



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2328601 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/10 (2006.01)
A61J 3/00 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.06.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.01.22
(86)	European Application Nr.	09789142.8
(86)	European Filing Date	2009.08.14
(87)	The European Application's Publication Date	2011.06.08
(30)	Priority	2008.08.15, US, 89422 P 2009.08.03, US, 273332 P 2009.08.06, US, 231725 P
(84)	Designated Contracting States:	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 ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	AL ; BA ; RS
(73)	Proprietor	Ironwood Pharmaceuticals, Inc., 301 Binney Street, Cambridge, Massachusetts A 02142, USA
(72)	Inventor	FRETZEN, Angelika, 7 Avon Street, SomervilleMA 02143, USA WITOWSKI, Steven, 171 Laurel Street, MelroseMA 02176, USA GROSSI, Alfredo, 102 Ten Hills Road, SomervilleMA 02145, USA ZHAO, Hong, 74 Cragie Street Apt. 31, SomervilleMA 02143, USA DEDHIYA, Mahendra, 1 Lea Court, PomonaNY 10970-3219, USA MO, Yun, 60 Fairfield Way Apt. 1, CommackNY 11725, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **LINACLOTIDE-CONTAINING FORMULATIONS FOR ORAL ADMINISTRATION**

(56) References Cited: ANDRESEN ET AL: "Effect of 5 Days Linaclotide on Transit and Bowel Function in Females With Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome" GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA LNKD- DOI:10.1053/J.GASTRO.2007.06.067, vol. 133, no. 3, 1 September 2007 (2007-09-01), pages 761-768, XP022246622 ISSN: 0016-5085

VIOLA ANDRESEN, MICHAEL CAMILLERI: "Linaclotide Acetate" DRUGS OF THE FUTURE, vol. 33, no. 7, 1 July 2008 (2008-07-01), pages 570-576, XP002576431 ISSN: 0377-8282
MICROBIA, FOREST: "Microbia and Forst Laboratories Announce Preliminary Results of Linaclotide Phase 2B Studies" COMMUNICATIONS OF MICROBIA, 4 March 2008 (2008-03-04), pages 1-4, XP002576432 Cambridge & CAMILLERI M ET AL: "Challenges to the Therapeutic Pipeline for Irritable Bowel Syndrome: End Points and Regulatory Hurdles" GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA LNKD-DOI:10.1053/J.GASTRO.2008.09.005, vol. 135, no. 6, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 1877-1891, XP025779383 ISSN: 0016-5085 [retrieved on 2008-10-09]

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/>

[EP2328601]

1

Patentkrav

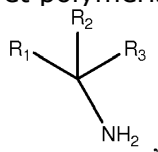
1. Farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer, linaklotid, et kation valgt fra Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ eller Al^{3+} og et sterisk hindret primært amin, hvori den farmasøytiske sammensetningen er en fast sammensetning egnet for oral administrering.

2. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvori Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ eller Al^{3+} er tilveiebrakt som magnesiumklorid, kalsiumklorid, kalsiumfosfat, kalsiumsulfat, sinkacetat, manganklorid, kaliumklorid, natriumklorid eller aluminiumklorid.

3. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1 eller krav 2, hvori kationet er Ca^{2+} .

4. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvori kationet er Ca^{2+} og er tilveiebrakt som kalsiumklorid.

5. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det sterisk hindrede primære aminet er en aminosyre, et polymerisk amin eller en forbindelse med formelen:



hvori R_1 , R_2 og R_3 er uavhengig valgt fra: H; $-C(O)OH$; C_1 - C_6 -alkyl, eventuelt substituert med $-CO_2H$, $-CONH_2$ eller et 5-10-leddet aryl eller heteroaryl; C_1 - C_6 -alkoksyalkyl; eller C_1 - C_6 -tioalkoksyalkyl, hvori hvilken som helst av alkyl- eller arylgruppene ovenfor enkeltvis eller flere sammen kan være substituert med halogen eller $-NH_2$, og forutsatt at ikke mer enn to av R_1 , R_2 og R_3 er H.

6. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori det sterisk hindrede primære aminet er histidin, fenylalanin, alanin,

[EP2328601]

2

glutaminsyre, aspartinsyre, glutamin, leucin, metionin, asparagin, tyrosin, treonin, isoleucin, tryptofan eller valin.

5 **7.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori det sterisk hindrede primære aminet er leucin.

10 **8.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori sammensetningen ytterligere omfatter et farmasøytisk akseptabelt glidemiddel, smøremiddel eller additiv som virker som både glidemiddel og smøremiddel.

15 **9.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori sammensetningen ytterligere omfatter én eller flere av en antioksidant, et farmasøytisk akseptabelt bindemiddel eller et farmasøytisk akseptabelt fyllstoff.

20 **10.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 9, hvori sammensetningen omfatter et farmasøytisk akseptabelt bindemiddel valgt fra polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon (povidon), en stivelse, maltodekstrin eller en celluloseeter.

25 **11.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10, hvori det farmasøytisk akseptable bindemiddelet er en celluloseeter valgt fra metylcellulose, etylcellulose, karboksymetylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksyetylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose og hydroksypropylmetylcellulose.

30 **12.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 9-11, hvori sammensetningen omfatter et farmasøytisk fyllstoff, og det farmasøytisk akseptable fyllstoffet er cellulose, isomalt, mannitol eller dibasisk kalsiumfosfat.

13. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 12, hvori cellulosen er valgt fra mikrofin cellulose og mikrokrySTALLinsk cellulose.

[EP2328601]

3

14. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det sterisk hindrede primære aminet er leucin, og molforholdet mellom leucin og linaklotid er minst 10:1.

5 **15.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori kationen er Ca^{2+} , det sterisk hindrede primære aminet er leucin, og molforholdet mellom Ca^{2+} og leucin er minst 1:1.

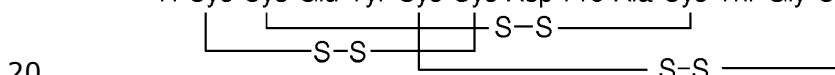
10 **16.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori molforholdet kation:sterisk hindret primært amin:linaklotid er 40-100:20-50:1.

15 **17.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori kationen er Ca^{2+} , det sterisk hindrede primære aminet er leucin, og molforholdet Ca^{2+} :leucin:linaklotid er 60:30:1.

18. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori:

(i) et hydrolyseprodukt med en struktur

H-Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asp-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr-OH



omfatter mindre enn 2 vekt-% sammenlignet med linaklotidets vekt; eller

(ii) et linaklotidoksidasjonsprodukt med en molekylvekt på 1542,8 omfatter mindre enn 2 vekt-% sammenlignet med linaklotidets vekt.

25 **19.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori sammensetningen omfatter:

linaklotid;

Ca^{2+} ;

leucin; og

30 hydroksypropylmetylcellulose,

[EP2328601]

4

hvor i linaklotidet er til stede i den farmasøytiske sammensetningen i en mengde på mellom 100 µg og 600 µg, og molforholdet Ca^{2+} :leucin:linaklotid er 5-100:5-50:1.

5 **20.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 19, hvor i Ca^{2+} er tilveiebrakt som CaCl_2 .

10 **21.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor i sammensetningen omfatter belagte kuler, og kulene er belagt med en beleggoppløsning omfattende linaklotid.

15 **22.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 21, hvor i beleggoppløsningen omfatter:
linaklotid;
 Ca^{2+} ;
leucin; og
hydroksypropylmetylcellulose,
hvor i linaklotidet er til stede i den farmasøytiske sammensetningen i mengde på mellom 100 µg og 600 µg, og molforholdet Ca^{2+} :leucin:linaklotid er 5-100:5-50:1.

20 **23.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 22, hvor i kulene omfatter mikrokrySTALLinsk cellulose.

25 **24.** Fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk sammensetning omfattende linaklotid eller et salt derav, der fremgangsmåter omfatter:
(a) å tilveiebringe en vandig løsning omfattende:
(i) linaklotid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
(ii) et kation valgt fra Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ eller Al^{3+} og et sterisk hindret primært amin; og
30 (iii) eventuelt et farmasøytisk akseptabelt bindemiddel; og
(b) å påføre den vandige oppløsningen på et farmasøytisk akseptabelt fyllstoff for å generere et linaklotidbelagt fyllstoff.

[EP2328601]

25. Fremgangsmåten ifølge krav 24, hvori den vandige oppløsningen påføres på fyllstoffet ved sprøyting.

5 **26.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-23 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en pasient som lider av nedsatt intestinal motilitet, irritabel tarmsyndrom, konstipasjon, dyspepsi, gastroparese, kronisk intestinal pseudoobstruksjon, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, inflammatorisk tarmsykdom eller smerte assosiert med konstipasjon.

10 **27.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 26, hvori irritabel tarmsyndromet er konstipasjonspredominant irritabel tarmsyndrom eller alternerende irritabel tarmsyndrom.

15 **28.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 27, hvori irritabel tarmsyndromet er konstipasjonspredominant irritabel tarmsyndrom.

20 **29.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 26, hvori konstipasjonen er kronisk konstipasjon, idiopatisk konstipasjon, postoperativ ileus eller konstipasjon forårsaket av opiatbruk.

30. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 29, hvori konstipasjonen er kronisk konstipasjon.

25 **31.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 26-30, hvori den farmasøytiske sammensetningen inneholder 50 µg til 1 mg linaklotid.

30 **32.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 26-30, hvori den farmasøytiske sammensetningen inneholder 67,5 µg, 133 µg, 150 µg, 266 µg eller 300 µg linaklotid.

[EP2328601]

33. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 26-30, hvori den farmasøytiske sammensetningen inneholder 266 µg linaklotid.

5 **34.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 26-30, hvori den farmasøytiske sammensetningen inneholder 133 µg linaklotid.

10 **35.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 26-34, hvori den farmasøytiske sammensetningen administreres én gang daglig eller to ganger daglig.

15 **36.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 26-35, hvori den farmasøytiske sammensetningen administreres én gang daglig som én eller to tabletter eller kapsler.

20 **37.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 26-36, hvori den farmasøytiske sammensetningen administreres til pasienten for en periode på minst fire uker.

25 **38.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 26-37, hvori behandling med sammensetningen forbedrer minst ett symptom valgt fra redusert abdominal smerte, økning i antall komplette spontane tarmbevegelser (CSBM) på én uke, økning i antall spontane tarmbevegelser (SBM) på én uke, forbedret avføringskonsistens, redusert anstrengelse, redusert abdominalt ubehag, redusert oppblåsthet eller redusert alvorlighetsgrad av symptomer ved irritabel tarmsyndrom med konstipasjon (IBS-c).

30 **39.** Enkeltdoseform omfattende en farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-23.

40. Forseglet beholder omfattende en flerhet enkeltdoseformer ifølge krav 39.

[EP2328601]

- 5 **41.** Anvendelse av en farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-23 for fremstilling av et medikament for behandling av en pasient som lider av nedsatt intestinal motilitet, irritabel tarmsyndrom, konstipasjon, dyspepsi, gastroparese, kronisk intestinal pseudoobstruksjon, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, inflammatorisk tarmsykdom eller smerte assosiert med konstipasjon.