



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3773664 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/13 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2024.07.22

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2024.05.01

(86) European Application Nr. 19715929.6

(86) European Filing Date 2019.04.09

(87) The European Application's Publication Date 2021.02.17

(30) Priority 2018.05.14, EP, 18172067
2018.04.11, US, 201862656226 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 Breath Therapeutics GmbH, Aldringenstr. 4, 80639 München, Tyskland

(72) Inventor DENK, Oliver, Nördliche Seestrasse 35, 82541 Muensing, Tyskland
BÖRNER, Gerhard, Johann-Sedlmeir-Str. 1, 86919 Utting, Tyskland
IACONO, Aldo, 13035 Jerome Jay Drive, Cockeysville, 21035, USA

(74) Agent or Attorney PLOUGMANN VINGTOFT, C. J. Hambros plass 2, 0164 OSLO, Norge

(54) Title **CYCLOSPORINE FORMULATIONS FOR USE IN THE TREATMENT OF BRONCHIOLITIS OBLITERANS SYNDROME (BOS)**

(56) References Cited: WO-A2-00/45834
A.T. IACONO ET AL: "Aerosol cyclosporin therapy in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans", EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, vol. 23, no. 3, 1 March 2004 (2004-03-01), pages 384-390, XP055523568, ISSN: 0903-1936, DOI: 10.1183/09031936.04.00058504
IACONO A ET AL: "Stabilization of lung function and survival improvement by aerosolized liposomal cyclosporine a (L-CSA) for bronchiolitis obliterans syndrome", JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION 20180401 ELSEVIER USA NLD, vol. 37, no. 4, Supplement 1, 1 April 2018 (2018-04-01), XP009509346, ISSN: 1557-3117

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. Sammensetning omfattende liposomalt syklosporin A (L-CsA) for anvendelse i forebyggingen av bronchiolitis obliterans-syndrom (BOS) hos en pasient som har transplantert to lunger, eller for behandlingen av BOS eller for forebyggingen eller forsinkelsen av progresjonen av BOS hos en pasient som har transplantert to lunger som er diagnostisert med BOS,

hvor i sammensetningen administreres til pasienten ved inhalering av sammensetningen i aerosolisert form omfattende en terapeutisk effektiv dose av syklosporin A,

hvor i sammensetningen er en flytende sammensetning omfattende et vandig flytende vehikkel, og

hvor i pasienten som har transplantert to lunger, samtidig behandles med standard immundempende terapi.

2. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvor i pasienten som har transplantert to lunger diagnostiseres med BOS 1 eller BOS 2.

3. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor i det vandige flytende vehikkelet hovedsakelig består av saltløsning, fortrinnsvis av saltløsning med en konsentrasjon på 0,25 %.

4. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvor i den flytende sammensetningen har en CsA-konsentrasjon i området på fra 0,5 til 10 mg/ml.

5. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvor i den flytende sammensetningen fremstilles ved rekonstituering av liposomalt syklosporin A i frysetørket form.

- 6.** Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori syklosporin A administreres i en effektiv daglig dose i området på 5 til 30 mg.
- 7.** Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori syklosporin A administreres i en effektiv daglig dose på 20 mg.
- 8.** Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori sammensetningen administreres til pasienten to ganger daglig.
- 9.** Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori sammensetningen administreres over en periode på minst 24 uker.
- 10.** Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den standard immundempende terapien omfatter administrering av én eller flere aktive ingredienser valgt fra gruppen som består av takrolimus eller syklosporin; mykofenolatmofetil eller sirolimus; og kortikosteroider.
- 11.** Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori formuleringen aerosoliseres med en elektronisk vibrerende membranforstøver.
- 12.** Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori progresjonen av BOS hos pasienten som har transplantert to lunger som diagnostiseres med BOS forhindres eller reduseres til et nivå på opptil 20 % nedgang av det forserte ekspiratoriske volumet i første sekund (FEV₁) for pasienten sammenlignet med FEV₁-verdien ved begynnelsen av behandlingen.
- 13.** Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den hendelsesfrie overlevelsessannsynligheten for pasienten som har transplantert to lunger som diagnostiseres med BOS er minst 60 % etter

minst 48 uker fra begynnelsen av behandlingen, hvori hendelsen velges fra en nedgang i FEV₁ på minst 20 %, behov for retransplantasjon og/eller død.

14. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den gjennomsnittlige månedlige endringen i FEV₁ (Δ FEV₁/måned) for pasienten som har transplantert to lunger som diagnostiseres med BOS forblir i det vesentlige konstant eller har en verdi i området på fra omtrent 0 til omtrent 0,04 l/måned.

15. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori risikoen for å oppleve en hendelse valgt fra en nedgang i FEV₁ på minst 20 %, behov for retransplantasjon og/eller død innenfor en periode på minst 48 uker fra begynnelsen av behandlingen for pasienten som har transplantert to lunger, behandlet med sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen i aerosolisert form omfattende CsA reduseres med minst 30 % (abs.), fortrinnsvis med minst 35 % (abs.) sammenlignet med risikoen for å oppleve en tilsvarende hendelse under behandling med standard immundempende terapi (SOC) alene.

16. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den absolutte endringen i FEV₁ (Δ FEV₁/abs.) mellom utgangspunkt (begynnelsen av behandlingen) og slutten av behandlingsperioden for pasienten som har transplantert to lunger som diagnostiseres med BOS ikke er mer enn 350 ml.

17. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det relative tapet i FEV₁ (Δ FEV₁/rel.) for pasienten som har transplantert to lunger som diagnostiseres med BOS i forhold til tapet av FEV₁ hos en pasient behandlet med standard immundempende terapi (SOC) alene er minst 200 ml.

18. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori pasienten som har transplantert to lunger ikke har blitt diagnostisert med luftveisstenose før behandlingens begynnelse, og fortrinnsvis i uke 24 etter behandlingens begynnelse, som konstatert ved bronkoskopi med bronkoalveolær lavage (BAL).

19. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori pasienten som har transplantert to lunger som diagnostiseres med BOS ikke har blitt diagnostisert med en ubehandlet infeksjon før randomisering, og fortrinnsvis i uke 24 etter begynnelsen av behandlingen.

20. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den maksimale blodkonsentrasjonen av CsA hos pasienten som har transplantert to lunger som diagnostiseres med BOS og behandles med den flytende sammensetningen omfattende CsA er opptil 100 ng/ml, fortrinnsvis opptil 60 ng/ml.