

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 44612 B1** (51) Cl. internationale : **A61P 35/00; A61K 31/519**

(43) Date de publication :
30.09.2024

(21) N° Dépôt :
44612

(22) Date de Dépôt :
04.04.2017

(30) Données de Priorité :
04.04.2016 US 201662318041 P

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2017/025932 04.04.2017

(71) Demandeur(s) :
Loxo Oncology, Inc., 281 Tresser Boulevard 9th Floor Stamford, Connecticut 06901 (US)

(72) Inventeur(s) :
REYNOLDS, Mark ; COX, Michael ; NANDA, Nisha ; SMITH, Steven, A.

(74) Mandataire :
SALMOUNI-ZERHOUNI & ASSOCIES

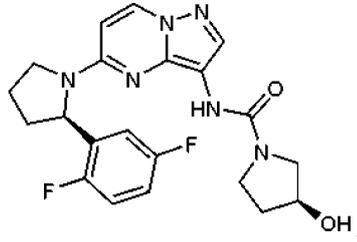
(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :17719086.5

(54) Titre : **MÉTHODES DE TRAITEMENT DE CANCERS PÉDIATRIQUES**

(57) Abrégé : L'invention concerne une méthode de traitement d'un cancer pédiatrique chez un sujet nécessitant un tel traitement. La méthode comprend l'administration au sujet d'une quantité thérapeutiquement efficace de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophényl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou une combinaison de ceux-ci.

Revendications

1. Formulation liquide destinée à être utilisée dans une méthode de traitement d'un cancer pédiatrique chez un sujet en ayant besoin, ladite formulation comprenant une quantité thérapeutiquement efficace de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophényl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide comportant la formule (I) :



(I)

un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou une combinaison de ceux-ci ;

un agent de solubilisation comprenant un dérivé de β -cyclodextrine ; et
une base ;
ladite formulation comportant un pH d'environ 2,5 à environ 5,5 ; et

ledit composé de formule (I), ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou une combinaison de ceux-ci, comportant une concentration d'environ 15 mg/ml à environ 35 mg/ml dans la formulation liquide.

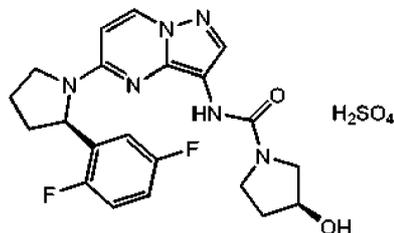
2. Formulation liquide destinée à être utilisée selon la revendication 1, ledit sujet étant un nourrisson, un enfant ou un adolescent.
3. Formulation liquide destinée à être utilisée selon la revendication 1, ledit sujet étant un nourrisson.
4. Formulation liquide destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ledit cancer pédiatrique étant un cancer mésoenchymateux.
5. Formulation liquide destinée à être utilisée selon la revendication 4, ledit cancer mésoenchymateux étant choisi dans le groupe constitué par : un néphrome pédiatrique, un fibrosarcome congénital (CFS), un gliome pédiatrique de haut grade (HGG), les cancers mésoenchymateux (fibrosarcome du nourrisson (IF), néphrome mésoblastique congénital, fibrosarcome infantile congénital (CIFS) ; un astrocytome pilocytique, les tumeurs cérébrales, une leucémie pédiatrique aiguë, une leucémie lymphoblastique aiguë de type Ph, un néphrome mésoblastique congénital cellulaire (CMN) ; un fibrosarcome infantile, un gliome pédiatrique de haut grade (HGG), les gliomes pontiques intrinsèques diffus (DIPG), les HGG non du tronc cérébral (NBS-HGG), un lymphome anaplasique à grandes cellules (ALCL), un lymphome non hodgkinien (NHL), un carcinome thyroïdien papillaire pédiatrique, un sarcome des tissus mous, un mélanome spitzoïde, un sarcome pédiatrique de type hémangiopéricytome, un sarcome à cellules fusiformes, un NOS avec un modèle de croissance myo/hémangiopéricytique, le cancer du poumon, les tumeurs solides pédiatriques avancées, les tumeurs issues du neuroectoderme, le cancer colorectal pédiatrique, un neuroblastome surrénalien et les tumeurs du système nerveux central.
6. Formulation liquide destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ledit cancer pédiatrique étant un fibrosarcome.
7. Formulation liquide destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ledit cancer pédiatrique étant un fibrosarcome infantile.
8. Formulation liquide destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ledit cancer étant médiépar TrkA, TrkB, TrkC, ou une combinaison de ceux-ci.
9. Formulation liquide destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, une résection chirurgicale n'étant pas parvenue à inhiber la progression du fibrosarcome ; et/ou une chimiothérapie n'étant pas parvenue à inhiber la progression de la tumeur.
10. Formulation liquide destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ledit sujet étant positif à la fusion ETV6-NTRK3.

40

11. Formulation liquide destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, ledit composé de formule (I) étant un sel pharmaceutiquement acceptable ; de préférence ledit composé de formule (I) étant un sel d'hydrogénosulfate.

45 12. Formulation liquide destinée à être utilisée selon la revendication 11, ledit composé de formule (I) étant fourni sous une forme cristalline comportant la formule (I-HS) :

50



I-HS

5

13. Formulation liquide destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ladite base comprenant au moins un composé parmi le lactate de lithium, le lactate de sodium, le lactate de potassium, le lactate de calcium, le phosphate de lithium, le phosphate de sodium, le phosphate de potassium, le phosphate de calcium, le maléate de lithium, le maléate de sodium, le maléate de potassium, le maléate de calcium, le tartrate de lithium, le tartrate de sodium, le tartrate de potassium, le tartrate de calcium, le succinate de lithium, le succinate de sodium, le succinate de potassium, le succinate de calcium, l'acétate de lithium, l'acétate de sodium, l'acétate de potassium, l'acétate de calcium, le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, le carbonate de calcium, le bicarbonate de sodium, le bicarbonate de potassium, le bicarbonate de calcium, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, ou l'hydroxyde de calcium.

10

14. Formulation liquide destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ladite base comprenant un citrate.

15

15. Formulation liquide destinée à être utilisée selon la revendication 1 :

ledit agent de solubilisation étant présent en une quantité d'environ 5 % en poids à environ 35 % en poids ;
ladite base étant présente en une quantité d'environ 0,1 % en poids à environ 5 % en poids ;

20

ladite formulation comportant un pH d'environ 2,5 à environ 5,5 ; et

ledit composé de formule (I) comportant une concentration d'environ 20 mg/ml à environ 30 mg/ml dans la formulation liquide.

16. Formulation liquide destinée à être utilisée selon la revendication 1 :

25

ledit agent de solubilisation étant présent en une quantité d'environ 5 % en poids à environ 35 % en poids ;

ladite base étant présente en une quantité d'environ 0,1 % en poids à environ 5 % en poids ;

un édulcorant étant présent en une quantité d'environ 30 % en poids à environ 70 % en poids ;

un agent de masquage de goût amer étant présent en une quantité d'environ 0,2 % en poids à environ 0,5 % en poids ; et

30

un agent aromatisant étant présent en une quantité d'environ 0,01 % en poids à environ 2 % en poids ;

ladite formulation comportant un pH d'environ 2,5 à environ 5,5 ; et

ledit composé de formule (I) comportant une concentration d'environ 20 mg/ml à environ 30 mg/ml dans la formulation liquide.

55

35

17. Formulation liquide destinée à être utilisée selon la revendication 1 :

40

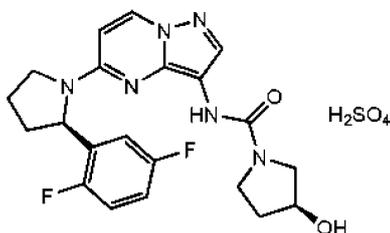
ledit agent de solubilisation étant présent en une quantité d'environ 5 % en poids à environ 35 % en poids ;
 une base comprenant du citrate de sodium dihydraté étant présente en une quantité d'environ 0,1 % en poids à environ 5 % en poids ;
 un édulcorant comprenant du saccharose étant présent en une quantité d'environ 30 % en poids à environ 70 % en poids ;
 un agent de masquage de goût amer étant présent en une quantité d'environ 0,2 % en poids à environ 0,5 % en poids ; et
 un agent aromatisant étant présent en une quantité d'environ 0,01 % en poids à environ 2 % en poids ;

45

ladite formulation comportant un pH d'environ 3 à environ 4 ; et
 ledit composé de formule (I) comportant une concentration d'environ 20 mg/ml à environ 30 mg/ml dans la formulation liquide.

50

18. Formulation liquide destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 15 à 17, ladite formulation liquide étant préparée à partir d'une forme cristalline du composé de formule (I) comportant la formule (I-HS) :



I-HS.

19. Formulation liquide destinée à être utilisée selon la revendication 18, ladite forme cristalline étant **caractérisée par le fait qu'elle** comporte des pics de diffraction XRPD (20 degrés) à 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,1±0,2 et 24,0±0,2 ; ou **par le fait qu'elle** comporte des pics de diffraction XRPD (20 degrés) à 10,7±0,2, 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,1±0,2 et 24,0±0,2 ; ou **par le fait qu'elle** comporte des pics de diffraction XRPD (20 degrés) à 10,7±0,2, 15,3±0,2, 16,5±0,2, 18,4±0,2, 19,2±0,2, 19,9±0,2, 20,2±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 et 38,5±0,2.