

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10)

FI/EP3694526 T3

(12)

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

(45)

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

06.02.2025

(97)

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

04.12.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification

A61K 31/7048 (2006 . 01)

A61K 47/28 (2006 . 01)

A61K 9/127 (2006 . 01)

C07H 17/08 (2006 . 01)

C12P 19/62 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP18865483.4

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

11.10.2018

(97)

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

19.08.2020

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

11.10.2018 PCT/US2018055435

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

11.10.2017 US US201762570795 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• The Board of Trustees of the University of Illinois , 258 Henry Administration Building MC-350 506 South Wright Steet , Urbana, IL 61801 ,
(US)

2• University of Iowa Research Foundation , The University of Iowa 112 N. Capitol Street 6 Gilmore Hall , Iowa City, IA 52242 , (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• BURKE, Martin D. , 1403 Old Farm Road , Champaign, IL 61821 , (US)

2• MURAGLIA, Katrina A. , 606 Breen Drive , Champaign, IL 61820 , (US)

3• CHORGHAE, Rajeev S. , 2805 Clayton Boulevard , Champaign, IL 61822 , (US)

4• WELSH, Michael J. , 2660 University Capitol Centre 200 South Capitol Street , Iowa City, IA 52242 , (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Budde Schou A/S , Dronningens Tværgade 30 , 1302 Copenhagen , (DK)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**GENOTYYPISTÄ RIIPPUMATON TOIMINTAKYVYN PALAUTUS PIENIMOLEKYYLISILLÄ BIKARBONAATTIKANAVILLA KYSTISTÄ FIBROOSIA
VARTEN**

GENOTYPE-AGNOSTIC RESCUE OF CYSTIC FIBROSIS WITH SMALL MOLECULE BICARBONATE CHANNELS

Patenttivaatimukset

1. Yhdistelmä, jossa on terapeuttisesti tehokas määrä (i) amfoterisiini B:tä (AmB) tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai hydraattia ja (ii) kolesterolia, käytettäväksi kystisen fibroosin hoidossa sitä tarvitsevilla potilailla;
- 5 jolloin AmB ja kolesterolia annetaan aerosolina potilaan hengitysteihin ja jolloin potilaalla on kaksi mutaatiota CFTR-anionikanavassa; ja kyseiset kaksi mutaatiota valitaan kumpikin itsenäisesti seuraavasta taulukosta:

R75X	663delT	1525-1G->A	1924del7
CFTRdele1	G178R	1525-2A->G	2055del9->A
M1V	675del4	S466X	2105- 2117del13insAGAAA
Q2X	E193X	L467P	2118del4
S4X	711+1G->T	1548delG	2143delT
182delT	711+3A->G	S489X	G673X
CFTRdele2	711+5G->A	S492F	2183AA->G tai 2183delAA->G
CFTRdele2-4	712-1G->T	1609delCA	2184insA
185+1G->T	H199Y	Q493X	2184delA
CFTRdele2,3	P205S	W496X	2185insC
W19X	L206W	I507del	Q685X
R75X	W216X	F508del	R709X
Q39X	Q220X	1677delTA	K710X
A46D	L227R	V520F	Q715X
296+1G->A	849delG	C524X	2307insA

296+1G->T	852del22	Q525X	L732X
CFTRdele3-10,14b-16	CFTRdup6b-10	CFTRdele11	2347delG
297-1G->A	935delA	1717-1G->A	2372del8
E56K	Y275X	1717-8G->A	R764X
W57X	C276X	G542X	R785X
306insA	991del5	S549R	R792X
306delTAGA	1078delT	S549N	2556insAT
E60X	1119delA	G550X	2585delT
P67L	G330X	1782delA	2594delGT
R75X	R334W	G551S	E822X
365-366insT	1138insG	G551D	2622+1G->A
G85E	I336K	Q552X	E831X
394delTT	T338I	R553X	W846X
L88X	S341P	A559T	Y849X
CFTRdele4-7	1154insTC	1811+1634A->G tai 1811+1.6kbA->G	R851X
CFTRdele4-11	1161delC	1811+1G->C	2711delT
CFTR50kbdel	R347H	R560K	2721del11
405+1G->A	R347P	R560T	2732insA
405+3A->C	R352Q	1811+1G->A	CFTRdele14b-17b
406-1G->A	1213delT	1811+1643G->T	W882X
E92K	1248+1G->A	1812-1G->A	2789+5G->A
E92X	1249-1G->A	R560S	2790-1G->C
Q98X	1259insA	A561E	Q890X

442delA	1288insTA	V562I	S912X
444delA	W401X	1824delA	2869insG
457TAT->G	1341+1G->A	1833delT	Y913X
D110H	1343delG	Y569D	2896insAG
R117C	Q414X	E585X	L927P
R117H;5T	D443Y	1898+1G->A	2942insT
541delC	1461ins4	1898+1G->C	2957delT
574delA	1471delA	CFTRdele13,14a	S945L
602del14	A455E	1898+3A->G	2991del32
621+1G->T	1497delGG	1898+5G->T	3007delG
3120G->A	3132delTG	H1054D	3028delA
CFTRdele17a,17b	3171delC	G1061R	G970R
CFTRdele17a-18	3171insC	L1065P	CFTRdele16-17b
3120+1G->A	Q1042X	R1066C	L1077P
3121-1G->A	3271delGG	R1066H	W1089X
3121-2A->G	3272-26A->G	3600G->A	Y1092X
3121- 977_3499+248del2515	3600G->A	CFTRdele19	W1098X
3349insT	CFTRdele19	CFTRdele 19-21	M1101K
3659delC	CFTRdele19-21	3600+2insT	R1102X
3667ins4	3600+2insT	3600+5G->A	E1104X
S1196X	3600+5G->A	R1158X	3500-2A->G
3737delA	R1158X	R1162X	W1145X
W1204X	R1162X	W1282X	CFTRdele22-24

3791delC	3849G->A	4005+1G->A	CFTRdele22,23
Y122X	3849+4A->G	CFTRdele21	Q1330X
3821delT	3849+40A->G	4005+2T->C	G1349D
I1234V	3849+10kbC->T	4010delA	4209TGTT->AA
4326delTC	3850-1G->A	4015delA	4218insT
Q1411X	3850-3T->G	4016insT	E1371X
Q1412X	G1244E	4022insT	4259del5
4374+1G->T	3876delA	4021dupT	Q1382X
4374+1G->A	3878delG	4040delA	4279insA
4382delA	S1251N	N1303K	S1255P
4428insGA	L1254X	Q1313X	S1255X
3905insT	D259G		

2. Yhdistelmä, jossa on terapeuttisesti tehokas määrä (i) amfoterisiini B:tä (AmB) tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai hydraattia ja (ii) kolesterolia, käytettäväksi

a) hengitysteiden pintanesteen pH:n nostamisessa potilaalla, jolla on kystinen fibroosi

5 b) hengitysteiden pintanesteen viskositeetin pienentämisessä potilaalla, jolla on kystinen fibroosi; tai

c) hengitysteiden pintanesteen antimikrobisen aktiivisuuden lisäämisessä potilaalla, jolla on kystinen fibroosi;

jolloin AmB ja kolesterolia annetaan aerosolina potilaan hengitysteihin ja

10 jolloin potilaalla on kaksi mutaatiota CFTR-anionikanavassa; ja kyseiset kaksi mutaatiota valitaan kumpikin itsenäisesti seuraavasta taulukosta:

R75X	663delT	1525-1G->A	1924del7
CFTRdele1	G178R	1525-2A->G	2055del9->A

M1V	675del4	S466X	2105- 2117del13insAGAAA
Q2X	E193X	L467P	2118del4
S4X	711+1G->T	1548delG	2143delT
182delT	711+3A->G	S489X	G673X
CFTRdele2	711+5G->A	S492F	2183AA->G tai 2183delAA->G
CFTRdele2-4	712-1G->T	1609delCA	2184insA
185+1G->T	H199Y	Q493X	2184delA
CFTRdele2,3	P205S	W496X	2185insC
W19X	L206W	I507del	Q685X
R75X	W216X	F508del	R709X
Q39X	Q220X	1677delTA	K710X
A46D	L227R	V520F	Q715X
296+1G->A	849delG	C524X	2307insA
296+1G->T	852del22	Q525X	L732X
CFTRdele3-10,14b-16	CFTRdup6b-10	CFTRdelel 1	2347delG
297-1G->A	935delA	1717-1G->A	2372del8
E56K	Y275X	1717-8G->A	R764X
W57X	C276X	G542X	R785X
306insA	991del5	S549R	R792X
306delTAGA	1078delT	S549N	2556insAT
E60X	1119delA	G550X	2585delT
P67L	G330X	1782delA	2594delGT

R75X	R334W	G551S	E822X
365-366insT	1138insG	G551D	2622+1G->A
G85E	I336K	Q552X	E831X
394delTT	T338I	R553X	W846X
L88X	S341P	A559T	Y849X
CFTRdele4-7	1154insTC	1811+1634A->G 1811+1.6kbA->G	tai R851X
CFTRdele4-11	1161delC	1811+1G->C	2711delT
CFTR50kbdel	R347H	R560K	2721del11
405+1G->A	R347P	R560T	2732insA
405+3A->C	R352Q	1811+1G->A	CFTRdele14b-17b
406-1G->A	1213delT	1811+1643G->T	W882X
E92K	1248+1G->A	1812-1G->A	2789+5G->A
E92X	1249-1G->A	R560S	2790-1G->C
Q98X	1259insA	A561E	Q890X
442delA	1288insTA	V562I	S912X
444delA	W401X	1824delA	2869insG
457TAT->G	1341+1G->A	1833delT	Y913X
D110H	1343delG	Y569D	2896insAG
R117C	Q414X	E585X	L927P
R117H;5T	D443Y	1898+1G->A	2942insT
541delC	1461ins4	1898+1G->C	2957delT
574delA	1471delA	CFTRdele13,14a	S945L
602del14	A455E	1898+3A->G	2991del32

621+1G->T	1497delGG	1898+5G->T	3007delG
3120G->A	3132delTG	H1054D	3028delA
CFTRdele 17a,17b	3171delC	G1061R	G970R
CFTRdele17a-18	3171insC	L1065P	CFTRdele16-17b
3120+1G->A	Q1042X	R1066C	L1077P
3121-1G->A	3271delGG	R1066H	W1089X
3121-2A->G	3272-26A->G	3600G->A	Y1092X
3121-977_3499+248del2515	3600G->A	CFTRdele19	W1098X
3349insT	CFTRdele19	CFTRdele 19-21	M1101K
3659delC	CFTRdele19-21	3600+2insT	R1102X
3667ins4	3600+2insT	3600+5G->A	E1104X
S1196X	3600+5G->A	R1158X	3500-2A->G
3737delA	R1158X	R1162X	W1145X
W1204X	R1162X	W1282X	CFTRdele22-24
3791delC	3849G->A	4005+1G->A	CFTRdele22,23
Y122X	3849+4A->G	CFTRdele21	Q1330X
3821delT	3849+40A->G	4005+2T->C	G1349D
I1234V	3849+10kbC->T	4010del4	4209TGTT->AA
4326delTC	3850-1G->A	4015delA	4218insT
Q1411X	3850-3T->G	4016insT	E1371X
Q1412X	G1244E	4022insT	4259del5
4374+1G->T	3876delA	4021dupT	Q1382X
4374+1G->A	3878delG	4040delA	4279insA

4382delA	S1251N	N1303K	S1255P
4428insGA	L1254X	Q1313X	S1255X
3905insT	D259G		

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisesti käytettävä yhdistelmä, jolloin AmB ja kolesteroli annetaan moolisuhteessa, joka on noin 1:1–1:2,5; jolloin valinnaisesti AmB ja kolesteroli annetaan moolisuhteessa, joka on noin 1:2,5.

5

4. Patenttivaatimuksen 3 mukaisesti käytettävä yhdistelmä, jolloin AmB ja kolesteroli annetaan yhdessä sellaisen koostumuksen muodossa, joka koostuu olennaisesti vedestä, AmB:stä ja liposomikalvosta, joka koostuu hydratusta soijafosfatidyylikoliinista, kolesterolista, distearoyylifosfatidyyliglyserolista, alfa-tokoferolista, sakkaroosista ja

10

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1–3 mukaisesti käytettävä yhdistelmä, jolloin AmB ja kolesteroli annetaan erillisinä lääkekoostumuksina; jolloin valinnaisesti AmB ja kolesteroli annetaan samanaikaisesti tai jolloin kolesteroli annetaan noin 5 minuutin – noin

15

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1–4 mukaisesti käytettävä yhdistelmä, jolloin AmB ja kolesteroli annetaan yhdessä lääkekoostumuksessa; jolloin valinnaisesti AmB ja kolesteroli ovat kompleksina.

20

7. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukaisesti käytettävä yhdistelmä, jolloin kyseiset kaksi mutaatiota valitaan kumpikin itsenäisesti mutaatioista 2184delA, F508del, V520F, 1717-1G->A, E60X, G551D, R553X ja D259G.

25

8. Patenttivaatimuksen 7 mukaisesti käytettävä yhdistelmä, jolloin potilaalla on CFTR-mutaatioiden pari, joka on valittu mutaatioista F508del/F508del, G551D/F508del, R553X/E60X, F508del/1717-1G->A, F508del/2184delA ja D259G/V520F; tai jolloin

potilaalla on CFTR-mutaatioiden pari, joka on valittu mutaatioista F508del/F508del, R553X/E60X, F508del/1717-1G->A, F508del/2184delA ja D259G/V520F; jolloin valinnaisesti kystinen fibroosi on refraktorinen ivakaftorilla annettavalle hoidolle.

- 5 **9.** Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukaisesti käytettävä yhdistelmä, jolloin yhdistelmä käsittää lisäksi terapeuttisesti tehokkaan määrän antibioottia.

10. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukaisesti käytettävä yhdistelmä, jolloin potilas on ihminen; jolloin valinnaisesti ihminen on alle 12-vuotias tai jolloin ihminen on vähintään

10 12-vuotias.

11. Jonkin patenttivaatimuksista 1–6 ja 9–10 mukaisesti käytettävä yhdistelmä, jolloin kyseiset kaksi mutaatiota valitaan itsenäisesti seuraavasta taulukosta:

R75X	663delT	1525-1G->A	1924del7
CFTRdele1	G178R	1525-2A->G	2055del9->A
M1V	675del4	S466X	2105- 2117del13insAGAAA
Q2X	E193X	L467P	2118del4
S4X	711+1G->T	1548delG	2143delT
182delT	711+3A->G	S489X	G673X
CFTRdele2	711+5G->A	S492F	2183AA->G tai 2183delAA->G
CFTRdele2-4	712-1G->T	1609delCA	2184insA
185+1G->T	H199Y	Q493X	2184delA
CFTRdele2,3	P205S	W496X	2185insC
W19X	L206W	I507del	Q685X
R75X	W216X		R709X

Q39X	Q220X	1677delTA	K710X
A46D	L227R		Q715X
296+1G->A	849delG	C524X	2307insA
296+1G->T	852del22	Q525X	L732X
CFTRdele3-10,14b-16	CFTRdup6b-10	CFTRdelel1	2347delG
297-1G->A	935delA		2372del8
E56K	Y275X	1717-8G->A	R764X
W57X	C276X	G542X	R785X
306insA	991del5	S549R	R792X
306delTAGA	1078delT	S549N	2556insAT
	1119delA	G550X	2585delT
P67L	G330X	1782delA	2594delGT
R75X	R334W	G551S	E822X
365-366insT	1138insG		2622+1G->A
G85E	I336K	Q552X	E831X
394delTT	T338I		W846X
L88X	S341P	A559T	Y849X
CFTRdele4-7	1154insTC	1811+1634A->G tai 1811+1.6kbA->G	R851X
CFTRdele4-11	1161delC	1811+1G->C	2711delT
CFTR50kbdel	R347H	R560K	2721del11
405+1G->A	R347P	R560T	2732insA
405+3A->C	R352Q	1811+1G->A	CFTRdele14b-17b
406-1G->A	1213delT	1811+1643G->T	W882X

E92K	1248+1G->A	1812-1G->A	2789+5G->A
E92X	1249-1G->A	R560S	2790-1G->C
Q98X	1259insA	A561E	Q890X
442delA	1288insTA	V562I	S912X
444delA	W401X	1824delA	2869insG
457TAT->G	1341+1G->A	1833delT	Y913X
D110H	1343delG	Y569D	2896insAG
R117C	Q414X	E585X	L927P
R117H;5T	D443Y	1898+1G->A	2942insT
541delC	1461ins4	1898+1G->C	2957delT
574delA	1471delA	CFTRdele13,14a	S945L
602del14	A455E	1898+3A->G	2991del32
621+1G->T	1497delGG	1898+5G->T	3007delG
3120G->A	3132delTG	H1054D	3028delA
CFTRdele17a,17b	3171delC	G1061R	G970R
CFTRdele17a-18	3171insC	L1065P	CFTRdele16-17b
3120+1G->A	Q1042X	R1066C	L1077P
3121-1G->A	3271delGG	R1066H	W1089X
3121-2A->G	3272-26A->G	3600G->A	Y1092X
3121- 977_3499+248del2515	3600G->A	CFTRdele19	W1098X
3349insT	CFTRdele19	CFTRdele19-21	M1101K
3659delC	CFTRdele19-21	3600+2insT	R1102X
3667ins4	3600+2insT	3600+5G->A	E1104X

S1196X	3600+5G->A	R1158X	3500-2A->G
3737delA	R1158X	R1162X	W1145X
W1204X	R1162X	W1282X	CFTRdele22-24
3791delC	3849G->A	4005+1G->A	CFTRdele22,23
Y122X	3849+4A->G	CFTRdele21	Q1330X
3821delT	3849+40A->G	4005+2T->C	G1349D
I1234V	3849+10kbC->T	4010del4	4209TGTT->AA
4326delTC	3850-1G->A	4015delA	4218insT
Q1411X	3850-3T->G	4016insT	E1371X
Q1412X	G1244E	4022insT	4259del5
4374+1G->T	3876delA	4021dupT	Q1382X
4374+1G->A	3878delG	4040delA	4279insA
4382delA	S1251N	N1303K	S1255P
4428insGA	L1254X	Q1313X	S1255X
3905insT	D259G		