

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Dezember 2000 (14.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/74703 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 38/16, 7/00, A61P 25/00 // C07K 14/33
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/01777
- (22) Internationales Anmeldedatum:
26. Mai 2000 (26.05.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 25 739.6 7. Juni 1999 (07.06.1999) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BIOTECON GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE ENTWICKLUNG UND CONSULTING MBH [DE/DE]; Hermannswerder Haus 17, D-14473 Potsdam (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BIGALKE, Hans [DE/DE]; Böttcherstrasse 4, D-30419 Hannover (DE). FREVERT, Jürgen [DE/DE]; Hermannswerder Haus 17, D-14473 Potsdam (DE).
- (74) Anwälte: BETTENHAUSEN, Berthold usw.; Dehmel & Bettenhausen, Müllerstrasse 1, D-80469 München (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:
— Mit internationalem Recherchenbericht.
— Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 26. April 2001
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT COMPRISING A BOTULINUM NEUROTOXIN

(54) Bezeichnung: THERAPEUTIKUM MIT EINEM BOTULINUM-NEUROTOXIN

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical preparation containing one of the botulinum neurotoxins of *Clostridium botulinum* of types A, B, C, D, E, F or G or a mixture of two or more of these neurotoxins. The inventive preparation is characterized in that the neurotoxin or the mixture of neurotoxins does not contain the complexing proteins which, together with the neurotoxins, naturally form the botulinum neurotoxin complexes.

(57) Zusammenfassung: Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eines der Botulinum-Neurotoxine von *Clostridium botulinum* der Typen A, B, C, D, E, F oder G oder ein Gemisch von zwei oder mehr dieser Neurotoxine, dadurch gekennzeichnet, dass das Neurotoxin bzw. das Gemisch der Neurotoxine frei ist von den komplexierenden Proteinen, die natürlicherweise zusammen mit den Neurotoxinen die Botulinum-Neurotoxin-Komplexe bilden.



WO 00/74703 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 00/01777

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K38/16 A61K7/00 A61P25/00 //C07K14/33

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07K C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, EPO-Internal, MEDLINE, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 512 547 A (JOHNSON ERIC A ET AL) 30 April 1996 (1996-04-30)	1-3,5-7, 10
Y	the whole document especially column 7 lines 29-39	1,3-7,10
Y	WO 96 39167 A (PEARCE L BRUCE) 12 December 1996 (1996-12-12) page 7, line 8 - line 19 page 8, line 12 - line 17 page 11, line 17 -page 12, line 6 page 13, line 1 - line 7 claims 1-5,13-24; examples 2-4	1,3-7,10
Y	WO 94 28923 A (ALLERGAN INC) 22 December 1994 (1994-12-22) the whole document	1,3,5-7, 10
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 February 2001 (13.02.01)

Date of mailing of the international search report

16 February 2001 (16.02.01)

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stein, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 00/01777

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>GOESCHEL HILKE ET AL: "Botulinum A toxin therapy: Neutralizing and nonneutralizing antibodies-therapeutic consequences." EXPERIMENTAL NEUROLOGY, vol. 147, no. 1, 1997, pages 96-102, XP002158434 ISSN: 0014-4886 the whole document especially page 102 column 1 lines 13-27</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-3,5-10
A	<p>EDITORIAL: "botulinum toxin" THE LANCET, vol. 340, no. 19/26, December 1992 (1992-12), pages 1508-1509, XP002158435 the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-10
A	<p>KEEN M ET AL: "Botulinum Toxin A for Hyperkinetic Facial Lines: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study" PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY, vol. 94, no. 1, July 1994 (1994-07), pages 94-99, XP000978742 the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	8,9
A	<p>NAUMANN M ET AL: "Depletion of neutralising antibodies resensitizes a secondary non-responder to botulinum A neurotoxin." JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY, vol. 65, no. 6, December 1998 (1998-12), pages 924-927, XP000979025 ISSN: 0022-3050 the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	10
P,A	<p>US 5 939 070 A (GOODNOUGH MICHAEL C ET AL) 17 August 1999 (1999-08-17) see the whole document, in particular column 11 lines 8-29</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-10
E	<p>DE 198 56 897 A (BIOTECON GES FUER BIOTECHNOLOG) 15 June 2000 (2000-06-15) the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DE 00/01777**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although the claims 8-10 relate to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 00/01777

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5512547 A	30-04-1996	AU 2777795 A	06-05-1996
		WO 9611699 A	25-04-1996
		US 5756468 A	26-05-1998
WO 9639167 A	12-12-1996	AU 6034396 A	24-12-1996
		EP 0773788 A	21-05-1997
		US 6087327 A	11-07-2000
WO 9428923 A	22-12-1994	AU 683275 B	06-11-1997
		AU 7101894 A	03-01-1995
		EP 0702559 A	27-03-1996
		JP 8511537 T	03-12-1996
US 5939070 A	17-08-1999	NONE	
DE 19856897 A	15-06-2000	AU 3037400 A	26-06-2000
		WO 0033863 A	15-06-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/DE 00/01777

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K38/16 A61K7/00 A61P25/00 //C07K14/33

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61K C07K C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BIOSIS, EPO-Internal, MEDLINE, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 512 547 A (JOHNSON ERIC A ET AL) 30. April 1996 (1996-04-30)	1-3,5-7, 10
Y	siehe die ganze dokument besonder spalte 7 zeilen 29-39	1,3-7,10
Y	--- WO 96 39167 A (PEARCE L BRUCE) 12. Dezember 1996 (1996-12-12) Seite 7, Zeile 8 - Zeile 19 Seite 8, Zeile 12 - Zeile 17 Seite 11, Zeile 17 -Seite 12, Zeile 6 Seite 13, Zeile 1 - Zeile 7 Ansprüche 1-5,13-24; Beispiele 2-4	1,3-7,10
Y	--- WO 94 28923 A (ALLERGAN INC) 22. Dezember 1994 (1994-12-22) das ganze Dokument --- -/--	1,3,5-7, 10

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Februar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16. 02. 2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stein, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>GOESCHEL HILKE ET AL: "Botulinum A toxin therapy: Neutralizing and nonneutralizing antibodies-therapeutic consequences." EXPERIMENTAL NEUROLOGY, Bd. 147, Nr. 1, 1997, Seiten 96-102, XP002158434 ISSN: 0014-4886 siehe die ganze dokument besonder seite 102 spalte 1 zeilen 13-27</p>	1-3,5-10
A	<p>EDITORIAL: "botulinum toxin" THE LANCET, Bd. 340, Nr. 19/26, Dezember 1992 (1992-12), Seiten 1508-1509, XP002158435 das ganze Dokument</p>	1-10
A	<p>KEEN M ET AL: "Botulinum Toxin A for Hyperkinetic Facial Lines: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study" PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY, Bd. 94, Nr. 1, Juli 1994 (1994-07), Seiten 94-99, XP000982177 das ganze Dokument</p>	8,9
A	<p>NAUMANN M ET AL: "Depletion of neutralising antibodies resensitizes a secondary non-responder to botulinum A neurotoxin." JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY, Bd. 65, Nr. 6, Dezember 1998 (1998-12), Seiten 924-927, XP000979025 ISSN: 0022-3050 das ganze Dokument</p>	10
P,A	<p>US 5 939 070 A (GOODNOUGH MICHAEL C ET AL) 17. August 1999 (1999-08-17) das ganze Dokument insbesondere Spalte 11 Zeilen 8-29</p>	1-10
E	<p>DE 198 56 897 A (BIOTECON GES FUER BIOTECHNOLOG) 15. Juni 2000 (2000-06-15) das ganze Dokument</p>	1-7

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl sich die Ansprüche 8-10 auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interr. Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/01777

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5512547 A	30-04-1996	AU 2777795 A WO 9611699 A US 5756468 A	06-05-1996 25-04-1996 26-05-1998

WO 9639167 A	12-12-1996	AU 6034396 A EP 0773788 A US 6087327 A	24-12-1996 21-05-1997 11-07-2000

WO 9428923 A	22-12-1994	AU 683275 B AU 7101894 A EP 0702559 A JP 8511537 T	06-11-1997 03-01-1995 27-03-1996 03-12-1996

US 5939070 A	17-08-1999	KEINE	

DE 19856897 A	15-06-2000	AU 3037400 A WO 0033863 A	26-06-2000 15-06-2000
