

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI/EP3439663 T3**
(12) **EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS**
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning - **28.08.2024**
Translation available to the public

(97) Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för **17.07.2024**
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

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

(96) Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan - **EP17719086.5**
European patent application

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **04.04.2017**

(97) Patenttihakemuksen julkiseksitulospäivä - Patentansökans **13.02.2019**
publiceringsdag - Patent application available to the public

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell **04.04.2017 PCT/US2017025932**
ansökan - International application

(30) Etuoikeus - Prioritet - Priority
04.04.2016 US US201662318041 P 15.04.2016 US US201662323437 P
29.04.2016 US US201662329653 P 29.08.2016 US US201662380773 P
23.01.2017 US US201762449366 P

(73) Haltija - Innehavare - Holder
1• Loxo Oncology, Inc., 281 Tresser Boulevard 9th Floor , Stamford, Connecticut 06901 , (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor
1• COX, Michael , 281 Tresser Blvd. 9th Floor , Stamford Connecticut 06901 , (US)
2• NANDA, Nisha , 281 Tresser Blvd. 9th Floor , Stamford Connecticut 06901 , (US)
3• REYNOLDS, Mark , 281 Tresser Blvd. 9th Floor , Stamford, Connecticut 06901 , (US)
4• SMITH, Steven, A. , 281 Tresser Blvd. 9th Floor , Stamford, Connecticut 06901 , (US)

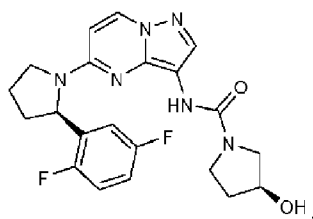
(74) Asiamies - Ombud - Agent
Novagraaf International SA , Chemin de l'Echo, 3 , 1213 Onex , (CH)

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
MENETELMIÄ LASTEN SYÖPIEN HOITAMISEKSI
METHODS OF TREATING PEDIATRIC CANCERS

MENETELMIÄ LASTEN SYÖPIEN HOITAMISEKSI

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Nesteformulaatio käytettäväksi menetelmässä lasten syövän hoitamiseksi sen tarpeessa olevassa hoidettavassa, jolloin formulaatio käsittää terapeuttisesti tehokkaan määrän (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-) difluorifenyyli)pyrrolidin-1-yyli)pyratsolo[1,5-a]pyrimidin-3-yyli)-3-hydroksipyrrolidiini-1-karboksamidia, jolla on kaava (I):



(I)

sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suolaa tai niiden yhdistelmiä;

liuotusainetta, joka käsittää β -syklodekstriinijohdannaisista; ja

10 emästä;

jolloin

formulaation pH on noin 2,5 – noin 5,5; ja

jonka kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti

hyväksyttävän suolan tai niiden yhdistelmän pitoisuus on noin 15 mg/ml – noin

15 35 mg/ml kyseisessä nesteformulaatiossa.

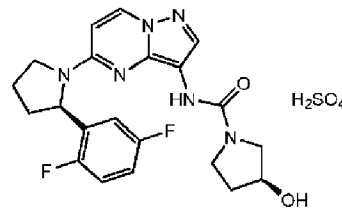
2. Patenttivaatimuksen 1 mukaisesti käytettävä nesteformulaatio, jolloin hoidettava on pikkulapsi, lapsi tai nuori.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukaisesti käytettävä nesteformulaatio, jolloin hoidettava on pikkulapsi.

20 4. Jonkin patenttivaatimuksen 1–3 mukaisesti käytettävä nesteformulaatio, jolloin lasten syöpä on mesenkymaalinen syöpä.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukaisesti käytettävä nesteformulaatio, jolloin mesenkymaalinen syöpä valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista: lasten nefrooma, synnynnäinen fibrosarkooma (CFS), lasten korkea-asteinen gliooma (HGG), mesenkymaaliset syövät (vauvan fibrosarkooma (IF), synnynnäinen mesoblastinen nefrooma, synnynnäinen infantiili fibrosarkooma (CIFS); pilosyyttinen astrozytooma, aivokasvaimet, lasten akuutti leukemia, Ph:n kaltainen akuutti lymfoblastinen leukemia, sellulaarinen synnynnäinen mesoblastinen nefrooma (CMN); infantiili fibrosarkooma, lasten korkea-asteinen gliooma (HGG), diffuusit keskiviivan glioomat (DIPG), ei-aivorungon HGG:t (NBS-HGG:t), anaplastinen suurisolulyymfooma (ALCL), non-Hodgkinin lymfooma (NHL), lasten papillaarinen kilpirauhaskarsinoma, pehmytkudossarkooma, spitzoidi melanooma, lasten hemangioperisytooman kaltainen sarkooma, sukkulasolusarkooma, muutoin määrittelemätön, johon liittyy myo-/hemangioperisyttinen kasvukuvio, keuhkosyöpä, pitkälle edenneet lasten kiinteät kasvaimet, neuroektodermaalisperäiset kasvaimet, lasten kolorektaalisyöpä, adrenaalinen neuroblastooma ja keskushermoston kasvaimet.
6. Jonkin patenttivaatimuksen 1–3 mukaisesti käytettävä nesteformulaatio, jolloin lasten syöpä on fibrosarkooma.
7. Jonkin patenttivaatimuksen 1–3 mukaisesti käytettävä nesteformulaatio, jolloin lasten syöpä on infantiili fibrosarkooma.
8. Jonkin patenttivaatimuksen 1–6 mukaisesti käytettävä nesteformulaatio, jolloin syöpää välittää TrkA, TrkB, TrkC tai niiden yhdistelmät.
9. Jonkin patenttivaatimuksen 6–8 mukaisesti käytettävä nesteformulaatio, jolloin kirurginen resektio ei ole onnistunut estämään fibrosarkooman etenemistä ja/tai jolloin kemoterapia ei aiemmin onnistunut estämään kasvaimen etenemistä.
10. Jonkin patenttivaatimuksen 1–9 mukaisesti käytettävä nesteformulaatio, jolloin hoidettava on ETV6-NTRK3-fuusiopositiivinen.
11. Jonkin patenttivaatimuksen 1–10 mukaisesti käytettävä nesteformulaatio, jolloin kaavan **(I)** mukainen yhdiste on farmaseuttisesti hyväksyttävä suola; jolloin edullisesti kaavan **(I)** mukainen yhdiste on vetysulfaattisuola.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukaisesti käytettävä nesteformulaatio, jolloin kaavan (I) mukainen yhdiste tarjotaan kiteisessä muodossa, jolla on kaava **(I-HS)**:



I-HS.

13. Jonkin patenttivaatimuksen 1–12 mukaisesti käytettävä nesteformulaatio, jolloin emäs käsittää vähintään yhtä seuraavista: litiumlaktaatti, natriumlaktaatti, kaliumlaktaatti, kalsiumlaktaatti, litiumfosfaatti, natriumfosfaatti, kaliumfosfaatti, kalsiumfosfaatti, litiummaleaatti, natriummaleaatti, kaliummaleaatti, kalsiummaleaatti, litiumtartraatti, natriumtartraatti, kaliumtartraatti, kalsiumtartraatti, litiumsuksinaatti, natriumsuksinaatti, kaliumsuksinaatti, kalsiumsuksinaatti, litiumasettaatti, natriumasettaatti, kaliumasettaatti, kalsiumasettaatti, natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, kalsiumkarbonaatti, natriumbikarbonaatti, kaliumbikarbonaatti, kalsiumbikarbonaatti, natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi tai kalsiumhydroksidi.
14. Jonkin patenttivaatimuksen 1–12 mukaisesti käytettävä nesteformulaatio, jossa emäs käsittää sitraatin.
15. Patenttivaatimuksen 1 mukaisesti käytettävä nesteformulaatio, jossa liuotusainetta on määränä, joka on noin 5 paino-% – noin 35 paino-%; emästä on määränä, joka on noin 0,1 paino-% – noin 5 paino-%; jolloin formulaation pH on noin 2,5 – noin 5,5; ja kaavan (I) mukaisen yhdisteen pitoisuus on noin 20 mg/ml – noin 30 mg/ml kyseisessä nesteformulaatiossa.
16. Patenttivaatimuksen 1 mukaisesti käytettävä nesteformulaatio, jossa liuotusainetta on määränä, joka on noin 5 paino-% – noin 35 paino-%;

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

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

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

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

jolloin

formulaation pH on noin 2,5 – noin 5,5; ja

kaavan (I) mukaisen yhdisteen pitoisuus on noin 20 mg/ml – noin 30 mg/ml kyseisessä nesteformulaatiossa.

10 17. Patenttivaatimuksen 1 mukaisesti käytettävä nesteformulaatio, jossa

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

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

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

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

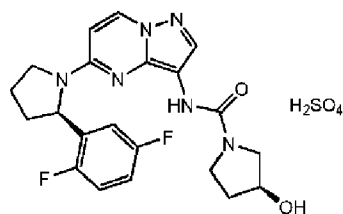
aromiainetta on määränä, joka on noin 0,01 paino-% – noin 2 paino-%;

jolloin

20 formulaation pH on noin 3 – noin 4; ja

kaavan (I) mukaisen yhdisteen pitoisuus on noin 20 mg/ml – noin 30 mg/ml kyseisessä nesteformulaatiossa.

18. Jonkin patenttivaatimuksen 15–17 mukaisesti käytettävä nesteformulaatio, jolloin nesteformulaatio valmistetaan kaavan **(I)** mukaisen yhdisteen kiteisestä muodosta, jolla on kaava (I-HS):



I-HS.

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