

Till
Patent- och Registreringsverket
Box 5055
102 42 STOCKHOLM

Inkom till Patent- och
registreringsverket

2012 -01- 23

Lund den 20 januari 2012

P.ans. nr 1150273-9

Ombudets ref: P9450SE00/MTE/ann
Frist: 23 januari 2012

Härmed inkommer vi med svar på föreläggandet daterat den 22 september 2011.

Enligt utlåtandet framkommer det att granskaren anser att vi bara har stöd i exemplen för pulver som granulerats. Därför tillhandahåller vi härmed nya exempel som visar att uppfinningen fungerar över ett större område.

Vi bifogar en översättning av ansökan till svenska inklusive ett utlåtande att översättningen överensstämmer med den inlämnade ansökningshandlingen.

Utöver detta bifogas en ny uppsättning patentkrav 1-22 i två exemplar där det ena exemplaret visar de ändringar vi gjort och var stöd återfinnes i ansökan. Eftersom vi har stöd ifrån grundhandlingen utökas inte skyddsområdet utifrån vad grundhandlingen omfattar.

Anförda dokument

D1 beskriver en semipermeabel dospåse som innehåller alginatpartiklar i vilka man innesluter biologiskt aktiva substanser för att erhålla en kontrollerad frisättning då alginatpartiklarna löses upp. Den biologiskt aktiva substansen kan väljas från en lång lista av substanser som räknas upp på sidan 13 rad 6-25. I D1 använder man begrepp som "*within the matrix*", "*work as carrier of the active substance*", "*contained*" och "*entrapped*" för att beskriva inneslutningen.

Vid tillverkningen av en produkt enligt D1 har i exempel 6 till 8 ett nikotinsalt (nikotinbitartrat) använts. I dessa exempel har nikotinbitartratet lösts upp tillsammans med de övriga komponenterna (bl a alginatsaltet) och en vattenbaserad lösning har bildats. Lösningen har ett pH nära 8,5 eftersom den är buffrad med 0,1 M kaliumfosfatbuffert, pH 8,5. Oladdad nikotinbas dominerar i nikotinhaltiga vattenlösningar vid ett pH över pH 8. Nikotinet befinner sig således huvudsakligen, när lösningen har torkats, inte som nikotinsalt utan som icke-joniserad nikotinbas. Genom att samtliga komponenter, inklusive nikotinbitartratet, är upplösta tillsammans med alginatsaltet kommer, när lösningen har torkats, all nikotin att vara

inkapslat i alginatmatrisen, vilket ju också är uppfinningen i denna ansökan. Produkten i exempel 6 till 8 i D1 kommer således att innehålla icke-fri nikotin, där nikotinet huvudsakligen är i icke-joniserad basform, och således inte i form av ett nikotinsalt såsom t ex nikotinbitartrat.

Detta beskrivs även i generella termer i D1; på sidan 10 rad 20 och framåt står det: *"When forming the solid particles, following drying, this buffer system will be entrapped within the alginate matrix together with the biologically active substance. This is particular advantageous if the biologically active substance will be decomposed or is in an inactive form unless present within a controlled pH interval."* Applicerat på nikotin så innebär detta att det är uppfinningens intention att nikotinet ska inkapslas i alginatmatrisen i form av icke-joniserad nikotinbas, vilket är den biologiskt aktiva formen som tas upp av kroppen.

D2 hänför sig till en uppfinning som beskrivs på följande sätt [0036] *"By the present invention high concentration of liquid free nicotine base, the readily bioavailable form, or other liquid, semisolid or solid forms of nicotine are transferred to chemically stable, solid products from which release of nicotine may be immediate."* I D2 [0050] står det om den bildade nikotin-cellulosa matrisen: *"Nicotine prevails in a readily bioavailable and unionized base form."* Det är således, enligt D2, inte uppfinningens intention att det ska finnas något nikotinsalt i den färdiga produkten, utan det är bara ett sätt att tillföra nikotinet vid tillverkningen. Detta nikotinsalt omvandlas dock vid tillverkningen till en annan form, nämligen nikotin i icke-joniserad basform. Cellulosan används som en bärare för att stabilisera nikotinet och således befinner sig inte nikotinet i en fri form.

D3 visar en beredning som vid användandet avger nikotinbas för upptag genom munslemhinnan med hjälp av osmotiskt tryck. Nikotinet i produkten kan vara i form av nikotinbitartrat. Från exemplen i D3 framgår det att produkten inte består av ett pulver. Man benämner kärnan "solid mass" eller "tablet". I D3 är höljet semipermeabelt och genomsläppligt för saliv, men inte för de upplösta salivlösliga substanserna i produkten, såsom nikotin och pH-justerande ämne. Det är essentiellt för uppfinningen i D3 att de upplösta salivlösliga substanserna i produkten, såsom nikotin och pH-justerande ämnen, inte kan transporteras igenom höljet. Om dessa kan transporteras genom höljet kommer uppfinningen i D3 inte att fungera eftersom ingen osmotisk effekt uppkommer. För att transportera nikotinet ut från produkten enligt D3 måste en passage göras genom det semipermeabla höljet varigenom de upplösta substanserna kan passera. Dessutom är höljet inte en påse. Här har man utvecklat en produkt där man trycker ut nikotinet från produkten. Frisättningen av nikotin pågår under flera timmar. I D3 initieras frisättningen av saliven och när frisättningen väl kommit igång kan användaren inte påverka den utan nikotinet pumpas ut kontinuerligt. I motsats till D3, för föreliggande uppfinning påverkas frisättningen av nikotinet av användaren d.v.s. om användaren suger mer eller mindre, eller t ex småtuggar på

produkten, kan man om man så önskar få en större eller en mindre mängd nikotin allt efter behov. Frisättningshastigheten kan således varieras av användaren.

Nyhet

Krav 1 har omformulerats och riktar sig nu till en produkt för oral leverans av nikotin innehållande en kärna omfattande ett pulver av

- a) åtminstone ett fritt nikotinsalt,
- b) minst ett pH-justerande medel och
- c) minst ett fyllnadsmedel

och en ej vattenlöslig påse, vari nämnda påse är genomsläpplig för saliv och däri lösta pulverdelar, vari nämnd produkt vid kontakt med renat vatten ger ett pH på minst 6.

Inget av dokumenten D1 eller D2 beskriver en produkt vari ett nikotinsalt befinner sig i fri form, då man där bundit upp nikotinet till antingen alginat eller cellulosa för att därigenom stabilisera nikotinet. I D1 och D2 är det nödvändigt att stabilisera nikotinet genom att binda upp det eftersom det inte är uppfinningarnas intention att nikotinet ska befinna sig som en stabil icke-joniserad basform i produkten.

I D3 har man ingen påse utan ett semipermeabelt hölje som ej är genomsläppligt för de i saliv lösta pulverdelarna. Å andra sidan, påsen i föreliggande uppfinning är inget semipermeabelt hölje då påsen är permeable för de i saliv upplösta pulverdelarna. Dessutom framgår från exemplen i D3 att kärnan där består av ett kompaktat eller tablettkärna och ej av ett pulver såsom i föreliggande uppfinning.

Således uppvisar det nya oberoende kravet 1 nyhet mot de anförda dokumenten. Eftersom det oberoende kravet 1 uppvisar nyhet uppvisar även de beroende kraven 2-15 också nyhet.

Uppfinningshöjd

Problemet som föreliggande uppfinning löser är att på ett enkelt sätt tillhandahålla en stabil nikotinprodukt som ger upphov till en snabb frisättning av nikotin vid användandet, där nikotinet är i en absorberbar form när konsumenten använder produkten. Således leder detta till att användaren snabbt erhåller en "kick" vid användandet och en tillfredsställelse. Det är också viktigt att man har med ett fyllnadsmaterial för att erhålla en produkt med lämplig mängd pulver så att användaren på ett enkelt sätt ska kunna använda produkten samt erhålla en liknande upplevelse som man erhåller t ex med snusprodukter innehållande tobak.

Närmast känd teknik måste anses vara D2 eftersom D2 har de flesta tekniska särdragen gemensamt med uppfinningen såsom den definieras i krav 1, dvs beskriver en påse med nikotin där man har med ett fyllnadsmaterial.

Lösningen på problemet ovan löses genom att man i produkten, innan användaren har använt produkten, tillhandahåller nikotinet i en fri saltform och således erhåller en stabil produkt.

D2 däremot tillhandahåller en produkt där nikotinet i icke-joniserad basform är bundet till cellulosa och således leds en person utbildad inom området som finner D2 i en riktning att nikotinet företrädesvis ska vara i icke-joniserad basform och ska bindas till en bärare för att det ska kunna vara stabilt, och således helst inte i form av ett nikotinsalt.

Skulle sedan en person utbildad inom teknikområdet komma i kontakt med D1 i vilket man innesluter nikotinet i en alginatmatris skulle detta leda till att man skulle leta efter bärare att innesluta nikotinet i då detta skulle vara den naturliga vägen att gå. Således leder D1 och D2 i sig själva eller i kombination en person utbildad inom området i riktningen att binda upp eller innesluta nikotinet, företrädesvis i icke-joniserad basform, till en bärare.

Man tillser att nikotinet befinner sig i en icke-joniserad, absorberbar basform i produkten och man löser stabilitetsproblemet genom att kapsla in nikotinet i en matris eller adsorbera/absorbera det till en bärare.

Skulle sedan en utbildad inom området finna D3 då skulle personen snabbt inse att problemet man exponeras för i D3 är att man önskar frisätta nikotin under en längre tidsperiod (se fig 5) och att man löst detta med att man utvecklat en mycket komplicerad produkt. Man har valt en mycket komplex tillverkningsprocess, och en annorlunda mekanism för nikotinfrisättningen än i föreliggande uppfinning. D3 består av en tablett som omges av en vägg som är genomsläppligt för saliv men inte för de produktkomponenter som löses upp i saliven vid användandet av produkten. Nikotinet transporteras ut från produkten genom ett hål i väggen med hjälp av en osmotisk process. I motsats till detta har man i uppfinningen enligt ansökan använt sig av en beredningsform som är enklare att tillverka, pulver i en påse, och som frisätter nikotinet genom en annan frisättningsmekanism. Således skulle en person utbildad inom området inte finna någon ledtråd i hur man skulle kunna utifrån D3 finna en lösning såsom den presenteras i den uppfinning som beskrivs i ansökan samt de patentkrav som här bifogas.

Eftersom det oberoende kravet 1 utifrån argumentation ovan uppfyller kravet på uppfinningshöjd, uppfyller även de beroende kraven 2-22 uppfinningshöjd.

Övrigt

Eftersom de nya bifogade kraven uppfyller kravet på nyhet samt uppfinningshöjd och inte innehåller något som utvidgar skyddsomfånget så anser vi nu att granskaren kan godkänna kraven. Om granskaren anser att patentkraven inte kan godkännas d.v.s. uppfyller nyhet samt uppfinningshöjd så önskar vi att granskaren kontaktar oss (Marie Tenning, 046-271 7701 eller 070 350 28 03) för en diskussion alternativt utfärdar ett nytt föreläggande.

För att vidare visa på att uppfinningen verkligen fungerar över hela det området som vi önskar erhålla skydd för så skickar vi med kompletterande exempel (se nedan).

KOMPLETTERANDE EXEMPEL

EXEMPEL C1.

I Tabell 1 presenteras ett antal kompositioner enligt föreliggande uppfinning. För samtliga kompositioner är samtliga ingående komponenter i pulverform. I ingen av kompositionerna är provet granulerat. Samtliga kompositioner består således av pulverblandningar. Dessa pulverblandningar fylls i påsar.

Tabell 1. Kompositionerna enligt den nuvarande uppfinningen (mg/påse).

Komponenter	A	B	C	F	G	I	J	K	L
Nikotinbitartrat dihydrat	3.1	3.1	3.1	9.2	9.2	9.2	15.4	15.4	15.4
Maltitol	220.9	-	-	119.8	118.9	108.9	104.3	-	478.3
Mannitol	-	220.9	-	-	-	-	104.3	229.3	-
Avicel PH 200	-	-	20.9	95.0	95.0	95.0	-	229.3	478.3
Natriumbikarbonat	21.0	21.0	21.0	16.5	16.5	16.5	11.5	11.5	-
Natriumkarbonat	5.0	5.0	5.0	9.5	9.5	9.5	14.5	14.5	-
Inkapslat pH-justerande medel	-	-	-	-	-	-	-	-	28.0 (*)
Acesulfame K	-	-	-	-	0.9	0.9	-	-	-
Menthol Durarome	-	-	-	-	-	10	-	-	-
SUMMA	250	250	50	250	250	250	250	500	1000

(*) 11.5 mg natriumbikarbonat, 14.5 mg natriumkarbonat och 2.0 mg Eudragit L 100

Produkter med kompositioner enligt F och I i Tabell 1 presenteras mer i detalj i exemplen nedan. I exempel C2 och C3 presenteras tillverkningsprocessen, i exempel C4 presenteras pH-bestämning och i exempel C5 presenteras nikotinfrysättning vid *in vitro* försök.

EXEMPEL C2.

Prov F i Tabell 1 ovan har tillverkats på nedanstående sätt.

Följande pulverkomponenter blandas och siktas varvid de bildar en pulverblandning: 1.84 g nikotinbitartrat dihydrat, 24.0 g maltitol, 19.0 g Avicel PH 200, 3.3 g natriumbikarbonat och 1.9 g natriumkarbonat.

Pulvret fylls manuellt i påsar (målvikt 250 mg pulver per påse). Påsmaterialet är tillverkat av Schoeller & Hoesch, Tyskland och dess artikelnummer är NW nf 5/17/C. Det består av cellulosafiber, viskos och syntetisk fiber.

EXEMPEL C3.

Prov I i Tabell 1 ovan har tillverkats på nedanstående sätt.

Följande pulverkomponenter blandas och siktas varvid de bildar en pulverblandning: 1.84 g nikotinbitartrat dihydrat, 21.8 g maltitol, 19.0 g Avicel PH 200, 3.3 g natriumbikarbonat, 1.9 g natriumkarbonat, 0.17 g Acesulfame K och 2.0 g Menthol Durarome.

Pulvret fylls manuellt i påsar (målvikt 250 mg pulver per påse). Påsmaterialet är tillverkat av Schoeller & Hoesch, Tyskland och dess artikelnummer är NW nf 5/17/C. Det består av cellulosafiber, viskos och syntetisk fiber.

EXEMPEL C4.

pH bestäms för prov F och I. En fylld påse tillsätts till 15.0 g renat vatten. Provet skakas eller omrörs, och efter minst 30 minuter mäts pH med en konventionell pH-meter.

Tabell 2. pH för prov F och I enligt Tabell 1.

Prov	pH
F	9.0, 9.0
I	8.9, 9.1

pH är över pH 6 för båda proven.

EXEMPEL C5.

Frisättning av nikotin *in vitro* från prov F och I har genomförts som beskrivs under "Experimentella metoder" i ansökan. I testerna har 20 g renat vatten använts vid frisättningsförsöken.

Tabell 3. Frisläppt nikotin efter 6 och 16 minuters användning (i procent av den genomsnittliga mängden nikotin för oanvända påsar från samma batch) för prov F och I enligt Tabell 1.

Prov	In vitro (20.0 g vatten)	
	6 min (%)	16 min (%)
F	80.4	87.7
I	70.2	85.2

För de båda undersökta proven är frisättningen av nikotin i samma storleksordning som frisättningshastigheten för de granulerade proven enligt föreliggande uppfinningen (som presenterats i ansökan).

EXEMPEL C6.

Prov enligt föreliggande uppfinning har förvarats vid 25°C/60 % RH.

Nedbrytningsprodukter har bestämts med omvänd-fas-vätskekromatografi (HPLC). Innehållet i en påse har analyserats med en HPLC utrustad med en Gemini C18 kolonn och med en mobilfas bestående av fosfatbuffert pH 10.0 och acetonitril.

Matchning av retentionstiderna för topparna i proven med:

- toppar för blanklösning
- toppar för prov med samma excipienter men utan nikotin
- toppar för nikotinbitartrat dihydrat

har använts som identitetstest.

Följande prov undersöktes:

Tabell 4. Kompositioner för de undersökta proven (mg/påse) i exempel C6

	Komponenter	TO-062	TO-063
P	Nikotinbitartrat dihydrat	9.22	9.22
P	Maltitol	80.9	78.9
P	Avicel PH 200	95.0	95.0
P	Natriumbikarbonat	16.5	-
P	Natriumkarbonat	9.5	-
P	Inkapslad pH-justerare(*)	-	28.0
P	Menthol Durarome	10.0	10.0
P	Acesulfame K	0.85	0.85
GL	Wintergreen (Borgwaldt)	7.0	7.0
GL	Fresh Citrus Menthol (Borgwaldt)	1.0	1.0
GL	Kollidon PVP25	20.0	20.0
	SUMMA	250	250

(*) 16.5 mg natriumbikarbonat, 9.5 mg natriumkarbonat och 2.0 mg Eudragit L 100

(P) Pulverkomponenterna

(GL) Komponenterna i granuleringsvätskan

Undersökningen utfördes på prov som har granulerats då granskaren kommenterat att för granulerade prov kan det anses det sannolikt att åtminstone en del av nikotinsaltet föreligger i den form som även förekommer i D1 - D2.

De två batcherna tillverkades på följande sätt: Granuleringsvätskan tillverkades genom att komponenterna märkta med GL i Tabell 4 löstes i eller blandades med etanol (mängden etanol motsvarar 30 mg/påse) till en homogen lösning. Pulverkomponenterna (P) blandas dels i en planetblandare och dels genom siktning varvid de bildar en pulverblandning. Granuleringslösningen tillsätts långsamt till pulverblandningen under omrörning med planetblandaren. Det fuktade granulatet siktas och placeras på en plåt. Pulvret torkas under ambienta betingelser och siktas därefter.

Pulvret fylls i påsar (målvikt 250 mg pulver per påse) med en automatisk påsfyllningsmaskin. Påsmaterialet är tillverkat av Schoeller & Hoesch, Tyskland och dess artikelnummer är NW nf 5/17/C. Det består av cellulosafiber, viskos och syntetisk fiber.

Fyllda påsar placeras i plastbehållare som är genomsläppliga för fukt.

I D2, under Exempel 8, har man som referens använt sig av ett prov med mikrokristallin cellulosa som bärare. I detta prov befinner sig nikotin i den form som förekommer i D2, men har inte den skyddande bärare som presenteras i D2. Man uppvisar redan efter en månads förvaring vid 25°C/60 % RH en kemisk nedbrytning på 5.4 %. Efter tre månaders förvaring vid 25°C/60 % RH observerades en nedbrytning på 23.6 %. (Också för prov enligt uppfinningen i D2 observerade man en viss nedbrytning efter 1 månad och 3 månader vid 25°C/60 % RH)

I föreliggande uppfinning finns inte heller någon skyddande bärare. Dessutom innehåller proven i föreliggande exempel 95 mg/påse (motsvarar 38 % av pulverb mängden) av mikrokristallin cellulosa (Avicel PH 200). Om en, mer än mycket obetydlig, del av nikotinet befinner sig i den form som förekommer i D2 bör en märkbar kemisk nedbrytning observeras vid förvaring av dessa prov vid 25°C/60 % RH efter 1 och 3 månader.

Följande resultat erhöles efter förvaring:

Tabell 5. Observerade nedbrytningsprodukter efter förvaring av TO-062 och TO-063 vid 25°C/60 % RH

Betingelse [månader/temperatur (°C) /relativ luftfuktighet]	Summa av nedbrytnings- produkter (%)	
	TO-062	TO-063
0/-/-	i.n.o. (*)	i.n.o.
1/25/60	i.n.o.	i.n.o.
3/25/60	i.n.o.	i.n.o.

(*) "Inga nedbrytningsprodukter observerade".

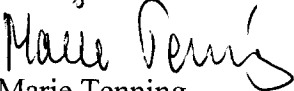
Inga nedbrytningsprodukter från nikotin observerades i något av proven som förvarats vid 25°C/60 % RH efter en eller tre månaders förvaring. Samtliga observerade toppar i kromatogrammen kunde hänföras till nikotin, excipienter eller mobilfas. Om en, mer än mycket obetydlig, del av nikotinet befunnit sig i den form som förekommer i D2 borde en märkbar kemisk nedbrytning observeras för dessa prov vid 25°C/60 % RH.

Detta försök indikerar att i princip all nikotin i provet befinner sig som nikotinbitartrat dihydrat, och att nikotinsaltet är mycket stabilt också när det befinner sig inblandat i ett pulver enligt uppfinningen.

Chill of Sweden AB

gm:

BRANN AB



Marie Tenning

Europeiskt Patentombud, Fil dr., Partner