



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3762009 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C12N 9/10 (2006.01)

A61K 47/64 (2017.01)

C07K 14/21 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 47/65 (2017.01)

C07K 14/28 (2006.01)

A61K 38/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.08.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.05.11
(86)	European Application Nr.	19717013.7
(86)	European Filing Date	2019.03.08
(87)	The European Application's Publication Date	2021.01.13
(30)	Priority	2018.03.08, US, 201862640168 P 2018.03.08, US, 201862640188 P 2018.03.08, US, 201862640194 P 2018.11.07, US, 201862756889 P
(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	Applied Molecular Transport Inc., 450 East Jamie Court, South San Francisco, CA 94080, USA
(72)	Inventor	MRSNY, Randall J., 1 Tower Place, Suite 850 South, San Francisco, California 94080, USA LIU, Keyi, 1 Tower Place, Suite 850 South, San Francisco, California 94080, USA MACKAY, Julia Dawn, 1 Tower Place, Suite 850 South, San Francisco, California 94080, USA FENG, Weijun, 1 Tower Place, Suite 850 South, San Francisco, California 94080, USA HUNTER, Thomas Carl, 1 Tower Place, Suite 850 South, San Francisco, California 94080, USA MAHMOOD, Tahir, 1 Tower Place, Suite 850 South, San Francisco, California 94080, USA TAVERNER, Alistair, 1 Tower Place, Suite 850 South, San Francisco, California 94080, USA
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **TOXIN-DERIVED DELIVERY CONSTRUCTS FOR ORAL DELIVERY**

(56) References
Cited:

WO-A1-2012/036746, WO-A2-2015/171965
MARIE-PIERRE TAUPIAC ET AL: "A deletion within the translocation domain of Pseudomonas
exotoxin A enhances translocation efficiency and cytotoxicity concomitantly", MOLECULAR
MICROBIOLOGY., vol. 31, no. 5, 1 March 1999 (1999-03-01), pages 1385-1393, XP055591198,
GB ISSN: 0950-382X, DOI: 10.1046/j.1365-2958.1999.01280.x

MIGUEL LUGO ET AL: "The Father, Son and Cholix Toxin: The Third Member of the DT Group Mono-ADP-Ribosyltransferase Toxin Family", TOXINS, vol. 7, no. 8, 24 July 2015 (2015-07-24), pages 2757-2772, XP055591185, DOI: 10.3390/toxins7082757

XIANG Y. HAN ET AL: "Active Site Mutations of Pseudomonas aeruginosa Exotoxin A : ANALYSIS OF THE HIS RESIDUE", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 270, no. 2, 13 January 1995 (1995-01-13), pages 679-684, XP055591689, US ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.270.2.679

JAULANG HWANG ET AL: "Structure and Function Relationship of Pseudomonas Exotoxin A", THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 264, no. 4, 5 February 1989 (1989-02-05), pages 2379-2384, XP055591345,

HSU C-T ET AL: "Vaccination against Gonadotropin-releasing Hormone (GnRH) Using Toxin Receptor-binding Domain-Conjugated GnRH Repeats", CANCER RESEARCH, PROCEEDINGS: AACR 107TH ANNUAL MEETING 2016; APRIL 16-20, 2016; NEW ORLEANS, LA, vol. 60, 15 July 2000 (2000-07-15), pages 3701-3705, XP002213279, ISSN: 0008-5472

YOSHIHIRO JINNO ET AL: "Mutational Analysis of Domain I of Pseudomonas Exotoxin MUTATIONS IN DOMAIN I OF PSEUDOMONAS EXOTOXIN WHICH REDUCE CELL BINDING AND ANIMAL TOXICITY", THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 263, no. 26, 15 September 1988 (1988-09-15), pages 13203-13207, XP055591707,

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. Isolert leveringskonstruksjon omfattende: en bærer, hvor bæreren består av en aminosyresekvens som har minst 80 % sekvensidentitet med aminosyresekvensen i SEKV ID NR: 4 eller SEKV ID NR: 5; og en biologisk aktiv last koblet til bæreren, hvori den isolerte leveringskonstruksjonen er i stand til å transcytosere over en polarisert epitelcelle.
2. Isolert leveringskonstruksjon ifølge krav 1, hvor bæreren består av en aminosyresekvens som har minst 90% sekvensidentitet med aminosyresekvensen i SEQ ID NO: 4 eller SEQ ID NO: 5.
3. Isolert leveringskonstruksjon ifølge krav 1, hvor bæreren består av en aminosyresekvens som har minst 95% sekvensidentitet med aminosyresekvensen i SEQ ID NO: 4 eller SEQ ID NO: 5.
4. Isolert leveringskonstruksjon ifølge krav 1, hvor bæreren består av en aminosyresekvens som har minst 99% sekvensidentitet med aminosyresekvensen i SEQ ID NO: 4 eller SEQ ID NO:5.
5. Isolert leveringskonstruksjon ifølge krav 1, hvor bæreren består av SEQ ID NO: 4 eller SEQ ID NO: 5.
6. isolert leveringskonstruksjon omfattende:

en cholix-bærer med maksimalt 265 aminosyrer, hvor cholix-bæreren omfatter et domene I av et cholix-eksotoksin, eller en avkortet og/eller modifisert versjon av dette, og

en biologisk aktiv last koblet til bæreren,

hvor cholix-bæreren er i stand til å levere den biologisk aktive lasten over en polarisert epitelcelle via transcytose.
7. Isolert leveringskonstruksjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor:
 - (a) bæreren består av domene I av et cholixtoksin; og/eller

- (b) den biologisk aktive last er koblet til bæreren via et avstandsstykke, valgfritt hvor avstandsstykket omfatter GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 210).

8. Isolert leveringskonstruksjon ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor

- (a) bæreren er konfigurert til å levere den biologisk aktive lasten til basalsiden av epitelcellen; og/eller
- (b) bæreren interagerer med en eller flere av ribofilin 1, SEC24, CK-8, TMEM132, GRP75, ERGIC-53 eller perlecan, og oppviser ikke vekselvirkning med en eller flere av et clatrin eller GPR78, eller en kombinasjon av disse, valgfritt hvor vekselvirkningen er en selektiv vekselvirkning eller vekselvirkningen er en pH-avhengig vekselvirkning.

9. Isolert leveringskonstruksjon ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor:

- (a) leveringen av den heterologe lasten over en epitelcelle skjer *in vitro* fra den apikale overflaten av epitelcellen til et basolateralt rom; og/eller
- (b) den polariserte epitelcellen er fra et menneske.

10. Isolert leveringskonstruksjon ifølge krav 9, hvor den humane polariserte epitelcellen er en human polarisert tarmepitelcelle, valgfritt hvor den humane polariserte tarmepitelcellen er en Caco-2 celle.

11. Isolert leveringskonstruksjon ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor den biologisk aktive lasten:

- (a) er et makromolekyl, lite molekyl, peptid, polypeptid, nukleinsyre, mRNA, miRNA, shRNA, siRNA, antisensemolekyl, antistoff, DNA, plasmid, vaksine, polymer nanopartikkel eller katalytisk aktivt materiale; og/eller
- (b) er et hormon, et cytokin, et terapeutisk antistoff, et funksjonelt fragment derav, eller en hvilken som helst kombinasjon derav.

12. Farmasøytisk sammensetning omfattende en isolert leveringskonstruksjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, for anvendelse i terapi.

13. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 12, hvor:

- (a) individet som skal behandles er et menneske; og/eller
- (b) sammensetningen er formulert for oral administrasjon, topisk administrasjon, pulmonær administrasjon, intranasal administrasjon, 5 bukkal administrasjon, sublingual administrasjon eller okulær administrasjon.

14. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 12 og krav 13, hvor sammensetningen er for anvendelse ved behandling av en inflammatorisk sykdom, en autoimmun sykdom, en kreft, en metabolsk sykdom, en fettlever sykdom, eller 10 en vekstforstyrrelse med mangel på veksthormon, valgfritt hvor den inflammatoriske sykdommen er en inflammatorisk tarmsykdom, psoriasis eller bakteriell sepsis.

15. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 12-14, hvor:

- (a) den inflammatoriske tarmsykdommen er Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, 15 kollagenøs kolitt, lymfatisk kolitt, iskemisk kolitt, avledningskolitt, Behcets syndrom eller ubestemt kolitt; eller
- (b) den autoimmune sykdommen er systemisk lupus erythematosus (SLE), pemphigus vulgaris, myasthenia gravis, hemolytisk anemi, trombocytopeni purpura, Graves sykdom, Sjogrens sykdom, 20 dermatomyositt, Hashimotos sykdom, polymyositt, inflammatorisk tarmsykdom, multippel sklerose (MS), diabetes mellitus, leddgikt eller sklerodermi; eller
- (c) kreften er et non-Hodgkins lymfom, Hodgkins lymfom, kronisk lymfatisk leukemi, hårcelleleukemi, akutt lymfatisk leukemi, multippelt myelom, 25 karsinom i blære, nyre, ovarie, livmorhals, bryst, lunge, nasopharynx, ondartet melanom, rituximabresistent NHL, eller leukemi; eller
- (d) den metabolske sykdommen er diabetes, fedme, diabetes som en konsekvens av fedme, hyperglykemi, dyslipidemi, hypertriglyseridemi, syndrom X, insulinresistens, nedsatt glukosetoleranse (IGT), diabetisk 30 dyslipidemi eller hyperlipidemi.