



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3463432 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/48 (2006.01)
A61K 8/19 (2006.01)
A61K 8/39 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/66 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.03.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.10.07
(86)	European Application Nr.	17728095.5
(86)	European Filing Date	2017.05.26
(87)	The European Application's Publication Date	2019.04.10
(30)	Priority	2016.05.27, WO, PCT/EP16/062085
(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 Nestlé Skin Health SA, Avenue Gratta-Paille 2, 1018 Lausanne, Sveits
(72)	Inventor	JARSTAD, Anders, Bernadottevägen 1 L, 756 48 Uppsala, Sverige FRIIS, Anna, Danmarks-Berga 57, 755 98 Uppsala, Sverige STAHL, Ulf, Solrosgatan 9, 75324 Uppsala, Sverige GURELL, Ann, Karlbergsvägen 71 B, Igh 1201, 113 35 Stockholm, Sverige AGREN, Barbro, Ytterocke 212, 830 02 Mattmar, Sverige EDSTROM, Emilia, Oslogatan 61, 75264 Uppsala, Sverige PICKETT, Andrew, Hålsomsvägen 35, 757 57 Uppsala, Sverige

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **LIQUID NEUROTOXIN FORMULATION STABILIZED WITH TRYPTOPHAN OR TYROSINE**

(56) References

Cited: WO-A1-2009/008595
EP-A1- 0 909 564
WO-A1-2006/013370
US-A1- 2006 269 575
WO-A2-2006/005910
US-A1- 2003 092 622
WO-A1-2015/166242

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/>

EP3463432

1

Patentkrav

- 5 **1.** Væskesammensetning omfattende et proteinholdig nevrotoksin, en surfaktant, en aminosyre valgt fra tryptofan og tyrosin, en buffer omfattende natrium, klorid og fosfationer, hvori væskesammensetningen har en pH mellom 5,5 og 8, hvori sammensetningen er fri for dyreavlede proteiner, og hvori væskesammensetningen er stabil over tid.
- 10 **2.** Væskesammensetning ifølge krav 1, hvori surfaktanten er en ikke-ionisk surfaktant.
- 15 **3.** Væskesammensetning ifølge krav 2, hvori den ikke-ioniske surfaktanten er et polysorbat, foretrukket Polysorbat 20, Polysorbat 60 eller Polysorbat 80.
- 4.** Væskesammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori aminosyren er tryptofan, foretrukket L-tryptofan.
- 20 **5.** Væskesammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori bufferen ytterligere omfatter kaliumioner.
- 6.** Væskesammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori sammensetningen har en pH mellom 6,0 og 7,5.
- 25 **7.** Væskesammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori ikke mer enn 30 % tap i ekstracellulær proteolytisk aktivitet oppstår over 2, 3, 6, 12, 18, 24 eller 36 måneder ved 5 °C.
- 30 **8.** Væskesammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori det proteinholdige nevrotoksinet er et botulinumnevrotoksin, valgt fra et naturlig botulinumnevrotoksin i kompleks form, et naturlig botulinumnevrotoksin med høy renhet og et rekombinant botulinumnevrotoksin.

EP3463432

2

9. Væskesammensetning ifølge krav 8, hvori botulinumnevrotoksinet er et rekombinant botulinumnevrotoksin valgt fra et botulinumnevrotoksin A, B, C, D, E, F eller G, et modifisert botulinumnevrotoksin og et kimært botulinumnevrotoksin.

5

10. Væskesammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori væskesammensetningen omfatter:

- 4 til 10 000 LD50-enheter av botulinumnevrotoksin per ml,
- 0,001 til 15 % v/v polysorbat,
- 0,1 til 5 mg/ml tryptofan,
- 10 til 500 mM NaCl,
- 1 til 50 mM KCl,
- 1 til 100 mM natriumfosfat,

10

har en pH mellom 5,5 og 8 og er stabil i 6 måneder ved 5 °C.

15

11. Væskesammensetning ifølge krav 10, hvori væskesammensetningen omfatter:

- 10 til 2000 LD50-enheter av botulinumnevrotoksin per ml,
- 0,05 til 0,2 % v/v polysorbat 80,
- 0,1 til 5 mg/ml tryptofan,
- 25 til 300 mM NaCl,
- 1 til 10 mM KCl,
- 2 til 50 mM natriumfosfat,

20

har en pH mellom 6,0 og 7,5 og er stabil i 12 måneder ved 5 °C.

25

12. Væskesammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 for anvendelse i terapi.

13. Væskesammensetning ifølge krav 12 for anvendelse i behandling eller forebygging av muskelsykdommer, nevromuskulære lidelser, nevrologiske lidelser, oftalmologiske lidelser, smerteforstyrrelser, psykologiske lidelser, leddforstyrrelser, inflammatoriske forstyrrelser, endokrine forstyrrelser eller urologiske forstyrrelser.

30

EP3463432

3

5 **14.** Anvendelse av væskesammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 i estetisk medisin, for eksempel for behandling eller forebygging av hudrynker, spesielt ansiktsrynker slik som bekymringslinjer i ansiktet, rynker i øyekonturen, bekymringslinjer i glabella, nedadgående munn, halsrynker (platysmabånd), rynker i haken (mentalis, appelsinhud, hakefordypning), pannelinjer, "skrapet hud"-rynker, neseløftningsbehandling eller søvnlinjer.

10 **15.** Anvendelse av en aminosyre valgt fra tryptofan og tyrosin for å beskytte et proteinholdig nevrotoksin mot degradering i en væskesammensetning som er fri for dyreavledede proteiner.

16. Anvendelse ifølge krav 15, hvori aminosyren er tryptofan.

15 **17.** Anvendelse ifølge krav 15 eller 16, hvori det proteinholdige nevrotoksinet er et botulinumnevrotoksin.

18. Anvendelse ifølge krav 15, hvori aminosyren anvendes i kombinasjon med en surfaktant og en buffer omfattende natrium, klorid og fosfationer, og væskesammensetningen har en pH mellom 5,5 og 8.