



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3481852 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/33 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
C12N 5/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.03.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.12.07
(86)	European Application Nr.	17742898.4
(86)	European Filing Date	2017.07.07
(87)	The European Application's Publication Date	2019.05.15
(30)	Priority	2016.07.08, US, 201662360239 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	Children's Medical Center Corporation, 55 Shattuck Street, Boston, MA 02115, USA Stenmark, Paul, Svantearrheniusvag 16c, 10691 Stockholm, Sverige
(72)	Inventor	STENMARK, Paul, Svantearrheniusvag 16C, 10691 Stockholm, Sverige DONG, Min, 12 Croft Lane, Weatogue, CT 06089, USA ZHANG, Sicai, EN 1070 300 Longwood Ave, Boston, MA, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	A NOVEL BOTULINUM NEUROTOXIN AND ITS DERIVATIVES
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/014854 WO-A2-2012/041761 WO-A1-2013/180799

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 av isolert Clostridial Botulinum -nevrotoksin (BoNT), omfattende en aminosyresekvens som har minst 85 %, minst 86 %, minst 87 %, minst 88 %, minst 89 %, minst 90 %, minst 91 %, minst 92 %, minst 93 %, minst 94 %, minst 95 %, minst 96 %, minst 97 %, minst 98 %, minst 99 % eller minst 99,5 % identitet med SEQ ID NO: 3, eventuelt hvori det isolerte BoNT-polypeptidet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 3, hvori BoNT-polypeptidet ikke kryssreagerer med et antistoff mot BoNT-serotype A, B, C, D, E, F eller G.

2. Det isolerte BoNT-polypeptidet ifølge krav 1, omfattende en aminosyresekvens som har minst 85 %, minst 86 %, minst 87 %, minst 88 %, minst 89 %, minst 90 %, minst 91 %, minst 92 %, minst 93 %, minst 94 %, minst 95 %, minst 96 %, minst 97 %, minst 98 %, minst 99 % eller minst 99,5 % identitet med SEQ ID NO: 2, eventuelt hvori det isolerte BoNT-polypeptidet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 2.

3. Det isolerte BoNT-polypeptidet ifølge krav 2, omfattende en aminosyresekvens som har minst 85 %, minst 86 %, minst 87 %, minst 88 %, minst 89 %, minst 90 %, minst 91 %, minst 92 %, minst 93 %, minst 94 %, minst 95 %, minst 96 %, minst 97 %, minst 98 %, minst 99 % eller minst 99,5 % identitet med SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori det isolerte BoNT-polypeptidet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 1.

4. Det modifiserte BoNT/X-polypeptidet ifølge krav 3, omfattende én eller flere substitusjonsmutasjon(er) i en posisjon som tilsvarer C461, C467 eller C1240 ifølge SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori

(i) substitusjonsmutasjonen tilsvarer C461S, C461A, C467S, C467A, C1240S, C1240A, C461S/C1240S, C461S/C1240A, C461A/C1240S, C461A/C1240A, C467S/C1240S, C467S/C1240A, C467A/C1240S eller C467A/C1240A i SEQ ID NO: 1, eller

(ii) det modifiserte BoNT/X-polypeptidet omfatter aminosyresekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 4–17.

5. Det modifiserte BoNT/X-polypeptidet ifølge krav 2, omfattende en enkelt substitusjonsmutasjon i en posisjon som tilsvarer C461 eller C467 ifølge SEQ ID NO: 2, eventuelt hvori

(i) substitusjonsmutasjonen tilsvarer C461S, C461A, C467S eller C467A i SEQ ID NO: 2, eller

(ii) det modifiserte BoNT/X-polypeptidet omfatter aminosyresekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 18–21.

6. Det modifiserte BoNT/X-polypeptidet ifølge krav 3, omfattende én eller flere substitusjonsmutasjon(er) i en posisjon som tilsvarer R360, Y363, H227, E228 eller H231 i SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori
- 5 (i) den ene eller flere substitusjonsmutasjonen(e) tilsvarer R360A/Y363F, H227Y, E228Q eller H231Y i SEQ ID NO: 1, eller
- (ii) det modifiserte BoNT/X-polypeptidet omfatter aminosyresekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 31–38.
- 10 7. Det modifiserte BoNT/X-polypeptidet ifølge krav 6, også omfattende en enkelt substitusjonsmutasjon i en posisjon som tilsvarer C461 eller C467 ifølge SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori den enkle substitusjonsmutasjonen tilsvarer C461A, C461S, C467A eller C467S i SEQ ID NO: 1.
- 15 8. Den modifiserte BoNT/X ifølge krav 6 eller krav 7, også omfattende en substitusjonsmutasjon i en posisjon som tilsvarer C1240 ifølge SEQ ID NO: 1.
9. Nukleinsyremolekyl omfattende et polynukleotid som koder for et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som har minst 85 %, minst 86 %, minst 87 %, minst
- 20 88 %, minst 89 %, minst 90 %, minst 91 %, minst 92 %, minst 93 %, minst 94 %, minst 95 %, minst 96 %, minst 97 %, minst 98 %, minst 99 % eller minst 99,5 % eller 100 % identitet med BoNT-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–8.
10. Nukleinsyrevektor omfattende nukleinsyremolekylet ifølge krav 9.
- 25 11. Celle omfattende nukleinsyremolekylet ifølge krav 9 eller nukleinsyrevektoren ifølge krav 10.
12. Farmasøytisk sammensetning omfattende BoNT-polypeptidet ifølge et hvilket som
- 30 helst av kravene 1–8, eventuelt hvori den farmasøytiske sammensetningen også omfatter en farmasøytisk akseptabel eksipiens.
13. Det modifiserte BoNT-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–8 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 12, for anvendelse i terapi.
- 35 14. Det modifiserte BoNT-polypeptidet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 13, for behandling av en tilstand assosiert med uønsket nevronal aktivitet, eventuelt hvori tilstanden er assosiert med overaktive nevroner eller kjertler,

eventuelt hvori tilstanden er valgt fra gruppen som består av: spastisk dysfoni, spastisk torticollis, laryngeal dystoni, oromandibulær dysfoni, lingual dystoni, cervikal dystoni, fokal hånddystoni, blefarospasme, skjeling, hemifasiale spasmer, øyelokklidelse, cerebral parese, fokal spastisitet og andre stemmelidelser, spastisk kolitt, nevrogen blære, anisme, spastisitet i lemmer, tics, skjelvinger, bruksisme, analfissur, akalasi, dysfagi og andre muskeltonuslidelser og andre lidelser karakterisert ved ufrivillige bevegelser av muskelgrupper, tåreflåd, hyperhydrose, overdreven spyttutskillelse, overdreven gastrointestinale utskillelser, sekretoriske lidelser, smerter fra muskelspasmer, hodepinesmerte, dermatologiske tilstander, overvekt/reduisert appetitt.

10

15. Det modifiserte BoNT-polypeptidet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 13, hvori tilstanden ikke er assosiert med uønsket nevronal aktivitet, eventuelt hvori tilstanden er valgt fra gruppen som består av: psoriasis, allergi, hemofagocytisk lymfohistiocytose og alkoholisk bukspyttkjertelsykdom.

15

16. BoNT-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 6–8 koplet til et terapeutisk middel, hvori BoNT-polypeptidet er egnet for å levere det terapeutiske midlet til målceller, eventuelt hvori målcellene er nevroner.

20

17. Ikke-terapeutisk fremgangsmåte for behandling av en kosmetisk eller estetisk tilstand ved anvendelse av BoNT-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–8, eventuelt hvori tilstanden er brynurer eller hudrynker.