



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3679946 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 19/02 (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	2022.03.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.01.05
(86)	European Application Nr.	20152386.7
(86)	European Filing Date	2017.05.26
(87)	The European Application's Publication Date	2020.07.15
(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
(62)	Divided application	EP3463432, 2017.05.26
(73)	Proprietor	Ipsen Biopharm Limited, Unit 9, Ash Road Wrexham Industrial Estate, Wrexham LL13 9UF, Storbritannia Galderma Holding SA, Rue d'Entre-deux-Villes, 10, 1814 La Tour-de-Peilz, 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, lgh 1201, 113 35 Stockholm, Sverige AGREN, Barbro, Ytterocke 212, 830 02 Mattmar, Sverige EDSTROM, Emilia, Oslogatan 61, 75264 Uppsala, Sverige PICKETT, Andrew, Halsomsvägen 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: EP-A1- 0 909 564, WO-A1-2009/008595, WO-A2-2006/005910, US-A1- 2003 092 622
WO-A1-2006/013370, WO-A1-2015/166242, US-A1- 2006 269 575

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/>

[EP3679946]

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 i 2 måneder ved 2-8°C.
- 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.
- 20 **4.** Væskesammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori aminosyren er tryptofan, foretrukket L-tryptofan.
- 25 **5.** Væskesammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori bufferen ytterligere omfatter kaliumioner; og/eller hvori væskesammensetningen har en pH mellom 6,0 og 7,5; og/eller 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 **6.** Væskesammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, 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; foretrukket 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.

[EP3679946]

2

7. Væskesammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, 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,

har en pH mellom 5,5 og 8 og er stabil i 12 måneder ved 5 °C.

8. Væskesammensetning ifølge krav 7, 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,

har en pH mellom 6,0 og 7,5 og er stabil i 18 måneder ved 5 °C.

9. Væskesammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 for anvendelse i terapi.

10. Væskesammensetning ifølge krav 9 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.

11. Anvendelse av væskesammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 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),

[EP3679946]

3

rynker i haken (mentalis, appelsinhud, hakefordypning), pannelinjer, "skrapet hud"-rynker, neseløftningsbehandling eller søvnlinjer.

5 **12.** 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, hvori væskesammensetningen forblir stabil i 2 måneder ved 2-8 °C.

10 **13.** Anvendelse ifølge krav 12, hvori aminosyren er tryptofan.

14. Anvendelse ifølge krav 12 eller 13, hvori det proteinholdige nevrotoksinet er et botulinumnevrotoksin.

15 **15.** Anvendelse ifølge krav 12, 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.