



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2776055 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/10 (2006.01)
C07K 7/54 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

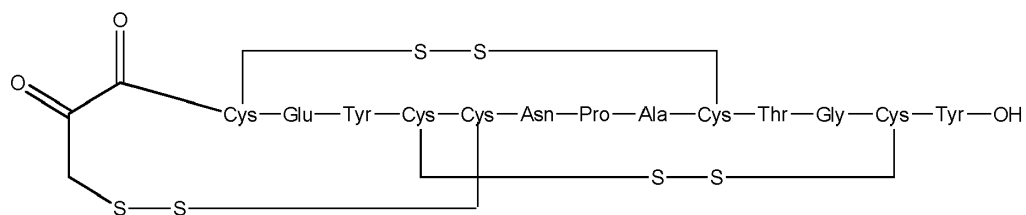
(21)	Translation Published	2017.05.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.12.14
(86)	European Application Nr.	12753313.1
(86)	European Filing Date	2012.08.17
(87)	The European Application's Publication Date	2014.09.17
(30)	Priority	2011.08.17, US, 201161524699 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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Ironwood Pharmaceuticals, Inc., 301 Binney Street, Cambridge, Massachusetts A 02142, US-USA
(72)	Inventor	KESSLER, Marco, 35 Collins Street Unit 13, Danvers, MA 09123, US-USA FRETZEN, Angelika, 7 Avon Street, Somerville, MA 02143, US-USA ZHAO, Hong, 19 Middlebury Road, Lexington, MA 02121, US-USA SOLINGA, Robert, 139 Winthrop Road Apt. 1, Brookline, MA 02445, US-USA VOLCHENOK, Vladimir, 5406 Stearns Hill Road, Waltham, MA 02451, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	TREATMENTS FOR GASTROINTESTINAL DISORDERS
(56)	References Cited:	WO-A2-2010/019266 US-A1- 2006 258 593 BUSBY R W ET AL: "Linaclotide, through activation of guanylate cyclase C, acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 649, no. 1-3, 15 December 2010 (2010-12-15), pages 328-335, XP027451078, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2010.09.019 [retrieved on 2010-09-20] HARRIS LUCINDA A: "Linaclotide a stimulating new drug for chronic constipation", NATURE REVIEWS. GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY,, vol. 7, no. 7, 1 July 2010 (2010-07-01), pages 365-366, XP009165724, ISSN: 1759-5053 MAIER, R., KAMER, B., RINIKER, B., RITTEL, W.: "Analogues of Human Calcitonin", HORMONE AND METABOLIC RESEARCH, vol. 7, 1975, pages 511-514, XP009165848, ANGELASTRO M R ET AL: "AN EFFICIENT SYNTHESIS OF NOVEL ALPHA-DIKETONE AND ALPHA-KETO ESTER DERIVATIVES OF N-PROTECTED AMINO ACIDS AND PEPTIDES", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, ACS, US, vol. 54, 1 January 1989 (1989-01-01), pages 3913-3916, XP000944450, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/JO00277A031 PATEL D V ET AL: "ACTIVATED KETONE BASED INHIBITORS OF HUMAN RENIN", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 36, no. 17, 1 August 1993 (1993-08-01), pages 2431-2447, XP000615330, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00069A001

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/>

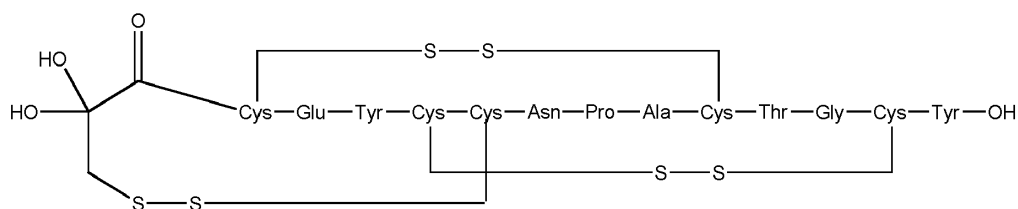
Patentkrav

1. Peptid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori peptidet omfatter aminosyrestrukturen til:



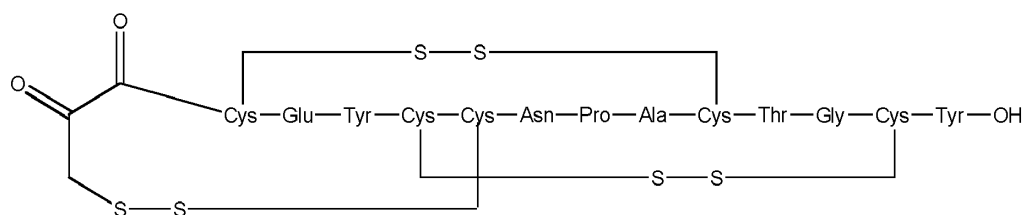
5

2. Peptid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori peptidet omfatter aminosyrestrukturen til:



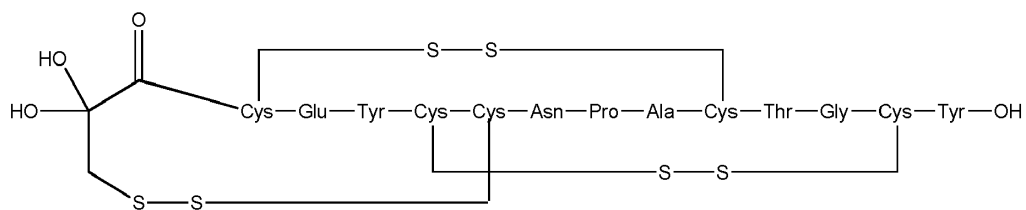
10

3. Peptidet eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1, hvori peptidet består av aminosyrestrukturen til:



15

4. Peptidet eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 2, hvori peptidet består av aminosyrestrukturen til:



5. Peptidet eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1 eller 2, hvori peptidet aktiverer guanylatsyklase-C-reseptoren.

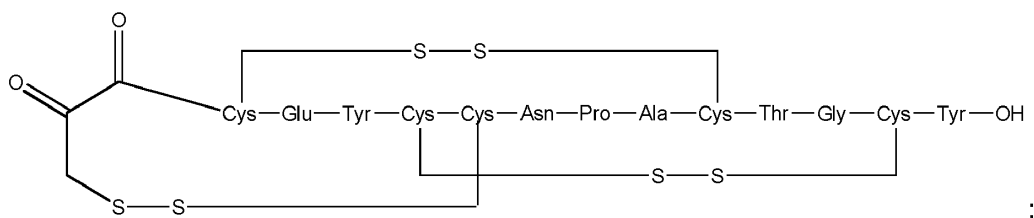
5

6. Peptidet eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori peptidet eller farmasøytisk akseptabelt salt derav isoleres eller renses.

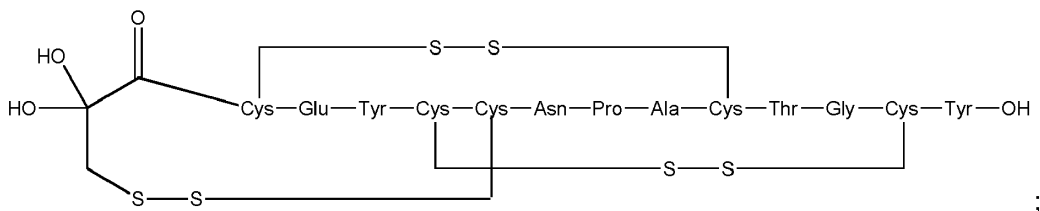
10 **7.** Farmasøytisk sammensetning omfattende et peptid eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6.

8. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 7, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter to eller flere peptider valgt fra:

15 i. et peptid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori peptidet omfatter aminosyrestrukturen til:



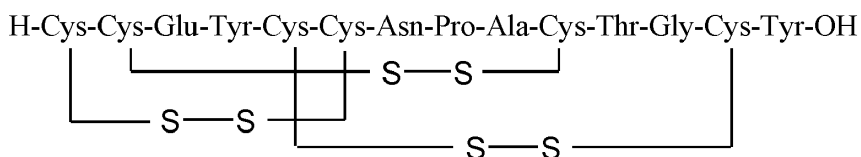
ii. et peptid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori peptidet omfatter aminosyrestrukturen til:



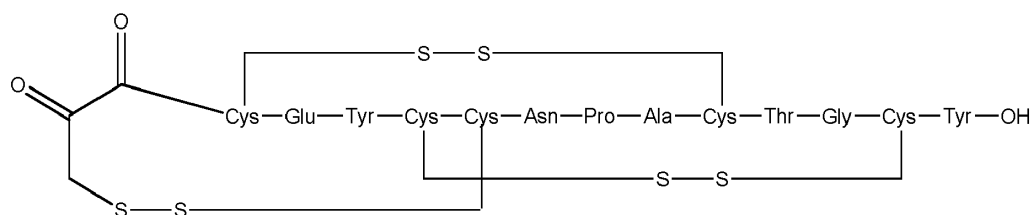
20

og

iii. et peptid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori peptidet omfatter aminosyrestrukturen til:

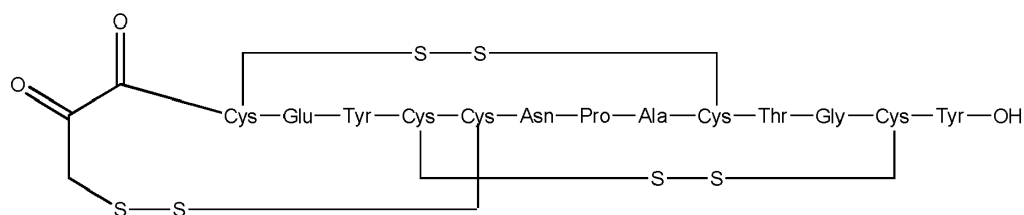


- 5 **9.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 7, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter linaklotid, peptidet omfatter en aminosyrestruktur til:



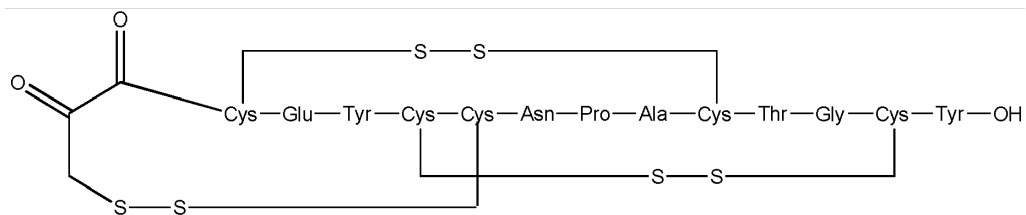
- og peptidet eller farmasøytisk akseptabelt salt derav omfatter: (i) mindre enn 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % eller 90 vekt-% i forhold til vekten av
10 linaklotid, eller (ii) mindre enn 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % eller 1 % på vektbasis i forhold til vekten av linaklotid.

10. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 7, hvori peptidet består av aminosyrestrukturen til:



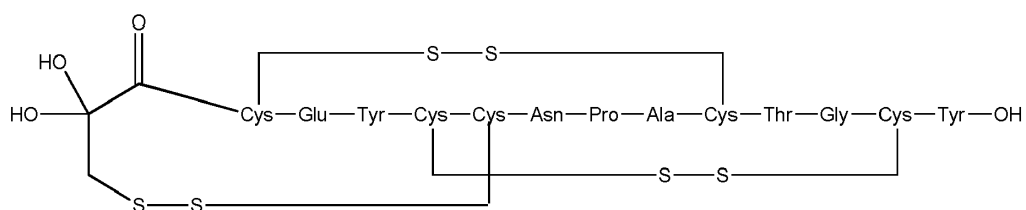
- 15 og peptidet omfatter minst 90 vekt-% i forhold til vekten av linaklotid eller en annen guanylatsyklase-C-agonist.

- 11.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 7, hvori den farmasøytiske
20 sammensetningen består av peptidet eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori peptidet omfatter aminosyrestrukturen til:



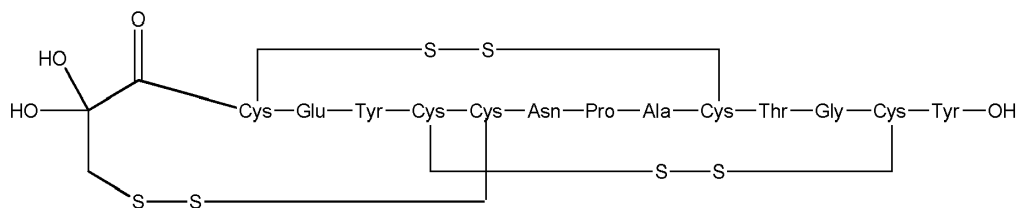
og peptidet omfatter minst 90 vekt-% i forhold til vekten av linaklotid eller en annen guanylatsyklase-C-agonist.

- 5 **12.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 7, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter linaklotid, idet peptidet omfatter en aminosyrestruktur til:



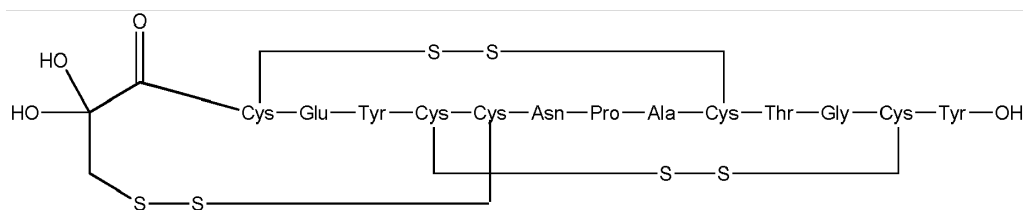
- 10 og peptidet eller farmasøytisk akseptabelt salt derav omfatter: (i) mindre enn 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % eller 90 vekt-% i forhold til vekten av linaklotid, eller (ii) mindre enn 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % eller 1 % på vektbasis i forhold til vekten av linaklotid.

- 13.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 7, hvori peptidet består av aminosyrestrukturen til:



- 15 og peptidet omfatter minst 90 vekt-% i forhold til vekten av linaklotid eller en annen guanylatsyklase-C-agonist.

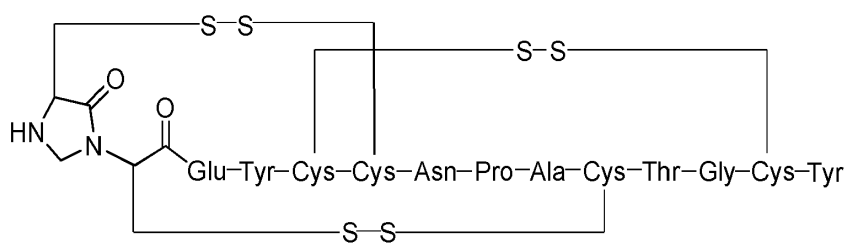
- 20 **14.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 7, hvori den farmasøytiske sammensetningen består av peptidet eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori peptidet omfatter aminosyrestrukturen til:



og peptidet omfatter minst 90 vekt-% i forhold til vekten av linaklotid eller en annen guanylatsyklase-C-agonist.

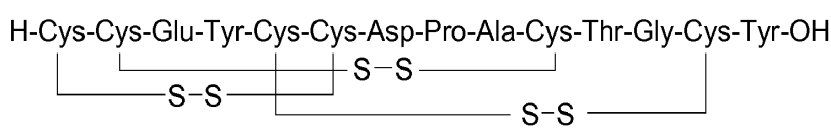
- 5 **15.** Farmasøytisk sammensetning omfattende linaklotid, et peptid eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, og ett eller flere peptider valgt fra:

i. et peptid ("Cys¹-IMD") eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori peptidet omfatter aminosyrestrukturen til:

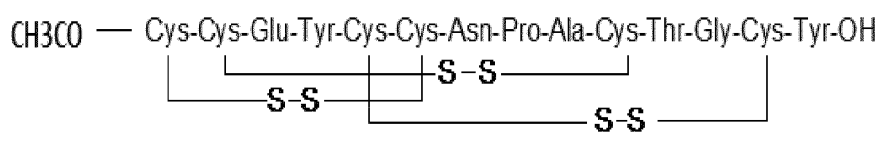


10

ii. et hydrolysepeptid ("Asp⁷") eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori peptidet omfatter aminosyrestrukturen til:



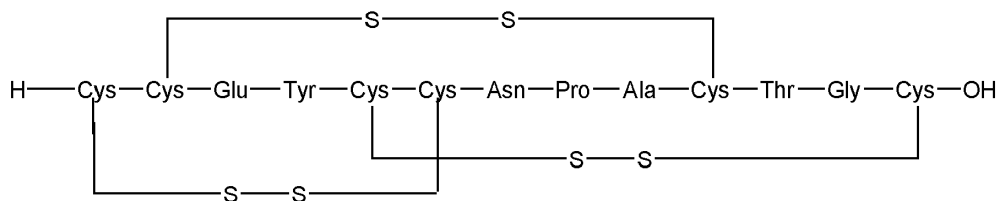
iii. et acetyleringspeptid ("Cys¹-N-Acetyl") eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori peptidet omfatter aminosyrestrukturen til:



iv. et linaklotidtrisulfidpeptid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori peptidet omfatter aminosyresekvensen til Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr hvori et ytterligere svovelatom kan festes til et hvilket som helst av de seks cysteinylsvovelatomene, og

20

v. et peptid ("Des-Tyr¹⁴") eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori peptidet omfatter aminosyrestrukturen til:



- 5 **16.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 15, videre omfattende ett eller flere midler valgt fra: (i) et kation valgt fra Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ eller Al^{3+} , og (ii) et sterisk hindret primært amin.
- 10 **17.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 16, hvori Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ eller Al^{3+} er tilveiebrakt som magnesiumacetat, magnesiumklorid, magnesiumfosfat, magnesiumsulfat, kalsiumacetat, kalsiumklorid, kalsiumfosfat, kalsiumsulfat, sinkacetat, sinkklorid, sinkfosfat, sinksulfat, manganacetat, manganklorid, manganfosfat, mangansulfat, kaliumacetat, kaliumklorid, kaliumfosfat, kaliumsulfat, natriumacetat, natriumklorid, natriumfosfat, natriumsulfat,
- 15 aluminiumacetat, aluminiumklorid, aluminiumfosfat eller aluminiumsulfat.
- 18.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 16, hvori midlet er et sterisk hindret primært amin.
- 20 **19.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 18, hvori det sterisk hindrede primære aminet er en aminosyre, hvori aminosyren er eventuelt en naturlig forekommende aminosyre, en ikke-naturlig forekommende aminosyre eller et aminosyrederivat.
- 25 **20.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 19, hvori den naturlig forekommende aminosyren er histidin, fenyloalanin, alanin, glutaminsyre, asparaginsyre, glutamin, leucin, metionin, asparagin, tyrosin, treonin, isoleucin, tryptofan eller valin, eller den ikke-naturlig forekommende aminosyren er

1-aminosykloheksankarboksytsyre, lantanin eller teanin.

21. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 18, hvori den farmasøytiske sammensetningen videre omfatter Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^{+} , Na^{+} eller Al^{3+} .

5

22. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 21, videre omfattende en antioksidant, et farmasøytisk akseptabelt bindemiddel eller tilsetningsstoff, et farmasøytisk akseptabelt fyllstoff, eller et ytterligere terapeutisk middel.

10

23. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 22, hvori antioksidanten er BHA, vitamin E eller propylgallat.

15

24. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 22, hvori det farmasøytisk akseptable bindemidlet eller tilsetningsstoffet er valgt fra polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon (povidon), en stivelse, maltodekstrin og en celluloseeter.

20

25. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 24, hvori celluloseeteren er valgt fra: metylcellulose, etylcellulose, karboksymetylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksyetylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose og hydroksypropylmetylcellulose.

25

26. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 22, hvori det farmasøytisk akseptable fyllstoffet er cellulose, isomalt, mannitol eller dibasisk kalsiumfosfat.

27. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 26, hvori cellulosen er valgt fra mikrofin cellulose og mikrokrySTALLinsk cellulose.

30

28. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 22, hvori det ytterligere terapeutiske midlet er valgt fra én eller flere av et smertestillende middel, et antidepressivt middel, et promotilitets- eller prokinetisk middel, et antiemetisk middel,

et antibiotikum, en protonpumpehemmer, en syreblokker, en PDE5-hemmer, en syrepumpeantagonist, en GABA-B-agonist, en gallesyresekvestrant og et slimhinnebeskyttelsesmiddel.

- 5 **29.** Doseringsenhet omfattende en farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 28.

30. Doseringsenheten ifølge krav 29, hvori doseringsenheten er en kapsel eller tablett.

10

31. Doseringsenheten ifølge krav 30, hvori doseringsenheten omfatter 5 µg til 1 mg linaklotid, 290 µg linaklotid eller 145 µg linaklotid.

- 15 **32.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 28 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en gastrointestinal forstyrrelse.

33. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 32, hvori den gastrointestinale forstyrrelsen er valgt fra gruppen som består av: irritabel tarmsyndrom (IBS), forstoppelse, en funksjonell gastrointestinal forstyrrelse, gastroøsofageal reflukssykdom, funksjonell halsbrann, dyspepsi, visceral smerte, gastroparese, kronisk intestinal pseudo-obstruksjon, kolonisk pseudo-obstruksjon, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, og inflammatorisk tarmsykdom.

25 **34.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 33, hvori forstoppelsen er kronisk forstoppelse, idiopatisk konstipasjon, som følge av post-operativ ileus, eller forårsaket av opiatbruk.

35. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 33, hvori det irritable tarmsyndromet er forstoppelsesdominerende irritabelt tarmsyndrom (c-IBS), diaré-dominerende irritabelt tarmsyndrom (d-IBS) eller veksler mellom de to irritable

30

tarmsyndromene (a-IBS).

36. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 28 for anvendelse i en fremgangsmåte for å øke intestinal motilitet hos en pasient.