



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3372239 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/48 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
C07K 14/33 (2006.01)
C12N 9/52 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.02.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.11.11
(86)	European Application Nr.	18151492.8
(86)	European Filing Date	2013.03.13
(87)	The European Application's Publication Date	2018.09.12
(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
(62)	Divided application	EP2854840, 2013.03.13
(73)	Proprietor	President and Fellows of Harvard College, 17 Quincy Street, Cambridge, MA 02138, USA
(72)	Inventor	STENMARK, Pål Erik Gustav, Sergeantgrand 16, 17743 Järfälla, Sverige BERNTSSON, Ronnie Per-Arne, Symfonivägen 6J, 90364 Umeå, Sverige DONG, Min, 12 Croft Lane, Weatogue, CT 06089, USA PENG, Lisheng, Building 10Room 801Tianhe Road 600, Guangzhou, 510635, Kina
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	ENGINEERED BOTULINUM NEUROTOXIN
(56)	References Cited:	RONGSHENG JIN ET AL: "Botulinum neurotoxin B recognizes its protein receptor with high affinity and specificity", NATURE, vol. 444, no. 7122, 13 December 2006 (2006-12-13), pages 1092-1095, XP055412605, GB ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature05387 NAUMANN M ET AL: "BOTULINUM TOXIN IN THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM", ARCHIVES OF NEUROLOGY, AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, CHICAGO, IL, US, vol. 56, no. 8, 1 January 1999 (1999- 01-01), pages 914-916, XP001015578, ISSN: 0003-9942, DOI: 10.1001/ARCHNEUR.56.8.914 LIM ET AL: "Botulinum toxin: A novel therapeutic option for bronchial asthma?", MEDICAL HYPOTHE, EDEN PRESS, PENRITH, US, vol. 66, no. 5, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 915-919, XP005284634, ISSN: 0306-9877, DOI: 10.1016/J.MEHY.2005.12.015

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. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ved demping av nevronaktivitet eller inhibering av nevrotransmitterfrigivelse, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter
5 eller leverer et molekyl som omfatter et modifisert reseptorbindende domene av *Clostridial botulinum*-serotype B (B-H_c), hvori det modifiserte B-H_c omfatter én eller flere substitusjonsmutasjoner som tilsvarer 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 den ene eller flere substitusjonsmutasjonene
10 produserer forbedret binding av det modifiserte B-H_c til humant Syt II sammenlignet med et identisk molekyl som mangler den ene eller flere substitusjonsmutasjonene.
2. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ved behandling av autonome nervesystemlidelser, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter eller leverer et molekyl
15 som omfatter et modifisert reseptorbindende domene av *Clostridial botulinum*-serotype B (B-H_c), hvori det modifiserte B-H_c omfatter én eller flere substitusjonsmutasjoner tilsvarende 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 den ene eller flere substitusjonsmutasjonene produserer forbedret binding av det
20 modifiserte B-H_c til humant Syt II sammenlignet med et identisk molekyl som mangler den ene eller flere substitusjonsmutasjonene.
3. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ved behandling av en lidelse som involverer respirasjonsfeil, fortrinnsvis hvori respirasjonsfeilen er kronisk obstruktiv lungesykdom eller
25 astma, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter eller leverer et molekyl som omfatter et modifisert reseptorbindende domene av *Clostridial botulinum*-serotype B (B-H_c), hvori det modifiserte B-H_c omfatter én eller flere substitusjonsmutasjoner tilsvarende 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 den ene eller flere substitusjonsmutasjonene produserer forbedret binding av det
30 modifiserte B-H_c til humant Syt II sammenlignet med et identisk molekyl som mangler den ene eller flere substitusjonsmutasjonene.
4. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ved behandling av juvenil spinal krumning

eller skoliose, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter eller leverer et molekyl som omfatter et modifisert reseptorbindende domene av *Clostridial botulinum*-serotype B (B-H_c), hvori det modifiserte B-H_c omfatter én eller flere substitusjonsmutasjoner tilsvarende substitusjonsmutasjoner i serotype B, stamme 1, valgt fra gruppen som består av E1191M; 5 E1191I; E1191Q; E1191T; S1199F; S1199L; S1201V; V1118M; Y1183M; og kombinasjoner derav, hvori den ene eller flere substitusjonsmutasjonene produserer forbedret binding av det modifiserte B-H_c til humant Syt II sammenlignet med et identisk molekyl som mangler den ene eller flere substitusjonsmutasjonene.

10 5. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori det modifiserte reseptorbindende domenet tilsvarende restene 1028–1291 av SEQ ID NO: 4.

15 6. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, hvori det modifiserte reseptorbindende domenet har 95 % eller mer aminosyresekvensidentitet til et referanse-villtype reseptorbindende domene av en *Clostridial botulinum*-serotype B, stamme 1.

20 7. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori molekylet er et polypeptid, eventuelt hvori polypeptidet omfatter:

- a) et proteasedomene;
- b) et proteasespaltingssted;
- c) et translokasjonsdomene; og
- d) det modifiserte reseptorbindende domenet.

25 8. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 7, hvori proteasedomenet, translokasjonsdomenet og proteasespaltingsstedet er fra serotype valgt fra gruppen som består av A, B, C, D, E, F, G og kombinasjon derav, fortrinnsvis hvori proteasedomenet, translokasjonsdomenet og proteasespaltingsstedet er fra serotype B, stamme 1 30 eller fra serotype A, stamme 1.

9. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori molekylet er et kimært molekyl omfattende en første del som er det modifiserte reseptorbindende domenet bundet til en andre del.

10. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 9, hvori den første delen og den andre delen er koblet kovalent eller er koblet ikke-kovalent, og hvori den andre delen velges fra gruppen som består av et lite molekyl, en nukleinsyre, et kort polypeptid og et protein, 5 fortrinnsvis hvori den andre delen er et bioaktivt molekyl, et terapeutisk polypeptid eller ikke-polypeptidlegemiddel.
11. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående kravene, hvori det modifiserte B-H_c omfatter to substitusjonsmutasjoner, fortrinnsvis 10 hvori de to substitusjonsmutasjonene tilsvarer E1191M og S1199Y, E1191M og S1199L, E1191M og S1199F, E1191Q og S1199L, E1191Q og S1199Y, eller E1191Q og S1199F.
12. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter en nukleinsyre, 15 fortrinnsvis en vektor, omfattende en nukleotidsekvens som koder for molekylet som leveres.
13. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, videre omfattende en farmasøytisk akseptabel eksipiens.
- 20 14. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori anvendelsen omfatter administrering av den farmasøytiske sammensetningen slik at molekylet leveres i en dose som er lavere enn den som kreves for et ellers identisk molekyl som mangler den ene eller flere substitusjonsmutasjonene for å oppnå den samme effekten.
- 25 15. Sett omfattende en farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav og anvisninger for terapeutisk administrering av den farmasøytiske sammensetningen.