



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2800557 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*A61K 9/28 (2006.01)*  
*A61K 9/00 (2006.01)*  
*A61K 9/20 (2006.01)*  
*A61K 9/30 (2006.01)*  
*A61K 31/465 (2006.01)*  
*A61P 1/00 (2006.01)*  
*A61P 1/04 (2006.01)*  
*A61P 3/04 (2006.01)*  
*A61P 25/00 (2006.01)*  
*A61P 25/16 (2006.01)*  
*A61P 25/28 (2006.01)*  
*A61P 25/34 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2021.03.08                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2020.12.30                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 13733926.3                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2013.01.07                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2014.11.12                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (30) | Priority                                                                   | 2012.01.05, SE, 1200017                                                                                                                                                                                                                                     |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR                                                           |
| (73) | Proprietor                                                                 | McNeil AB, 251 09 Helsingborg, Sverige                                                                                                                                                                                                                      |
| (72) | Inventor                                                                   | HUGERTH, Andreas, Södra Villavägen 2, 237 35 Bjärred, Sverige<br>LINDELL, Katarina, Skarhult 1325, 241 93 Eslöv, Sverige<br>NICKLASSON, Fredrik, Järavallsvägen 17, 237 33 Bjärred, Sverige<br>THYRESSON, Kristina, Sakförarevägen 28, 226 57 Lund, Sverige |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                       |

---

|      |                      |                                                                                                  |
|------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>SOLID NICOTINE-COMPRISING DOSAGE FORM WITH REDUCED ORGANOLEPTIC<br/>DISTURBANCE</b>           |
| (56) | References<br>Cited: | EP-A1- 1 666 030<br>WO-A1-03/003957<br>WO-A1-2009/143841<br>WO-A2-2004/056363<br>US-A- 5 362 496 |

US-A1- 2004 151 771  
EP-A1- 1 430 896  
EP-A1- 2 233 134  
WO-A1-2007/133141  
WO-A1-2010/044736  
GB-A- 2 230 439  
US-A1- 2011 268 809

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. Fast farmasøytisk doseringsform for frigjøring av nikotin i munnhulen omfattende en kjerne innkapslet av minst et filmbelegg, hvor kjernen omfatter nikotin og hvor filmbelegget omfatter minst en filmdannende polymer og minst en  
5 komponent for reduksjon av en eller flere organoleptisk forstyrrende følelser, og hvor minst et filmbelegg mangler nikotin og mangler buffer; hvor nevnte doseringsform er en pastill, en sublingval tablett, en bukkal tablett eller en oralt disintegrerende tablett.
- 10 2. Doseringsform ifølge krav 1, **karakterisert ved** at den omfatter minst en ytterligere aktiv farmasøytisk ingrediens så som et sinksalt eller sinkkompleks.
3. Doseringsform ifølge krav 1 eller 2, **karakterisert ved** at ved administrasjon er nevnte nikotin i hovedsak absorberbar  
15 av mukosa i munnhulen og/eller av mukosa i spiserøret.
4. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, **karakterisert ved** at minst et filmbelegg fortrinnsvis har en tykkelse fra 10 til 500  
20 mikron, mer foretrukket fra 20 til 250 mikron og mest foretrukket fra 30 til 150 mikron og/eller kjernen har fortrinnsvis en vekt fra 50 mg til 2000 mg, mer foretrukket fra 90 mg til 1200 mg og/eller filmbelegget har foretrukket en vekt på fra 1 vekt% til 15 vekt% av vekten av  
25 kjernen.
5. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, **karakterisert ved** at de organoleptisk forstyrrende følelser er valgt fra gruppen  
bestående av irritasjon, bitterhet, smaksendring og smaksblokkering, følelse av  
30 brenning, sammensnurping, bitterhet og kløe og av smaker så som sur, salt, metallisk, såpeaktig, muggaktig, svovelaktig, bitter, fettaktig og dårlige smaker, foretrukket irritasjon, følelser av brenning, bitterhet og kløe, av smaker så som surhet, saltsmak, metallsmak, såpesmak, fettsmak og dårlige smaker, mer foretrukket irritasjon, brenning og bitterhet.  
35
6. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, **karakterisert ved** at den ene eller flere organoleptisk forstyrrende følelser er  
indusert av  
i) nikotinet og/eller  
40 ii) en eller flere eksipienter av doseringsformen, eventuelt omfatter den ene eller flere eksipienter en eller flere buffere valgt fra gruppen bestående av karbonat (innbefattende bikarbonat eller sesquikarbonat), glysinat, forskjellige fosfatsystemer så som trinatriumfosfat, dinatriumhydrogenfosfat og trikaliumfosfat, dikaliumhydrogenfosfat, glyserofosfat eller citrat av et alkalimetall (så som kalium  
45 eller natrium eller ammonium) f.eks. trinatrium og trikaliumcitrat, forskjellige hydroksider, aminosyrer og blandinger derav samt andre eksipienter som kan innbefatte organoleptisk forstyrrende følelser.

7. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, **karakterisert ved** at nikotinet er i en form valgt fra en gruppe bestående av et nikotinsalt, den frie baseformen av nikotin, et nikotinderivat så som en nikotin kationebytter, et nikotin inklusjonskompleks, nikotin i enhver ikke-kovalent binding, nikotin bundet til zeolitter, nikotin bindet til cellulose innbefattende mikrokrySTALLinsk cellulose eller stivelse mikrosfærer samt blandinger derav.

8. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, **karakterisert ved** at den minst ene komponent for reduksjon av en eller flere organoleptisk forstyrrende følelser omfatter eller består av en eller flere
- i) smaksstoffer, eventuelt hvor det ene eller flere smaksstoffer er valgt fra gruppen bestående av naturlig eller syntetisk smak eller aromatiserende midler og kan bli tilsatt som væsker og/eller som pulver og at de kan være valgt fra essensielle oljer innbefattende destillasjoner, oppløsningsmiddelekstraksjoner eller kaldekspresjoner av opphakkede blomster, blader, skall eller knuste hele frukter omfattende blandinger av alkoholer, estere, aldehyder og laktoner; essenser innbefattende enten fortynnede oppløsninger av essensielle oljer eller blandinger av syntetiske kjemikalier blandet for å tilsvare de naturlige smaker av frukten (f.eks. jordbær, bringebær, solbær, banan, melon, kirsebær, pasjonsfrukt, ananas, fersken, bjørnebær, mango, papaya, guava, tranebær, multe, fiol, granateple, pære, eple); kunstige og naturlige smaker av brygg og alkoholdrikker (f.eks. cognac, whiskey, rom, gin, sherry, portvin og vin); tobakk, kaffe, te, kakao og mynte; frukt jus innbefattende utpresset jus fra vaskede, skrubbede frukter så som sitron, appelsin og lime samt andre sitrusfrukter, grønnmynte, peppermynte, sitronbalsam, vintergrønn, kanel, koka/kakao, vanilje, lakris, mentol, eukalyptus, anisfrø, nøtter (f.eks. peanøtter, kokosnøtter, hasselnøtter, kastanjer, valnøtter, kolanøtter), mandler, rosiner og ingefær samt pulvere og mel og kombinasjoner derav og/eller
- ii) søtningsstoffer eventuelt hvor det ene eller flere søtningsstoffer er valgt fra gruppen bestående av syntetiske eller naturlige sukkere, dvs. i en hvilken som helst form av karbohydrater egnet for anvendelse som søtningsmiddel så vel som såkalte kunstige søtningsmidler så som sakkarin, natriumsakkarin, aspartam, ecesulfam eller Acesulfam K, kalium acesulfam, taumatin, glycyrrhizin, sukralose, dihydrochalcone, mirakulin, monellin, stevsid, neotam, N-substituerte APM-derivater, cyklaminsyre og deres salter og alitam, gruppen bestående av sukkeralkoholer så som sorbitol, xylitol, enkle sukkere innbefattende sukkere ekstrahert fra sukkerrør og sukkerbete (sukrose), dekstrose (også kalt glukose), fruktose (også kalt leavulose) og laktose (også kalt melkesukker); sorbitol, mannitol, glyserol, xylitol, erytritol, maltitolsirup (eller hydrogenert stivelseshydrolysat), isomalt, laktitol samt blandinger av sukkere innbefattende glukosesirup (f.eks. stivelseshydrolysat inneholdende en balanding av dekstrose, maltose og en rekke komplekse sukkere), invertsukker-sirup (f.eks. sukrose invertert med invertase (også kalt sukrase eller sakkarase) inneholdende en blanding av dekstrose og fruktose), høysukkerinneholdende siruper så som treakel og honning inneholdende en blanding av partikulær leavulose, dekstrose, maltose, laktitol, sukrose, resiner, dekstrin og høyere sukkere og malt eller maltekstrakter samt kombinasjoner derav og/eller
- iii) smaksstoffer og et eller flere søtningsstoffer.

9. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8,  
**karakterisert ved** at en eller flere filmdannende polymerer er valgt fra gruppen  
bestående av cellulose-etere så som hydroksypropyl metyl cellulose (HPMC), metyl-  
hydroksyetyl cellulose (MHEC), hydroksypropyl-cellulose (HPC), hydroksyetyl-  
5 cellulose (HEC), etyl-hydroksyl-etyl-cellulose (EHEC) og andre filmdannende  
polymerer så som metakrylsyre kopolymer type C, natriumkarboksy metyl-  
cellulose, polydekstrose, polyetylen-glykoler, akrylat-polymerer så som polyvinyl-  
akrylat (PVA)), polyvinyl-alkohol-polyetylen glykol podekopolymerer, kompleks av  
polyvinylpyrrolidon (PVP) så som povidon, polyvinyl-alkohol, mikrokrystallinsk  
10 cellulose, carrageenan, pregelatinisert stivelse, polyetylen-glykol og kombinasjoner  
derav.

10. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av de foregående krav,  
**karakterisert ved** at den ytterligere omfatter  
15 et eller flere plastifiseringsmidler så som glyserol, propylenglykol,  
polyetylen-glykol (PEG 200-6000), organiske estere så som triacetin (glyseryl  
triacetat), trietylцитрат, dietylftalat, dibutylsebacet, acetyltrietylцитрат,  
acetyltributylцитрат, tributylцитрат og oljer/glyserider så som fraksjonert  
kokosnøttolje, lakserolje og destillerte acetylte monoglyserider og/eller  
20 et eller flere overflateaktive midler så som polysorbater avledet fra PEG-ylert  
sorbitan esterifisert med fettsyrer så som Polysorbate 20 (Polyoksyetylen (20)  
sorbitan monolaurat), Polysorbate 40 (Polyoksyetylen (20) sorbitan monopalmitat),  
Polysorbate 60 (Polyoksyetylen (20) sorbitan monostearat), Polysorbate 80  
(Polyoksyetylen (20) sorbitan monooleat) (f.eks. Tween 80, Tween 40, Tween 20),  
25 natriumlaurylsulfat (SLS), poloksamer surfaktanter dvs. surfaktanter basert på  
etylenoksid-propylenoksid blokk-kopolymerer og andre surfaktanter med høy HLB-  
verdi;  
og/eller  
et eller flere anti-klebmidler eller glidemidler så som talk, magnesiumstearat,  
30 kolloidal silikondioksid og glyseryl monostearat, og/eller  
et eller flere fargemidler og/eller  
et eller flere opakifikatorer og/eller  
et eller flere skinnemidler og/eller  
et eller flere poredannende midler og/eller  
35 en eller flere eksipient-stabilisatorer.

11. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10,  
**karakterisert ved** at  
40 i) det minst ene filmbelegg oppløses eller disintegrerer raskt ved  
administrasjon til munnhulen, foretrukket på mindre enn 2 minutter, mer  
foretrukket på mindre enn 1 minutt og mest foretrukket på mindre enn 30  
sekunder fra administrasjonstidspunktet og/eller  
ii) nevnte doseringsform frigjør nikotinen innen 30 minutter ved  
administrasjon til munnhulen, fortrinnsvis innen 20 minutter fra  
45 administrasjonstidspunktet og/eller  
iii) reduksjonen av en eller flere organoleptisk forstyrrende følelser  
forringer ikke nevneverdig den farmasøytiske effekt av nikotinen og/eller API.

a. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11,  
50 **karakterisert ved** at en enhetsdose derav har en kjerne omfattende

- nikotin i en mengde tilsvarende 0,5 mg til 12 mg nikotinbase,
- sorbitol 0 – 99,15 % (w/w)
- xylitol 0 – 99,15 % (w/w),
- mannitol 0 – 99,15 % (w/w),
- natriumbikarbonat 0 – 1,0 % (w/w),
- natriumkarbonat 0 – 1,0 % (w/w),
- smakstilsetning 0,05 – 2,5 % (w/w),
- høyintensitet søtningsstoff eller kombinasjon av høyintensitets søtningsstoffer 0 – 0,25 % (w/w),
- magnesiumstearat 0,5 – 2,5 % (w/w).

12. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, **karakterisert ved** at belegget omfatter

- i) filmdannende polymer: omkring 80 % (w/w)  
 surfaktant: omkring 0,3 % (w/w),  
 høyintensitet søtningsstoff eller kombinasjon av høyintensitet søtningsstoffer: omkring 8 % (w/w),  
 smakstilsetning: omkring 12 % (w/w); eller
- ii) filmdannende polymer 80,5 % (w/w),  
 plastifiseringsmiddel 8 % (w/w)  
 surfaktant 0,1 % (w/w),  
 fargekomponent 6 % (w/w)  
 høyintensitet søtningsstoff eller kombinasjon av høyintensitet søtningsstoffer 4 % (w/w),  
 smakstilsetning 1,25 % (w/w); eller
- iii) filmdannende polymer fra 44,5 til 97,0 % (w/w),  
 plastifiseringsmiddel fra 0 til 25,0 % (w/w),  
 surfaktant fra 0 til 0,5 % (w/w),  
 fargekomponent fra 0 til 10 % (w/w).  
 høyintensitet søtningsstoff eller kombinasjon av høyintensitet søtningsstoffer fra 0,5 til 10 % (w/w),  
 smakstilsetning fra 2,5 til 10 % (w/w).

13. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, **karakterisert ved** at en enhetsdose omfatter

- i) den nedenfor nevnte mengder i mg i henholdsvis kjernen og belegget, hvorved de respektive mengder kan variere innen et intervall på  $\pm 15$  % (w/w), fortrinnsvis innen et intervall på  $\pm 5$  % (w/w)

#### Kjerne

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| Mannitol                | 175,78 |
| Kalium hydrogenkarbonat | 0,45   |
| Natriumkarbonat         | 3,67   |
| Natriumalginat          | 10,30  |
| Xantangummi             | 1,99   |

|                                |       |
|--------------------------------|-------|
| Kalsiumpolykarbofil            | 5,13  |
| Nikotinresinkompleks           | 22,22 |
| Kaliumhydrogenkarbonat         | 0,58  |
| Vannfri natriumkarbonat        | 4,63  |
| Aspartam                       |       |
| Kalium acesulfam               | 1,50  |
| Mintsmak                       | 21,25 |
| Magnesiumstearat               | 2,50  |
| Total vekt av tablettkjerne mg | 250   |

Belegg

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| Hydroksypropyl metylcellulose | 4,83  |
| Titandioksid                  | 0,19  |
| Polyetylglykol 400*           | 0,094 |
| Natriumlaurylsulfat           | 0,019 |
| Aspartam                      | 0,31  |
| Kalium acesulfam              | 0,19  |
| Mintsmak                      | 3,00  |

eller

- 5 ii) de nedenfor nevnte mengder i mg i henholdsvis kjernen og belegget, hvorved de respektive mengder kan variere innen et intervall på  $\pm 15\%$  (w/w), fortrinnsvis innen et intervall på  $\pm 5\%$  (w/w)

Kjerne

|                        |         |
|------------------------|---------|
| Mannitol               | 1034,85 |
| Kaliumhydrogenkarbonat | 2,80    |
| Natriumkarbonat        | 22,75   |
| Natriumalginat         | 63,70   |

|                                |       |
|--------------------------------|-------|
| Xantangummi                    | 12,25 |
| Kalsiumpolykarbofil            | 31,73 |
| Nikotin resinkompleks          | 22,22 |
| Aspartam                       | 6,00  |
| Mintsmak                       | 1,2   |
| Magnesiumstearat               | 2,50  |
| Total vekt av tablettkjerne mg | 1200  |

### Belegg

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| Hydroksypropyl metylcellulose | 23,19 |
| Titandioksid                  | 0,90  |
| Polyetylenglykol 400          | 0,45  |
| Natriumlaurylsulfat           | 0,090 |
| Aspartam                      | 1,47  |
| Kalium acesulfam              | 0,90  |
| Mintsmak                      | 3,00  |

14. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 14 for anvendelse  
5 i:
- i) terapi hvor terapien er behandling for en sykdom valgt fra gruppen bestående av tobakk- eller nikotinavhengighet, Alzheimers sykdom, Crohns sykdom, Parkinsons sykdom, Tourettes syndrom, ulcerøs kolitt og vektøkning etter røykeslutt, spesielt tobakk- eller nikotinavhengighet; eller
  - 10 ii) en fremgangsmåte for behandling av tobakk og nikotinavhengighet, Alzheimers sykdom, Crohns sykdom, Parkinsons sykdom, Tourettes syndrom, ulcerøs kolitt og vektøkning etter røykeslutt, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 14 oralt til
  - 15 pasienten, eventuelt hvor doseringsformen blir holdt i munnhulen etter administrasjon til pasienten slik at nikotinet blir absorbert av slimhinnen i munnhulen og/eller av slimhinnen i spiserøret.
15. Terapisystem omfattende en doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 15 omfattende nikotin i en hvilken som helst form.