



(12) Patentskrift

(10) SE 535 587 C2

(21) Patentansökningsnummer: 1150273-9
(45) Patent meddelat: 2012-10-02
(41) Ansökan allmänt tillgänglig: 2012-09-30
(22) Patentansökan inkom: 2011-03-29
(24) Löpdag: 2011-03-29
(83) Deposition av mikroorganism: ---
(30) Prioritetsuppgifter: ---

(51) Internationell klass:
A61K 31/465 (2006.01)
A24B 15/10 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)

(73) Patenthavare: Chill of Sweden AB, Slettvägen 5, 263 58 Strandbaden SE
(72) Uppfinnare: Per-Gunnar Nilsson, Malmö SE
(74) Ombud: BRANN AB, P.O. Box 12246, 102 26 STOCKHOLM SE
(54) Benämning: Produkt innehållande ett fritt nikotinsalt och en ej vattenlöslig påse
(56) Anförda publikationer: WO 2010104464 A1 • US 20050053665 A1 • WO 9201445 A1
(47) Sammandrag:

Uppfinningen gäller en produkt för oral leverans av nikotin innehållande en kärna omfattande ett pulver av fritt nikotinsalt och pH-justerande medel, och ett vattenolösligt överdrag, vari nämnt överdrag är genomsläppligt för saliv och däri lösta delar av pulvret, vari nämnt produkt vid kontakt med renat vatten ger ett pH på minst 6, Uppfinningen gäller också en metod för att tillverka en sådan produkt.

SAMMANFATTNING

- Uppfinningen gäller en produkt för oral leverans av nikotin innehållande en kärna omfattande ett pulver av fritt nikotinsalt och pH-justerande medel, och ett vattenolösligt överdrag, vari nämnt överdrag är genomsläppligt för saliv och däri
- 5 lösta delar av pulvret, vari nämnt produkt vid kontakt med renat vatten ger ett pH på minst 6, Uppfinningen gäller också en metod för att tillverka en sådan produkt.

PRODUKT INNEHÅLLANDE ETT FRITT NIKOTINSALT OCH EN EJ VATTENLÖSLIG PÅSE

TEKNISKT OMRÅDE

- 5 Uppfinningen hänför sig till en produkt för oralt intag av nikotin innehållande en kärna som omfattar ett pulver av fritt nikotinsalt och pH-justerande medel, och ett vattenolösligt överdrag, vari nämnda överdrag är genomsläppligt för saliv och däri lösta delar av pulvret, vari nämnda produkt vid kontakt med renat vatten ger ett pH på minst 6. Uppfinningen gäller också en metod att framställa en
- 10 sådan produkt.

BAKGRUND

- Produkter för rökning (till exempel cigaretter och cigarrer) är gjorda av tobak. Administreringen av nikotin genom rökning ger tillfredställelse. Rökningen
- 15 är dock associerad med hälsorisker som inte är nödvändigtvis relaterade till administreringen av nikotin i sig. Viktiga riskfaktorer är substanser som bildas eller frisätts under förbränningen av tobak, som till exempel carcinogena nitrosaminer såväl som andra skadliga komponenter som till exempel kolmonoxid och tjärprodukter.
- 20 Eftersom tobaksrökning har hälsorisker är det önskvärt att formulera alternativa vägar att administrera nikotin på ett behagligt sätt för att underlätta att minska eller sluta röka. Nikotin är ett starkt beroendeframkallande ämne och det är allmänt accepterat att svårigheten med att sluta röka är ett resultat av det faktum att rökare är beroende av nikotin. Det är därför önskvärt att kunna tillhandahålla
- 25 nikotin med en låg mängd av andra potentiellt farliga komponenter. Känd teknik har föreslagit, som alternativ till rökning, ett antal olika administreringsformer för nikotin som till exempel tuggummi, plåster, nässprej, sugtablett och snuspåse.

- När man röker en cigarett absorberas nikotin nästan omedelbart till rökarens blod och når snabbt hjärnan. Det snabba upptaget ger rökaren
- 30 tillfredställelse snabbt. I behandlingen med nikotinhaltiga produkter är därför ett snabbt upptag av nikotin önskvärt. Det är därför önskvärt att tillhandahålla en nikotinprodukt som snabbt levererar nikotin till användaren och därmed ger användaren den önskade effekten.

- Det är också önskvärt att tillhandahålla en nikotinprodukt som ger en
- 35 nästan fullständig leverans av det tillgängliga nikotinet till användaren för att undvika onödigt slöseri.

Nikotinbas oxideras lätt och formuleringar som innehåller nikotinbas kan ha problem med flyktigheten av nikotin. Ett antal olika tillvägagångssätt har utvecklats för att hantera problemen med stabiliteten och flyktigheten på

nikotinbasen, som till exempel mikrosfärer av stärkelse, beta-cyklodextrinkomplex och cellulosa kombinationer. Dock har hastigheten med vilken nikotin frisätts inte normalt varit det huvudsakliga fokuset för dessa formuleringar och i de flesta fall har tillvägagångssättet resulterat i en ganska modest frisättningshastighet av nikotin.

- 5 Dessutom, behovet av en nikotinkomplex eller kombination kräver dessutom en ganska komplicerad tillverkningsmetod. Det är därför önskvärt att tillhandahålla en nikotinformulering med tillräcklig kemisk stabilitet och låg flyktighet av nikotinkomponenten utan att kompromissa kraven på en snabb nikotinleverans och en enkel framställningsmetod.
- 10 "Snus" eller tuggtobak är en tobaksblandning från vilken konsumenten formar en portion och placerar under den övre läppen. Alternativt är tobaksblandningen redan förportionerad i påsar som placeras under den övre läppen. Användningen av snus resulterar normalt i blodnikotinhalter med ganska hög konstant-koncentration i blodet, men de tillhandahåller inte
- 15 koncentrationstopparna som erhålls genom rökning. Anledning till detta är att nikotin frisätts för långsamt från snusprodukten.

Dessutom levererar snus normalt endast en bråkdel av det tillgängliga nikotinet till användaren. Efter 30 minuters användning är leveransen nikotin hos ett antal snusprodukter ofta mindre än 50%, för en del produkter mindre än 25% av den

20 tillgängliga mängden nikotin.

- En nikotinprodukt som liknar tobakssnuspåsar, men med en nikotinkälla som är renare än tobak, och med en snabbare och mera fullständig frisättning av nikotin skulle kunna vara ett viktigt hjälpmedel vid att minska rökning eller rökavvänjning.
- 25 Sammanfattningsvis är det önskvärt att tillhandahålla en förbättrad produkt för minskning av rökning eller rökavvänjning. En produkt som liknar tobakssnuspåsar, men utan nackdelarna associerade med tobakssnuspåsar, skulle kunna vara ett attraktivt alternativ. Produkten bör ge en snabb och nästan fullständig leverans av nikotin, vara fri från andra skadliga komponenter, hantera stabilitets-
- 30 och flyktighetsproblemen, och slutligen vara billig och enkel att framställa.

SAMMANFATTNING AV UPPFINNINGEN

- Uppfinningen hänför sig till en produkt för oralt intag av nikotin omfattande en kärna omfattande ett pulver av minst ett fritt nikotinsalt, minst ett
- 35 pH-justerande medel, och valfritt andra excipienter, som till exempel smaksättare, fyllnadsmedel, och granulerande medel, och ett vattenolösligt överdrag, vari nämnt överdrag är genomsläppligt för saliv och däri lösta delar av pulvret, vari nämnd produkt vid kontakt med renat vatten ger ett pH på minst 6. Uppfinningen gäller också en metod att framställa en sådan produkt.

Nikotin finns generellt antingen som en fri bas eller i form av ett salt. Nikotinbas absorberas lätt genom slemhinnor. Tyvärr är nikotinbas mycket instabilt och är svårt att innefatta med användning av konventionella förpackningsmaterial. Nikotinsalter, å andra sidan, är generellt stabila. Nikotinsalter absorberas dock inte
 5 lätt genom slemhinnor. Medan produktens stabilitet och förpackningsproblem skulle kunna lösas genom att inkorporera ett nikotinsalt i produkten, skulle en sådan produkt ha en oönskat låg nikotinabsorptionshastighet genom slemhinnorna. Detta problem har lösts genom att inkorporera ett pH-justerande medel som omvandlar nikotinsaltet till nikotinbas *in situ*.

- 10 Många nikotinsalter är kända för att vara fysikaliskt och kemiskt stabila. Genom att använda ett lämpligt farmaceutiskt acceptabelt nikotinsalt, istället för nikotinbas, kan problemen med oxidering och flyktigheten av nikotinbas reduceras eller undvikas. Genom att använda ett nikotinsalt är det inte nödvändigt att bilda ett komplex eller en kombination mellan nikotinet och partiklar eller
 15 molekyler i pulvret för att skydda nikotinet från oxidering och hög flyktighet. Nikotinsaltet kan finnas fritt, dvs det behöver bara blandas eller granuleras tillsammans med de andra komponenterna i pulvret. Vidare ska nikotinsaltet vara rimligt vattenlösligt för att kunna erhålla en snabb upplösning av nikotinsaltet i en vattenhaltig vätska, som till exempel saliv, i munhålan. Lämpliga nikotinsalter som
 20 har dessa egenskaper kan lätt väljas ut av en fackman.

Pulvret innehåller också ett eller flera pH-justerande medel. Dessa säkrar att ett lokalt pH på den neutrala eller alkaliska sidan av skalan uppnås när pulvret löses upp i saliv. En sådant högt pH är viktigt för att säkra att det upplösta nikotinet är icke-protonerat och kan därmed absorberas effektivt genom munhålan
 25 slemhinnor.

- I vissa utföringsformer kan det vara så att nikotinsalter och pH-justerande medel behöver separeras från varandra. Ett högt pH kan ha en negativ effekt på stabiliteten på ett annars stabilt nikotinsalt, i dessa fall kan det pH-justerande medlet inkapslas eller bäddas in med en polymer före blandning med de
 30 andra komponenterna, därmed separeras det fysiskt från nikotinsaltet under förvaring.

- Pulvret som beskrivs ovan är innefattat i ett vattenolösligt överdrag som hindrar att pulverpartiklar lämnar överdraget. Överdraget kan till exempel vara en påse såsom i tobakssnuspåsar, men andra alternativa överdrag kan också tänkas.
 35 Överdraget är genomsläppligt för vattenhaltiga vätskor som till exempel saliv. Detta innebär vid användning att saliv som är närvarande i munhålan kan tränga igenom överdraget, lösa upp nikotinsaltet och det pH-justerande medlet i kärnan, och därefter transportera de upplösta substanserna ut genom överdraget in till munhålan. En reaktion mellan det pH-justerande medlet och nikotinsaltet resulterar i att icke-

protonerat nikotin bildas. Förhållandet mellan icke-protonerat och protonerat nikotin beror på det lokala pH-t. Väl inne i munhålan, kan nikotinet absorberas genom slemhinnorna.

- I en andra aspekt gäller uppfinningen en metod att producera en
- 5 produkt omfattande stegen att tillhandahålla komponenterna som används i pulvret och att blanda komponenterna. Om så behövs, kan det pH-justerande medlet kapslas in eller bäddas in med en polymer. Ett torkningssteg kan vara nödvändigt om någon av excipienterna är en vätska. Beroende på de önskade egenskaperna, kan pulvret granuleras eller inte. Pulvret positioneras därefter inuti överdraget som förseglas.
- 10 Det är för första gången möjligt att erhålla en produkt omfattande en pulverblandning med ett fritt nikotinsalt som ger en snabb och nästan fullständig leverans av nikotin som blir tillgängligt för konsumenten, är fritt från andra skadliga komponenter, hanterar stabilitets- och flyktighetsproblemen med nikotinbas och som slutligen är billig och enkel att framställa. Med denna produkt kommer
- 15 konsumenten att erhålla snabbare tillfredsställelse jämfört med flera andra produkter tillgängliga på marknaden idag, som till exempel nikotintuggummi.

KORTFATTAD BESKRIVNING AV FIGURERNA

- I de två figurerna nedan presenteras nikotinfrysättningen från produkter
- 20 enligt den beskrivna uppfinningen såväl som från referensprodukter.

Figur 1 visar det frisatta nikotinet efter upp till 64 minuters användningstid (i procent av mängden nikotin i oanvänd produkt). Testen är en *ex vivo* studie där användare ändrar positionen på produkten under den övre läppen med tungan var fjärde minut.

- 25 Figur 2 visar det frisatta nikotinet efter upp till 64 minuters användningstid (i procent av mängden nikotin i oanvänd produkt). Testen är en *in vitro* studie där produkten placerats på ett filterpapper som blötts med antingen 4.0 g eller 2.0 g renat vatten.

30 DETALJERAD BESKRIVNING AV UPPFINNINGEN

Definitioner

- Begreppet "fritt" nikotinsalt avser att syfta på att nikotinsaltet i produkten under förvaring, innan användning av konsumenten, inte bildar något komplex eller kombination med något annat material i produkten. Genom att
- 35 tillhandahålla nikotinet som lämpligt salt, är nikotinkällan inte flyktig eller oxideringsbenägen och därmed stabil under förvaring och därmed eliminerar behovet av en komplex eller kombination.

Begreppet "fyllnadsmedel" avser att syfta på ett material som ökar volymen på pulvret. I en utföringsform är fyllnadsmedel närvarande för att öka

volymen på påsarna som ska användas under läppen. Om en påse är för liten kan den fastna på läppen och vara svårt eller möjligt att avlägsna efter användning. Ett fyllnadsmedel bildar inte komplex eller kombination med nikotinsaltet i pulvret under förvaring och därmed förblir nikotinsaltet fritt.

- 5 Begreppet ”pH-justerande medel” avser att syfta på en eller flera substanser tillsatta med syfte att justera och kontrollera pH-t på en vattenhaltig vätska, som till exempel saliv, när produkten innehållande det pH-justerande medlet lösts upp eller fördelats i nämnda vattenhaltiga vätska.

- 10 Begreppet ”lokala pH” avser att syfta på det pH i en vattenhaltig vätska i nära anslutning till produkten, som till exempel pH-t i saliven i nära anslutning till produkten i användning. Det lokala pH-t kan påverka produktens egenskaper som till exempel protoneringsgraden i det upplösta nikotinet.

- 15 Begreppet ”fysiskaliskt och kemiskt stabilt” nikotinsalt avser att syfta på ett nikotinsalt som är fysiskt och kemiskt stabilt i den åsyftade förvaringstiden. Till exempel, för en farmaceutisk produkt är en acceptabel förvaringstid ofta två eller tre år från tillverkningsdatumet medan för en tobakssnusprodukt är en acceptabel förvaringstid ofta ett par månader från tillverkningsdatumet.

- 20 Begreppet ”vattenlösligt” nikotinsalt avser att syfta på ett nikotinsalt som har löslighet i vatten som är adekvat för den tänkta användningen. En hög vattenlöslighet för ofta med sig en hög upplösningshastighet i en vattenhaltig vätska.

Begreppet ”renat vatten” avser att syfta på vatten som har bearbetats att avlägsna orenheter genom en reningsprocess som är likvärdig eller överlägsen destillering i avlägsnandet av kemikalier och mikroorganismer.

- 25 Begreppet ”farmaceutiskt acceptabel” avser att syfta på ett icke-toxiskt material som inte minskar effektiviteten hos den biologiska aktiviteten av de aktiva ingredienserna, dvs nikotinet. Sådana farmaceutiskt acceptabla excipienter är kända i tekniken (se till exempel Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18.e utgåvan, A.R Gennaro, Ed., Mack Publishing Company (1990) och Handbook of Pharmaceutical
30 Excipients, 3.e utgåva, A. Kibbe, Ed., Pharmaceutical Press (2000)).

Begreppet ”inkapslade eller inbäddade pH-justerande medel” avser att syfta på ett pH-justerande medel som har kapslats in eller bäddats in för att fysiskt separera det från nikotinsaltet och därmed ge en produkt som är kemiskt stabil under den avsedda förvaringstiden.

35

Produkt

Uppfinningen gäller en produkt för oralt intag av nikotin innehållande en kärna omfattande ett pulver av ett eller flera fria nikotinsalter, ett eller flera pH-justerande medel och valfritt andra excipienter som till exempel smaksättare, fyllnadsmedel

och granulerande medel och ett vattenolösligt överdrag, vari nämnt överdrag är genomsläppligt för saliv och däri lösta delar av pulvret, vari nämnd produkt vid kontakt med renat vatten ger ett pH på minst 6.

- Om produkten ska kunna leverera nikotin snabbt och nästan fullständigt
5 till munhålan under normala användarförhållanden måste följande krav uppfyllas.

Först och främst måste pulvret naturligtvis formuleras för att frisätta nikotin när det utsätts för en vattenhaltig vätska. En formulering där nikotinet är hårt bundet, till exempel i ett komplex eller formulering omfattande ett nikotinsalt med mycket låg löslighet i vatten, kan ha en otillfredsställande frisättning av nikotin
10 också i närvaro av stora mängder vattenhaltiga vätskor. Det är självklart att formuleringar med sådana inneboende låga utläppshastigheter på nikotin har olämplig nikotinfreisättningshastighet i munhålan under normala användarförhållanden.

För det andra måste formuleringen ha en lämplig nikotinfreisättning
15 också när mängden vattenhaltig vätska, som till exempel saliv i munhålan, är begränsad. Olika formuleringar kan ha olika krav på mängden vattenhaltig vätska som behövs för en snabb och nästan fullständig leverans av nikotin. Vissa formuleringar, som kan frisätta nikotin snabbt i närvaro av stora mängder vattenhaltig vätska, kanske inte kan leverera nikotin på ett tillfredsställande vis i
20 munhålan under normala användarförhållanden eftersom mängden saliv som är tillgänglig är för begränsad.

För det tredje måste överdraget ha en utformning som tillåter ett lätt flöde av saliv in och ut ur kärnan.

Nikotinbas oxideras lätt och formuleringar med nikotinbas kan ha
25 problem med nikotinets flyktighet. Å andra sidan är många nikotinsalter kända för att vara kemiskt stabila. Genom att använda ett lämpligt farmaceutiskt acceptabelt nikotinsalt, istället för nikotinbas, kan problemen med oxideringen och nikotinets flyktighet undvikas. Genom att använda en fysikaliskt och kemiskt stabilt nikotinsalt är det inte nödvändigt att binda det till andra partiklar eller molekyler i
30 produkten för att förbättra stabiliteten under förvaringen dvs nikotinsaltet kan vara fritt.

Nikotinsaltet ska vara rimligt lösligt i vatten för att erhålla snabb och fullständig upplösning i den begränsade mängden saliv som når in i kärnan när produkten används. Saliven går in i kärnan genom överdraget, löser upp
35 nikotinsaltet, och de upplösta nikotinmolekylerna transporteras ut ur kärnan, genom överdraget, med saliven.

För en fackman kan lämpliga nikotinsalter som har dessa egenskaper lätt väljas. Exempel på lämpliga nikotinsalter är nikotinhydroklorid, nikotindihydroklorid, nikotinmonotartrat, nikotinbitartrat, nikotinbitartratdihydrat,

nikotinsulfat, nikotinzinkklorid monohydrat och nikotinsalicylat. I synnerhet nikotinbitartratdihydrat är lämpligt för användning i pulvret enligt uppfinningen.

Mängden nikotinsalt i en portion kan vara från 0,1 mg till 10 mg av nikotin (beräknat som nikotinbas) som till exempel 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5,
5 4,0, 4,5, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0 eller 9,0 mg nikotin.

De pH-justerande medlen skall vara farmaceutiskt acceptabla och ge ett pH av 6 eller mer när pulvret enligt produkten upplösts eller fördelats i renat vatten. Exempel på sådana pH-justerande medel är acetater, glycinater, glukonater, borater, glycerofosfater, ammonium, citrater som till exempel citrater av alkaliska metaller,
10 karbonater inklusive monokarbonat, bikarbonat och sesquikarbonat, fosfater inklusive monovätefosfat, divätefosfat och trivätefosfat, och blandningar därav. Ett exempel på ett lämpligt pH-justerande system är natriumbikarbonat och natriumkarbonat och blandningar därav.

I några utföringsformer kan nikotinsalter och pH-justerande medel
15 behöva vara separerade från varandra under förvaring. Ett högt pH kan ha en negativ effekt på stabiliteten på det annars stabila nikotinsaltet. I dessa fall kan det pH-justerade medlet vara inkapslat eller inbäddat med en polymer innan blandning med de andra komponenterna. Sådan inkapsling eller inbäddning kommer att skydda nikotinsaltet från de alkaliska komponenterna i det pH-justerande medlet.
20 Nikotinsaltet och det pH-justerande medlet kommer att blandas endast under användning när saliv löser upp och frisätter komponenter i munhålan.

Absorption av nikotin från munhålan, dvs transmukosalt upptag, till den systemiska cirkulationen är beroende av det lokala pH-t på saliven inuti och nära produkten i användning. Nikotin kommer till övervägande del att absorberas genom
25 slemhinnorna i icke-protonerat form. Därför föredras ett lokalt pH som resulterar i en hög andel av det icke-protonerade nikotinet. pKa-t på nikotin är cirka 7,8 vilket innebär, till exempel, att vid ett pH på cirka 8,8 är cirka 90% av nikotinet i den icke-protonerade formen. Genom att justera pH, kan det lokala pH-t i saliven ökas och därför ökas absorptionen av nikotinet jämfört med om ingen pH-justering utfördes.
30 Teoretiskt är det så att ju högre det lokala pH, desto högre blir andelen icke-protonerat nikotin. Dock kommer för höga pH att verka irriterande på munhålan slemhinnor och därför kan i praktiken en övre gräns vara cirka pH 10.

De pH-justerande medlen justerar pH till över 6 när pulvret är upplöst eller fördelat i renat vatten. Till exempel kan det vara önskvärt att erhålla ett pH på
35 cirka 8,5 som till exempel 7.5 till 9.5

Därvid är nikotinsaltet i pulvret i en fysikaliskt och kemiskt stabil form tills produkten används av en konsument och kommer i kontakt med saliv. Saliv närvarande i munhålan tränger igenom överdraget, löser upp nikotinsaltet och det pH-justerande medlet i kärnan, och därefter transporteras de upplösta substanserna

ut genom överdraget in i munhålan. En reaktion mellan det pH-justerande medlet och nikotinsaltet resulterar i att icke-protonerat nikotin bildas som kan tränga genom munhålan's slemhinnor och absorberas.

- Pulvret kan omfatta ytterligare komponenter som inte påverkar pulvret
- 5 som sådant, men som ger pulvret förbättrade egenskaper när det gäller upplevelsen av pulvret och effekterna av pulvret på konsumenten. Vilken sorts komponenter och mängden av de olika komponenterna i pulvret kan variera beroende på de önskade egenskaperna hos den slutgiltiga produkten. Excipienter kan till exempel läggas till pulvret för att erhålla en tilltalande smak eller bra pulverflöde. Typiskt sett kan
- 10 blandningen omfatta en eller flera tillsatser som till exempel fyllnadsmedel, smaksättare, såväl som granulerande medel. Jämfört med tobaksbaserade produkter är pulverblandningen fri från nitrosaminer såväl som andra potentiellt riskfyllda komponenter som normalt kan återfinnas i tobak.

- Exempel på fyllnadsmedel innefattar polysackarider, polyoler,
- 15 sockerarter, naturliga fibrer, mikrokristallint cellulosa, cellulosa och cellulosaderivat. Fyllnadsmedlet kan också ha en sekundär funktion, som till exempel sötningsmedel. Exempel på sötningsmedel innefattar mono-, di-, tri- och polysackarider, polyoler, naturliga och syntetiska sötningsmedel som tex sukros glukos, dextros, maltos, fruktos, sackarin, aspartam, acesulfam, sukralos, sackarin
- 20 och cyklamater. Exempel på smaksättare innefattar bergamott, eukalyptus, apelsin, mandarin, citrus, citron, pepparmynta, mynta, mentol, lakrits, grönmynta och blandningar därav.

- Pulvret kan vara granulerat eller icke-granulerat. Granulering kan öka partikelstorleken på pulvret vilket kan till exempel minska dammande eller förbättra
- 25 pulverflödet.

- Andra exempel på excipienter är välkända inom tekniken och kan återfinnas i Handbook of Pharmaceutical Excipients, redaktör Rowe, R.C: et al., 4.sup.e utgåva, Pharmaceutical Press, London 2003, som härmed inkorporeras genom referens.

- 30 Nikotin i pulvret är anpassat för att administreras via den orala transmukosala vägen och levereras över eller igenom munhålan's slemhinnor. Detta kan göras genom att administrera pulvret i ett överdrag som ska placeras till exempel under den övre läppen. I enlighet med detta, gäller uppfinningen ett överdrag som omger kärnan som omfattar pulvret såsom definierat ovan. Ett idealt
- 35 överdrag för nikotinleverans skall ha följande egenskaper: det skall vara kemiskt och fysiskt stabil, det skall vara olösligt i vatten, det ska vara lätt att framställa, fylla med pulver och försegla och det skall tillåta upplöst nikotin att fritt passera genom nämnt överdrag. I en föredragen utföringsform gäller den beskrivna uppfinningen produkter där nämnt överdrag är en påse innefattande en nikotinformulering som

har ovan nämnda egenskaper. En påse kan göras från ett vävt eller icke-vävt material, vari kärnmaterialet bibehålls i överdraget genom en svetsad försegling.

Överdragsmaterialet kan utväljas från gruppen bestående av biokompatibla och fysiologiskt acceptabla polymera material. Exempel på sådana material är cellulosaacetat och derivat därav, karboximetylcellulosa, polycellulosa ester, polyetylen, polypropylen, polystyren, polyvinylklorid, polyvinylacetat, polymer av metakrylater och akrylater, naturligt gummi, polykarbonat, polyetylen tereftalat, polyester, polyamin och nylon. Överdraget kan vara en påse. Produkten kan omfatta från 50 till 1000 mg av nämnt pulver, som till exempel 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 eller 950 mg.

Metod

Uppfinningen gäller också en metod att framställa produkten enligt uppfinningen.

Framställningen av pulvret i kärnan omfattar steget att tillhandahålla pulver av minst ett fritt nikotinsalt och minst ett pH-justerande medel och att blanda. Blandningen kan utföras i en konventionell blandare. Ett eller flera siktningssteg kan vara fördelaktigt för att förbättra blandningens homogenitet.

Om det behövs kan det pH-justerande medlet kapslas in eller bäddas in med polymer innan blandning med de andra komponenterna. Detta kan utföras genom att tillsätta en polymerlösning till det pH-justerande medlet och sedan avdunsta lösningsmedlet för att bilda ett pulver bestående av det pH-justerande medlet inkapslat eller inbäddat med en polymer.

Om ytterligare komponenter, som till exempel de excipienterna som nämnts ovan, ska tillsättas kan ytterligare tillverkningssteg behövas, som till exempel om någon av komponenterna tillsätts som vätska. Typiskt sett är flera smaksättare vätskor eller vätskelösningar och då kan det behövas ett torkningssteg. Dessutom, beroende på de önskade egenskaperna, kan pulvret granuleras eller inte. Om pulverblandningen ska granuleras, till exempel för att förbättra pulverflödesegenskaperna, kan ett granuleringssteg läggas till.

Slutligen positioneras pulvret innanför överdraget som förseglas. Genom ett sådant enkelt och kontrollerat sätt att tillverka produkten är det möjligt att på ett billigt och enkelt sätt erhålla en effektiv produkt med utmärkta förvaringsegenskaper.

EXEMPEL

Följande exempel är illustrativa av uppfinningen och bör inte betraktas som begränsande på uppfinningens omfattning. En fackman, i ljuset av föreliggande beskrivning, förstår att många ändringar kan göras i de specifika utföringsformerna

som beskrivs och fortfarande erhålla en sådant eller liknande resultat utan att avsteg från uppfinningens tanke och omfång görs.

- I följande exempel har excipienter tillsatts till den grundläggande kompositionen av den beskrivna uppfinningen; fyllnadsmedel (till exempel Avicel PD2000 och maltitol) är tillsatta för att öka pulvervolym och för att förbättra pulverflödesegenskaperna, smaksättare och sötningsmedel är tillsatta för att erhålla en mer tilltalande smak på produkten, och pulvret är granulerat för förbättra pulverflödesegenskaperna. I exemplen och 7-8 har det pH-justerande medlet kapslats in med en polymer för att fysiskt separera det från nikotinsaltet.

10

EXEMPEL 1.

10,0 Kollidon PVP 25 löses upp i 18,0 g etanol. 13,0 g Citronsmak (Firmenich), 2,5 g glycerol och 0,55 g mentol tillsätts för att bilda en homogen granuleringslösning.

- 15 Följande fasta komponenter blandas och siktas för att bilda en pulverblandning; 12,3 g nikotinbitartratdihydrat, 185,3 g mannitol, 0,4 g Acesulfam K, 16,8 g natriumbikarbonat och 10,0 g natriumkarbonat.

Granuleringslösningen tillsätts sakta till pulverblandningen under omrörning. Det våta granulatet siktas och placeras på ett tråg. Pulvret torkas vid

- 20 60°C över natt och siktas därefter.

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

25 Exempel 2

70,0 g Kollidon PVP 25 löses upp i 105,0 g etanol. 17,5 g Citronsmak (Firmenich), 7,0 g Frisk pepparmyntasmak (Firmenich), 3,5 g Mandarinsmak (Firmenich) och 1,4 g mentol tillsätts för att bilda en homogen granuleringslösning.

- Följande fasta komponenter blandas i en planblandare och blandas ytterligare genom siktnings för att bilda en pulverblandning: 43,0 g nikotinbitartratdihydrat, 192,5 Avicel PH200, 447,3 g mannitol, 1,8 g Acesulfam K, 56,0 g natriumbikarbonat och 35,0 natriumkarbonat.

- Granuleringslösningen tillsätts sakta till pulverblandningen i en bladblandare. Det våta granulatet siktas och placeras på ett tråg. Pulvret torkas vid rumstemperatur över natt och siktas därefter.

- 35 Pulvret fylls i påsar (målvikt 250 mg pulver per påse) med en påsfyllningsmaskin som finns internt. Påsmaterialet tillverkas av Schoeller & Hoesch, Tyskland och har artikelnummer NW nf 5/17/C. Den består av cellulosafiber, viskos och syntetisk fiber.

EXEMPEL 3

Följande komponenter blandas för att bilda en homogen granuleringslösning: 17,5g Citronsmak (Firmenich), 7,0 g Frisk pepparmyntasmak (Firmenich), 3,5 g Mandarinsmak (Firmenich), 1,4g mentol, 35,0g Kollidon PVP 25 och 31,5 g etanol. Detta är granuleringsvätska 1.

Följande komponenter blandas för att bilda en andra homogen granuleringslösning: 35,0 Kollidon PVP 25 och 73,5 renat vatten. Detta är granuleringsvätska 2.

10 Följande fasta komponenter blandas i en planblandare och blandas ytterligare genom siktning för att bilda en pulverblandning: 43,0 nikotinbitartratdihydrat, 639,8 g Dibasisk kalciumfosfatdihydrat, 1,8 g Acesulfam K, 56,0 g natriumbikarbonat och 35,0 natriumkarbonat.

15 Granuleringsvätska 1 tillsätts sakta till pulverblandningen under omrörning i en planblandare. Därefter tillsätts Granuleringslösning 2 sakta under omrörning i en planblandare. Det våta granulatet siktas och placeras på ett tråg. Pulvret torkas vid rumstemperatur över natt och siktas därefter.

Pulvret fylls i påsar (målvikt 250 mg pulver per påse) med en påsfyllningsmaskin som finns internt. Påsmaterialet tillverkas av Schoeller & Hoesch, Tyskland och har artikelnummer NW nf 5/17/C. Den består av
20 cellulosafiber, viskos och syntetisk fiber.

EXEMPEL 4

70,0 g Kollidon PVP 25 löses upp i 105,0 g etanol. 21,0 g Citronsmak (Firmenich). 8,4 g Frisk pepparmyntasmak (Firmenich), 4,2 g Mandarinsmak (Firmenich) och 1,8 g mentol tillsätts för att bilda en homogen granuleringslösning.

Följande fasta komponenter blandas i en planblandare och blandas ytterligare genom siktning för att bilda en pulverblandning: 43,0 g nikotinbitartratdihydrat, 385,0 g Avicel PH200, 248,5 maltitol, 2,3 g Acesulfam K,
30 56,0 g natriumbikarbonat och 35,0 natriumkarbonat.

Granuleringslösningen tillsätts sakta till pulverblandningen under omrörning i en planblandare. Ytterligare 20 g etanol tillsätts efter tillsats av granuleringsvätskan. Det våta granulatet siktas och placeras på ett tråg. Pulvret torkas vid rumstemperatur över natt och siktas därefter.

35 Pulvret fylls i påsar (målvikt 250 mg pulver per påse) med en påsfyllningsmaskin som finns internt. Påsmaterialet tillverkas av Schoeller & Hoesch, Tyskland och har artikelnummer NW nf 5/17/C. Den består av cellulosafiber, viskos och syntetisk fiber.

EXEMPEL 5

70,0 g Kollidon PVP 25 löses upp i 105,0 g etanol. 21,0 g Citronsmak (Firmenich). 8,4 g Frisk Pepparmyntasmak (Firmenich), 4,2 g Mandarinsmak (Firmenich) och 1,8 g mentol tillsätts för att bilda en homogen granuleringslösning.

- 5 Följande fasta komponenter blandas i en planblandare och blandas ytterligare genom siktning för att bilda en pulverblandning: 43,0 g nikotinbitartratdihydrat, 385,0 g Avicel PH200, 236,3 maltitol, 2,3 g Acesulfam K, 56,0 g natriumbikarbonat 35,0 natriumkarbonat och 14,0g Mentol Durarome.

- 10 Granuleringslösningen tillsätts sakta till pulverblandningen under omrörning i en planblandare. Ytterligare 10 g etanol tillsätts efter tillsats av granuleringsvätskan. Det våta granulatet siktas och placeras på ett tråg. Pulvret torkas vid rumstemperatur över natt och siktas därefter.

- 15 Pulvret fylls i påsar (målvikt 250 mg pulver per påse) med en påsfyllningsmaskin som finns internt. Påsmaterialet tillverkas av Schoeller & Hoesch, Tyskland och har artikelnummer NW nf 5/17/C. Den består av cellulosafiber, viskos och syntetisk fiber.

EXEMPEL 6

- 20 70,0 g Kollidon PVP 25 löses upp i 105,0 g etanol. 21,0 g Citronsmak (Firmenich). 8,4 g Frisk Pepparmyntasmak (Firmenich) och 4,2 g Mandarinsmak (Firmenich) tillsätts för att bilda en homogen granuleringslösning.

- 25 Följande fasta komponenter blandas i en planblandare och blandas ytterligare genom siktning för att bilda en pulverblandning: 21,5 g nikotinbitartratdihydrat, 385,0 g Avicel PH200, 257,6g maltitol, 2,3 g Acesulfam K, 73,5 g natriumbikarbonat, 17,5 g natriumkarbonat och 14,0 g Mentol Durarome.

- Granuleringslösningen tillsätts sakta till pulverblandningen under omrörning i en planblandare. Ytterligare 10 g etanol tillsätts efter tillsats av granuleringsvätskan. Det våta granulatet siktas och placeras på ett tråg. Pulvret torkas vid rumstemperatur över natt och siktas därefter.

- 30 Pulvret fylls i påsar (målvikt 250 mg pulver per påse) med en påsfyllningsmaskin som finns internt. Påsmaterialet tillverkas av Schoeller & Hoesch, Tyskland och har artikelnummer NW nf 5/17/C. Den består av cellulosafiber, viskos och syntetisk fiber.

35 EXEMPEL 7

Inkapslat pH-justerande medel tillverkas på följande sätt:
480 g natriumbikarbonat och 300g Sodiumkarbonat blandas. 60,0 g Eudragit L100 löses upp i 342 g etanol. Granuleringslösningen tillsätts sakta till pulverblandningen

under omrörning i en planblandare. Det våta granulatet siktas och placeras på ett tråg. Pulvret torkas vid rumstemperatur över natt och siktas därefter.

- 70,0 g Kollidon PVP 25 löses upp i 105,0 g etanol. 21,0 g Citronsmak (Firmenich). 8,4 g Frisk Pepparmyntasmak (Firmenich) och 4,2 g Mandarinsmak (Firmenich) tillsätts för att bilda en homogen granuleringslösning.

Följande fasta komponenter blandas i en planblandare och blandas ytterligare genom siktnings för att bilda en pulverblandning: 43,0 g nikotinbitartratdihydrat, 385,0 g Avicel PH200, 229,3 g maltitol, 2,3 g Acesulfam K, 98,0 g inkapslat pH-justerande medel och 14,0 g Mentol Durarome.

- Granuleringslösningen tillsätts sakta till pulverblandningen under omrörning i en planblandare. Det våta granulatet siktas och placeras på ett tråg. Pulvret torkas vid rumstemperatur över natt och siktas därefter.

- Pulvret fylls i påsar (målvikt 250 mg pulver per påse) med en påsfyllningsmaskin som finns internt. Påsmaterialet tillverkas av Schoeller & Hoesch, Tyskland och har artikelnummer NW nf 5/17/C. Den består av cellulosafiber, viskos och syntetisk fiber.

EXEMPEL 8

- 70,0 g Kollidon PVP 25 löses upp i 80,0 g etanol. 21,0 g Citronsmak (Firmenich). 8,4 g Frisk Pepparmyntasmak (Firmenich) och 4,2 g Mandarinsmak (Firmenich) tillsätts för att bilda en homogen granuleringslösning.

- Följande fasta komponenter blandas i en planblandare och blandas ytterligare genom siktnings för att bilda en pulverblandning: 43,0 g nikotinbitartratdihydrat, 385,0 g Avicel PH200, 229,3 g maltitol, 2,3 g Acesulfam K och 14,0 g Mentol Durarome.

Granuleringslösningen tillsätts sakta till pulverblandningen under omrörning i en planblandare. Det våta granulatet siktas och placeras på ett tråg. Pulvret torkas vid rumstemperatur över natt och siktas därefter.

- Det erhållna granulatet blandas med det inkapslade pH-justerande medlet (beskrivet i Exempel 7). Till en del granulerat pulver, tillsätts 0,126 delar inkapslat pH-justerande medel.

- Det blandade pulvret fylls i påsar (målvikt 250 mg pulver per påse) med en påsfyllningsmaskin som finns internt. Påsmaterialet tillverkas av Schoeller & Hoesch, Tyskland och har artikelnummer NW nf 5/17/C. Den består av cellulosafiber, viskos och syntetisk fiber.

Kompositionerna med nikotinpåsar tillverkade enligt Exemplet 1 till 8 ovan presenteras i Tabell 1.

TABELL 1: Kompositioner med formuleringarna som presenterats i Exemplen 1 till 8 baserat på den beskrivna uppfinningen (mg per påse)

Komponenter/ Omgång	TO- 022	TO- 025	TO- 035	TO- 042	TO- 047	TO- 058	TO- 070	TO- 071
Exempel	1	2	3	4	5	6	7	8
Nikotinbitartrat- dihydrat	12.3 (*)	12.3	12.3	12.3	12.3	6.15 (*)	12.3	12.3
Dibasisk kalcium- fosfatdihydrat	-	-	183	-	-	-	-	-
Mannitol	185	128	-	-	-	-	-	-
Maltitol	-	-	-	71.0	67.5	73.6	65.5	65.5
Avicel PH 200	-	55.0	-	110	110	110	110	110
Sodiumbikarbonat	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	-	-
Sodiumkarbonat	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	-	-
Inkapslat pH justerande medel (***)	-	-	-	-	-	-	28.0	28.0
Acesulfam K	0.40	0.50	0.50	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65
Glycerol	2.50	-	-	-	-	-	-	-
Citronsmak	13.0	5.00	5.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
Frisk pepparmynta smak	-	2.00	2.00	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40
Mandarinsmak	-	1.00	1.00	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20
Mentol	0.50	0.40	0.40	0.50	-	-	-	-
Mentol Durarome	-	-	-	-	4.00	4.00	4.00	4.00
Kollidon PVP25	10.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0

(*) Motsvarar 4,0 mg nikotinbas per påse

5 (**) Motsvarar 2,0 mg nikotinbas per påse

(***) 16,0mg Natriumbikarbonat, 10,0 Natriumkarbonat och 2,00 mg Eudragit L100

EXEMPEL 9

10 pH-t fastställs för produkter enligt den beskrivna uppfinningen. En påse enligt den beskrivna uppfinningen tillsätts till 15,0 g renat vatten. Provet omrörs eller skakas och efter minst 30 minuter mäts pH-t med en konventionell pH-meter. De undersökta produkterna är beskrivna i exemplen ovan och i Tabell 1.

TABELL 2. pH på prover tillverkade enligt den beskrivna uppfinningen.

Omgångar	pH
TO-025	8.46, 8.52, 8.47, 8.46
TO-035	8.50, 8.44, 8.21, 8,29
TO-042	8.63, 8.62
TO-058	8.44, 8.53
TO-070	8.34
TO-071	8.14

Man ser att pH för de undersökta proverna är över pH 6.

5

EXEMPEL 10

Frisättningen av nikotin från produkterna ovan enligt den beskrivna uppfinningen presenteras. Som en referens presenteras också frisättningen av nikotin från produkter inte enligt den beskrivna uppfinningen, fastställda med samma metoder.

10

Undersökta prov

Produkterna enligt den beskrivna uppfinningen beskrivs i Exempler 1 till 8 och i Tabell 1.

15

De två referenspåsarna är också tillverkade av ett nikotinnehållande pulver som ifyllts i en påse. Nikotinkällan är dock inte ett nikotinsalt som i den beskrivna uppfinningen, utan nikotinkomplex.

20

Den första referensprodukten är en kommersiellt tillgänglig produkt, "Zonnic mint 4 mg" inköpt i Sverige. Tre omgångar med Zonnic har undersökts. Formuleringen är baserad på en kombination av nikotin-cellulosa och innehåller 4 mg nikotin per påse. WO 2007/104573 och WO 2010/031552 gäller nämnd nikotin och cellulosakombination för beredning av en nikotinpåskomposition. I patentansökningarna uttalas att en kombination av nikotin och cellulosa är speciellt väl lämpad för användning i snuskompositioner, eftersom en dylik snuskomposition å ena sidan frisätter nikotinet relativt snabbt och därmed möjliggör ett snabbt påslag av nikotineffekten, å andra sidan möjliggör att nikotinnehållet fullständigt eller nästan fullständigt frisätts efter applicering i munhålan. Det är därför av intresse att jämföra den beskrivna uppfinningen med nikotEFRisättningen hos en produkt enligt uppfinningen som beskrivs i WO 2001/104573 och WO 2010/031552.

25

Den andra referensprodukten är baserat på ett nikotin-polacrilexkomplex (Amberlite IRP 64). Detta komplex är kommersiellt tillgängligt och används i nikotinprodukter för att minska rökning och rökavvänjning. Det köptes av Cambrex, och innehåller 15% nikotin. I Tabell 3 presenteras

- 5 kompositionerna för två referensformuleringar baserade på nikotinpolacrilexkomplexet (TO-014 och TO015): Båda omgångarna tillverkades i huset på ett liknande sätt som beskrivits i de tidigare exemplen med det viktiga undantaget att ett nikotinkomplex och inte ett nikotinsalt användes.

Komponenter/Omgångar	TO-014	TO-015
Nikotin polacrilex	42.0 (*)	42.0
Askorbyl palmitat	4.00	4.00
Mannitol	152	122
Avicel PH 200	-	30.0
Natriumbikarbonat	15.0	15.0
Natriumkarbonat	9.00	9.00
Acesulfam K	0.30	0.30
Glycerol	2.50	2.50
Citronsmak	12.0	12.0
Mentol	0.50	0.50
Kollidon PVP25	15.0	15.0

10

Experimentella metoder

- En nikotinpåse placeras normalt under den övre läppen där endast en begränsad mängd saliv är tillgängligt för att frisätta nikotin. Därför är det när man försöker efterlikna nikotinfrysättningshastigheten *in vitro* en fördel att använda
- 15 experimentella förhållanden där endast en begränsad mängd vattenhaltig vätska är närvarande. I annat fall, när olika nikotinprodukter jämförs *in vitro*, kommer storleken på de erhållna fristättningshastigheterna på nikotin inte att avspegla storleken på fristättningshastigheterna på nikotin under normala användarförhållanden.

20

Två experimentella metoder har använts för att fastställa nikotinleverans för produkter baserade på den beskrivna uppfinningen och för referensprodukter; en *in vitro* metod och en *ex vivo* metod. För båda metoderna har en begränsad mängd vattenhaltig vätska varit tillgänglig för att frisätta nikotinet från påsen.

Ex vivo. *Ex vivo* är en experimentell teknik där experimentet utförs *in vivo* och den resterande mängden av den aktiva komponenten i produkten analyseras *in vitro*. I det aktuella fallet behålls påsen under övre läppen under en viss tid. Den avlägsnas därefter och det kvarvarande nikotinet i påsen analyseras.

- 5 Detta utförs för olika användningstider (en ny påse används varje gång).

Under användning kan annorlunda hantering av påsen under användning resultera i olika nikotinfrysättningshastigheter. Därför bör hantering av påsen under användning standardiseras. Två olika tillvägagångssätt har använts. I det första tillvägagångssättet placeras påsen ”framme” under den övre läppen och
10 hålls i den positionen under användning. I det andra tillvägagångssättet placeras produkten under den övre läppen och lite till höger eller vänster sida. Produkten flyttas sedan till motsatta sidan av den övre läppen var fjärde minut. I det andra tillvägagångssättet är mera saliv tillgänglig för påsen.

- Efter användning placeras påsen omedelbart i ett rör innehållande 15,0
15 g renat vatten och den skakas tills allt kvarvarande nikotin i påsen löses in i vattenfasen (minsta tid 30 min).

In vitro. Till en 140 mm Petriskål tillsätts en viss mängd (4,0 g eller 20,0 g) renat vatten. Ett 110 nm filterpapper (Munktell grade 00R) placeras i mitten på skålen. Det kontrolleras att filterpappret är fullständigt blött med det renade
20 vattnet och att alla luftbubblor har avlägsnats. Påsen placeras platt i mitten på filterpappret under en viss tid. Påsen absorberar en del vatten vilket löser upp nikotinet som frisätts från påsen till den externa vattenfasen. Efter användning placeras påsen omedelbart i ett rör innehållande 15,0 g renat vatten och den skakas tills allt kvarvarande nikotin i påsen löses in i vattenfasen (minsta tid 30 min).

- 25 **Analytisk metod.** Den kvarvarande mängden nikotin i varje individuell nikotinpåse fastställs på samma sätt för både de *ex vivo* och de *in vivo* proverna: den nikotininnehållande vattenfasen i provröret späds till en lämplig koncentration. UV-absorbansen på lösningen fastställs vid 260 nm. Nikotinkoncentrationen beräknas genom att använda en kalibreringskurva och den kvarvarande mängden nikotin i
30 påsen beräknas. UV-metoden är icke-specifik för nikotin. Därför kan andra substanser i påsen som också har en absorption vid 260 nm introducera ett mindre fel i nikotinfastställningen.

- Nikotininnehållet fastställs också på samma sätt för ett antal oanvända nikotinpåsar från samma omgång. Från följande ekvation beräknas andelen frisatt
35 nikotin vid tiden t:

$$X_{\text{frisatt}(t)} = (N_{\text{oanvänd}} - N_{\text{använd}(t)}) / N_{\text{oanvänd}}$$

$X_{\text{frisatt}(t)}$ är andelen frisatt nikotin för den använda påsen vid tiden t

$N_{\text{oanvänd}}$ är den genomsnittliga mängden nikotin i oanvända påsar från omgången

$N_{\text{använd}(t)}$ är den kvarvarande mängden nikotin i den använda påsen vid tiden t

Resultat

- 5 I Tabell 4 nedan presenteras $X_{\text{frisatt}(6)}$ och $X_{\text{frisatt}(16)}$ (andelen frisatt nikotin för en använd påse efter 6 minuter och 16 minuters användningstid). Till exempel, när den analyserats och beräknats enligt metoderna beskrivna ovan, hade Zonnic referensomgången 09E56 frisatt 21 procent av nikotininnehållet efter 16 minuter i *Ex vivo* testet vari påsen flyttas var fjärde minut av användaren.

10

TABELL 4. Nikotinfrisättningen efter 6 och 16 minuters användningstid för de experimentella förhållanden beskrivna ovan (i procent av den genomsnittliga mängden nikotin i oanvända påsar i den omgången).

Omgång	Kommentar (*)	Ex vivo (**)				In vitro			
		Fast position		Flyttad var 4.e minut		4.0 g vatten		20.0 g vatten	
		6 min	16 min	6 min	16 min	6 min	16 min	6 min	16 min
Zonnic 09E56	Referens	-	-	11	21	11	23	16	28
10H23		-	-	-	-	14	24	21	34
10H24		-	-	-	-	14	26	23	31
TO-014	Referens	-	-	-	-	-	-	28	32
TO-015	Referens	-	-	-	-	-	-	17	24
TO-022	Uppfinning	-	-	-	-	-	-	82	93
TO-025	Uppfinning	-	-	15	41	19	32	60	86
TO-035	Uppfinning	-	-	-	-	29	52	69	83
TO-042	Uppfinning	8	21	22	33	33	44	59	78
TO-047	Uppfinning	-	-	-	-	-	-	55	79
TO-058	Uppfinning	-	-	-	-	-	-	51	71
TO-070	Uppfinning	-	-	-	-	-	-	40	74
TO-071	Uppfinning	-	-	-	-	-	-	48	64

15

(*) Referens betyder referensprov. Uppfinningen betyder prov enligt den beskrivna uppfinningen.

(**) Genomsnittliga värden för två användare (samma användare i samtliga experiment)

5 (-) inte mätt

För alla experimentella förhållanden, är nikotinfrysättningen för produkter enligt den beskrivna uppfinningen snabbare än för referensprodukter, både referensprodukten baserad på nikotincellulosakombination och referensprodukten baserad på nikotin-polacrillexkomplexet.

10 Under de experimentella förhållanden som använts i in vitro testet med 20,0 g rent vatten erhålls den snabbaste nikotinfrysättningen. Efter 16 minuters användningstid är nikotinfrysättningen ganska fullständig för produkterna enligt den beskrivna uppfinningen, i samtliga fall utom ett, är den över 70%. Å andra sidan för referensprodukterna är nikotinfrysättningen närmare 30-35%. Detta visar att för en nästan fullständig leverans av nikotin från påsen behövs en mindre mängd vätska eller en kortare tid behövs för produkterna enligt den beskrivna uppfinningen jämfört med referensprodukterna.

20 För en del av produkterna uppmättes nikotinfrysättningen också vid andra användningstider, upp till 64 minuter. Man föreställer sig att en normal användningstid anses vara cirka 30 till 60 minuter. Det är av intresse att nikotinleveransen är så fullständig som möjligt efter en normal användningstid. I Figur 1 presenteras nikotinleverans för användningstider upp till 64 minuter för TO-025, TO-042 och Zonnic omgång 09E56. De experimentella förhållandena är en *ex vivo* studie med två deltagare. Det är samma deltagare i samtliga tester. Deltagarna instruerades att ändra påsens position var fjärde minut från vänstra sidan till högra sidan av den övre läppen. Man ser att nikotinfrysättningen för proverna enligt den beskrivna uppfinningen är, allmänt sett, högre än för Zonnic.

30 I Figur 2 är nikotinleverans för användningstider upp till 64 minuter presenterade för TO-025 och Zonnic omgången 09E56. De experimentella förhållandena är en *in vitro* studie båda med 4,0 g vatten och 20,0 vatten. Samma mönster som i *ex vivo* studien framträder. Nikotinfrysättningen är snabbare och mer fullständig för produkten enligt den beskrivna uppfinningen än för Zonnicprodukten.

35

KRAV

1. En produkt för oral leverans av nikotin innehållande en kärna omfattande ett pulver av
 - 5 a) åtminstone ett fritt nikotinsalt
 - b) minst ett pH-justerande medel
 - c) minst ett fyllnadsmedeloch en ej vattenlöslig påse, vari nämnda påse är genomsläpplig för saliv och däri lösta pulverdeler, vari nämnd produkt vid kontakt med renat vatten ger ett pH på
10 minst 6.
2. Produkten enligt krav 1, vari nämnda nikotinsalt är vattenlösligt.
3. Produkten enligt kraven 1-2, vari nämnda nikotinsalt är utvalt från gruppen
15 bestående av nikotinhydroklorid, nikotindihydroklorid, nikotinmonotartrat, nikotinbitartrat, nikotinbitartratdihydrat, nikotinsulfat, nikotinzinkklorid-monohydrat och nikotinsalicylat.
4. Produkten enligt krav 3, vari nämnda nikotinsalt är nikotinbitartratdihydrat.
20
5. Produkten enligt kraven 1-4, vari nämnda pH-justerande medel är utvalt från gruppen bestående av acetater, glycinater, glukonater, borater, glycerofosfater, ammonium, citrater som till exempel citrater av alkaliska metaller, karbonater inklusive monokarbonat, dikarbonat och seskvikarbonat, fosfater inklusive
25 monovätefosfat, divätefosfat och trivätefosfat, och blandningar därav.
6. Produkten enligt krav 5, vari nämnda pH-justerande medel är natriumbikarbonat och natriumkarbonat, och blandningar därav.
- 30 7. Produkten enligt krav 5-6, vari nämnda pH-justerande medel är inkapslat eller inbäddat.
8. Produkten enligt krav 7, vari nämnda pH-justerande medel är inkapslat eller inbäddat med en polymer vilken fysiskt separerar det pH-justerande medlet från
35 nikotinsaltet.
9. Produkten enligt kraven 1-7, vari nämnda fyllnadsmedel är valt från gruppen bestående av polysackarider, polyoler, sockerarter, naturliga fibrer, mikrokristallint cellulosa, cellulosa och cellulosaderivat.

10. Produkten enligt något av föregående krav, vari nämnda påse är utvalt från gruppen bestående av biokompatibla och fysiologiskt acceptabla polymera material.
- 5 11. Produkten enligt krav 10, vari nämnda påse är valt från gruppen bestående av celluloaacetat och derivat därav, karboxymetylcellulosa, polycellulosaester, andra cellulosaaderivat inklusive etylcellulosa, propylcellulosa, polyetylen, polypropylen, polystyren, polyvinylklorid, polyvinylacetat, polymerer av metakrylater och akrylater, naturgummi, polykarbonat, polyetylentereftalat, polyester, polyamid och
10 nylon.
12. Produkten enligt något av föregående krav, vari nämnda produkt omfattar ytterligare minst en excipient.
- 15 13. Produkten enligt krav 12, vari nämnda excipient är ett sötningsmedel eller smaksättare.
14. Produkten enligt krav 12, vari nämnda sötningsmedel är utvald från gruppen bestående av mono-, di-, tri- och polysackarider, polyoler, naturliga och syntetiska
20 sötningsmedel som till exempel sukros, glukos, dextros, maltos, fruktos, sackarin, aspartam, acesulfam, sukralos, sackarin och cyklamater.
15. Produkten enligt krav 12, vari nämnda smaksättare är utvald från gruppen bestående av bergamott, eukalyptus, apelsin, mandarin, citrus, citron, pepparmynta,
25 mynta, mentol, lakrits, grönmynta och blandningar därav.
16. Produkten enligt något av föregående krav, vari nämnda produkt omfattar nikotin i en mängd av från 0,1 till 10 mg per dosenheter beräknat som nikotin i form av fri bas.
30
17. Produkten enligt krav 16, vari nämnda produkt omfattar nikotin i en mängd av 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 3,0, 3,5 4,0, 4,5, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0 eller 9,0 mg per dosenheter beräknat på nikotin i form av fri bas.
- 35 18. Produkten enligt något av föregående krav, vari nämnda produkt omfattar från 50 mg till 1000 mg av nämnda pulver.
19. Produkten enligt krav 18, vari nämnt produkt omfattar 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 eller, 950 mg av nämnda

pulver.

20. En metod att framställa en produkt omfattande stegen att
- 5 a) tillhandahålla pulver av minst ett fritt nikotinsalt och minst ett pH-justerande medel och minst ett fyllnadsmaterial samt en ej vattenlöslig påse,
- b) erhålla en produkt enligt något av kraven 1-19.
21. Metoden enligt krav 20 vari nämnd metod omfattar de ytterligare stegen att
- 10 kapsla in eller bädda in det pH-justerande medlet.
22. Metoden enligt kraven 20-21 vari nämnda metod omfattar det ytterligare steget att granulera pulvret.