



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3439663 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

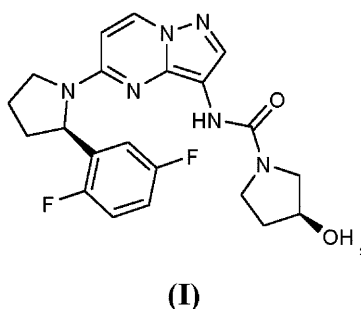
(45)	Translation Published	2024.11.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.07.17
(86)	European Application Nr.	17719086.5
(86)	European Filing Date	2017.04.04
(87)	The European Application's Publication Date	2019.02.13
(30)	Priority	2016.04.04, US, 201662318041 P 2016.04.15, US, 201662323437 P 2016.04.29, US, 201662329653 P 2016.08.29, US, 201662380773 P 2017.01.23, US, 201762449366 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	COX, Michael, 281 Tresser Blvd. 9th Floor, Stamford Connecticut 06901, USA NANDA, Nisha, 281 Tresser Blvd. 9th Floor, Stamford Connecticut 06901, USA 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	METHODS OF TREATING PEDIATRIC CANCERS
(56)	References Cited:	WO-A1-2015/039006 WO-A1-2016/077841 WO-A1-2017/075107 WO-A2-2014/071358 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 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en pediatrisk kreft hos et individ med behov derav, hvori formuleringen omfatter en terapeutisk effektiv mengde av (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid som har
- 5 formelen (I):



et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller kombinasjoner derav;

et løseliggjøringsmiddel omfattende et β -syklodekstrinderivat; og

10 en base;

hvori:

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

forbindelsen av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller kombinasjoner derav, har en konsentrasjon på ca. 15 mg/ml til ca. 35 mg/ml i den

15 flytende formuleringen.

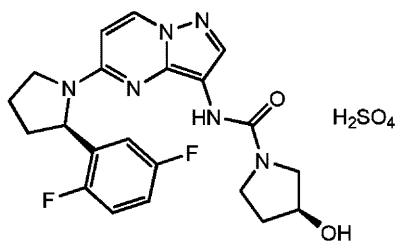
2. Den flytende formuleringen for anvendelse ifølge krav 1, hvori individet er et spedbarn, barn eller ungdom.

3. Den flytende formuleringen for anvendelse ifølge krav 1, hvori individet er et spedbarn.

20 4. Den flytende formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori den pediatriske kreften er en mesenkymal kreft.

5. Den flytende formuleringen for anvendelse ifølge krav 4, hvori den mesenkymale kreften velges fra gruppen som består av: pediatrik nefrom, medfødt fibrosarkom (CFS), pediatrik høygradig gliom (HGG), mesenkymale kreftformer (spedbarnsfibrosarkom (IF), medfødt mesoblastisk nefrom, medfødt
5 infantilt fibrosarkom (CIFS); pilocytisk astrocytom, hjernesvulster, pediatrik akutt leukemi, Ph-lignende akutt lymfoblastisk leukemi, cellulær medfødt mesoblastisk nefrom (CMN); infantil fibrosarkom, pediatrik høygradig gliom (HGG), diffuse intrinsiske ponsgliomer (DIPG-er), ikke-hjernestamme-HGG-er (NBS-HGG-er), anaplastisk storcellet lymfom (ALCL), non-Hodgkins lymfom (NHL), pediatrik
10 papillært tyroidsyndrom, bløtvevssarkom, spitzoid melanom, pediatrik hemangiopericytomlignende sarkom, spindelcellesarkom, NOS med myo/hemangiopericytisk vekstmønster, lungekreft, fremskredne pediatrike solide svulster, nevroektodermalt avledede svulster, pediatrik kolorektal kreft, adrenalt neuroblastom og svulster i sentralnervesystemet.
- 15 6. Den flytende formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori den pediatrike kreften er et fibrosarkom.
7. Den flytende formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori den pediatrike kreften er infantilt fibrosarkom.
8. Den flytende formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av
20 kravene 1–6, hvori kreftformen medieres av TrkA, TrkB, TrkC, eller kombinasjoner derav.
9. Den flytende formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 6–8, hvori kirurgisk reseksjon har mislyktes i å inhibere progresjon av fibrosarkomet; og/eller hvori kjemoterapi tidligere ikke klarte å inhibere
25 tumorprogresjon.
10. Den flytende formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, hvori individet er ETV6-NTRK3-fusjonspositivt.
11. Den flytende formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10, hvori forbindelsen av formel (I) er et farmasøytisk akseptabelt salt; fortrinnsvis hvori forbindelsen av formel (I) er et hydrogensulfatsalt.
30

12. Den flytende formuleringen for anvendelse ifølge krav 11, hvori forbindelsen av formel (I) er tilveiebrakt som en krystallinsk form som har formelen **(I-HS)**:



I-HS.

13. Den flytende formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av
 5 kravene 1 til 12, hvori basen omfatter minst én av litiumlaktat, natriumlaktat, kaliumlaktat, kalsiumlaktat, litiumfosfat, natriumfosfat, kaliumfosfat, kalsiumfosfat, litiummaleat, natriummaleat, kaliummaleat, kalsiummaleat, litiumtartrat, natriumtartrat, kaliumtartrat, kalsiumtartrat, litiumsuksinat, natriumsuksinat, kaliumsuksinat, kalsiumsuksinat, litiumacetat, natriumacetat, kaliumacetat,
 10 kalsiumacetat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, kalsiumkarbonat, natriumbikarbonat, kaliumbikarbonat, kalsiumbikarbonat, natriumhydroksid, kaliumhydroksid eller kalsiumhydroksid.

14. Den flytende formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori basen omfatter et citrat.

15. Den flytende formuleringen for anvendelse ifølge krav 1, hvori:

løseliggjøringsmidlet er til stede i en mengde på ca. 5 vekt-% til ca. 35 vekt-%;

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

hvor:

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

forbindelsen av formel (I) har en konsentrasjon på ca. 20 mg/ml til ca. 30 mg/ml i den flytende formuleringen.

16. Den flytende formuleringen for anvendelse ifølge krav 1, hvori:

løseliggjøringsmidlet er til stede i en mengde på ca. 5 vekt-% til ca. 35 vekt-%;

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

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

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

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

hvor:

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

10 forbindelsen av formel (I) har en konsentrasjon på ca. 20 mg/ml til ca. 30 mg/ml i den flytende formuleringen.

17. Den flytende formuleringen for anvendelse ifølge krav 1, hvor:

løseliggjøringsmidlet er til stede i en mengde på ca. 5 vekt-% til ca. 35 vekt-%;

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

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

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

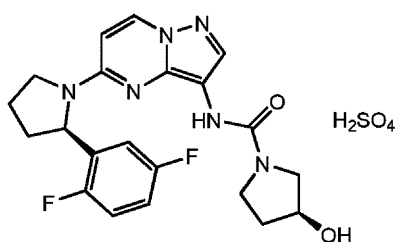
et smaksstoff er til stede i en mengde på ca. 0,01 vekt-% til ca. 2 vekt-%;

hvor:

formuleringen har en pH på ca. 3 til ca. 4; og

forbindelsen av formel (I) har en konsentrasjon på ca. 20 mg/ml til ca. 30 mg/ml i den flytende formuleringen.

18. Den flytende formuleringen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15–17, hvori den flytende formuleringen fremstilles fra en krystallinsk form
 5 av forbindelsen av formel (I) som har formelen (I-HS):



I-HS.

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