



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2941251 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.06.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.03.07
(86)	European Application Nr.	13869984.8
(86)	European Filing Date	2013.10.14
(87)	The European Application's Publication Date	2015.11.11
(30)	Priority	2013.01.07, US, 201361749695 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	Arog Pharmaceuticals, Inc., 5420 LBJ Freeway Suite 410, Dallas, TX 75240, US-USA
(72)	Inventor	JAIN, Vinay, K., 10710 Inwood Road, Dallas, TX 75229, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, DK-1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	CRENOLANIB FOR TREATING FLT3 MUTATED PROLIFERATIVE DISORDERS
------	-------	---

(56)	References Cited:	SMITH CATHERINE C DR (CORRESPONDENCE) ET AL: "Crenolanib (CP-868,596) is a potent and selective type I FLT3 inhibitor that retains activity against AC220 resistance-causing FLT3 kinase domain mutants", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US , vol. 120 16 November 2012 (2012-11-16), pages 1-6, XP008180825, ISSN: 0006-4971 Retrieved from the Internet: URL: http://www.bloodjournal.org/content/120/21/141 [retrieved on 2016-07-16], Anonymous: "Phase II Study of Crenolanib in Subjects With Relapsed/Refractory AML With FLT3 Activating Mutations", ClinicalTrials.gov, 30 January 2012 (2012-01-30), XP055289345, Retrieved from the Internet: URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01522469?term=crenolanib&rank=2 [retrieved on 2016-07-18], GAO CHEN (CORRESPONDENCE) ET AL: "Combination of crenolanib with sorafenib produces synergistic pro-apoptotic effects in FLT3-ITD-inhibitor-resistant acute myelogenous leukemias with FLT3 mutations", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US , vol. 120, no. 21 16
------	-------------------	---

November 2012 (2012-11-16), pages 1-6, XP008180826, ISSN: 0006-4971 Retrieved from the Internet: URL: <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper49140.html> [retrieved on 2016-07-16], A.Galanis ET AL: "Abstract 3660: Crenolanib: A next generation FLT3 inhibitor | Cancer Research", Cancer Research, 72 (8 Suppl), 15 April 2012 (2012-04-15), XP055288113, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2012-3660 Retrieved from the Internet: URL: http://cancerres.aacrjournals.org/content/72/8_Supplement/3660 [retrieved on 2016-07-13]

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. En sammensetting av en omfattende terapeutisk effektiv mengde crenolanib eller et farmasøytisk akseptert salt derav for bruk ved behandling av en FLT3-mutert akutt myeloide leukemi (AML) i et individ hvor subjektet er et menneske.
- 5 2. Sammensettingen brukes ifølge krav 1, karakterisert ved at den effektive terapeutiske mengden crenolanib eller farmasøytisk aksepterte saltet derav er fra 50 til 500 mg pr. dag, 100 til 450 mg pr. dag, 200 til 400 mg pr. dag, 300 til 500 mg per dag, 350 til 500 mg per dag, eller 400 til 500 mg per dag.
- 10 3. Sammensettingen brukes ifølge krav 1, ved at den terapeutisk effektive mengde crenolanib eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav administreres minst en av kontinuerlig, intermittent, systemisk eller lokalt.
4. Sammensettingen brukes ifølge krav 1, hvor den muterte FLT3 er definert videre som en konstitutivt aktiv FLT3-mutant.
- 15 5. Sammensettingen brukes ifølge krav 1, ved at den effektive terapeutiske mengden crenolanib eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav gis oralt, intravenøst eller intraperitonealt.
6. Sammensettingen brukes ifølge krav 1, ved at crenolanib er crenolanibbesylat, crenolanibfosfat, crenolaniblaktat, crenolanibhydroklorid, crenolanibcitrat, crenolanibacetat, crenolanibtoluenesulfonat og crenolanibsuccinat.
7. Sammensettingen brukes ifølge krav 1, hvor FLT3 er minst en av FLT3-ITD eller FLT3-TKD.
- 20 8. Sammensettingen brukes ifølge krav 1, ved at den effektive terapeutiske mengden crenolanib eller et farmasøytisk akseptert salt derav administreres tre ganger eller mer en dag så lenge pasienten har behov for behandling for akutt myeloide leukemi (AML) .
- 25 9. Sammensettingen brukes ifølge krav 1, ved at den effektive terapeutiske mengden crenolanib eller en farmasøytisk akseptabelt salt derav er gitt i det minste en av sekvensielt eller samtidig, med et annet farmasøytisk middel i en pasient med nylig diagnostisert akutt myeloide leukemi (AML) for å opprettholde remisjon i et individ, eller i et tilbakefall eller akutt myeloid leukemi (AML) individ.
- 30 10. Sammensettingen brukes ifølge krav 1, ved at den terapeutisk effektive mengden crenolanib eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav er gitt i et individ med en nylig diagnostisert akutt myeloide leukemi (AML) for å opprettholde remisjon, eller i et tilbakefall eller ildfast akutt myeloide leukemi (AML) individ.
11. Sammensettingen brukes ifølge krav 1, ved at den terapeutisk effektive mengden crenolanib eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav er gitt som et enkelt middel eller i kombinasjon med et annet

farmasøytisk middel i et nylig diagnostisert akutt myeloide leukemi (AM L) pediatriisk individ, for å opprettholde remisjon i et pediatriisk individ, eller et tilbakefall eller ildfast akutt myeloide leukemi (AML) individ.

5 12. Sammensetningen brukes ifølge krav 1, ved at individet er tilbakefallet eller ildfast mot minst en annen FLT3 tyrosinkinaseinhibitor eller et annet kjemoterapeutisk middel.

13. En sammensetning omfattende en terapeutisk effektiv mengde crenolanib eller et salt derav for bruk ved behandling av et individ som lider av en hematologisk malignitet, omfattende:

identifisere individet som trenger behandling for hematologisk malignitet; og

10 administrere sammensetningen til individet som trenger en slik behandling, hvor hematologisk malignitet er karakterisert ved avregulert FLT3-reseptortyrosinkinaseaktivitet, hvor hematologisk malignitet er FL T3-mutert akutt myeloide leukemi (AML), og hvor subjektet er et menneskelig individ.

14. Sammensetningen brukes ifølge krav 13, ved at crenolanibet eller et salt derav er administreres oralt, intravenøst eller intraperitonealt.

15 15. Sammensetningen brukes ifølge krav 13, ved at crenolanibet eller et salt derav er minst en av crenolanibbesylat, crenolanibfosfat, crenolaniblaktat, crenolanibhydroklorid, crenolanibcitrat, crenolanibacetat, crenolanib-toluensulfonat og crenolanibsuccinat.

16. Sammensetningen brukes ifølge krav 13, hvor FLT3 er minst en av FLT3-ITD eller FLT3-TKD.

20 17. Sammensetningen brukes ifølge krav 13, ved at crenolanibet eller et salt derav er gitt minst en av sekvensielt eller samtidig med et annet kjemoterapeutisk middel i en nylig diagnostisert akutt myeloide leukemi (AML) for å opprettholde remisjon eller en tilbakefall eller ildfast akutt myeloide leukemi (AML).

25 18. Sammensetningen brukes ifølge krav 13, ved at crenolanib eller et salt derav er gitt som et enkelt middel eller i kombinasjon med et annet kjemoterapeutisk middel for behandling av barn med akutt myeloid leukemi (AML).

19. Sammensetningen brukes ifølge krav 13, ved at crenolanib eller et salt derav er gitt som et enkelt middel i minst en av post-standard induksjonsbehandling eller høy-dose induksjonsbehandling i nylig diagnostisert akutt myeloide leukemi (AML).

30 20. Sammensetningen brukes ifølge krav 13, ved at crenolanib eller et salt derav er gitt som et enkelt middel til behandling av personer med den akutte myeloide leukemi (AML) som er enten ildfast eller har et tilbakefall etter tidligere behandling med et kjemoterapeutisk middel.

12. Sammensetningen brukes ifølge krav 13, ved at individet er tilbakefallet eller ildfast mot minst en annen FLT3 tyrosinkinaseinhibitor eller et annet kjemoterapeutisk middel.

22. En sammensetting omfattende av en terapeutisk effektiv mengde crenolanib eller et salt derav for anvendelse ved behandling av FL T3-mutert akutt myeloide leukemi (AML) i et individ, hvor

5 behandlingen omfatter:

analysere en prøve fra individet;

fastslår fra individ prøven at subjektet har en deregulert FLT3-reseptor

tyrosinkinase; og

administrerer til individet en terapeutisk effektiv mengde crenolanib eller et salt derav hvis leukemi er

10 karakterisert ved avregulert FLT3-reseptortyrosinkinase aktivitet, og hvor individet er et menneske.

23. En blanding som består av crenolanib eller et salt derav, til bruk ved behandling av en deregulert reseptortyrosinkinase omfattende:

analysere en fagprøve, hvor individet er et menneske med FLT3-mutert akutt myeloid leukemi (AML);

15 vurdere hvilke reseptortyrosinkinaser som er deregulert; og

administrerer til nevnte individ en terapeutisk effektiv mengde av sammensetningen dersom den deregulerte reseptortyrosinkinase er en FLT3-reseptortyrosinkinase, hvor sammensetningen spesifikt hemmer kinasen.

24. Sammensetningen brukes ifølge krav 23, ved at den terapeutisk effektive mengden av preparatet er
20 gitt i en mengde som reduserer emnsirkulerende perifer blasttall.

25. Sammensetningen brukes ifølge krav 23, ved at den terapeutisk effektive mengde av sammensetningen er gitt i en mengde som reduserer et faglig beinmargblasttall.

26. Sammensetningen brukes ifølge krav 23, ved at den effektive terapeutiske mengden crenolanib eller farmasøytisk aksepterte saltet derav er fra 50 til 500 mg pr. dag, 100 til 450 mg pr. dag, 200 til
25 400 mg pr. dag, 300 til 500 mg per dag, 350 til 500 mg per dag, eller 400 til 500 mg per dag.

27. Sammensetningen brukes ifølge krav 23, ved at den terapeutisk effektive mengde crenolanib eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav administreres minst en av kontinuerlig, intermittent, systemisk eller lokalt.

28. Sammensetningen brukes ifølge krav 23, ved at den deregulerte FLT3 er ytterligere definert som
30 en mutert FL T3 som er konstitutivt aktiv.

29. Sammensetningen brukes ifølge krav 23, ved at terapeutisk effektiv mengde crenolanib eller et salt derav administreres oralt, intravenøst eller intraperitonealt.
30. Sammensetningen brukes ifølge krav 23, ved at crenolanibet eller et salt derav er minst en av crenolanibbesylat, crenolanibfosfat, crenolaniblaktat, crenolanibhydroklorid, crenolanibcitrat, 5 crenolanibacetat, crenolanib-toluensulfonat og crenolanibsuccinat.
31. Sammensetningen brukes ifølge krav 23, hvor FLT3 er minst en av FLT3-ITD eller FLT3-TKD.
8. Sammensetningen brukes ifølge krav 23, karakterisert ved at den effektive terapeutiske mengden crenolanib eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav administreres tre ganger eller mer en dag så lenge pasienten har behov for behandling for akutt myeloide leukemi (AML) .
- 10 33. Sammensetningen brukes ifølge krav 23, ved at individet blir gitt behandling, og fremgangsmåten videre omfatter trinnene for å oppnå en eller flere fagprøver for å bestemme effekten av behandlingen og fortsette behandlingen til akutt myeloid leukemi (AML) er redusert eller eliminert.
34. Sammensetningen brukes ifølge krav 23, ved at den effektive terapeutiske mengden crenolanib eller en farmasøytisk akseptabelt salt derav er gitt i det minste en av sekvensielt eller samtidig, med et 15 annet farmasøytisk middel i en pasient med nylig diagnostisert akutt myeloide leukemi (AML) for å opprettholde remisjonen i et individ, eller i et tilbakefalt eller akutt myeloid leukemi (AML) individ.
35. Sammensetningen brukes ifølge krav 23, ved at den terapeutisk effektive mengden crenolanib eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav er gitt som et enkelt middel eller i kombinasjon med et annet farmasøytisk middel i et nylig diagnostisert akutt myeloide leukemi (AM L) pediatrik individ, for å 20 opprettholde remisjonen i et pediatrik individ, eller et tilbakefall eller ildfast akutt myeloide leukemi (AML) individ.
36. Sammensetningen brukes ifølge krav 23, ved at den terapeutisk effektive mengden crenolanib eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav er gitt som et enkelt middel eller i kombinasjon med et annet farmasøytisk middel i et nylig diagnostisert akutt myeloide leukemi (AM L) pediatrik individ, for å 25 opprettholde remisjon i et pediatrik individ, eller et tilbakefall eller ildfast akutt myeloide leukemi (AML) individ.
37. Sammensetningen brukes ifølge krav 23, ved at emnet er tilbakefallet eller ildfast mot en tidligere tyrosinkinaseinhibitor eller kjemoterapeutisk middel.
38. En sammensetning omfattende crenolanib eller et salt derav for bruk ved behandling av en FLT3- 30 mutert akutt myeloide leukemi (AML) hos et individ, hvor individet er et menneske som omfatter:
- analysere en prøve fra individet;
- bestemme om individet er resistent mot tidligere tyrosinkinasehemmere eller kjemoterapi; og

administrere en terapeutisk effektiv mengde sammensetning til individet for å overvinne motstand mot de tidligere proteintyrosinkinaseinhibitorer eller kjemoterapi.