

(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
2. November 2006 (02.11.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/114308 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07K 14/195 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
C07K 14/33 (2006.01)

& CO. KGAA [DE/DE]; Eckenheimer Landstr. 100-104,
60318 Frankfurt am Main (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/003896

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum:

26. April 2006 (26.04.2006)

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RUMMEL, Andreas [DE/DE]; Hauptstr. 192, 30826 Garbsen (DE). WEIL, Tanja [DE/DE]; Keplerstr. 14, 69120 Heidelberg (DE). GUITCAITS, Aleksandrs [LV/LV]; c/o Latvian Institute of Organic Synthesis, 21 Aizkraukles St., LV-1006 Riga (LV).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(74) Anwalt: BUBLAK, Wolfgang; Bardehle Pagenberg Dost Altenburg Geissler, Galileiplatz 1, 81679 München (DE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 019 302.1 26. April 2005 (26.04.2005) DE

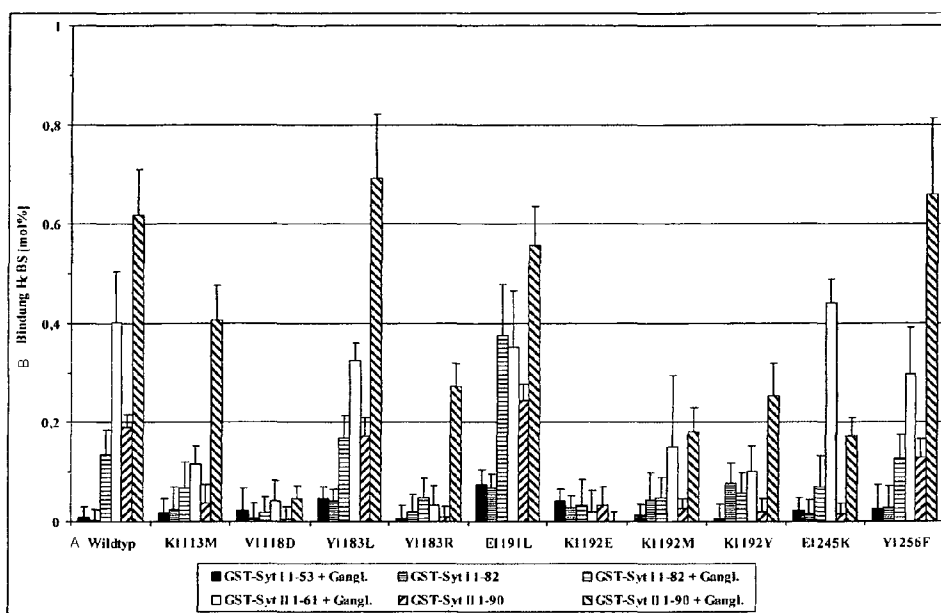
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): TOXOGEN GMBH [DE/DE]; Friedrich-Ebert-Str. 27, 30851 Langenhagen (DE). MERZ PHARMA GMBH

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: CARRIER FOR TARGETING NERVE CELLS

(54) Bezeichnung: CARRIER ZUM TARGETING VON NERVENZELLEN



A... WILD TYPE
B... BINDUNG HcBS (MOL %)

(57) Abstract: The present invention relates to a transport protein which can be obtained by modifying the heavy chain of the neurotoxin formed by *Clostridium botulinum* wherein (i) the protein binds specifically to nerve cells with a higher or lower affinity as the native neurotoxin; (ii) the protein has an increased or reduced neurotoxicity compared to the native neurotoxin, the neurotoxicity being preferably determined in the hemidiaphragm assay; and/or (iii) the protein comprises a lower affinity against neutralizing antibodies compared to the native neurotoxin. The invention also relates to methods for producing the same and the use thereof in cosmetic and pharmaceutical compositions.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2006/114308 A3



NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

- (88) **Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:**

18. Mai 2007

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.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft ein Transportprotein, erhältlich durch Modifizierung der schweren Kette des von *Clostridium botulinum* gebildeten Neurotoxins, wobei (i) das Protein an Nervenzellen mit höherer oder niedrigerer Affinität bindet als das native Neurotoxin; (ii) das Protein im Vergleich zu dem nativen Neurotoxin eine erhöhte oder verringerte Neurotoxizität aufweist; vorzugsweise wird die Neurotoxizität im Hemidiaphragma-Assay bestimmt; und/oder (iii) das Protein im Vergleich zu dem nativen Neurotoxin eine geringere Affinität gegenüber neutralisierenden Antikörpern aufweist. Ferner werden Verfahren zu dessen Herstellung und dessen Verwendung in kosmetischen und pharmazeutischen Zusammensetzungen angegeben.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/003896

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07K14/195 C07K14/33 A61K38/00

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)
 C07K A61K

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)

EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, WPI Data, PAJ, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | <p>WILLEMS A ET AL: "Sequence of the gene coding for the neurotoxin of Clostridium botulinum type A associated with infant botulism: comparison with other clostridial neurotoxins" RESEARCH IN MICROBIOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 144, no. 7, 1993, pages 547-556, XP002350001 ISSN: 0923-2508 Positions 1255 and 1256 of the amino acid sequence shown in Figure 2.</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p> | 1-13, 23-45 |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family 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 November 2006

Date of mailing of the international search report

01/12/2006

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

Griesinger, Irina

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/003896

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>RUMMEL A ET AL: "The Hcc-domain of botulinum neurotoxins A and B exhibits a singular ganglioside binding site displaying serotype specific carbohydrate interaction"</p> <p>MOLECULAR MICROBIOLOGY, BLACKWELL SCIENTIFIC, OXFORD, GB, vol. 51, no. 3, 15 December 2003 (2003-12-15), pages 631-643, XP002363868 ISSN: 0950-382X figure 1</p> | 1-18, 23-45 |
| A | <p>HALPERN J L ET AL: "NEUROSPECIFIC BINDING, INTERNALIZATION, AND RETROGRADE AXONAL TRANSPORT"</p> <p>CURRENT TOPICS IN MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY, SPRINGER, BERLIN,, DE, vol. 195, 1995, pages 221-241, XP000960426 ISSN: 0070-217X chapters 1 and 2.4</p> | 1-45 |
| P,X | <p>DE 10 2004 043009 A1 (TOXOGEN GMBH) 23 March 2006 (2006-03-23) claims 1-32; example 1</p> | 1-45 |
| P,X | <p>SMITH T J ET AL: "Sequence variation within botulinum neurotoxin serotypes impacts antibody binding and neutralizaion"</p> <p>INFECTION AND IMMUNITY, vol. 73, no. 9, September 2005 (2005-09), pages 5450-5457, XP002392366 ISSN: 0019-9567 abstract; figure 1a; table 3 page 5456, left-hand column, paragraph 1 - paragraph 2</p> | 1-45 |
| X | <p>HUTSON R A ET AL: "NUCLEOTIDE SEQUENCE OF THE GENE CODING FOR NON-PROTEOLYTIC CLOSTRIDIUM BOTULINUM TYPE B NEUROTOXIN: COMPARISO WITH OTHER CLOSTRIDIAL NEUROTOXINS"</p> <p>CURRENT MICROBIOLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 28, no. 2, 1994, pages 101-110, XP001079475 ISSN: 0343-8651 abstract; figures 2,3</p> | 1-8, 14-18, 23-45 |

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/003896

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-------------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | SANTOS-BUELGA JESUS A ET AL: "Characterization of the genes encoding the botulinum neurotoxin complex in a strain of Clostridium botulinum producing type B and F neurotoxins" CURRENT MICROBIOLOGY, vol. 37, no. 5, November 1998 (1998-11), pages 312-318, XP002406955 ISSN: 0343-8651 EMBL accession No: Y13630 abstract ----- | 1-8, 14-18, 23-45 |
| X | US 2003/215468 A1 (WILLIAMS JAMES A [US] ET AL) 20 November 2003 (2003-11-20) SEQ ID NOs: 40 and 77examples 35,49 ----- | 1-45 |

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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 claims 36 and 37 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or 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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see supplemental sheet

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1-8 and 23-45 (each in part) and 9-13 (each entirely)

Transport protein which can be obtained by modifying the heavy chain of the neurotoxin formed by Clostridium botulinum type A (BoNT/A), compositions containing said protein, the use thereof and the corresponding production methods, expression vectors and host cells.

1.1. Claims 1-10 and 23-45 (each in part)

as per invention 1, the position 1195 of the BoNT/A being modified.

1.2. Claims 1-11 and 23-45 (each in part)

as per invention 1, the position 1196 of the BoNT/A being modified.

1.3. Claims 1-11 and 23-45 (each in part)

as per invention 1, the position 1199 of the BoNT/A being modified.

1.4. Claims 1-10 and 23-45 (each in part)

as per invention 1, the position 1204 of the BoNT/A being modified.

1.5. Claims 1-10 and 23-45 (each in part)

as per invention 1, the position 1205 of the BoNT/A being modified.

1.6. Claims 1-10 and 23-45 (each in part)

as per invention 1, the position 1206 of the BoNT/A being modified.

1.7. Claims 1-11 and 23-45 (each in part) and 12 (entirely)

as per invention 1, the position 1207 of the BoNT/A being modified.

1.8. Claims 1-10 and 23-45 (each in part)

as per invention 1, the position 1209 of the BoNT/A being modified.

1.9. Claims 1-10 and 23-45 (each in part)

as per invention 1, the position 1213 of the BoNT/A being modified.

1.10. Claims 1-10 and 23-45 (each in part)

as per invention 1, the position 1217 of the BoNT/A being modified.

1.11. Claims 1-11 and 23-45 (each in part)

as per invention 1, the position 1255 of the BoNT/A being modified.

1.12. Claims 1-10 and 23-45 (each in part)

as per invention 1, the position 1256 of the BoNT/A being modified.

1.13. Claims 1-11 and 23-45 (each in part)

as per invention 1, the position 1258 of the BoNT/A being modified.

1.14. Claims 1-11 and 23-45 (each in part) and 13 (entirely)

as per invention 1, the position 1260 of the BoNT/A being modified.

2. Claims 1-8 and 23-45 (each in part) and 14-18 (each entirely)

Transport protein which can be obtained by modifying the heavy chain of the neurotoxin formed by Clostridium botulinum type B (BoNT/B), compositions containing said protein, the use thereof and the corresponding production methods, expression vectors and host cells; similar to invention 1, invention 2 can be subdivided into subinventions according to the modifications at positions 1113, 1114, 1116, 1117, 1118, 1182, 1183, 1186, 1188, 1191, 1192, 1193, 1194, 1204, 1243, 1245, 1254, 1255 and 1256.

3. Claims 1-8 and 23-45 (each in part) and 19-22 (each entirely)

Transport protein which can be obtained by modifying the heavy chain of the neurotoxin formed by Clostridium botulinum type G (BoNT/G), compositions containing said protein, the use thereof and the corresponding production methods, expression vectors and host cells; similar to invention 1, invention 3 can be subdivided in subinventions according to the modifications at positions 1121, 1123, 1124, 1125, 1126, 1190, 1191, 1194, 1196, 1199, 1200, 1201, 1202, 1212, 1248, 1250, 1251 and 1262.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/003896

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| DE 102004043009 A1 | 23-03-2006 | WO 2006027207 A1 | 16-03-2006 |
| US 2003215468 A1 | 20-11-2003 | US 2003219457 A1 | 27-11-2003 |
| | | US 6967088 B1 | 22-11-2005 |

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C07K14/195 C07K14/33 A61K38/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07K A61K

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)

EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, WPI Data, PAJ, Sequence Search

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | <p>WILLEMS A ET AL: "Sequence of the gene coding for the neurotoxin of Clostridium botulinum type A associated with infant botulism: comparison with other clostridial neurotoxins" RESEARCH IN MICROBIOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, Bd. 144, Nr. 7, 1993, Seiten 547-556, XP002350001 ISSN: 0923-2508 Positions 1255 and 1256 of the amino acid sequence shown in Figure 2.</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p> | 1-13, 23-45 |

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. November 2006

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

01/12/2006

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

Griesinger, Irina

| C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|---|---|-------------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | <p>RUMMEL A ET AL: "The Hcc-domain of botulinum neurotoxins A and B exhibits a singular ganglioside binding site displaying serotype specific carbohydrate interaction"</p> <p>MOLECULAR MICROBIOLOGY, BLACKWELL SCIENTIFIC, OXFORD, GB, Bd. 51, Nr. 3, 15. Dezember 2003 (2003-12-15), Seiten 631-643, XP002363868 ISSN: 0950-382X Abbildung 1</p> | 1-18, 23-45 |
| A | <p>HALPERN J L ET AL: "NEUROSPECIFIC BINDING, INTERNALIZATION, AND RETROGRADE AXONAL TRANSPORT"</p> <p>CURRENT TOPICS IN MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY, SPRINGER, BERLIN,, DE, Bd. 195, 1995, Seiten 221-241, XP000960426 ISSN: 0070-217X chapters 1 and 2.4</p> | 1-45 |
| P,X | <p>DE 10 2004 043009 A1 (TOXOGEN GMBH) 23. März 2006 (2006-03-23) Ansprüche 1-32; Beispiel 1</p> | 1-45 |
| P,X | <p>SMITH T J ET AL: "Sequence variation within botulinum neurotoxin serotypes impacts antibody binding and neutralizaion"</p> <p>INFECTION AND IMMUNITY, Bd. 73, Nr. 9, September 2005 (2005-09), Seiten 5450-5457, XP002392366 ISSN: 0019-9567 Zusammenfassung; Abbildung 1a; Tabelle 3 Seite 5456, linke Spalte, Absatz 1 - Absatz 2</p> | 1-45 |
| X | <p>HUTSON R A ET AL: "NUCLEOTIDE SEQUENCE OF THE GENE CODING FOR NON-PROTEOLYTIC CLOSTRIDIUM BOTULINUM TYPE B NEUROTOXIN: COMPARISO WITH OTHER CLOSTRIDIAL NEUROTOXINS"</p> <p>CURRENT MICROBIOLOGY, NEW YORK, NY, US, Bd. 28, Nr. 2, 1994, Seiten 101-110, XP001079475 ISSN: 0343-8651 Zusammenfassung; Abbildungen 2,3</p> | 1-8, 14-18, 23-45 |

-/--

| C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|---|---|------------------------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | <p>SANTOS-BUELGA JESUS A ET AL: "Characterization of the genes encoding the botulinum neurotoxin complex in a strain of Clostridium botulinum producing type B and F neurotoxins" CURRENT MICROBIOLOGY, Bd. 37, Nr. 5, November 1998 (1998-11), Seiten 312-318, XP002406955 ISSN: 0343-8651 EMBL accession No: Y13630 Zusammenfassung</p> | <p>1-8, 14-18, 23-45</p> |
| X | <p>US 2003/215468 A1 (WILLIAMS JAMES A [US] ET AL) 20. November 2003 (2003-11-20) SEQ ID NOs: 40 and 77Beispiele 35,49</p> | <p>1-45</p> |

Feld II 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 die Ansprüche 36 and 37 sich 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 III 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:

siehe Zusatzblatt

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.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-8 und 23-45 (jeweils teilweise) und 9-13 (jeweils vollständig)

Transportprotein erhältlich durch die Modifizierung der schweren Kette des Neurotoxins von Clostridium botulinum Typ A (BoNT/A), Zusammensetzungen, die dieses Protein enthalten, deren Verwendung und die entsprechenden Herstellungsverfahren, Expressionsvektoren und Wirtszellen.

- 1.1. Ansprüche: 1-10 und 23-45 (jeweils teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1195 des BoNT/A modifiziert ist.

- 1.2. Ansprüche: 1-11 und 23-45 (jeweils teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1196 des BoNT/A modifiziert ist.

- 1.3. Ansprüche: 1-11 und 23-45 (jeweils teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1199 des BoNT/A modifiziert ist.

- 1.4. Ansprüche: 1-10 und 23-45 (jeweils teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1204 des BoNT/A modifiziert ist.

- 1.5. Ansprüche: 1-10 und 23-45 (jeweils teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1205 des BoNT/A modifiziert ist.

- 1.6. Ansprüche: 1-10 und 23-45 (jeweils teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1206 des BoNT/A modifiziert ist.

- 1.7. Ansprüche: 1-11 und 23-45 (jeweils teilweise) und 12 (vollständig)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1207 des BoNT/A modifiziert ist.

- 1.8. Ansprüche: 1-10 und 23-45 (jeweils teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1209 des BoNT/A modifiziert ist.

- 1.9. Ansprüche: 1-10 und 23-45 (jeweils teilweise)

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

wie Erfindung 1, wobei die Position 1213 des BoNT/A modifiziert ist.

1.10. Ansprüche: 1-10 und 23-45 (jeweils teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1217 des BoNT/A modifiziert ist.

1.11. Ansprüche: 1-11 und 23-45 (jeweils teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1255 des BoNT/A modifiziert ist.

1.12. Ansprüche: 1-10 und 23-45 (jeweils teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1256 des BoNT/A modifiziert ist.

1.13. Ansprüche: 1-11 und 23-45 (jeweils teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1258 des BoNT/A modifiziert ist.

1.14. Ansprüche: 1-11 und 23-45 (jeweils teilweise) und 13 (vollständig)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1260 des BoNT/A modifiziert ist.

2. Ansprüche: 1-8 und 23-45 (jeweils teilweise) und 14-18 (jeweils vollständig)

Transportprotein erhältlich durch die Modifizierung der schweren Kette des Neurotoxins von Clostridium botulinum Typ B (BoNT/B), Zusammensetzungen, die dieses Protein enthalten, deren Verwendung und die entsprechenden Herstellungsverfahren, Expressionsvektoren und Wirtszellen; in ähnlicher Weise wie für die Erfindung 1 dargestellt, kann die Erfindung 2 gemäss der Modifikationen an Positionen 1113, 1114, 1116, 1117, 1118, 1182, 1183, 1186, 1188, 1191, 1192, 1193, 1194, 1204, 1243, 1245, 1254, 1255, and 1256 in Untererfindungen aufgeteilt werden.

3. Ansprüche: 1-8 und 23-45 (jeweils teilweise) und 19-22 (jeweils vollständig)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/003896

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| DE 102004043009 A1 | 23-03-2006 | WO 2006027207 A1 | 16-03-2006 |
| US 2003215468 A1 | 20-11-2003 | US 2003219457 A1 | 27-11-2003 |
| | | US 6967088 B1 | 22-11-2005 |