



# PATENTBESVÄRSRÄTTENS DOM

meddelad i Stockholm den 19 september 2013

## **Klagande**

RR

Ombud: Zacco Sweden AB  
Box 5581, 114 85 Stockholm

## **SAKEN**

Patent på "Ny löslighetsförbättrare och användning därav"

## **ÖVERKLAGAT AVGÖRANDE**

Patent- och registreringsverkets (PRV) beslut den 12 mars 2010  
angående patentansökan nr 0800638-9, se domsbilaga 1

## **DOMSLUT**

Patentbesvärsrätten avslår överklagandet.

EE

---

Postadress	Besöksadress	Telefon	Fax	Org.nr
Box 24160	Karlavägen 108	08-450 39 00	08-783 76 37	202100-3971
104 51 Stockholm				

**REDOGÖRELSE FÖR SAKEN OCH FRAMSTÄLLDA YRKANDEN**

RR inkom den 19 mars 2008 till PRV med en fullföljd internationell patentansökan avseende en ”Ny löslighetsförbättrare och användning därav”. PRV avslog genom det överklagade beslutet ansökan och fann i sitt beslut att uppfinningen saknade nyhet och uppfinningshöjd.

I avslagsbeslutet anfördes följande dokument.

D1. Warner K. S.; Li S. K.; Higuchi W. I. ”Influences of Alkyl Group Chain Length and Polar Head Group on Chemical Skin Permeation Enhancement”, J. Pharm. Sci. 2001, aug., vol. 90, nr 8, s. 1143-1153.

I Patentbesvärsträtten har dessutom anförts följande dokument.

D7. GB 818712

D8. US 2671748

D9. US 3443004

D10. GB 325847

***Uppfinningen***

Patentansökans beskrivning anger bland annat följande om uppfinningens bakgrund och ändamål.

Uppfinningen hänför sig till en ny löslighetsförstärkare. I synnerhet tillhandahåller föreliggande uppfinning en ny löslighetsförstärkare, N,N-dialkylamid av alifatiska karboxylsyror som har en kolkedja med 6 till 16 kolatomer, samt användning därav för att förstärka lösligheten, genomträngligheten och biotillgängligheten av delvis lösliga läkemedel.

Ett större problem när man utvecklar farmaceutiska formuleringar är den dåliga lösligheten av farmaceutiska aktiva medel i vatten eller något annat vanligt använt medium och den medföljande dåliga biotillgängligheten. För att lösa detta problem har olika tillvägagångssätt använts, vilka inkluderar att utveckla suspensioner, lösa i organiska lösningsmedel, använda salter av läkemedlet, utveckla prodroger och använda olika sorters läkemedelavlämningsystem. Vidare utgör olösligheten av

fasta läkemedelsformer i vanliga medium såsom vatten en stor utmaning på grund av den resulterande låga biotillgängligheten av de aktiva ingredienserna.

Många förfaranden för att lösa läkemedel har utvecklats som är baserade på användningen av lösningsmedel eller löslighetsförstärkare, ytaktiva medel, komplexbildande medel, eller komplexa läkemedelsbärare. Ytaktiva medel och komplexbildande medel har nackdelar så som toxicitet och snabb utfällning av de lösta läkemedlen när de en gång har administrerats till patienten, eller när de på annat sätt späts ut i en vattenhaltig miljö. Komplexa läkemedelsbärare, så som liposomer, har begränsad användbarhet på grund av den ostabila beskaffenheten av bärarpartiklarna och det föredragna upptaget och lokaliseringen av liposomala läkemedel till det retikuloendoteliala systemet, det vill säga levern och mjälten. Konventionella lösningsmedel och löslighetsförstärkare kan vara toxiska och irriterande när de injiceras in i människor. Vattenlösliga lösningsmedel/löslighetsförstärkare har också den ofördelaktiga egenskapen att de medger att läkemedlet snabbt faller ut när en vattenhaltig miljö kontaktas.

När den vattenlösliga förmågan hos en läkemedelskandidat är otillräcklig för att medge lösningsformuleringar används ofta löslighetsförstärkare för att förstärka lösligheten. Användningen av löslighetsförstärkare kan öka lösligheten flera gånger om. Några vanligt använda löslighetsförstärkare är propylenglykol, polyetylenglykoler, etanol och sorbitol. Tillsatsen av ett hjälplösningsmedel kan öka lösligheten av hydrofoba molekyler genom att reducera den dielektriska konstanten hos lösningsmedlet. Vissa problem med användning av löslighetsförstärkare är utfällning av läkemedlet vid utspädning av lösningsmedelsblandningar och vävnadsskada eller smärta vid injektion. Denna utspädning sker efter administrering av läkemedlet in i kroppen. I allmänhet är polyetylenglykol (PEG) en föredragen löslighetsförstärkare baserat på dess goda förmåga att lösa och allmänna godtagbarhet när det gäller bieffektsprofil.

Föreliggande uppfinning tillhandahåller en ny löslighetsförstärkare som har förmåga att förstärka lösligheten av de delvis lösliga läkemedlen och undviker också den begränsning som finns hos tidigare kända tekniker. Vidare tillhandahåller föreliggande uppfinning ett alternativt förfarande

för framställning av önskvärda formuleringar av sådana delvis lösliga läkemedel där nämnda nya löslighetsförstärkare används.

### ***Yrkanden***

RR har i Patentbesvärslätten vidhållit patentansökan med ett första, ett andra, ett tredje respektive ett fjärde yrkande som inkom den 17 juni 2013, att prövas i nämnd ordning.

Uppfinningen definieras i de självständiga patentkraven 1, 4 (benämnt 3) och 5 (benämnt 4) enligt det första yrkandet på följande sätt.

1. Ny löslighetsförstärkare för att lösa upp delvis lösliga läkemedel, vari nämnda löslighetsförstärkare är vald från en grupp av N,N-dialkylamidföreningar som består av N,N-dimetylhexanamid och N,N-dimetyloktanamid.
4. Förfarande för att förstärka lösligheten av delvis lösliga läkemedel, vari förfarandet omfattar att blanda nämnda läkemedel in i ett hydrofilt medium, sätta till en löslighetsförstärkare in i den resulterande blandningen, skaka den resulterande blandningen för att erhålla genomskinlig lösning, vari nämnda löslighetsförstärkare är vald från en grupp av N,N-dialkylamidföreningar som består av N,N-dimetylhexanamid och N,N-dimetyloktanamid.
5. Förfarande för att framställa en farmaceutisk formulering, vari förfarandet omfattar att blanda delvis lösliga läkemedel in i ett hydrofilt medium, tillsätta en löslighetsförstärkare in i den resulterande blandningen, skaka den resulterande blandningen för att erhålla en genomskinlig lösning och formulera densamma genom att använda farmaceutiskt acceptabla konstituentier till ett önskvärt läkemedelsavlämningsystem, vari nämnda löslighetsförstärkare är vald från en grupp av N,N-dialkylamidföreningar som består av N,N-dimetylhexanamid och N,N-dimetyloktanamid.

Uppfinningen definieras i det självständiga patentkravet 1 (benämnt 2) enligt det andra yrkandet på följande sätt.

1. Användning av en löslighetsförstärkare vald från en grupp som består av N,N-dimetyloktanamid och N,N-dimetylhexanamid för att lösa upp delvis lösliga läkemedel, varvid nämnda delvis lösliga läkemedel är vilket läkemedel som helst som inte kan lösas upp i ett hydrofilt medium.

Patentkraven enligt övriga yrkanden framgår av domsbilagor 2-3.

### ***Grunder***

RR har till grund för sin talan hållit fast vid att uppfinningen är ny och har uppfinningshöjd.

### ***Utveckling av talan***

RR har i Patentbesvärsträtten i huvudsak anfört följande.

#### ***Dokument D1, första yrkandet***

D1 hänför sig till användningen av N,N-dimetylhexanamid, N,N-dimetylheptanamid, N,N-dimetyloktanamid och N,N-dimetylnonanamid som löslighetsförstärkare endast för kortikosteroidkristaller som i allmänhet uppvisar utbredd polymorfism, vilket bidrar till varierande löslighetsbeteende. D1 beskriver vidare att lösligheten ökar när kristallnumret ökar. Föreliggande uppfinning hänför sig emellertid till löslighetsförstärkning av partiellt lösliga läkemedel med användning av föreningarna enligt patentkraven. Löslighet är en parameter som påverkas av olika faktorer så som den dielektriska konstanten, termodynamisk energi, termodynamisk aktivitet, dipol-dipol-interaktioner, fri energi, vätebindningar, molekylstruktur, inter- och intramolekylära interaktioner, sterokemin hos föreningarna och polymorfism. Löslighetsförstärkarna enligt föreliggande uppfinning täcker in alla parametrar av vikt för lösligheten hos ett läkemedel medan D1 endast hänför sig till polymorfism och i synnerhet till penetration av polymorfa kortikosteroider genom hud. Vidare innefattar särdraget ”delvis lösliga läkemedel” läkemedel som föreligger i olika fysiska tillstånd eller har olika fysiska egenskaper, till exempel amorf, kristallin, lipofil eller polymer.

Skillnaden mellan löslighetsförstärkarna beskrivna i patentkrav 1 enligt det första yrkandet och den anförda kända tekniken hänför sig till det

faktum att löslighetsförstärkaren påverkar alla parametrar av vikt för lösligheten av delvis lösliga läkemedel, med en resulterande teknisk effekt som relaterar till ökad löslighet av svårlösliga läkemedel som föreligger i olika fysiska former, där olika parametrar spelar olika stor roll för lösligheten.

*Dokument D1, andra, tredje respektive fjärde yrkandet*

D1 beskriver hur N,N-dimetylhexanamid och N,N-dimetyloktanamid förstärker lösligheten hos kortikosteron i jämförelse med nämnda läkemedels löslighet i fosfatbuffrad saltlösning (PBS). Trots att fosfatbuffrad saltlösning är ett högst hydrofilt medium uppvisar kortikosteron en relativt hög löslighet i nämnda medium och således får nämnda läkemedel anses utgöra ett läkemedel som kan lösas i ett hydrofilt medium. Uppfinningen definierad i patentkrav 1 enligt det andra, tredje respektive fjärde yrkandet hänför sig endast till användningen av löslighetsförstärkare för att lösa upp läkemedel som inte kan lösas upp i ett hydrofilt medium. D1 visar inte användningen av N,N-dimetylhexanamid och N,N-dimetyloktanamid för att lösa upp delvis lösliga läkemedel som inte kan lösas upp i ett hydrofilt medium.

En fackman som står inför det tekniska problemet att förbättra lösligheten hos läkemedel som inte kan lösas i ett hydrofilt medium skulle inte finna någon ledning i D1 eftersom D1 endast hänför sig till N,N-dimetylalkanamidernas effekter på hudgenomträngligheten hos kortikosteron. Fackmannen har ingen anledning att tro att N,N-dimetylalkanamiderna har egenskaper som är särskilt lämpade för förbättring av löslighet, och framförallt inte för löslighetsförstärkning av föreningar som inte kan lösas i ett hydrofilt medium och som tillhör helt andra läkemedelsklasser än kortikosteroider.

*Dokumenterna D7-D10, samtliga yrkanden*

D7 beskriver ett förfarande för framställning av injicerbara lösningar av dikaffeylkininsyra, där lösligheten av denna syra förbättras genom tillsats av en lägre alifatisk alkylamid. D7 nämner specifikt endast dimetylformamid, dimetylacetamid och monometylacetamid och antyder inte att även högre alifatiska alkylamider skulle kunna användas som löslighetsförstärkare och föreslår framförallt inte att N,N-dimetylhexanamid och N,N-dimetyloktanamid kan användas i detta syfte.

D8 beskriver användning av vattenlösliga amider. Alla exempel i D8 är lägre alifatiska amider. D8 nämner inte huruvida även N,N-dialkylamid-föreningar av alifatiska fettsyror med längre kolkedjor skulle kunna förstärka lösligheten.

D9 beskriver användning av N,N-dialkylsubstituerade amider för att främja lösligheten för vissa bensotiadiazin-1,1-dioxidföreningar, och visar användning av amider av lägre alifatiska karboxylsyror. D9 nämner visserligen hexansyra i en lista över tänkbara karboxylsyror, men alla exempel i detta dokument är begränsade till enbart N,N-dimetylacetamid. Fackmannen som följt utvecklingen på detta område och studerat beskrivning och exempel i D7, D8 och D9 skulle lämpligen använda N,N-dimetylacetamid som löslighetsförstärkare och även förvänta sig att det fungerar. Det finns inget i dessa dokument som skulle leda fackmannen att använda N,N-dialkylamider av alifatiska fettsyror som har längre kolkedjor, såsom N,N-dimetylhexanamid och N,N-dimetyloktanamid.

D10 beskriver ett förfarande för framställning av vattenlösningar av barbitursyror genom att använda en monoalkylamid av en lägre fettsyra. Av D10 framgår att osubstituerade amider har en för låg löslighetsförstärkande effekt, medan dialkylamider har en tillfredställande löslighetsförstärkande effekt, men att sistnämnda samtidigt orsakar irritation och är giftiga. D10 använder sig därför enbart av monoetyl- och monometylamider av en lägre fettsyra. Detta dokument kan således betraktas att leda bort från användningen av N,N-dialkylamider.

Eftersom var och en av D7 till D10 beskriver att lösligheten för delvis lösliga läkemedel framgångsrikt kan förbättras genom att använda (di)alkylamider av lägre alifatiska fettsyror, och i synnerhet N,N-dimetylacetamid, hävdas bestämt att fackmannen inte skulle ha anledning att utforska användning av N,N-dialkylamider med högre alifatiska fettsyror för samma ändamål. Detta gäller i synnerhet de specifika föreningarna N,N-dimetylhexanamid och N,N-dimetyloktanamid, som det inte finns minsta antydning till i D7-D10.

## DOMSKÄL

***Fråga om nyhet och uppfinningshöjd****Första yrkandet*

Genom D1 är N, N-dimetylhexanamid och N, N-dimetyloktanamid kända som löslighetsförstärkare. Dessa löslighetsförstärkare är avsedda att användas för att förbättra hudgenomträngning av ett läkemedel. Det framgår av D1, tabell 1, att lösligheten för kortikosteron i dimetyloktanamid och dimetylhexanamid är högre än lösligheten i PBS.

Löslighetsförstärkaren enligt patentkrav 1 i det första yrkandet är vald från gruppen som består av N,N-dimetyloktanamid eller N,N-dimetylhexanamid. Löslighetsförstärkaren anges vara avsedd för att lösa upp delvis lösliga läkemedel. Med hänsyn till att ett produktkrav innebär ett oinskränkt produktskydd, kan en dylik uppgift om en bestämd användning av en produkt inte anses innebära något avgränsande eller särskiljande gentemot känd teknik.

Uppgiften om användningen innebär således inte att N,N-dimetylhexanamid och N,N-dimetyloktanamid enligt patentkrav 1 erhåller något särskiljande gentemot de genom D1 kända föreningarna.

Uppfinningen enligt patentkrav 1 i det första yrkandet saknar således nyhet.

*Andra yrkandet*

Patentkrav 1 enligt andra yrkandet avser användning av N,N-dimetyloktanamid eller N,N-dimetylhexanamid som löslighetsförstärkare för att lösa upp delvis lösliga läkemedel som inte kan lösas upp i ett hydrofilt medium.

Det är sedan tidigare känt att använda N,N-dimetylamider av lägre alifatiska karboxylsyror som löslighetsförstärkare för att lösa upp läkemedel som inte kan lösas upp i ett hydrofilt medium. Detta framgår t ex av dokumentet D9, i vilket beskrivs upplösning av läkemedel av typen diuretika. I D9 räknas ett antal lämpliga alifatiska karboxylsyror upp, däribland hexansyra och heptansyra, medan i exemplen endast N,N-dimetylacetamid omnämns som löslighetsförstärkare.



Den genom D9 kända tekniken får anses vara den teknik som ligger uppfinningen sådan den definieras i det andra yrkandet närmast.

Användning av N,N-dimetyloktanamid eller N,N-dimetylhexanamid som löslighetsförstärkare för att lösa upp läkemedel som inte kan lösas upp i ett hydrofilt medium framgår inte explicit av D9.

Uppfinningen enligt patentkrav 1 är således ny i förhållande till den genom D9 kända tekniken.

Det har inte visats, med t.ex. jämförande försök, att löslighetsförstärkarna enligt uppfinningen uppvisar någon annan effekt än vad N,N-dimetylacetamid gör.

Mot bakgrund av D9 ställs därför fackmannen inför problemet att hitta alternativa löslighetsförstärkare för att lösa upp läkemedel som inte kan lösas upp i ett hydrofilt medium.

Fackmannen som ställs inför detta problem finner en lösning i dokument D1. Detta dokument ger fackmannen kunskap om att N,N-dimetylhexanamid och N,N-dimetyloktanamid fungerar som löslighetsförstärkare vid upplösning av läkemedlet kortikosteron.

Enligt vad klaganden anför i Patentbesvärsmålet hänför sig D1 endast till N,N-dimetylalkanamidernas effekter på hudgenomträngligheten hos läkemedlet kortikosteron, vilket kan lösas upp i ett hydrofilt medium, varför fackmannen inte har anledning att tro att N,N-dimetylalkanamiderna har egenskaper som är särskilt lämpade för löslighetsförstärkning av föreningar som inte kan lösas i ett hydrofilt medium. Fackmannen får dock ledning från D9 att det i detta sammanhang är möjligt att använda N,N-dialkylamider av karboxylsyra av hexansyra och heptansyra m.fl. (se kolumn 2, rad 46), varvid substituenten av amidkvävet kan vara bl.a. metyl, och han kan därför förväntas prova att använda löslighetsförstärkarna i D1 även vid upplösning av läkemedel som inte kan lösas upp i hydrofilt medium.

Mot bakgrund av vad som är känt genom D9 och D1 får således valet av N,N-dimetylhexanamid och N,N-dimetyloktanamid som löslighetsförstärkare för att lösa upp läkemedel som inte kan lösas upp i hydrofilt medium anses vara närliggande för fackmannen.

Uppfinningen definierad i patentkrav 1 enligt det andra yrkandet får därför anses sakna uppfinningshöjd.

#### *Tredje yrkandet*

I det tredje yrkandet har i patentkrav 1 införts en uppräkningslista av vilka grupper av läkemedel som inkluderas i begreppet delvis lösliga läkemedel. I denna uppräkningslista ingår diuretika, dvs. samma typ av läkemedel som avses i D9.

Skillnaden mellan uppfinningen enligt patentkrav 1 i det tredje yrkandet och det som är känt genom D9 är således densamma som för det andra yrkandet, dvs. de i patentkravet angivna löslighetsförstärkarna N,N-dimetylhexanamid och N,N-dimetyloktanamid.

Uppfinningen enligt patentkrav 1 i det tredje yrkandet får därför anses sakna uppfinningshöjd av samma skäl som anförts för det andra yrkandet.

#### *Fjärde yrkandet*

Enligt patentkrav 1 i det fjärde yrkandet inkluderar det delvis lösliga läkemedlet analgetika, anti-inflammatoriska medel, antineoplastiska medel och immunhämmande medel.

Skillnaden mellan uppfinningen enligt det fjärde yrkandet och det som visats vara känt genom D9 är således, förutom löslighetsförstärkarna N,N-dimetylhexanamid och N,N-dimetyloktanamid, de i patentkrav 1 angivna grupperna av läkemedel som löslighetsförstärkarna ska lösa upp.

Det har inte visats i ansökan att de läkemedel som anges i patentkrav 1 är särskilt väl lämpade i förhållande till andra grupper av läkemedel att lösas upp med just de angivna löslighetsförstärkarna N,N-dimetylhexanamid och N,N-dimetyloktanamid. För fackmannen är det uppenbart att

prova de genom D1 kända löslighetsförstärkarna även för upplösning av andra typer av läkemedel än de i D1 och D9 angivna läkemedlen, särskilt mot bakgrund av att användning av N,N-dialkylamider som löslighetsförstärkare är känt för flera olika typer av läkemedel som inte kan lösas upp i ett hydrofilt medium, vilket framgår av t ex dokumenten D7 och D8.

Inte heller uppfinningen enligt det fjärde yrkandet får således anses ha uppfinningshöjd.

På grund av ovan anförda kan överklagandet inte bifallas.

**ANVISNING FÖR ÖVERKLAGANDE**, se domsbilaga 4 (Formulär A)

---

I avgörandet har deltagit patenträttsråden Jeanette Bäckvall, ordförande, Yvonne Siösteen och Marianne Bratsberg, referent. Enhälligt.

Hjälpyrkande 2

INKLAGSRÄTTEN	
Ink	2013 -06- 2 0
Mål nr	Aktbil
10-115	19
Fax till B-06-17er	

1. Användning av en löslighetsförstärkare vald från en grupp som består av N,N-dimetyloktanamid och N,N-dimetylhexanamid för att lösa upp delvis lösliga läkemedel, varvid nämnda delvis lösliga läkemedel är vilket läkemedel som helst som inte kan lösas upp i ett hydrofilt medium och varvid nämnda delvis lösliga läkemedel inkluderar analgetika, anti-inflammatoriska medel, antihelmintika, antiarytmika, astmamedel, antibakteriella medel, antivirala medel, antikoagulanter, antidepressiva medel, medel mot diabetes, antiepileptika, medel mot gikt, medel mot högt blodtryck, antimalariamedel, medel mot migrän, antimuskarina medel, antineoplastiska medel, immunhämmande medel, antiprotozoalt medel, antityroida medel, medel mot hosta, ångestdämpande medel, lugnande medel, sömnmedel, neuroleptika, B-blockerare, hjärtstimulerande medel (cardiac inotropic agents), diuretika, medel mot parkinsons, gastrointestinala medel, histaminreceptorantagonister, lipidreglerande medel, muskelavslappnande medel, medel mot kärlkramp (anti-anginal agents), stimulerande medel, cytokiner, collagen eller vilka önskvärda kombinationer som helst därav.

Hjälpyrkande 3

Ink 2013 -06- 20	
Mål nr 10-115	Aktbil 20
Fax nr 1306-174	

1. Användning av en löslighetsförstärkare vald från en grupp som består av N,N-dimetyloktanamid och N,N-dimetylhexanamid för att lösa upp delvis lösliga läkemedel, varvid nämnda delvis lösliga läkemedel är vilket läkemedel som helst som inte kan lösas upp i ett hydrofilt medium och varvid nämnda delvis lösliga läkemedel inkluderar analgetika, anti-inflammatoriska medel, antineoplastiska medel och immunhämmande medel.