



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2854840 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/00 (2006.01)
C07K 14/33 (2006.01)
C12N 9/52 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.06.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.01.17
(86)	European Application Nr.	13714747.6
(86)	European Filing Date	2013.03.13
(87)	The European Application's Publication Date	2015.04.08
(30)	Priority	2012.05.30, US, 201261653214 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	President and Fellows of Harvard College, 17 Quincy Street, Cambridge, MA 02138, US-USA
(72)	Inventor	STENMARK, Pål Erik Gustav, Sergeantgrand 16, 17743 Järfälla, SE-Sverige BERNTSSON, Ronnie, Per-Arne, Symfonivägen 6J, Umeå 90364, SE-Sverige DONG, Min, 12 Croft Lane, Weatogue, Connecticut 06089, US-USA PENG, Lisheng, Building 10, Room 801, Tianhe Road 600, Guangzhou, 510635, CN-Kina
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, DK-1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	ENGINEERED BOTULINUM NEUROTOXIN
(56)	References Cited:	A. RUMMEL ET AL: "Identification of the protein receptor binding site of botulinum neurotoxins B and G proves the double-receptor concept", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 104, no. 1, 2 January 2007 (2007-01-02), pages 359-364, XP055069704, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.0609713104

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. Polypeptid som omfatter et modifisert reseptorbindende domene av *Clostridial botulinum* serotype B (B-H_c) som omfatter én eller flere substitusjonsmutasjoner som
5 samsvarer med substitusjonsmutasjoner i serotype B, stamme 1, valgt fra gruppen som består av E1191M; E1191I; E1191Q; E1191T; S1199F; S1199L; S1201V; V1118M; Y1183M; og kombinasjoner derav, hvori substitusjonsmutasjonen gir forbedret binding av modifisert B-H_c til human SytII sammenlignet med et identisk molekyl som mangler substitusjonsmutasjonen.
- 10 2. Botulinumnevrotoksinpolypeptid (BoNT-polypeptid) som omfatter:
 - a) et proteasedomene;
 - b) et proteasespaltningssted;
 - c) et translokasjonsdomene; og
 - d) et modifisert reseptorbindende domene av *Clostridial botulinum* serotype B (B-H_c) som
15 omfatter én eller flere substitusjonsmutasjoner som samsvarer med substitusjonsmutasjoner i serotype B, stamme 1, valgt fra gruppen som består av:
E1191M; E1191I; E1191Q; E1191T; S1199F; S1199L; S1201V; V1118M; Y1183M; og kombinasjoner derav, hvori substitusjonsmutasjonen gir forbedret binding av modifisert B-H_c til human SytII sammenlignet med et identisk molekyl som mangler substitusjonsmutasjonen.
- 20 3. Botulinumnevrotoksinpolypeptid (BoNT-polypeptid) som omfatter:
 - a) et proteasedomene;
 - b) et proteasespaltningssted;
 - c) et translokasjonsdomene; og
 - 25 d) et modifisert reseptorbindende domene av *Clostridial botulinum* serotype B (B-H_c), som omfatter en substitusjonsmutasjon i en posisjon som samsvarer med S1199 eller S1201 av serotype B, stamme 1.
- 30 4. BoNT-polypeptidet ifølge krav 2 eller krav 3, hvori proteasedomenet, translokasjonsdomenet og proteasespaltningsstedet er fra serotype valgt fra gruppen som består av A, B, C, D, E, F, G og kombinasjoner derav, fortrinnsvis hvori proteasedomenet, translokasjonsdomenet og proteasespaltningsstedet er fra serotype B, stamme 1 eller fra serotype A, stamme 1.

5. Polypeptidet eller BoNT-polypeptidet ifølge ett foregående krav, hvori modifisert (B-H_c) omfatter to substitusjonsmutasjoner, fortrinnsvis hvori de to substitusjonsmutasjonene samsvarer med E1191M og S1199Y, E1191M og S1199L, E1191M og S1199F, E1191Q og S1199L, E1191Q og S1199Y, eller E1191Q og S1199F.

5

6. Polypeptidet eller BoNT-polypeptidet ifølge ett foregående krav som er et kimært molekyl som omfatter en første del som er det modifiserte reseptorbindende domenet av *Clostridial botulinum* serotype B (B-H_c) knyttet til en andre del.

10 7. Polypeptidet eller BoNT-polypeptidet ifølge krav 6, hvori den første delen og den andre delen er kovalent bundet eller ikke-kovalent bundet, og hvori den andre delen er valgt fra gruppen som består av et lite molekyl, en nukleinsyre, et kort polypeptid og et protein, fortrinnsvis hvori den andre delen er et bioaktivt molekyl, et terapeutisk polypeptid eller et ikke-polypeptidmedikament.

15

8. Nukleinsyre, fortrinnsvis en vektor, som omfatter en nukleotidsekvens som koder for polypeptidet eller BoNT-polypeptidet ifølge ett foregående krav.

20 9. Celle som omfatter nukleinsyren ifølge krav 8 eller uttrykker polypeptidet eller BoNT-polypeptidet ifølge ett av kravene 1-7.

10. Farmasøytisk sammensetning som omfatter polypeptidet eller botulinumnevrotoksinpolypeptidet (BoNT-polypeptidet) ifølge ett av kravene 1-7 eller nukleinsyren ifølge krav 8.

25

11. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10, som videre omfatter en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

30 12. Sett som omfatter en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 eller 11 og retninger for terapeutisk administrering av den farmasøytiske sammensetningen.

13. Fremgangsmåte for fremstilling av et polypeptid eller botulinumnevrotoksinpolypeptid (BoNT-polypeptid), idet fremgangsmåten omfatter trinnene å dyrke vertscellen ifølge krav 9 under forhold hvori polypeptidet eller BoNT-polypeptidet fremstilles, og eventuelt utvinne

polypeptidet eller BoNT-polypeptidet fra dyrkningen.

14. Polypeptidet eller botulinumnevrotoksinpolypeptidet (BoNT-polypeptidet) ifølge ett av
kravene 1-7 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10 eller 11 for anvendelse
5 ved behandling.
15. Polypeptidet eller botulinumnevrotoksinpolypeptidet (BoNT-polypeptidet) ifølge
kravene 1-7 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10 eller 11 for anvendelse
ved behandling av en tilstand forbundet med uønsket nevronal aktivitet, fortrinnsvis hvori
10 tilstanden er valgt fra gruppen som består av krampaktig dysfoni, krampaktig torticollis,
laryngeal dystoni, oromandibular dysfoni, lingual dystoni, cervikal dystoni, fokal hånddystoni,
blefarospasme, skjeling, hemifacial krampe, øyelokkforstyrrelse, cerebral parese, fokale
kramper og andre stemmeforstyrrelser, krampaktig kolitt, nevrogen blære, anismus,
lemspastisitet, tics, skjelvinger, bruksisme, anal fissur, akalasi, dysfagi og andre
15 muskeltoneforstyrrelser og andre forstyrrelser karakterisert av ufrivillige bevegelser av
muskelgrupper, tåreflod, hyperhydrose, overdreven spyttutskillelse, overdreven
magesekresjoner, sekretoriske forstyrrelser, smerte fra muskelspasmer, hodepinesmerte og
dermatologiske eller estetiske/kosmetiske forhold.