043, ISSN: 0892-6638, DOI: 10.1096/fj.12-210112 cited in the application

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. Kimært nevrotoksin omfattende et LH_N domene fra et første nevrotoksin kovalent bundet til et H_C domene fra et andre nevrotoksin, hvor:
- (a) den C-terminale aminosyrerest av nevnte LH_N domene tilsvarer den første aminosyreresten av 3₁₀ heliks som skiller LH_N og H_C domener i nevnte første nevrotoksin;
- (b) den N-terminale aminosyrerest av nevnte H_C domene tilsvarer den andre aminosyreresten av 3₁₀ heliks som skiller LH_N og H_C domener i nevnte andre nevrotoksin; og
- (c) nevnte første og andre nevrotoksiner er forskjellige og (i) nevnte første nevrotoksin er et Botulinum Neurotoksin (BoNT) serotype A, serotype B, serotype C, serotype D, serotype E, serotype F eller serotype G eller et Tetanus Neurotoksin (TeNT); og (ii) nevnte andre nevrotoksin er en BoNT serotype A, serotype B, serotype C, serotype D, serotype E, serotype F eller serotype G eller en TeNT.
2. Kimært nevrotoksin ifølge krav 1, hvor:
- nevnte LH_N domene fra et første nevrotoksin tilsvarer:
- aminosyrerester 1 til 872 av BoNT/A1,
 - aminosyrerester 1 til 859 av BoNT/B1,
 - aminosyrerester 1 til 867 av BoNT/C1,
 - aminosyrerester 1 til 863 av BoNT/D,
 - aminosyrerester 1 til 846 av BoNT/E1,
 - aminosyrerester 1 til 865 av BoNT/F1,
 - aminosyrerester 1 til 864 av BoNT/G, eller
 - aminosyrerester 1 til 880 av TeNT;
- og hvor nevnte H_C domene fra et andre nevrotoksin tilsvarer:
- aminosyrerester 873 til 1296 av BoNT/A1,
 - aminosyrerester 860 til 1291 av BoNT/B1,
 - aminosyrerester 868 til 1291 av BoNT/C1,

- aminosyrerester 864 til 1276 av BoNT/D,
- aminosyrerester 847 til 1251 av BoNT/E1,
- aminosyrerester 866 til 1275 av BoNT/F1,
- aminosyrerester 865 til 1297 av BoNT/G, eller
- 5 - aminosyrerester 881 til 1315 av TeNT.

3. Kimært nevrotoksin ifølge krav 1 eller 2, hvor det første nevrotoksinet er et BoNT/A og hvor det andre nevrotoksinet er et BoNT/B.

10

4. Kimært nevrotoksin ifølge krav 3, hvor det første nevrotoksinet er et BoNT/A1 og hvor det andre nevrotoksinet er et BoNT/B1, hvor valgfritt nevnte LH_N domene fra et første nevrotoksin tilsvarer aminosyrerester 1 til 872 av BoNT/A1 og hvor nevnte H_C domene fra et andre nevrotoksin tilsvarer aminosyrerester 860 til 1291 av BoNT/B1.

15

5. Kimært nevrotoksin ifølge krav 3 eller 4, hvor nevnte H_C domene fra et BoNT/B-nevrotoksin omfatter minst en aminosyrerestsubstitusjon, addisjon eller delesjon i H_{CC} underdomenet som har den virkning at den øker bindingsaffiniteten til BoNT/B-nevrotoksin for den humane Syt II-reseptoren sammenlignet med den naturlige BoNT/B-sekvensen.

20

6. Kimært nevrotoksin ifølge krav 5, hvor minst en aminosyrerestsubstitusjon, tilsetning eller delesjon i H_{CC}-underdomenet omfatter:

25

i) en substitusjonsmutasjon valgt fra gruppen bestående av: V1118M; Y1183M; E1191M; E1191I; E1191Q; E1191T; S1199Y; S1199F; S1199L; S1201V; E1191C, E1191V, E1191L, E1191Y, S1199W, S1199E, S1199H, W1178Y, W1178Q, W1178A, W1178S, Y1183C, Y1183P og

30

kombinasjoner derav; eller

- ii) to substitusjonsmutasjoner valgt fra gruppen bestående av: E1191M og S1199L, E1191M og S1199Y, E1191M og S1199F, E1191Q og S1199L, E1191Q og S1199Y, E1191Q og S1199F, E1191M og S1199W, E1191M og W1178Q, E1191 S1199Y, E1191C og W1178Q, E1191Q og S1199W, E1191V og S1199W, E1191V og S1199Y, eller E1191V og W1178Q, hvor valgfritt nevnte to substitusjonsmutasjoner er E1191M og S1199Y; eller
- iii) tre substitusjonsmutasjoner som er E1191M, S1199W og W1178Q.
- 10 7. Kimært nevrotoksin ifølge krav 1 eller 2, hvor nevnte første nevrotoksin er et BoNT/B og hvor det andre nevrotoksinet er et BoNT/C.
- 15 8. Kimært nevrotoksin ifølge krav 7, hvor nevnte første nevrotoksin er et BoNT/B1 og hvor nevnte andre nevrotoksin er et BoNT/C1, hvor valgfritt nevnte LH_N domene fra et første nevrotoksin tilsvarer aminosyrerester 1 til 859 av BoNT/B1 og hvor nevnte H_C domene fra et andre nevrotoksin tilsvarer aminosyrerester 868 til 1291 av BoNT/C1.
- 20 9. Nukleotidsekvens som koder for et kimært neurotoksin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, eller en vektor omfattende nevnte nukleotidsekvens.
10. Celle omfattende en nukleotidsekvens eller en vektor ifølge krav 9.
- 25 11. Farmasøytisk preparat omfattende et kimært nevrotoksin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8.
12. Sett omfattende et farmasøytisk preparat ifølge krav 11 og instruksjoner for terapeutisk eller kosmetisk administrering av nevnte sammensetning til et individ som trenger det.
- 30

13. Fremgangsmåte for fremstilling av et kimært nevrotoksin som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor fremgangsmåten omfatter trinnet med å dyrke en celle ifølge krav 10, under betingelser hvor det kimære nevrotoksinet blir fremstilt.

5

14. Kimært nevrotoksin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11 for anvendelse i terapi, hvor valgfritt nevnte anvendelse er i behandling av en tilstand assosiert med uønsket nevronaktivitet, for eksempel en tilstand valgt fra gruppen

10 bestående av krampaktig dysfoni, krampaktig tortikolli, larynksdystoni, oromandibulær dysfoni, lingual dystoni, cervikal dystoni, fokal hånddystoni, blefarospasme, strabismus, hemifacial krampe, øyelokkforstyrrelse, cerebral parese, fokal spastisitet og andre stemme spastisitet i lemmer, tics, skjelving, bruksisme, analfissur, akalasi,

15 dysfagi og andre muskeltoneforstyrrelser og andre lidelser

karakterisert av ufrivillige bevegelser av muskelgrupper, lakrimasjon, hyperhidrose, overdreven salivasjon, overdreven sekresjon i mage-tarmkanalen, sekretoriske lidelser, smerter fra muskelspasmer, hodepine, migrene og dermatologiske tilstander.

20

15. Ikke-terapeutisk bruk av et kimært nevrotoksin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 eller av et farmasøytisk preparat ifølge krav 11, for behandling av en estetisk eller kosmetisk tilstand.