



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2699587 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/33 (2006.01)
A61K 39/08 (2006.01)
C07K 16/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.10.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.07.03
(86)	European Application Nr.	12720966.6
(86)	European Filing Date	2012.04.20
(87)	The European Application's Publication Date	2014.02.26
(30)	Priority	2011.04.22, US, 201161478474 P 2011.04.25, US, 201161478899 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	Wyeth LLC, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017-5755, USA
(72)	Inventor	SIDHU, Maninder K., 35 Lowell Drive, New CityNY 10956, USA ANDERSON, Annaliesa Sybil, 49 Hillcrest Drive, Upper Saddle RiverNJ 07458, USA DONALD, Robert G. K., 129 Kenneth Terrace, South OrangeNJ 07079, USA JANSEN, Kathrin Ute, 57 Heather Court, AllendaleNJ 07401, USA KALYAN, Narender K., 232 North Walnut Street, RidgewoodNJ 07450, USA MININNI, Terri L., 1 Pieters Court, New WindsorNY 12553, USA MORAN, Justin Keith, 682 Sierra Vista Lane, Valley CottageNY 10989, USA RUPPEN, Mark E., 6 Lea Court, GarnervilleNY 10923, USA FLINT, Michael James, 860 Briarcliff Road NE, Apt 9, AtlantaGA 30306, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS RELATING TO A MUTANT CLOSTRIDIUM DIFFICILE TOXIN AND METHODS THEREOF
------	-------	--

(56) References

Cited:

WO-A2-2011/068953

US-A1- 2011 053 244

US-A1- 2004 028 705

WO-A1-2010/094970

M. TEICHERT ET AL: "Application of Mutated Clostridium difficile Toxin A for Determination of Glucosyltransferase-Dependent Effects", INFECTION AND IMMUNITY, vol. 74, no. 10, 1 October 2006 (2006-10-01), pages 6006-6010, XP55032296, ISSN: 0019-9567, DOI: 10.1128/IAI.00545-06

WOODY M A ET AL: "Modification of carboxyl groups in botulinum neurotoxin types A and E", TOXICON, ELMSFORD, NY, US, vol. 27, no. 10, 1 January 1989 (1989-01-01), pages 1143-1150, XP025508940, ISSN: 0041-0101, DOI: 10.1016/0041-0101(89)90008-1 [retrieved on 1989-01-01]

ROBINSON ET AL: "Tetanus toxin. The effect of chemical modifications on toxicity, immunogenicity, and conformation.", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 250, no. 18, 1 September 1975 (1975-09-01), pages 7435-7442, XP55032273, ISSN: 0021-9258

M. EGERER ET AL: "Autocatalytic Processing of Clostridium difficile Toxin B: BINDING OF INOSITOL HEXAKISPHOSPHATE", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 284, no. 6, 1 February 2009 (2009-02-01), pages 3389-3395, XP55032301, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M806002200

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. Immunogen sammensetning omfattende et mutant *Clostridium difficile*-toksin A som omfatter et glukosyltransferase-domene som har minst to mutasjoner, hvori de minst to mutasjonene inkluderer en D285A- og en D287A-mutasjon ifølge nummereringen til SEQ ID NO: 1 og et cysteinprotease-domene som har minst én mutasjon, hvori den minst ene mutasjonen inkluderer en C700A-mutasjon ifølge nummereringen til SEQ ID NO: 1, hvori minst én aminosyre til mutanten *Clostridium difficile*-toksin A er kjemisk kryssbundet av 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimid (EDC) eller en kombinasjon av 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimid (EDC) og N-hydroksysukkinat (NHS), og hvori mutanten *Clostridium difficile*-toksin A utviser redusert cytotoxiskitet i forhold til den tilsvarende villtypen *Clostridium difficile*-toksin A.

2. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori villtypen *Clostridium difficile*-toksin A omfatter en sekvens som har minst 95 % identitet SEQ ID NO: 1.

3. Sammensetningen ifølge krav 2, hvori villtypen *Clostridium difficile*-toksin A omfatter SEQ ID NO: 1.

4. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori mutanten *Clostridium difficile*-toksin A omfatter SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 7 eller SEQ ID NO: 85.

5. Immunogen sammensetning omfattende et isolert polypeptid omfattende aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 4, hvori metioninresten i posisjon 1 ikke foreligger, hvori polypeptidet inkluderer minst én aminosyresidekjede kjemisk modifisert av 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimid (EDC) og N-Hydroksysuksinimid (NHS), og hvori det isolerte polypeptidet utviser redusert cytotoxiskitet i forhold til den tilsvarende villtypen *Clostridium difficile*-toksin A.

6. Immunogen sammensetning omfattende et isolert polypeptid som har aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 4, hvori metioninresten i posisjon 1 eventuelt ikke foreligger, og et isolert polypeptid har aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 6, hvori metioninresten i posisjon 1 eventuelt ikke foreligger, og hvori polypeptidene har minst én aminosyresidekjede kjemisk modifisert av 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimid (EDC) og N-Hydroksysuksinimid (NHS).

- 7.** Immunogen sammensetning omfattende et isolert polypeptid som har aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 4, hvori metioninresten i posisjon 1 eventuelt ikke foreligger, og et isolert polypeptid har aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 6, hvori metioninresten i posisjon 1 eventuelt ikke foreligger, og
- 5 a) hvori en sidekjede av minst én lysinrest til SEQ ID: 4 er bundet til en beta-alaninenhet, og
- b) hvori en sidekjede av minst én lysinrest til SEQ ID: 6 er bundet til en beta-alaninenhet.
- 8.** Immunogen sammensetning omfattende et isolert polypeptid som har aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 83, og et isolert polypeptid som har aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 84, hvori hvert polypeptid omfatter:
- 10 a) minst én kryssbinding mellom en sidekjede av en asparginsyrerest av polypeptidet og en sidekjede av en lysinrest av polypeptidet;
- 15 b) minst én kryssbinding mellom en sidekjede av en glutaminsyrerest av polypeptidet og en sidekjede av en lysinrest av polypeptidet;
- c) en beta-alaninenhet bundet til en sidekjede av minst én lysinrest av polypeptidet; og
- d) en glysinenhet bundet til en sidekjede av minst én asparginsyrerest av polypeptidet eller til en sidekjede av minst én glutaminsyrerest av polypeptidet.
- 20
- 9.** Sammensetningen ifølge hvilke som helst av kravene 1-8, hvori sammensetningen ytterligere omfatter en adjuvans.
- 10.** Sammensetningen ifølge krav 9, hvori adjuvansen er et aluminiumsalt.
- 25
- 11.** Sammensetningen ifølge krav 9, hvori adjuvansen omfatter aluminiumhydroksidgel og et CpG-oligonukleotid.
- 12.** Sammensetningen ifølge krav 9, hvori adjuvansen omfatter ISCOMATRIX®.
- 30
- 13.** Sammensetningen ifølge hvilke som helst av kravene 1-12, hvori sammensetningen er lyofilisert.
- 14.** Sammensetningen ifølge hvilke som helst av kravene 1-13, hvori sammensetningen ytterligere omfatter trehalose.
- 35

15. Sammensetningen ifølge hvilke som helst av kravene 1-14, hvori sammensetningen ytterligere omfatter polysorbat-80.

5

16. Sammensetningen eller polypeptidet ifølge hvilke som helst av kravene 1-15 for anvendelse som et medikament.

17. Sammensetningen eller polypeptidet ifølge hvilke som helst av kravene 1-15 for anvendelse som en vaksine.