

(19)



SUOMI - FINLAND  
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN  
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

**FI/EP3704230 T3**

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS  
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT  
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -  
Translation available to the public

**27.12.2024**

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för  
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

**23.10.2024**

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -  
International patent classification  
**C12N 5/0783** ( 2010 . 01 )  
**C07K 14/725** ( 2006 . 01 )

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -  
European patent application

**EP18804808.6**

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

**31.10.2018**

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans  
publiceringsdag - Patent application available to the public

**09.09.2020**

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell  
ansökan - International application

**31.10.2018 PCT/US2018058590**

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

01.11.2017 US US201762580409 P  
22.08.2018 US US201862721603 P

08.12.2017 US US201762596771 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

**1 • Juno Therapeutics, Inc. ,** 400 Dexter Avenue North, Suite 1200 , Seattle, WA 98109 , (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • LEE, Sarah Y. ,** 400 Dexter Ave. N Suite 1200 , Seattle Washington 98109 , (US)

**2 • YEE, Nathan ,** 400 Dexter Ave. N Suite 1200 , Seattle, Washington 98109 , (US)

**3 • WESNER, John Matthew ,** 400 Dexter Ave. N Suite 1200 , Seattle, Washington 98109 , (US)

**4 • WEBER, Clinton ,** 400 Dexter Ave. N Suite 1200 , Seattle, Washington 98109 , (US)

**5 • RAMSBORG, Christopher Glen ,** 400 Dexter Ave. N Suite 1200 , Seattle, Washington 98109 , (US)

**6 • MALLANEY, Mary ,** 400 Dexter Ave. N Suite 1200 , Seattle, Washington 98109 , (US)

**7 • LARSON, Ryan P. ,** 400 Dexter Ave N. Suite 1200 , Seattle, Washington 98109 , (US)

**8 • BONYHADI, Mark L. ,** 400 Dexter Ave. N Suite 1200 , Seattle, Washington 98109 , (US)

**9 • BEAUCHESNE, Pascal ,** 400 Dexter Ave. N Suite 1200 , Seattle, Washington 98109 , (US)

**10 • CRISMAN, Ryan L. ,** 400 Dexter Ave. N Suite 1200 , Seattle, Washington 98109 , (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

**Papula Oy ,** P.O.Box 981 , 00101 Helsinki , (FI)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**MENETELMÄ MUOKATTUJEN SOLUJEN TERAPEUTTISTEN KOOSTUMUSTEN MUODOSTAMISEKSI  
PROCESS FOR GENERATING THERAPEUTIC COMPOSITIONS OF ENGINEERED CELLS**

**PATENTTIVAATIMUKSET**

1. Menetelmä muokattujen solujen koostumuksen tuottamiseksi, menetelmän käsittäessä:

5 (a) syöttökoostumuksen, joka käsittää ihmisen primaaristen CD4+-T-solujen suhteen rikastettuja T-soluja, inkuboimisen stimuloivissa olosuhteissa, maittujen stimuloivien olosuhteiden käsittäessä:

10 (i) stimuloivan reagenssin läsnäolon, jossa stimuloiva reagenssi käsittää primaarista ainetta, joka sitoutuu spesifisesti TCR-kompleksin jäseneen, ja käsittää lisäksi sekundaarista ainetta, joka sitoutuu spesifisesti T-solua kostimuloivaan molekyyliin; ja  
15 (ii) sytokiinin läsnäolon, jotka käsittävät ihmisen rekombinantti-IL-2:ta, IL-7:ää ja IL-15:tä, ja

(iii) yhden tai useamman antioksidantin läsnäolon;  
siten muodostaen stimuloidun koostumuksen;  
20 jossa syöttökoostumus käsittää enemmän kuin tai enemmän kuin noin 70 %, enemmän kuin tai enemmän kuin noin 75 %, enemmän kuin tai enemmän kuin noin 80 %, enemmän kuin tai enemmän kuin noin 85 %, enemmän kuin tai  
25 enemmän kuin noin 90 %, enemmän kuin tai enemmän kuin noin 95 % tai enemmän kuin tai enemmän kuin noin 98 % ihmisen primaarisia CD4+-T-soluja; ja/tai jossa syöttökoostumus koostuu olennaisesti ihmisen primaarisista  
30 CD4+-T-soluista;

(b) rekombinanttireseptorin lisäämisen stimuloituun koostumukseen, siten muodostaen muokatun koostumuksen, joka käsittää muokattuja T-soluja; ja

35 (c) muokatun koostumuksen viljelemisen olosuhteissa, jotka edistävät muokattujen solujen proliferaatiota tai kasvua, siten tuottaen tuotoskoostumuksen, joka käsittää muokattuja T-soluja, ja jossa:

viljeleminen suoritetaan sytokiinin läsnä ollessa, jotka käsittävät ihmisen rekombinantti-IL-2:ta, IL-7:ää ja IL-15:tä;

5 viljeleminen suoritetaan pinta-aktiivisen aineen läsnä ollessa;

ainakin osa viljelemisestä suoritetaan per-  
fuusion avulla; ja  
viljelemistä suoritetaan ainakin siihen asti,  
kunnes tuotoskoostumus käsittää kynnysmäärän  
10 T-soluja.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
jossa:

i) rekombinantti-IL-2:n pitoisuus vaiheen (a)  
inkuboinnissa on 10 IU/ml - 200 IU/ml tai  
15 noin 10 IU/ml - noin 200 IU/ml; ja/tai

ii) jossa IL-7:n pitoisuus vaiheen (a) inkuboinnissa on 100 IU/ml - 1 000 IU/ml tai noin 100 IU/ml - noin 1 000 IU/ml, ja/tai IL-15:n pitoisuus vaiheen (a) inkuboinnissa on 1  
20 IU/ml - 50 IU/ml tai noin 1 IU/ml - noin 50 IU/ml.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, jossa primaarinen aine, joka sitoutuu spesifisesti TCR-kompleksin jäseneen,  
25 sitoutuu spesifisesti CD3:een; valinnaisesti jossa:

i) sekundäärinen aine, joka sitoutuu spesifisesti T-solua kostimuloivaan molekyyliin, sitoutuu spesifisesti kostimuloivaan molekyyliin, joka valitaan CD28:sta, CD137:stä (4-1-BB), OX40:stä tai ICOS:sta; ja/tai  
30

ii) primaariset ja/tai sekundaariset aineet käsittävät vasta-ainetta, valinnaisesti jossa stimuloiva reagenssi käsittää inkuboinnin anti-CD3-vasta-aineen ja anti-CD28-vasta-aineen  
35 tai niiden antigeenia sitovan fragmentin kanssa.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen menetelmä, jossa primaarinen aine ja/tai sekundaarinen aine ovat läsnä kiinteään kantajan pinnalla; valinnaisesti jossa kiinteä kantaja on helmi tai käsittää helmen; lisäksi valinnaisesti jossa:

- i) helmien suhde soluihin on pienempi kuin 3:1 tai pienempi kuin noin 3:1; ja/tai
- ii) helmien suhde soluihin on 2:1 - 0,5:1 tai noin 2:1 - noin 0,5:1; ja/tai
- 10    iii) helmien suhde soluihin on 1:1 tai noin 1:1.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen menetelmä, jossa:

- i) kyseinen yksi tai useampi antioksidantti käsittää rikkiä sisältävää antioksidanttia; ja/tai
- 15    ii) kyseinen yksi tai useampi antioksidantti käsittää glutathioniesiastetta; ja/tai
- 20    iii) kyseinen yksi tai useampi antioksidantti käsittää N-asetyylikysteiniiniä (NAC), valinnaisesti jossa NAC:n pitoisuus on 0,2 mg/ml - 2,0 mg/ml tai noin 0,2 mg/ml - noin 2,0 mg/ml.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 5 mukainen menetelmä, jossa lisääminen käsittää stimuloitun koostumuksen solujen transdusoimisen virusvektorilla, joka käsittää rekombinanttireseptoria koodittavan polynukleotidin; valinnaisesti jossa:

- i) virusvektori on retrovirusvektori; ja/tai
- 30    ii) virusvektori on lentivirusvektori tai gammaretrovirusvektori; ja/tai
- iii) lisääminen suoritetaan transduktioadjuvantin läsnä ollessa; valinnaisesti jossa transduktioadjuvantti on tai käsittää:
- 35    a) protamiinisulfaattia, valinnaisesti 1 µg/ml - 50 µg/ml tai noin 1 µg/ml - noin 50 µg/ml protamiinisulfaattia;

b) fibronektiinistä peräisin olevaa transduktioadjuvanttia; ja/tai

c) RetroNectin-reagenssia.

5        7. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 6 mukainen menetelmä, jossa stimuloiva reagenssi poistetaan muokatusta koostumuksesta ennen viljelemistä; valinnaisesti jossa:

10        i) stimuloiva reagenssi poistetaan seitsemän päivän sisällä tai lyhyemmässä ajassa inkubaation aloittamisesta; ja/tai

ii) stimuloiva reagenssi poistetaan 3 - 6 päivässä tai noin 3 - noin 6 päivässä inkubaation aloittamisesta; ja/tai

15        iii) stimuloiva reagenssi poistetaan neljän päivän tai noin neljän päivän kuluttua inkubaation aloittamisesta; ja/tai

iv) helmien poistaminen käsittää muokatun koostumuksen solujen altistamisen magneettikentälle.

20        8. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 7 mukainen menetelmä, jossa IL-2:n pitoisuus vaiheen (c) viljelemissä on 50 IU/ml - 500 IU/ml tai noin 50 IU/ml - noin 500 IU/ml; ja/tai

25        jossa IL-7:n pitoisuus vaiheen (c) viljelemissä on 500 IU/ml - 2 000 IU/ml tai noin 500 IU/ml - noin 2 000 IU/ml; ja/tai IL-15:n pitoisuus vaiheen (c) viljelemissä on 5 IU/ml - 50 IU/ml tai noin 5 IU/ml - noin 50 IU/ml.

30        9. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 8 mukainen menetelmä, jossa:

i) ainakin osa vaiheen (c) viljelemisestä suoritetaan jatkuvasti sekoittaen; ja/tai

35        ii) vaiheen (c) viljeleminen suoritetaan sellaisen pinta-aktiivisen aineen läsnä ollessa, joka käsittää poloksameeria, valinnaisesti jossa poloksameeria on läsnä pitoisuutena, joka on 0,5 µl/ml - 5 µl/ml tai noin 0,5

µl/ml - noin 5 µl/ml; valinnaisesti lisäksi  
jossa poloksameeri on Poloxamer 188:aa.

10. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 9 mukainen menetelmä, jossa:

- 5 i) vaiheen (c) viljelemistä jatketaan ainakin yhden päivän ajan sen jälkeen, kun T-solujen kynnysmäärä on saavutettu; ja/tai
- ii) T-solujen kynnysmäärä on ainakin kaksinkertaisesti, ainakin kolminkertaisesti, ainakin nelinkertaisesti, ainakin viisinkertaisesti tai enemmän suurempi kuin muokatun solukoostumuksen solumäärä ennen viljelemistä; ja/tai
- 10 iii) vaiheen (c) viljelemistä suoritetaan 2 - 10 päivää, ne päivät mukaan lukien.

11. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 10 mukainen menetelmä, jossa vaiheen (c) viljelemisen jälkeen menetelmä käsittää lisäksi tuotoskoostumuksen solujen keräämisen; valinnaisesti jossa:

- 20 i) inkuboinnin aloittamisen ja tuotoskoostumuksen solujen keräämisen välinen aika on 7 - 15 päivää tai noin 7 - noin 15 päivää; ja/tai
- ii) inkuboinnin aloittamisen ja tuotoskoostumuksen solujen keräämisen välinen aika on 9 - 25 13 päivää tai noin 9 - noin 13 päivää; ja/tai
- iii) inkuboinnin aloittamisen ja tuotoskoostumuksen solujen keräämisen välinen aika on 8 - 13 päivää tai noin 8 - noin 13 päivää.

12. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 11 mukainen menetelmä, joka käsittää lisäksi tuotoskoostumuksen solujen formuloimisen kryosäilytystä varten ja/tai kohteelle antamista varten, valinnaisesti farmaseuttisesti hyväksyttävän apuaineen läsnä ollessa; valinnaisesti

35 jossa tuotoskoostumuksen solut formuloidaan kryosuojaa-aineen läsnä ollessa; lisäksi valinnaisesti

jossa kryosuoja-aine käsittää DMSO:ta.

13. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 12 mukainen menetelmä, joka käsittää lisäksi CD4+-solujen eristämisen biologisesta näytteestä ennen inkuboimista; valinnaisesti jossa:

- i) eristäminen käsittää solujen selektoimisen CD4:n pintaekspression perusteella, valinnaisesti positiivisella tai negatiivisella selektiolla; ja/tai
- 10 ii) eristäminen käsittää immunoaffiniteettiin perustuvan selektion suorittamisen.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, jossa:

- i) biologinen näyte käsittää kohteesta saatu- ja primaarisia T-soluja; valinnaisesti jossa kohde on ihmiskohde; tai
- 15 ii) biologinen näyte on tai käsittää kokoverinäytettä, buffy coat -näytettä, perifeerisen veren mononukleaaristen solujen (PBMC) näytettä, fraktioimatonta T-solunäytettä, 20 lymfosyyttinäytettä, valkosolunäytettä, afeeresituotetta tai leukaferesituotetta.

15. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 14 mukainen menetelmä, jossa rekombinanttireseptori kykenee sitoutumaan kohdeantigeeniin, joka liittyy sairauden, häiriön tai tilan soluun tai kudokseen, on spesifinen sairauden, häiriön tai tilan solulle tai kudokselle ja/tai ekspressoituu sairauden, häiriön tai tilan solussa tai kudoksessa; valinnaisesti jossa:

- 30 i) sairaus, häiriö tai tila on tartuntatauti tai -sairaus, autoimmuunisairaus, tulehdustauti tai kasvain tai syöpä; ja/tai
- ii) kohdeantigeeni on kasvainantigeeni; ja/tai
- 35 iii) kohdeantigeeni valitaan seuraavista: 5T4, 8H9, avb6-integriini, B7-H6, B-solujen maturaatioantigeeni (BCMA), CA9, syö-

pä/kivesantigeeni, karboanhydraasi 9 (CAIX), CCL-1, CD19, CD20, CD22, CEA, hepatiitti B:n pinta-antigeeni, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, CD44v6, CD44v7/8, CD123, CD138, CD171, karsinoembryonaalinen antigeeni (CEA), CE7, sykliini, sykliini A2, c-Met, kaksoisantigeeni, EGFR, epiteeliglykoproteiini 2 (EPG-2), epiteeliglykoproteiini 40 (EPG-40), EPHa2, efriini-B2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, erbB-dimeerit, EGFR vIII, estrogeenireseptori, sikiön AchR, folaattireseptori-alfa, folaattia sitova proteiini (FBP), FCRL5, FCRH5, sikiön asetyylikoliinireseptori, G250/CAIX, GD2, GD3, gp100, G-proteiinikytkentäinen reseptori 5D (GPCR5D), Her2/neu (reseptorityrosiinikinaasi erbB2), HMW-MAA, IL-22R-alfa, IL-13-reseptori alfa 2 (IL-13Ra2), kinaasi-inserttidomeenireseptori (kdr), kappa-kevytketju, Lewis Y, L1-soludheesiomolekyyli (L1-CAM), melanoomaan assosioitunut antigeeni (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, MART-1, mesoteliini, hiiren CMV, musiini 1 (MUC1), MUC16, NCAM, NKG2D, NKG2D-ligandit, NY-ESO-1, O-asetyloitu GD2 (OGD2), onkofetaaliantigeeni, Preferentially expressed antigen of melanoma-antigeeni (PRAME), PSCA, progesteronireseptori, surviviini, ROR1, TAG72, tEGFR, VEGF-reseptorit, VEGF-R2, Wilmsin tuumori 1 (WT-1), patogeenispesifinen antigeeni ja universaaliin tunnistesekvenssiin (tag) liittyvä antigeeni.

16. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 15 mukainen menetelmä, jossa:

i) rekombinanttireseptori on toiminnallinen ei-TCR-antigeenireseptori tai TCR tai sen antigeenia sitova fragmentti tai käsittää sellaisen; ja/tai

ii) rekombinanttireseptori on kimeerinen antigeenireseptori (CAR); ja/tai

iii) rekombinanttireseptori on anti-CD19 CAR.

17. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 16 mukainen menetelmä, jossa menetelmä suoritetaan alle 21 päivässä, se päivä mukaan lukien.

18. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 17 mukainen menetelmä, jossa syöttökoostumus on ensimmäinen syöttökoostumus, joka käsittää ihmisen primaaristen CD4+-T-solujen suhteen rikastettuja T-soluja, ja stimuloitu koostumus on ensimmäinen stimuloitu koostumus, jossa menetelmä käsittää lisäksi:

(d) toisen syöttökoostumuksen, joka käsittää ihmisen primaaristen CD8+-T-solujen suhteen rikastettuja T-soluja, inkuboimisen erikseen stimuloivissa olosuhteissa, jossa:

toinen syöttökoostumus käsittää enemmän kuin noin 70 %, enemmän kuin tai enemmän kuin noin 75 %, enemmän kuin tai enemmän kuin noin 80 %, enemmän kuin tai enemmän kuin noin 85 %, enemmän kuin tai enemmän kuin noin 90 %, enemmän kuin tai enemmän kuin noin 95 % tai enemmän kuin tai enemmän kuin noin 98 % ihmisen primaarisia CD8+-T-soluja; ja/tai toinen syöttökoostumus koostuu olennaisesti ihmisen primaarisista CD8+-T-soluista; ja ihmisen primaaristen CD8+-T-solujen suhteen rikastetut T-solut eristetään samasta biologisesta näytteestä kuin ihmisen primaaristen CD4+-T-solujen suhteen rikastetut T-solut; ja stimuloivat olosuhteet käsittävät (i) stimuloivan reagenssin läsnäolon, joka käsittää primaarista ainetta, joka sitoutuu spesifisesti TCR-kompleksin jäseneen, ja käsittää lisäksi sekundaarista ainetta, joka sitoutuu spesifisesti T-solua kostimuloivaan molekyyliin, ja (ii) yhden tai useamman sytokiinin

läsnäolon, siten muodostaen toisen stimuloitun koostumuksen; ja

(e) rekombinanttireseptorin lisäämisen toiseen stimuloituun koostumukseen, siten muodostaen toisen muokatun koostumuksen, joka käsittää muokattuja T-soluja; ja

(f) toisen muokatun koostumuksen viljelemisen olosuhteissa, jotka edistävät muokattujen solujen proliferaatiota tai kasvua, siten tuottaen toisen tuotoskoostumuksen, joka käsittää muokattuja T-soluja.

19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä, jossa kyseinen yksi tai useampi sytokiini, jota (joita) käytetään toisen syöttökoostumuksen stimuloitilolosuhteita varten, valitaan rekombinantti-IL-2:sta ja rekombinantti-IL-15:stä, valinnaisesti jossa:

- i) rekombinantti-IL-2:n pitoisuus on 10 IU/ml - 200 IU/ml; ja/tai
- ii) rekombinantti-IL-15:n pitoisuus on 1 IU/ml - 25 IU/ml.

20. Patenttivaatimuksen 18 tai patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, jossa rekombinanttireseptorin lisääminen toiseen stimuloituun koostumukseen käsittää toisen stimuloitun koostumuksen solujen transdukoimisen virusvektorilla, joka käsittää rekombinanttireseptoria koodittavan polynukleotidin; valinnaisesti jossa:

- i) virusvektori on retrovirusvektori; ja/tai
- ii) virusvektori on lentivirusvektori tai gammaretrovirusvektori; ja/tai
- iii) lisääminen suoritetaan transduktioadjuvantin läsnä ollessa.

21. Jonkin patenttivaatimuksista 18 - 20 mukainen menetelmä, jossa toisen muokatun koostumuksen viljelemistä suoritetaan ainakin siihen asti, kunnes toinen tuotoskoostumus sisältää kynnysmäärän T-soluja, valinnaisesti jossa:

i) toisen muokatun koostumuksen viljelemistä jatketaan ainakin yhden päivän sen jälkeen, kun T-solujen kynnysmäärä on saavutettu; ja/tai

5 ii) kynnysmäärä on ainakin kaksinkertaisesti, ainakin kolminkertaisesti, ainakin nelinkertaisesti, ainakin viisinkertaisesti tai enemmän suurempi kuin toisen muokatun solukoostumuksen solumäärä ennen toisen muokatun koostumuksen viljelemistä.

10 22. Jonkin patenttivaatimuksista 18 - 21 mukainen menetelmä, jossa toisen muokatun koostumuksen viljelemisen jälkeen menetelmä käsittää lisäksi toisen tuotoskoostumuksen solujen keräämisen; valinnaisesti  
15 jossa:

i) inkuboinnin aloittamisen ja toisen tuotoskoostumuksen solujen keräämisen välinen aika on 7 - 15 päivää tai noin 7 - noin 15 päivää; ja/tai

20 ii) inkuboinnin aloittamisen ja toisen tuotoskoostumuksen solujen keräämisen välinen aika on 9 - 13 päivää tai noin 9 - noin 13 päivää; ja/tai

25 iii) inkuboinnin aloittamisen ja toisen tuotoskoostumuksen solujen keräämisen välinen aika on 8 - 13 päivää tai noin 8 - noin 13 päivää.

23. Jonkin patenttivaatimuksista 18 - 22 mukainen menetelmä, jossa menetelmä käsittää lisäksi  
30 toisen tuotoskoostumuksen solujen formuloimisen kryosäilytystä varten ja/tai kohteelle antamista varten, valinnaisesti farmaseuttisesti hyväksyttävän apu-  
aineen läsnä ollessa; valinnaisesti

35 jossa toisen tuotoskoostumuksen solut formuloidaan kryosuoja-aineen läsnä ollessa; lisäksi valinnaisesti

jossa kryosuoja-aine käsittää DMSO:ta.

24. Jonkin patenttivaatimuksista 18 - 23 mukainen menetelmä, jossa toiseen stimuloituun koostumukseen lisättävä rekombinanttireseptori on sama rekombinanttireseptori, valinnaisesti CAR, lisäksi valinnaisesti anti-CD19 CAR, joka lisätään ensimmäiseen stimuloituun koostumukseen.

25. Jonkin patenttivaatimuksista 18 - 24 mukainen menetelmä, jossa toista tuotoskoostumusta, joka käsittää kynnysmäärän tai suuremman määrän soluja, tuotetaan useammassa kuin tai useammassa kuin noin 85 prosentissa, useammassa kuin tai useammassa kuin noin 90 prosentissa tai useammassa kuin tai useammassa kuin noin 95 prosentissa menetelmän iteraatioista.

26. Jonkin patenttivaatimuksista 18 - 25 mukainen menetelmä, jossa menetelmä suoritetaan alle 21 päivässä, se päivä mukaan lukien.