

(19)



SUOMI - FINLAND  
(FI)

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

(10)

**FI/EP3439662 T3**

(12)

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

(45)

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

**04.09.2024**

(97)

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

**24.07.2024**

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -  
International patent classification  
**A61K 31/519** ( 2006 . 01 )  
**A61P 35/00** ( 2006 . 01 )

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -  
European patent application

**EP17718256.5**

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

**04.04.2017**

(97)

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

**13.02.2019**

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell  
ansökan - International application

**04.04.2017 PCT/US2017025939**

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

04.04.2016 US US201662318041 P  
29.04.2016 US US201662329561 P

15.04.2016 US US201662323452 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

**1• Loxo Oncology, Inc.,** 281 Tresser Boulevard 9th Floor , Stamford, Connecticut 06901 , (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1• REYNOLDS, Mark,** 281 Tresser Blvd. 9th Floor , Stamford Connecticut 06901 , (US)

**2• SMITH, Steven A.,** 281 Tresser Blvd. 9th Floor , Stamford Connecticut 06901 , (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

**Novagraaf International SA ,** Chemin de l'Echo, 3, 1213 Onex , (CH)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

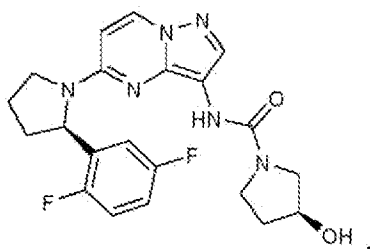
**(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-DIFLUORIFENYLYL)PYRROLIDIN-1-YYLI)PYRATSOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-3-YYLI)-3-HYDROKSIPYRROLIDIINI-1-KARBOKSAMIDIN NESTEFORMULAATIOITA**

**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**

(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-DIFLUORIFENYLYL)PYRROLIDIN-1-YLYL)PYRATSULO[1,5-A]PYRIMIDIN-3-YLYL)-3-HYDROKSIPIRROLIDIINI-1-KARBOKSAMIDIN  
NESTEFORMULAATIOITA

# PATENTTIVAATIMUKSET

- 5 1. Nesteformulaatio, joka käsittää (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorifenyyli)pyrrolidin-1-yyli)pyratsulo[1,5-a]pyrimidin-3 -yyli)-3-hydroksipyrroliini-1-karboksamidia, jolla on kaava (I):



(I)

sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suolaa tai niiden yhdistelmää,

10 liuotusainetta; ja

emästä;

jolloin

formulaation pH on noin 2,5–5,5; ja

15 kaavan (I) mukaisen yhdisteen, sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai niiden yhdistelmän pitoisuus on noin 15–35 mg/ml kyseisessä nesteformulaatiossa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen nesteformulaatio, jossa kaavan (I) mukaisen yhdisteen, sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai niiden yhdistelmän pitoisuus on noin 20 mg/ml kyseisessä nesteformulaatiossa.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen nesteformulaatio, jossa liuotusaine  
20 käsittää syklodekstriinin.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1–3 mukainen nesteformulaatio, jossa liuotusaine on valittu ryhmästä, joka koostuu β-syklodekstriinijohdannaisesta, γ-syklodekstriinistä

ja niiden yhdistelmistä; edullisesti hydroksialkyyli- $\gamma$ -syklodekstriinistä; tai jolloin liuotusaine käsittää  $\beta$ -syklodekstriinin, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu hydroksialkyyli- $\beta$ -syklodekstriinistä, sulfoalkyylietteri- $\beta$ -syklodekstriinistä ja niiden yhdistelmistä; edullisesti hydroksipropyli- $\beta$ -syklodekstriinistä.

5 5. Jonkin patenttivaatimuksen 1–4 mukainen nesteformulaatio, jossa liukoista ainetta on noin 5–35 paino-%:n määränä; edullisesti noin 13–17 paino-%:n määränä.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1–5 mukainen nesteformulaatio, jossa emäs käsittää ainakin yhden seuraavista: sitraatti, laktaatti, fosfaatti, maleaatti, tartraatti, suksinaatti, asetaatti, karbonaatti tai hydroksidi; edullisesti emäs käsittää

10 natriumsitraattidihydraatin.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen nesteformulaatio, jossa emästä on noin 0,1–5 paino-%:n määränä.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1–7 mukainen nesteformulaatio, jossa formulaation pH on noin 3–4; edullisesti noin 3,5.

15 9. Jonkin patenttivaatimuksen 1–8 mukainen nesteformulaatio, jolloin nesteformulaatio käsittää lisäksi makeutusainetta; makeutusaine on edullisesti sakkaroosi tai sukraloosi.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen nesteformulaatio, jossa makeutusainetta on noin 30–70 paino-%:n määränä.

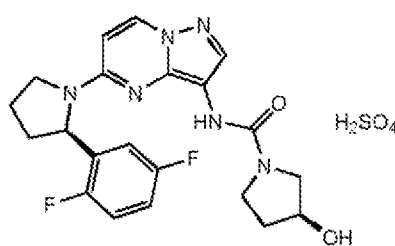
20 11. Jonkin patenttivaatimuksen 1–10 mukainen nesteformulaatio, jolloin nesteformulaatio käsittää lisäksi karvautta peittävää ainetta, jota on noin 0,01–2 paino-%:n määränä; edullisesti noin 0,2–0,5 paino-%:n määränä.

12. Jonkin patenttivaatimuksen 1–11 mukainen nesteformulaatio, jolloin formulaatio käsittää lisäksi aromiainetta, jota on noin 0,01–2 paino-%:n määränä;

25 edullisesti noin 0,01–0,1 paino-%:n määränä; ja jolloin aromiaine käsittää ainakin yhtä seuraavista: luonnollinen aromiaine, luonnollinen hedelmäaromiaine, keinotekoinen aromiaine, keinotekoinen hedelmäaromiaine tai arominvahvenne.

13. Jonkin patenttivaatimuksen 1–12 mukainen nesteformulaatio, jolloin nesteformulaatio valmistetaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävästä suolasta; edullisesti kaavan (I) mukaisen yhdisteen vetysulfaattisuolasta.

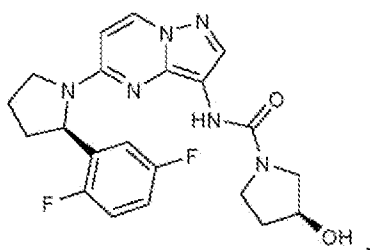
- 5 14. Jonkin patenttivaatimuksen 1–13 mukainen nesteformulaatio, jolloin nesteformulaatio valmistetaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen kiteisestä muodosta, jolla on kaava **(I-HS)**:



**I-HS**

15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen nesteformulaatio, joka käsittää lisäksi

- 10 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorifenyyli)pyrrolidin-1-yyli)pyratsolo[1,5-a]pyrimidin-3-yyli)-3-hydroksipyrrolidiini-1-karboksiamiinia, jolla on kaava **(I)**:



**(I)**

sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suolaa tai niiden yhdistelmää,

liuotusainetta määränä, joka on noin 5–35 paino-%;

- 15 emästä määränä, joka on noin 0,1–5 paino-%;

makeutusainetta määränä, joka on noin 30–70 paino-%;

karvautta peittävää ainetta määränä, joka on noin 0,2–0,5 paino-%; ja

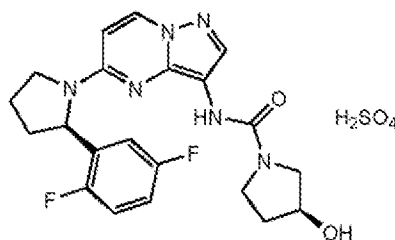
aromiainetta määränä, joka on noin 0,01–2 paino-%;

jolloin

formulaation pH on noin 2,5–5,5; ja

kaavan (I) mukaisen yhdisteen, sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai  
5 niiden yhdistelmän pitoisuus on noin 20–30 mg/ml kyseisessä nesteformulaatiossa.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen nesteformulaatio, jolloin nesteformulaatio valmistetaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen kiteisestä muodosta, jolla on kaava (I-HS):



**I-HS**

10 17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen nesteformulaatio, jolloin kiteinen muoto on tunnettu XRPD-diffraktiohuipuista ( $2\theta$ -astetta) asemissa  $18,4 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $23,1 \pm 0,2$  ja  $24,0 \pm 0,2$ ; tai XRPD-diffraktiohuipuista ( $2\theta$ -astetta) asemissa  $10,7 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $23,1 \pm 0,2$  ja  $24,0 \pm 0,2$ ; tai XRPD-diffraktiohuipuista ( $2\theta$ -astetta) asemissa  $10,7 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$ ,  $20,2 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $21,5 \pm 0,2$ ,  
15  $23,1 \pm 0,2$  ja  $24,0 \pm 0,2$ ; tai XRPD-diffraktiohuipuista ( $2\theta$ -astetta)  $10,7 \pm 0,2$ ,  $15,3 \pm 0,2$ ,  $16,5 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,2 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $21,5 \pm 0,2$ ,  $22,1 \pm 0,2$ ,  $23,1 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $24,4 \pm 0,2$ ,  $25,6 \pm 0,2$ ,  $26,5 \pm 0,2$ ,  $27,6 \pm 0,2$ ,  $28,2 \pm 0,2$ ,  $28,7 \pm 0,2$ ,  $30,8 \pm 0,2$  ja  $38,5 \pm 0,2$ .

18. Jonkin patenttivaatimuksen 1–17 mukainen nesteformulaatio käytettäväksi  
20 menetelmässä syövän hoitamiseksi sen tarpeessa olevalla potilaalla.

19. Patenttivaatimuksen 18 mukaisesti käytettävä nesteformulaatio, jolloin syöpä valitaan ryhmästä, joka koostuu pään ja kaulan syövästä, kurkkusyövästä, ruokatorven syövästä tai niiden yhdistelmistä.