



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3439662 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

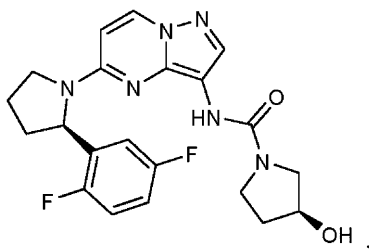
(45)	Translation Published	2024.11.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.07.24
(86)	European Application Nr.	17718256.5
(86)	European Filing Date	2017.04.04
(87)	The European Application's Publication Date	2019.02.13
(30)	Priority	2016.04.04, US, 201662318041 P 2016.04.15, US, 201662323452 P 2016.04.29, US, 201662329561 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
	Designated Extension States:	BA; ME
	Designated Validation States:	MA; MD
(73)	Proprietor	Loxo Oncology, Inc., 281 Tresser Boulevard 9th Floor, Stamford, Connecticut 06901, USA
(72)	Inventor	REYNOLDS, Mark, 281 Tresser Blvd. 9th Floor, Stamford Connecticut 06901, USA SMITH, Steven A., 281 Tresser Blvd. 9th Floor, Stamford Connecticut 06901, USA
(74)	Agent or Attorney	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54)	Title	LIQUID FORMULATIONS OF (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-DIFLUOROPHENYL)-PYRROLIDIN-1-YL)- PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-3-YL)-3-HYDROXYPYRROLIDINE-1-CARBOXAMIDE
(56)	References Cited:	WO-A1-2016/077841 WO-A1-2015/039006 WO-A2-2014/071358 WO-A1-2017/075107 R. C. DOEBELE ET AL: "An Oncogenic NTRK Fusion in a Patient with Soft-Tissue Sarcoma with Response to the Tropomyosin-Related Kinase Inhibitor LOXO-101", CANCER DISCOVERY, vol. 5, no. 10, 27 July 2015 (2015-07-27), US, pages 1049 - 1057, XP055374855, ISSN: 2159-8274, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0443

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. Flytende formulering omfattende (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolin-1-karboksamid som har formelen (I):



(I)

et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en kombinasjon derav,

et løseliggjøringsmiddel; og

en base;

hvor:

10 formuleringen har en pH på ca. 2,5 til ca. 5,5; og

forbindelsen av formel (I), det farmasøytisk akseptable saltet derav, eller kombinasjonen derav, har en konsentrasjon på ca. 15 mg/ml til ca. 35 mg/ml i den flytende formuleringen.

2. Den flytende formuleringen ifølge krav 1, hvor forbindelsen av formel (I),
15 det farmasøytisk akseptable saltet derav, eller kombinasjonen derav, har en konsentrasjon på ca. 20 mg/ml i den flytende formuleringen.

3. Den flytende formuleringen ifølge krav 1 eller 2, hvor løseliggjøringsmidlet omfatter et syklodekstrin.

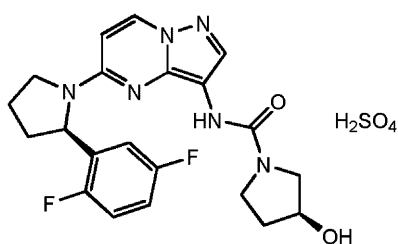
4. Den flytende formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3,
20 hvor løseliggjøringsmidlet velges fra gruppen som består av et β -syklodekstrinderivat, et γ -syklodekstrin og kombinasjoner derav; fortrinnsvis et hydroksyalkyl- γ -syklodekstrin; eller hvor løseliggjøringsmidlet omfatter et β -

syklodekstrin valgt fra gruppen som består av et hydroksyalkyl- β -syklodekstrin, et sulfoalkyleter- β -syklodekstrin og kombinasjoner derav; fortrinnsvis hydroksypropyl- β -syklodekstrin.

5. Den flytende formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4,
5 hvori løseliggjøringsmidlet er til stede i en mengde på ca. 5 vekt-% til ca. 35 vekt-%; fortrinnsvis ca. 13 vekt-% til ca. 17 vekt-%.
6. Den flytende formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5,
hvor basen omfatter minst ett av et sitrat, et laktat, et fosfat, et maleat, et tartrat, et suksinat, et acetat, et karbonat eller et hydroksid; fortrinnsvis omfatter basen
10 natriumsitratdihydrat.
7. Den flytende formuleringen ifølge krav 6, hvori basen er til stede i en mengde på ca. 0,1 vekt-% til ca. 5 vekt-%.
8. Den flytende formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori formuleringen har en pH på ca. 3 til ca. 4; fortrinnsvis ca. 3,5.
- 15 9. Den flytende formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori den flytende formuleringen videre omfatter et søtningsmiddel; fortrinnsvis er søtningsmidlet sukrose eller sukralose.
10. Den flytende formuleringen ifølge krav 9, hvori søtningsmidlet er til stede i en mengde på ca. 30 vekt-% til ca. 70 vekt-%.
- 20 11. Den flytende formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori den flytende formuleringen videre omfatter et bitterhetsmaskeringsmiddel til stede i en mengde på ca. 0,01 vekt-% til ca. 2 vekt-%; fortrinnsvis ca. 0,2 vekt-% til ca. 0,5 vekt-%.
- 25 12. Den flytende formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori formuleringen videre omfatter et smaksstoff som er til stede i en mengde på ca. 0,01 vekt-% til ca. 2 vekt-%; fortrinnsvis ca. 0,01 vekt-% til ca. 0,1 vekt-%; og hvori smaksstoffet omfatter minst ett av et naturlig smaksstoff, et naturlig fruktsmaksstoff, et kunstig smaksstoff, et kunstig fruktsmaksstoff eller en smaksforsterker.

13. Den flytende formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori den flytende formuleringen fremstilles fra et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen av formel (I): fortrinnsvis hydrogensulfatsaltet av forbindelsen av formel (I).

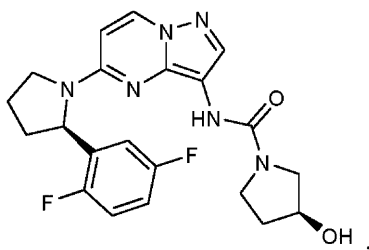
5 14. Den flytende formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori den flytende formuleringen fremstilles fra en krystallinsk form av forbindelsen av formel (I) som har formelen (I-HS):



I-HS

15. Flytende formulering ifølge krav 1, omfattende:

10 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamin som har formelen (I):



(I)

et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en kombinasjon derav,

et løseliggjøringsmiddel til stede i en mengde på ca. 5 vekt-% til ca. 35

15 vekt-%;

en base til stede i en mengde på ca. 0,1 vekt-% til ca. 5 vekt-%;

et søtningsmiddel til stede i en mengde på ca. 30 vekt-% til ca. 70 vekt-%;

et bitterhetsmaskeringsmiddel til stede i en mengde på ca. 0,2 vekt-% til ca. 0,5 vekt-%; og

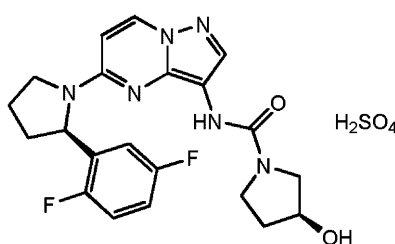
et smaksstoff til stede i en mengde på ca. 0,01 vekt-% til ca. 2 vekt-%;

hvor:

5 formuleringen har en pH på ca. 2,5 til ca. 5,5; og

forbindelsen av formel (I), det farmasøytisk akseptable saltet derav, eller kombinasjonen derav, har en konsentrasjon på ca. 20 mg/ml til ca. 30 mg/ml i den flytende formuleringen.

16. Den flytende formuleringen ifølge krav 15, hvor den flytende
10 formuleringen fremstilles fra en krystallinsk form av forbindelsen av formel (I) som har formelen (I-HS):



I-HS

17. Den flytende formuleringen ifølge krav 16, hvor den krystallinske formen er **karakterisert av** å ha XRPD-diffraksjonstopper (2θ-grader) ved 18,4±0,2,
15 20,7±0,2, 23,1±0,2 og 24,0±0,2; eller som har XRPD-diffraksjonstopper (2θ-grader) ved 10,7±0,2, 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,1±0,2 og 24,0±0,2; eller som har XRPD-diffraksjonstopper (2θ-grader) ved 10,7±0,2, 18,4±0,2, 19,2±0,2, 20,2±0,2, 20,7±0,2, 21,5±0,2, 23,1±0,2 og 24,0±0,2; eller som har XRPD-diffraksjonstopper (2θ-grader) ved 10,7±0,2, 15,3±0,2, 16,5±0,2, 18,4±0,2, 19,2±0,2, 19,9±0,2,
20 20,2±0,2, 20,7±0,2, 21,5±0,2, 22,1±0,2, 23,1±0,2, 24,0±0,2, 24,4±0,2, 25,6±0,2, 26,5±0,2, 27,6±0,2, 28,2±0,2, 28,7±0,2, 30,8±0,2 og 38,5±0,2.

18. Flytende formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft hos en pasient med behov derav.

19. Den flytende formuleringen for anvendelse ifølge krav 18, hvori kreften velges fra gruppen som består av en hode- og nakkekraft, en halskraft, en spiserørskraft eller kombinasjoner derav.
