



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2521561 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**A61K 38/10 (2006.01)**  
**A61P 1/10 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                | 2017.12.27                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2017.07.26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (86) | European Application Nr.                                             | 10782076.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2010.11.03                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2012.11.14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (30) | Priority                                                             | 2009.11.03, US, 257463 P<br>2009.11.03, US, 257465 P<br>2010.04.22, US, 327094 P<br>2010.04.30, US, 330124 P<br>2010.10.18, US, 394181 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (73) | Proprietor                                                           | Ironwood Pharmaceuticals, Inc., 301 Binney Street, Cambridge, Massachusetts A 02142, US-USA<br>Forest Laboratories Holdings Limited, 22 Victoria Street Canon's Court, Hamilton, HM 11, BM-Bermuda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (72) | Inventor                                                             | JOHNSTON, Jeffrey, 26 Hanson Street Unit 2, Boston, MA 02118, US-USA<br>FRETZEN, Angelika, 7 Avon Street, Somerville, MA 02143, US-USA<br>WITOWSKI, Steven, 171 Laurel Street, Melrose, MA 02176, US-USA<br>GROSSI, Alfredo, 102 Ten Hills Road, Somerville, MA 02145, US-USA<br>ZHAO, Hong, 19 Middlebury Road, Lexington, MA 02121, US-USA<br>LAVINS, Bernard, Joseph, 21 Ellison Road, Lexington, MA 02421, US-USA<br>DEDHIYA, Mahendra, 1 Lea Court, Pomona, NY 10970-3219, US-USA<br>SCHNEIER, Harvey, 25 Harrison Street, New York, NY 10013, US-USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

---

|      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title             | <b>LINACLOTIDE FOR THE TREATMENT OF CHRONIC CONSTIPATION</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (56) | References Cited: | JOHNSTON J M ET AL: "T1817 Results From the Randomized Withdrawal Period of a Phase 3 Clinical Trial of Linaclotide in Chronic Constipation", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA, vol. 138, no. 5, 1 May 2010 (2010-05-01), pages S-585, XP027025221, ISSN: 0016-5085 [retrieved on 2010-04-27], CARSON R T ET AL: "Effect of Linaclotide on Quality of Life in Adults With Chronic Constipation: Results From 2 Randomized, Double-Blind, |

Placebo-Controlled Phase III Trials", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA, vol. 139, no. 1, 1 July 2010 (2010-07-01), page E19, XP027202951, ISSN: 0016-5085 [retrieved on 2010-07-01], 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, vol. 133, no. 3, 1 September 2007 (2007-09-01), pages 761-768, XP022246622, ISSN: 0016-5085, DOI: DOI:10.1053/J.GASTRO.2007.06.067, LEMBO A J ET AL: "Linaclotide Significantly Improved Bowel Habits and Relieved Abdominal Symptoms in Adults with Chronic Constipation: Data from a Large 4-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA, vol. 135, no. 1, 1 July 2008 (2008-07-01), page 295, XP022823131, ISSN: 0016-5085, DOI: DOI:10.1053/J.GASTRO.2008.05.062 [retrieved on 2008-07-01], LEMBO A J ET AL: "157 Effect of Linaclotide On IBS-C Symptoms in the First Week of Treatment: Results from a Phase 2B Study", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA, vol. 136, no. 5, 1 May 2009 (2009-05-01), pages A-30, XP026110687, ISSN: 0016-5085, DOI: DOI:10.1016/S0016-5085(09)60140-2 [retrieved on 2009-05-01], JOHNSTON J M ET AL: "T1817 Results From the Randomized Withdrawal Period of a Phase 3 Clinical Trial of Linaclotide in Chronic Constipation", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 138, no. 5, 1 May 2010 (2010-05-01), pages S-585, XP027025221, ISSN: 0016-5085 [retrieved on 2010-04-27], LAVINS B J ET AL: "418 Effect of Linaclotide On Quality of Life in Adults with Chronic Constipation: Results from a Phase 2B Study", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA, vol. 136, no. 5, 1 May 2009 (2009-05-01), pages A-71, XP026110867, ISSN: 0016-5085, DOI: DOI:10.1016/S0016-5085(09)60320-6 [retrieved on 2009-05-01], HARRIS L A ET AL: "Drug evaluation:Linaclotide, a new direction in the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation", CURRENT OPINION IN MOLECULAR THERAPEUTICS, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 9, no. 4, 1 August 2007 (2007-08-01), pages 403-410, XP008097427, ISSN: 1464-8431, JOHNSTON J M ET AL: "Pilot study on the effect of linaclotide in patients with chronic constipation", AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 2009 NATURE PUBLISHING GROUP GBR LNKD- DOI:10.1038/AJG.2008.59, vol. 104, no. 1, January 2009 (2009-01), pages 125-132, XP009149330, ISSN: 0002-9270, WO-A2-2010/019266, VIOLA ANDRESEN ET AL: "Linaclotide Acetate", DRUGS OF THE FUTURE, vol. 33, no. 7, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 570-576, XP002576431, ISSN: 0377-8282, DOI: DOI:10.1358/DOF.2008.033.07.1214164

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

5

1. Farmasøytisk sammensetning til bruk ved en fremgangsmåte til behandling av kronisk forstoppelse hos en pasient, hvori den farmasøytiske sammensetningen administreres én gang om dagen, og den farmasøytiske sammensetning administreres om morgenen eller minst 30 minutter før inntak av mat, og hvori den

10

farmasøytiske sammensetningen omfatter:

(a) linaklotid eller farmasøytisk akseptable salt derav.

(b)  $\text{CaCl}_2$ ;

(c) L-leucin; og

(d) hydroksypropyl metylcellulose;

15

hvori linaklotid finnes i den farmasøytiske sammensetningen i en mengde på mellom 100 µg til 600 µg og der molarforholdet til  $\text{Ca}^{2+}$ :leucin:linaklotid er mellom 5-100:5-50: 1.

20

2. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 1, hvori linaklotid finnes i den farmasøytiske sammensetningen i en mengde på omtrent 150 µg eller omtrent 300 µg.

25

3. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 1 eller 2, hvori den farmasøytiske sammensetningen administreres i en periode på mer enn fire uker, minst 6 uker eller minst 12 uker.

30

4. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge hvilket som helst krav 1-3, hvori den farmasøytiske sammensetningen administreres minst én gang i uken, minst to ganger i uken, minst tre ganger i uken, minst fire ganger i uken, minst fem ganger i uken, minst seks ganger i uken eller hver dag i uken.

35

5. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge hvilket som helst krav 1-4, hvori den farmasøytiske sammensetningen leveres som kapsel eller tablett.

40

6. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge hvilket som helst krav 1-5, hvori administrasjon av den farmasøytiske sammensetningen øker antall fullstendige tømninger (CSBM-er) hos pasienten til tre eller flere CSBM-er per uke eller med minst én CSBM per uke hos pasienten i forhold til før administrasjon av den farmasøytiske sammensetningen.

7. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 1-6, hvori administrasjon av den farmasøytiske sammensetningen reduserer oppsvulming av magen, magebesvær, alvorlighetsgraden til forstoppelsen eller anstrengelsen ved tømning hos pasienten i forhold til pasienten før administrasjon av den farmasøytiske sammensetningen.
8. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 1-7, hvori administrasjon av den farmasøytiske sammensetningen forbedrer avføringskonsistensen eller pasientens vurdering av livskvaliteten i forbindelse med forstoppelse i forhold til pasienten før administrasjon av den farmasøytiske sammensetningen.
9. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 1-8, hvori stans i administrasjonen av den farmasøytiske sammensetningen ikke produserer tilbakevendelse av et symptom hos pasienten, hvori symptomet velges fra en reduksjon i antall CSBM-er hver uke, en reduksjon i antall spontane tømminger (SBM-er) per uke, økt oppsultmethet, økt magebesvær, økt alvorlighetsgrad ved forstoppelse, redusert avføringskonsistens, økt anstrengelse under tømning og mindre generell lindring ved forstoppelse hos pasienten.
10. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 1-8, hvori administrasjon av den farmasøytiske sammensetningen til pasienten forbedrer SBM-hyppigheten, CSBM-hyppigheten, avføringskonsistensen, anstrengelse, magebesvær, oppsultmethet og alvorlighetsgraden ved forstoppelse innen én uke etter administrasjon av den farmasøytiske sammensetningen.
11. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 10, hvori pasienten utviser forbedret SBM-hyppighet, CSBM-hyppighet, avføringskonsistens, anstrengelse, magebesvær, oppsultmethet og alvorlighetsgrad ved forstoppelse innen 72 timer, 48 timer eller 24 timer etter administrasjon av den farmasøytiske sammensetningen.
12. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge hvilket som helst krav 1-8, hvori administrasjon av den farmasøytiske sammensetningen produserer rask eller vedvarende lindring av symptomer forbundet med kronisk forstoppelse.
13. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 12, hvori den raske lindringen skjer innen én uke, 72 timer, 48 timer eller 24 timer.
14. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 12, hvori den vedvarende lindringen skjer i minst 16 uker; minst 9 uker ut av 16 uker; minst 6

uker ut av 16 uker; minst 3 uker ut av 4 uker; minst 1 uke ut av 2 uker; minst 1 uke; eller minst 2 uker.

5 15. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 1-14, hvori fremgangsmåten omfatter administrasjon av en første dose med linaklotid én gang om dagen, etter én eller flere dager med administrasjon av den første dosen, administrasjon av en andre dose med linaklotid én gang om dagen, hvori den andre dosen er lavere enn den første dosen og hvori minst én av første og andre dose leveres som en farmasøytisk sammensetning.

10 16. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge hvilket som helst krav 1-14, hvori fremgangsmåten omfatter administrasjon av en første dose med linaklotid én gang om dagen etter en første plan og etter én eller flere dager med administrasjon av den første dosen, administrasjon av en andre dose med 15 linaklotid etter en andre plan som er mindre hyppig enn den første planen, hvori minst én av første og andre dose leveres som farmasøytisk sammensetning.

20 17. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 16, hvori den første dosen er lik den andre dosen med linaklotid.

18. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 16, hvori den første dosen og den andre dosen er hver på omtrent 300 µg eller omtrent 150 µg.

25 19. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 16, hvori den andre dosen er lavere enn den første dosen.

30 20. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 16, hvori den andre planen omfatter administrasjon av den andre dosen med linaklotid annenhver dag, hver tredje dag, hver fjerde dag, hver femte dag, hver sjette dag eller én gang i uken.

35 21. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge et hvilket som helst krav 1-14, hvori fremgangsmåten omfatter administrasjon av en første dose med linaklotid én gang om dagen, etter én eller flere dager med administrasjon av den første dosen, administrasjon av en andre dose med linaklotid én gang om dagen, hvori den andre dosen er høyere enn den første dosen og hvori minst én av første og andre dose leveres som en farmasøytisk sammensetning.

40 22. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 21, hvori den første dosen er omtrent 150 µg og den andre dose er omtrent 300 µg.

23. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge hvilket som helst krav 1-14, hvori fremgangsmåten omfatter administrasjon av en første dose med linaklotid én gang om dagen etter en første plan og etter én eller flere dager med administrasjon av den første dosen, administrasjon av en andre dose med linaklotid etter en andre plan som er hyppigere enn den første planen, hvori minst én av første og andre dose leveres som en farmasøytisk sammensetning.

24. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 23, hvori den første planen omfatter administrasjon av den første dosen med linaklotid annenhver dag, hver tredje dag, hver fjerde dag, hver femte dag, hver sjette dag eller én gang i uken.

25. Bruk av linaklotid til produksjon av en farmasøytisk sammensetning til behandlingen av kronisk forstoppelse hos en pasient, hvori den farmasøytiske sammensetningen administreres én gang om dagen, og den farmasøytiske sammensetningen administreres om morgenen eller minst 30 minutter før inntak av mat, og hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter:

(a) linaklotid eller farmasøytisk akseptable salt derav.

(b)  $\text{CaCl}_2$ ;

(c) L-leucin; og

(d) hydroksypropyl metylcellulose;

hvor i linaklotid finnes i den farmasøytiske sammensetningen i en mengde på mellom 100 µg til 600 µg og der molarforholdet til  $\text{Ca}^{2+}$ :leucin:linaklotid er mellom 5-100:5-50: 1.