

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH** **705 273 B1**

(51) Int. Cl.: **A61K** **9/20** (2006.01)  
**A61K** **31/485** (2006.01)

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTCHRIFT**

(21) Anmeldenummer:	02357/12	(73) Inhaber:	Euro-Celtique S.A., 2, avenue Charles de Gaulle 1653 Luxembourg (LU)
(22) Anmeldedatum:	10.05.2011	(72) Erfinder:	Helen Kathaleen Danagher, Cambridge Cambridgeshire CB4 0GW (GB) Hassan Mohammed, Cambridge Cambridgeshire CB4 0GW (GB) Malcolm Walden, Cambridge Cambridgeshire CB4 0GW (GB) Geoffrey Gerard Hayes, Cambridge Cambridgeshire CB4 0GW (GB) Johnathon Oliver Whitehouse, Cambridge Cambridgeshire CB4 0GW (GB) Thinnayam Naganathan Krishnamurthy, Scarborough, Ontario MIT 3V6 (CA) Ricardo Alberto Vargas Rincon, Mississauga, Ontario L5W 1S4 (CA)
(43) Anmeldung veröffentlicht:	17.11.2011	(74) Vertreter:	Hepp Wenger Ryffel AG, Friedtalweg 5 9500 Wil / SG (CH)
(30) Priorität:	10.05.2010 EP 10162428.6	(86) Internationale Anmeldung:	PCT/EP 2011/057566
(24) Patent erteilt:	15.06.2016	(87) Internationale Veröffentlichung:	WO 2011/141488
(45) Patentschrift veröffentlicht:	15.06.2016		

(54) **Pharmazeutische Zusammensetzung – umfassend Hydromorphon und Naloxon.**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft langanhaltend freisetzen-  
de pharmazeutische Darreichungsformen, umfassend Hydro-  
morphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und  
Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, die  
Herstellung davon sowie ihre Verwendung zur Verabreichung an  
menschliche Wesen.

## Beschreibung

### Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft langanhaltend freisetzende pharmazeutische Darreichungsformen, umfassend Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, die Herstellung davon sowie ihre Verwendung zur Verabreichung an menschliche Wesen.

### Hintergrund der Erfindung

[0002] Langanhaltend freisetzende pharmazeutische Darreichungsformen repräsentieren ein wichtiges Werkzeug zur Behandlung von Krankheiten im Arsenal eines Arztes. Einer der allgemeinen Vorteile, die den langanhaltend freisetzenden pharmazeutischen Darreichungsformen gegenüber den sofort freisetzenden pharmazeutischen Darreichungsformen allgemein zugeschrieben werden, beinhaltet die erhöhte Patientencompliance als Konsequenz aus der verringerten Verabreichungshäufigkeit.

[0003] Es sind verschiedene Technologien verfügbar, um langanhaltend freisetzende Darreichungsformen zu erhalten. Langanhaltend freisetzende Eigenschaften können durch sogenannte langanhaltend freisetzende Matrixsysteme, langanhaltend freisetzende Beschichtungen, osmotische Darreichungsformen, mehrschichtige Darreichungsformen etc. vermittelt werden.

[0004] Wenn eine langanhaltend freisetzende Formulierung entwickelt wird, ist es allgemein notwendig, im Hinblick auf die physikalisch-chemischen und physiologischen Eigenschaften der in Frage stehenden pharmazeutischen Wirkstoffe eine geeignete Formulierungstechnologie auszuwählen. Dies bedeutet eine erhebliche Menge Arbeit für den Formulierungsspezialisten. Dies wird sogar noch mehr, wenn die Darreichungsform pharmazeutische Wirkstoffe wie Opioid-Agonisten umfasst, die theoretisch missbraucht werden können, also nicht für medizinische Zwecke verwendet werden können.

[0005] Daher gibt es ein fortbestehendes Interesse an pharmazeutischen Darreichungsformen, die Opioid-Analgetika als pharmazeutische Wirkstoffe umfassen, die langanhaltend freisetzende Eigenschaften aufweisen und dem Missbrauchspotential von Opioiden Rechnung tragen.

### Zusammenfassung der Erfindung

[0006] Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Darreichungsformen und Methoden für deren Herstellung bereitzustellen.

[0007] Diese und andere Aufgaben, soweit sie aus der nachfolgenden Beschreibung hervorgehen, werden durch den Gegenstand der unabhängigen Ansprüche gelöst. Auf einige der bevorzugten Ausführungsformen wird durch die abhängigen Ansprüche Bezug genommen.

[0008] Zu einem gewissen Ausmass basiert die vorliegende auf der Erkenntnis, dass man langanhaltend freisetzende pharmazeutische Darreichungsformen, umfassend Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat, davon herstellen kann, wobei verschiedene vorteilhafte Aspekte kombiniert werden können. Diese beinhalten Stabilität, Alkoholbeständigkeit, Missbrauchssicherung usw.

[0009] In einem ersten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung Alkoholbeständigkeit aufweist.

[0010] In einem zweiten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon; und wobei
- c) Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon in der pharmazeutischen Zusammensetzung in einem Gewichtsver-

## CH 705 273 B1

hältnis in einem Bereich von ungefähr 2:1 bis ungefähr 1:3, vorzugsweise von ungefähr 2:1, ungefähr 1:1, ungefähr 1:2 oder ungefähr 1:3 vorliegen.

**[0011]** In einer Ausführungsform dieses zweiten Aspekts kann die Zusammensetzung eine langanhaltend freisetzende Matrix und/oder eine langanhaltend freisetzende Beschichtung umfassen.

**[0012]** In einem dritten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon; und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung unter Stressbedingungen die pharmazeutischen Wirkstoffe mit im Wesentlichen der gleichen Freisetzungsrate freisetzt, wie bevor die pharmazeutische Zusammensetzung Stressbedingungen ausgesetzt wurde.

**[0013]** In einem vierten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon; und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung unter Stressbedingungen weniger als 2,0% der gesamten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon und/oder mit Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

**[0014]** In einem fünften Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon; und wobei
- c) die langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung hitzebehandelt ist.

**[0015]** In einer ersten Variation dieses fünften Aspekts betrifft die vorliegende Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon,
- c) wobei das mindestens eine langanhaltend freisetzende Material und Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon so kombiniert werden, dass eine langanhaltend freisetzende Matrix gebildet wird; und
- d) wobei die langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung hitzebehandelt ist.

**[0016]** In einer zweiten Variation dieses fünften Aspekts betrifft die vorliegende Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon,

## CH 705 273 B1

- c) wobei das mindestens eine langanhaltend freisetzende Material und Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon so kombiniert werden, dass eine langanhaltend freisetzende Matrix gebildet wird; und
- d) wobei die langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung hitzebehandelt ist;
- e) wobei mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material in Form einer langanhaltend freisetzenden Beschichtung angewandt wird, die auf der langanhaltend freisetzenden Matrix aufgebracht ist; und
- f) wobei die Zusammensetzung optional gehärtet ist.

**[0017]** Die langanhaltend freisetzende Beschichtung kann entweder auf jeder langanhaltend freisetzenden Matrix aufgebracht werden, wenn die langanhaltend freisetzende Matrix in Form von Multipartikeln, wie zum Beispiel Granulaten, hergestellt ist, oder sie kann auf die Formulierung, umfassend die langanhaltende Matrix, aufgebracht werden, wenn beispielsweise langanhaltend freisetzende Matrix-Multipartikel, wie zum Beispiel Granulate, in eine Tablette zusammengepresst sind. Die Beschichtung wird dann auf die monolithische Formulierung aufgebracht.

**[0018]** In einer ersten Ausführungsform dieses fünften Aspekts der Erfindung und seiner ersten und zweiten Variation liegen Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon in der pharmazeutischen Zusammensetzung in einem Gewichtsverhältnis von ungefähr 2:1, ungefähr 1:1, ungefähr 1:2 oder ungefähr 1:3 vor.

**[0019]** Zusätzlich oder alternativ zu dieser ersten Ausführungsform kann in einer zweiten Ausführungsform dieses fünften Aspekts der Erfindung und seiner ersten und zweiten Variation die pharmazeutische Zusammensetzung alkoholbeständig sein.

**[0020]** Zusätzlich oder alternativ zu dieser ersten oder zweiten Ausführungsform kann in einer dritten Ausführungsform dieses fünften Aspekts der Erfindung und seiner ersten und zweiten Variation, die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung unter Stressbedingungen die pharmazeutischen Wirkstoffe mit im Wesentlichen der gleichen Freisetzungsraten freisetzen, wie bevor die pharmazeutische Zusammensetzung den Stressbedingungen ausgesetzt wurde.

**[0021]** Zusätzlich oder alternativ zu dieser ersten, zweiten oder dritten Ausführungsform kann in einer vierten Ausführungsform dieses fünften Aspekts der Erfindung und seiner ersten und zweiten Variation, die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung unter Stressbedingungen weniger als 3,0% der gesamten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon und/oder mit Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweisen.

**[0022]** Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer oralen, langanhaltend freisetzenden pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend mindestens die Schritte:

- a) Herstellen von Granulaten, umfassend mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material, mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und mindestens Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon,
- b) optional Auswählen von Granulaten von Schritt a) von im Wesentlichen einheitlicher Grösse;
- c) optional Zusammenpressen der Granulate von Schritt a) oder Schritt b), um eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer Tablette zu erhalten,
- d) optional Hitzebehandeln der zusammengepressten Granulate von Schritt c);
- e) optional Aufbringen einer langanhaltend freisetzenden Beschichtung, entweder auf die Granulate gemäss Schritt b), die hitzebehandelt worden sein können, oder auf die zusammengepressten Granulate gemäss Schritt c), die hitzebehandelt worden sein können;
- f) optional Härten der Zusammensetzung.

**[0023]** In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Granulate gemäss Schritt a) durch Feucht- oder Trockengranulierung hergestellt. In einer anderen Ausführungsform werden die Granulate durch Feucht- oder Schmelzextrusion erhalten.

**[0024]** In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Granulate optional gesiebt, um Granulate von im Wesentlichen einheitlicher Grösse auszuwählen. Beispielsweise können Granulate ausgewählt werden, die eine mittlere Grösse im Bereich von ungefähr 100 µm bis ungefähr 2 mm haben, noch bevorzugter in einem Bereich von ungefähr 100 µm bis ungefähr 1 mm.

**[0025]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzungen, die gemäss einem erfindungsgemässen Verfahren erhältlich sind.

**[0026]** Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen können alkoholbeständig sein, wie nachfolgend beschrieben ist. Sie können auch physikalische und chemische Stabilität aufweisen.

**[0027]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können zur Behandlung von moderatem bis starkem Schmerz verwendet werden, insbesondere von Krebschmerz, neuropathischem Schmerz, viszeralem Schmerz oder Knochenschmerz. Wenn die pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung dieser Arten von Schmerz verwendet werden, können sie Nebenwirkungen wie Verstopfung, Harnverhalt, Atemdepression und Darmtätigkeit, wie sie auftreten können, wenn nur Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon verwendet wird, positiv beeinflussen.

#### **Detaillierte Beschreibung der Erfindung**

**[0028]** Die vorliegende Erfindung, wie nachfolgend anschaulich beschrieben, kann in geeigneter Weise ausgeführt werden in Abwesenheit eines Elements oder Elementen, einer Limitierung oder Limitierungen, die nicht explizit hierin offenbart werden.

**[0029]** Die vorliegende Erfindung wird in Bezug auf besondere Ausführungsformen und in Bezug auf bestimmte Abbildungen beschrieben werden, aber die Erfindung ist nicht darauf beschränkt, sondern nur durch die Ansprüche. Begriffe, wie sie nachfolgend ausgeführt werden, sind allgemein in ihrem üblichen Sinn zu verstehen, wenn es nicht anders angegeben wird.

**[0030]** Wo der Begriff «umfassend» in der vorliegenden Beschreibung oder den Ansprüchen verwendet wird, schliesst er andere Elemente nicht aus. Für den Zweck der vorliegenden Erfindung wird der Begriff «bestehend aus» als eine bevorzugte Ausführungsform des Begriffs «umfassend» verstanden. Wenn nachfolgend eine Gruppe definiert ist als: umfassend mindestens eine bestimmte Anzahl von Ausführungsformen, ist dies auch so zu verstehen, dass eine Gruppe offenbart ist, die vorzugsweise nur aus diesen Ausführungsformen besteht.

**[0031]** Wo ein unbestimmter oder bestimmter Artikel verwendet wird, wenn Bezug auf ein Substantiv im Singular genommen wird, zum Beispiel «ein», «eine», «einer» oder «das», «die», «der», beinhaltet dies auch den Plural dieses Substantivs, wenn nicht etwas anderes explizit festgelegt wird.

**[0032]** Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung bedeuten die Begriffe «ungefähr» oder «etwa» einen Bereich der Genauigkeit, den der Fachmann so verstehen wird, dass der technische Effekt des fraglichen Merkmals immer noch gewährleistet ist. Der Begriff zeigt typischerweise eine Abweichung vom angegebenen numerischen Wert um  $\pm 10\%$ , und vorzugsweise um  $\pm 5\%$ , an.

**[0033]** Der Begriff «In-vitro-Freisetzung» und seine grammatikalischen Variationen sowie ähnliche Ausdrücke beziehen sich auf die Freisetzungsrates, mit der ein pharmazeutischer Wirkstoff, beispielsweise Hydromorphon HCl, aus einer pharmazeutischen Zusammensetzung freigesetzt wird, wenn die In-vitro-Freisetzungsrates getestet wird mit der Blattrührer-Methode gemäss dem Europäischen Arzneibuch (European Pharmacopeia), wie es beschrieben wird in Ph. Eur. 2.9.3, 6. Ausgabe. Die Blattrührer-Geschwindigkeit wird typischerweise auf 75 oder 100 rpm gesetzt in 500 ml oder 900 ml künstlichem Magensaft (simulated gastric fluid, SGF)-Dissolutionsmedium mit einem pH-Wert von 1,2. Aliquote der Dissolutionsmedien werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC mit einer C18-Säule, eluiert mit 30 mM Phosphatpuffer in Acetonitril (70:70; pH 2,9) mit einer Fliessrate von 1,0 ml/Min. und Detektion bei 220 nm analysiert. Es ist speziell angezeigt, wenn im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung In-vitro-Freisetzungsrates unter Verwendung anderer Testmethoden (zum Beispiel SGF mit 40% (v/v) Ethanol) bestimmt werden.

**[0034]** Die Menge der Dissolutionsflüssigkeit und die Rotationsgeschwindigkeit des Blattrührer-Apparats können von der Menge des Wirkstoffs, der getestet wird, abhängen. Beispielsweise können pharmazeutische Zusammensetzungen umfassend bis zu 16 mg Hydromorphon HCl bei 75 rpm in 500 ml Dissolutionsflüssigkeit getestet werden, während höhere Dosierungstärken bei 100 rpm in 900 ml Dissolutionsflüssigkeit getestet werden können.

**[0035]** Der Begriff «Künstlicher Magensaft (Simulated Gastric Fluid, SGF), pH 1,2» bezieht sich auf 0,1 N HCl, pH 1,2.

**[0036]** Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung beziehen sich die Begriffe «sofortige Freisetzung» oder «konventionelle Freisetzung» auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Freisetzung von einer aktiven Substanz (aktiven Substanzen) aufweisen, die nicht bewusst modifiziert ist durch ein spezielles Formulierungsdesign und/oder Herstellungsmethoden. Für orale Darreichungsformen bedeutet dies, dass das Dissolutionsprofil der aktiven Substanz(en) im Wesentlichen von seinen (ihren) intrinsischen Eigenschaften abhängt. Typischerweise beziehen sich die Begriffe «sofortige Freisetzung» oder «konventionelle Freisetzung» auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die in vitro  $> 75\%$  (Gewichtsprozent) des pharmazeutischen Wirkstoffs (der pharmazeutischen Wirkstoffe) nach 45 Min. freisetzen.

**[0037]** Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung werden die Begriffe «langanhaltende Freisetzung» und «kontrollierte Freisetzung» austauschbar verwendet und beziehen sich auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine langsamere Freisetzung des Wirkstoffs (der Wirkstoffe) aufweisen, als die einer konventionell freisetzenden pharmazeutischen Zusammensetzung, die auf demselben Weg verabreicht wird. Langanhaltende oder kontrollierte Freisetzung wird durch ein spezielles Formulierungsdesign und/oder die Herstellungsmethode erreicht. Typischerweise beziehen sich die

Begriffe «langanhaltende Freisetzung» und «kontrollierte Freisetzung» auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die in vitro  $\leq 75\%$  (Gewichtsprozent) des pharmazeutischen Wirkstoffs nach 45 Min. freisetzen.

**[0038]** Langanhaltend freisetzende Eigenschaften können auf verschiedenen Wegen erhalten werden, wie zum Beispiel durch eine Beschichtung, die dann als eine langanhaltend freisetzende Beschichtung bezeichnet wird, durch eine Matrix, die dann als eine langanhaltend freisetzende Matrix bezeichnet wird, oder beispielsweise durch eine osmotische Struktur der pharmazeutischen Zusammensetzung.

**[0039]** Um «langanhaltend oder kontrolliert freisetzende» Eigenschaften zu erhalten, benutzt man typischerweise Materialien, die dafür bekannt sind, dass sie die Freisetzung aus einer Darreichungsform, umfassend zum Beispiel eine langanhaltend freisetzende Matrix und/oder eine langanhaltend freisetzende Beschichtung, verlängern. Typische Beispiele solcher «langanhaltend oder kontrolliert freisetzende Materialien» sind hydrophobe Polymere, wie zum Beispiel Ethylcellulose, hydrophile Polymere, wie zum Beispiel Hydroxypropylcellulose und dergleichen.

**[0040]** Das Wesen des «langanhaltend oder kontrolliert freisetzenden Materials» kann davon abhängen, ob die Freisetzungseigenschaften herbeigeführt werden durch eine «langanhaltend freisetzende Matrix» oder eine «langanhaltend freisetzende Beschichtung». Der Begriff «langanhaltend freisetzende Materialien» beschreibt daher beide Arten von Materialien. Der Begriff «langanhaltend freisetzendes Matrixmaterial» zeigt an, dass ein Material verwendet wird, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu erhalten. Ebenso zeigt der Begriff «langanhaltend freisetzendes Beschichtungsmaterial» an, dass ein Material verwendet wird, um eine langanhaltend freisetzende Beschichtung zu erhalten.

**[0041]** Der Begriff «langanhaltend freisetzende Matrixformulierung» oder «kontrolliert freisetzende Matrixformulierung» bezieht sich auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material oder kontrolliert freisetzendes Material, und mindestens ein Hydromorphon und Naloxon oder die pharmazeutisch verträglichen Salze oder Derivate davon. Die Begriffe «langanhaltend freisetzendes Material» und «kontrolliert freisetzendes Material» können austauschbar verwendet werden. In einer «langanhaltend freisetzenden Matrixformulierung» oder «kontrolliert freisetzenden Matrixformulierung» wird das «langanhaltend freisetzende Material» oder «kontrolliert freisetzende Material» mit den pharmazeutischen Wirkstoffen kombiniert, um eine Mischung zu bilden, aus der der pharmazeutische Wirkstoff über verlängerte Zeiträume, wie z.B. 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 oder 24 Stunden, freigesetzt wird.

**[0042]** Es ist zu verstehen, dass ein Material als langanhaltend oder kontrolliert freisetzendes Material angesehen wird, wenn das Dissolutionsprofil der pharmazeutischen Wirkstoffe verlangsamt wird im Vergleich zu einer sofort oder konventionell freisetzenden Formulierung. Wenn ein langanhaltend oder kontrolliert freisetzendes Material verwendet werden kann, um eine langanhaltend oder kontrolliert freisetzende Matrix herzustellen, wird es als ein langanhaltend oder kontrolliert freisetzendes Matrixmaterial angesehen werden.

**[0043]** Pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe, die verwendet werden, um eine bereits langanhaltende oder kontrollierte Freisetzung an ein bestimmtes Profil anzupassen, werden nicht notwendigerweise als langanhaltend oder kontrolliert freisetzende Materialien angesehen.

**[0044]** Es ist so zu verstehen, dass eine langanhaltend freisetzende Matrix oder eine kontrolliert freisetzende Matrix nicht notwendigerweise nur aus dem (den) pharmazeutischen Wirkstoff(en) und dem langanhaltend oder kontrolliert freisetzenden Material besteht. Die langanhaltend oder kontrolliert freisetzende Matrix kann zusätzlich pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe, wie zum Beispiel Füllstoffe, Schmiermittel, Gleitstoffe etc., umfassen.

**[0045]** Der Begriff «langanhaltend freisetzende Beschichtungsformulierung» oder «kontrolliert freisetzende Beschichtungsformulierung» bezieht sich auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material oder kontrolliert freisetzendes Material, und mindestens ein Hydromorphon und Naloxon oder die pharmazeutisch verträglichen Salze oder Derivate davon. Die Begriffe «langanhaltend freisetzendes Material» und «kontrolliert freisetzendes Material» können austauschbar verwendet werden. In einer «langanhaltend freisetzenden Beschichtungsformulierung» oder «kontrolliert freisetzenden Beschichtungsformulierung» ist das «langanhaltend freisetzende Material» oder «kontrolliert freisetzende Material» auf den pharmazeutischen Wirkstoffen aufgebracht, um eine Diffusionsbarriere zu bilden. Anders als in einer langanhaltend freisetzenden Matrixformulierung, sind die Wirkstoffe nicht innig mit dem langanhaltend freisetzenden Material vermischt, und die langanhaltend freisetzende Beschichtung bildet keine dreidimensionale Struktur, innerhalb der die Wirkstoffe verteilt sind. Wie der Begriff impliziert, bildet das langanhaltend freisetzende Material eine Schicht über den Wirkstoffen. Der pharmazeutische Wirkstoff wird aus der langanhaltend freisetzenden Beschichtungsformulierung über verlängerte Zeiträume, wie z.B. 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 oder 24 Stunden, freigesetzt.

**[0046]** Es ist zu verstehen, dass ein Material als langanhaltend oder kontrolliert freisetzendes Material angesehen wird, wenn das Dissolutionsprofil des (der) pharmazeutischen Wirkstoffs (Wirkstoffe) verlangsamt wird im Vergleich zu einer sofort oder konventionell freisetzenden Formulierung. Wenn ein langanhaltend oder kontrolliert freisetzendes Material verwendet werden kann, um eine langanhaltend oder kontrolliert freisetzende Beschichtung herzustellen, wird es als langanhaltend oder kontrolliert freisetzendes Beschichtungsmaterial angesehen werden.

**[0047]** Pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe, die verwendet werden, um eine bereits langanhaltende oder kontrollierte Freisetzung an ein spezifisches Profil anzupassen, werden nicht notwendigerweise als langanhaltend oder kontrolliert freisetzende Materialien angesehen.

**[0048]** Wenn es erwähnt wird, dass eine langanhaltend freisetzende Beschichtung auf pharmazeutische Wirkstoffe aufgebracht ist, ist dies nicht so zu verstehen, dass eine solche Beschichtung notwendigerweise direkt auf solche pharmazeutischen Wirkstoffe geschichtet wird. Wenn pharmazeutische Wirkstoffe auf Träger, wie zum Beispiel Nu-Pareil-Beads, geschichtet werden, kann die Beschichtung natürlich direkt darauf aufgebracht werden. Allerdings können die pharmazeutischen Wirkstoffe auch zuerst in eine Polymerschicht eingebettet werden oder zum Beispiel in eine langanhaltend freisetzende Matrix. Nachfolgend kann die langanhaltend freisetzende Beschichtung beispielsweise auf Granulate, die eine langanhaltend freisetzende Matrix umfassen oder auf Tabletten, die aus solchen Granulaten beispielsweise durch Zusammenpressen hergestellt sind, aufgebracht werden.

**[0049]** Eine pharmazeutische Zusammensetzung mit einer kontrolliert oder langanhaltend freisetzenden Beschichtung kann erhalten werden durch Kombinieren der pharmazeutischen Wirkstoffe mit Trägern, wie zum Beispiel Non-Pareil-Beads, und Aufbringen einer langanhaltend freisetzenden Beschichtung auf diesen Kombinationen. Solche Beschichtungen können aus Polymeren, wie zum Beispiel Celluloseethern, wobei Ethylcellulose bevorzugt ist, acrylischen Harzen, anderen Polymeren und Mischungen daraus, gemacht sein. Solche kontrolliert oder langanhaltend freisetzenden Beschichtungen können zusätzliche Hilfsstoffe umfassen, wie zum Beispiel Porenbildner, Bindemittel usw.

**[0050]** Es ist weiterhin zu verstehen, dass der Begriff «langanhaltend freisetzende Matrixformulierung» oder «kontrolliert freisetzende Matrixformulierung» keine pharmazeutischen Zusammensetzungen ausschliesst mit einer langanhaltend oder kontrolliert freisetzenden Matrix und einer zusätzlichen langanhaltend oder kontrolliert freisetzenden Beschichtung, die auf der Matrix aufgebracht ist. Ebenso schliesst der Begriff «langanhaltend freisetzende Beschichtungsformulierung» oder «kontrolliert freisetzende Beschichtungsformulierung» keine pharmazeutischen Zusammensetzungen mit einer langanhaltend oder kontrolliert freisetzenden Beschichtung aus, die auf einer langanhaltend freisetzenden Matrix oder einer kontrolliert freisetzenden Matrix aufgebracht ist.

**[0051]** Tatsächlich berücksichtigt die Erfindung in verschiedenen Ausführungsformen langanhaltend freisetzende Matrixformulierungen, die auch eine langanhaltend freisetzende Beschichtung umfassen.

**[0052]** Die Begriffe «langanhaltend freisetzende Darreichungsform» und «kontrolliert freisetzende Darreichungsform» können austauschbar verwendet werden und beziehen sich auf die Verabreichungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung, umfassend den mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff in langanhaltend freisetzender Form, wie zum Beispiel in Form einer «langanhaltend freisetzenden Matrixformulierung», in Form einer «langanhaltend freisetzenden Beschichtungsformulierung», Kombinationen daraus oder in anderen langanhaltend freisetzenden Formulierungen, wie zum Beispiel osmotischen Formulierungen. Die Begriffe «langanhaltend freisetzende Matrixformulierung» und «langanhaltend freisetzende Darreichungsform» können austauschbar verwendet werden, wenn die langanhaltend freisetzende Darreichungsform im Wesentlichen aus der langanhaltend freisetzenden Matrixformulierung besteht. Das bedeutet, dass eine langanhaltend freisetzende Darreichungsform zusätzlich zu der langanhaltend freisetzenden Matrix beispielsweise kosmetische Beschichtungen und pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe, wie zum Beispiel Füllstoffe, Schmiermittel etc., umfassen kann.

**[0053]** Für einige Ausführungsformen kann der Begriff «langanhaltend freisetzende Matrixdarreichungsform» anzeigen, dass die Darreichungsform eine langanhaltend freisetzende Matrix als einzige Struktur, die für die Verlängerung der Freisetzung verantwortlich ist, umfasst. Allerdings schliesst dies nicht aus, dass die Darreichungsform eine sofort freisetzende Einheit umfassen kann, wie nachfolgend beschrieben ist.

**[0054]** Für einige Ausführungsformen kann der Begriff «langanhaltend freisetzende Beschichtungsform» anzeigen, dass die Darreichungsform eine langanhaltend freisetzende Beschichtung als einzige Struktur, die für die Verlängerung der Freisetzung verantwortlich ist, umfasst. Allerdings schliesst dies nicht aus, dass die Darreichungsform eine sofort freisetzende Einheit umfassen kann, wie nachfolgend beschrieben ist.

**[0055]** Die angegebenen Freisetzungsraten beziehen sich auf die Formulierung, wie zum Beispiel eine monolithische Tablette oder Multipartikel. Die Freisetzungsraten werden so ausgewählt, dass eine pharmazeutische Zusammensetzung beispielsweise auf zweimal täglicher oder einmal täglicher Basis, also alle 12 Stunden oder alle 24 Stunden, verabreicht werden können. Typischerweise wird die Freisetzung durch Diffusion durch die langanhaltend oder kontrolliert freisetzende Matrix und/oder Beschichtung, Erosion der langanhaltend oder kontrolliert freisetzenden Matrix und/oder Beschichtung oder Kombinationen daraus auftreten.

**[0056]** Orale feste Darreichungsformen können die Form von Tabletten, Granulaten, Multipartikeln, Mini-Tabletten oder dergleichen annehmen. Mini-Tabletten sind Darreichungsformen, die pharmazeutische Wirkstoffe in einer langanhaltend freisetzenden Matrix umfassen, wobei optional eine langanhaltend freisetzende Beschichtung darauf aufgebracht sein kann. Sie nehmen eine runde Form an mit einer Dicke von ungefähr 1 bis ungefähr 5 mm und einem Durchmesser von ungefähr 1 bis 5 mm. Eine Dicke und ein Durchmesser von ungefähr 1 bis ungefähr 4 mm, von 1 bis ungefähr 3 mm und von ungefähr 2 mm ist auch berücksichtigt. Multipartikel und/oder Mini-Tabletten können in Kapseln gefüllt werden, in andere Hilfsstoffe eingebettet werden, um beispielsweise eine Tablette zu bilden oder in Kapseln gefüllt zu werden.

**[0057]** In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die Darreichungsform gemäss der Erfindung eine langanhaltend freisetzende Matrix mit einer kontrolliert freisetzenden Beschichtung.

**[0058]** Der Begriff «Hitzebehandlung» wird verwendet im Zusammenhang mit der Hitzebehandlung einer langanhaltend freisetzenden Matrixformulierung. Der Begriff «Härten» wird verwendet im Zusammenhang mit der Hitzebehandlung einer langanhaltend freisetzenden Beschichtungsformulierung und bezieht sich auf die Effekte von Hitze auf die Koaleszenz der Beschichtung. Wenn eine Zusammensetzung eine langanhaltend freisetzende Matrix und eine langanhaltend freisetzende Beschichtung umfasst, bedeutet der Begriff «Hitzebehandlung» oder «hitzebehandelt», dass die langanhaltend freisetzende Matrix hitzebehandelt wurde, bevor die langanhaltend freisetzende Beschichtung aufgebracht wurde.

**[0059]** Pharmazeutische Zusammensetzungen gemäss der Erfindung, und insbesondere solche, die orale Darreichungsformen sind, können alkoholbeständig sein.

**[0060]** Der Begriff «Alkoholbeständigkeit» und seine grammatikalischen Variationen beziehen sich auf die Eigenschaften von pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung, ungefähr die gleiche oder eine geringere Menge von pharmazeutischen Wirkstoffen in vitro freizusetzen, wobei die In-vitro-Freisetzungsrate getestet wird in 500 oder 900 ml künstlichem Magensaft, pH 1,2 mit bis zu 40% (v/v) Ethanol unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 100 rpm bei 37 °C, im Vergleich zu der In-vitro-Freisetzungsrate, getestet in 500 oder 900 ml künstlichem Magensaft (SGF), pH 1,2 mit bis zu 0% (v/v) Ethanol unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 oder 100 rpm bei 37 °C. Die Menge der Dissolutionsflüssigkeit und die Rotationsgeschwindigkeit des Blattrührer-Apparats kann von der Menge des Wirkstoffs, der getestet wird, abhängen. Beispielsweise können pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend bis zu 16 mg Hydromorphon HCl bei 75 rpm in 500 ml Dissolutionsflüssigkeit, getestet werden, während höhere Dosierungsstärken bei 100 rpm in 900 ml Dissolutionsflüssigkeit getestet werden können.

**[0061]** Beständigkeit gegenüber Alkoholextraktion kann beispielsweise getestet werden, indem die Formulierung künstlichem Magensaft (SGF), pH 1,2 mit 40% Ethanol ausgesetzt wird. Eine typische Weise, um «500 ml künstlichen Magensaft (SGF), pH 1,2 mit 40% Ethanol» zu erhalten, ist 600 ml SGF mit 420 ml 95% Ethanol/Wasser (was 400 ml 100%iges Ethanol bereitstellt) zu vermischen und 500 ml dieser Mischung zu nehmen. Der Effekt der zusätzlichen 20 ml Wasser vom 95%igen Ethanol wird in den Prozenten von SGF und Ethanol in der 500-ml-Mischung minimal sein.

**[0062]** Eine typische Weise, um 900 ml «künstlichen Magensaft (SGF), pH 1,2 mit 40% Ethanol» zu erhalten, ist 600 ml SGF mit 420 ml 95% Ethanol/Wasser (was 400 ml 100%iges Ethanol bereitstellt) zu vermischen und 900 ml dieser Mischung zu nehmen. Der Effekt der zusätzlichen 20 ml Wasser aus dem 95%igen Ethanol wird in den Prozenten von SGF und Ethanol in der 100-ml-Mischung minimal sein.

**[0063]** In bestimmten Ausführungsformen ist die vorliegende Erfindung auf eine langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung gerichtet, umfassend mindestens zwei pharmazeutische Wirkstoffe, nämlich Hydromorphon und Naloxon oder ihre pharmazeutisch verträglichen Salze oder Derivate und mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material, so kombiniert, dass eine langanhaltend freisetzende Matrix gebildet wird; wobei das Verhältnis der Menge von Hydromorphon oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Derivats davon, die nach 0,5, 1 oder 2 Stunden In-vitro-Dissolution der Darreichungsform in 500 oder 900 ml künstlichem Magensaft (SGF), pH 1,2 mit bis zu 40% Ethanol unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 oder 100 rpm bei 37 °C freigesetzt wird, im Vergleich zur Menge von Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon, die nach 0,5, 1 oder 2 Stunden In-vitro-Dissolution der Darreichungsform in 500 oder 900 ml künstlichem Magensaft (SGF), pH 1,2 mit 0% Ethanol unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 oder 100 rpm bei 37 °C freigesetzt wird, ungefähr 2:1 oder weniger, ungefähr 1,5:1 oder weniger, ungefähr 1:1 oder weniger, ungefähr 1:1,2 oder weniger, ungefähr 1:1,4 oder weniger, ungefähr 1:1,6 oder weniger, ungefähr 1:1,8 oder weniger, ungefähr 1:2 oder weniger, ungefähr 1:2,5 oder weniger, ungefähr 1:3 oder weniger, ungefähr 1:3 oder weniger, oder ungefähr 1:5 oder weniger ist, und wobei das Verhältnis der Menge von Naloxon oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Derivats davon, die nach 0,5, 1 oder 2 Stunden In-vitro-Dissolution der Darreichungsform in 500 oder 900 ml künstlichem Magensaft (SGF), pH 1,2 mit bis zu 40% Ethanol unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 oder 100 rpm bei 37 °C freigesetzt wird, im Vergleich zur Menge von Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon, die nach 0,5, 1 oder 2 Stunden In-vitro-Dissolution der Darreichungsform in 500 oder 900 ml künstlichem Magensaft (SGF), pH 1,2 mit 0% Ethanol unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 oder 100 rpm bei 37 °C freigesetzt wird, ungefähr 2:1 oder weniger, ungefähr 1,5:1 oder weniger, ungefähr 1:1 oder weniger, ungefähr 1:1,2 oder weniger, ungefähr 1:1,4 oder weniger, ungefähr 1:1,6 oder weniger, ungefähr 1:1,8 oder weniger, ungefähr 1:2 oder weniger, ungefähr 1:2,5 oder weniger, ungefähr 1:3 oder weniger oder ungefähr 1:5 oder weniger ist. Vorzugsweise ist das Verhältnis ungefähr 1:1 oder weniger, wie zum Beispiel 1:1,5 oder 1:2, für Hydromorphon und/oder Naloxon.

**[0064]** Die vorliegende Erfindung, so wie hierin offenbart in Bezug auf alle Aspekte und Ausführungsformen, soll die Verwendung von einem beliebigen pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat von Hydromorphon und Naloxon umfassen. Jede Ausführungsform der Erfindung, die sich auf Hydromorphon oder Naloxon bezieht, soll auch Bezug nehmen auf die Salze und vorzugsweise die Hydrochloridsalze davon, wenn es nicht anderweitig angezeigt wird.

**[0065]** Pharmazeutisch verträgliche Salze umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, Salze von anorganischen Säuren, wie zum Beispiel Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat und dergleichen; Salze von organischen Säuren, wie zum Beispiel Formiat, Acetat, Trifluoracetat, Maleat, Tartrate und ähnliche; Sulfonate, wie zum Beispiel Methansulfonat, Benzensulfonat, p-Toluolsulfonat, und dergleichen; Salze von Aminosäuren, wie zum Beispiel Arginat, Asparginat, Glutamat und dergleichen, und Metallsalze, wie zum Beispiel Natriumsalz, Kaliumsalz, Cäsiumsalz und dergleichen; Erdalkalime-



## CH 705 273 B1

tallsalze, wie zum Beispiel Kalziumsalz, Magnesiumsalz und dergleichen; Salze von organischen Aminen, wie zum Beispiel Triethylaminsalz, Pyridinsalz, Picolinsalz, Ethanolaminsalz, Triethanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, N,N'-Dibenzylethylendiaminsalz und dergleichen.

**[0066]** Pharmazeutisch verträgliche Derivate von Hydromorphon und Naloxon umfassen Ester davon sowie modifizierte Formen, wie zum Beispiel glykosylierte, pegylierte oder hesylierte Formen von Hydromorphon und Naloxon.

**[0067]** Wenn nachfolgend Bezug genommen wird auf einen pharmazeutischen Wirkstoff, wie zum Beispiel Hydromorphon, beinhaltet dies immer auch die Bezugnahme auf das pharmazeutisch verträgliche Salz oder Derivat der freien Base dieses pharmazeutischen Wirkstoffs, wenn es nicht spezifisch angezeigt wird, dass die Bezugnahme auf den pharmazeutischen Wirkstoff, wie zum Beispiel die Verwendung des Begriffs «Hydromorphon», nur auf die freie Base bezogen werden soll.

**[0068]** Die Verwendung der Hydrochloridsalze von beiden, Hydromorphon und Naloxon, kann bevorzugt sein.

**[0069]** In einer bevorzugten Ausführungsform umfassen die pharmazeutischen Darreichungsformen Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon oder Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon als einzige pharmazeutische Wirkstoffe.

**[0070]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können umfassen ungefähr 1 bis ungefähr 64 mg, wie zum Beispiel ungefähr 1 mg, ungefähr 2 mg, ungefähr 4 mg, ungefähr 8 mg, ungefähr 12 mg, ungefähr 16 mg, ungefähr 24 mg, ungefähr 32 mg, ungefähr 40 mg, ungefähr 48 mg oder ungefähr 64 mg Hydromorphonhydrochlorid oder äquimolare Mengen eines beliebigen anderen pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Derivats davon, umfassend, aber nicht beschränkt auf, Hydrate und Solvate oder der freien Base. Wo Bezug genommen wird auf die Mengen von Hydromorphonhydrochlorid, bezieht sich dies auf wasserfreies Hydromorphonhydrochlorid. Wenn eine hydratisierte Form von Hydromorphonhydrochlorid verwendet wird, wird diese in einer Menge verwendet, die äquivalent zu den zuvor erwähnten Mengen von wasserfreiem Hydromorphonhydrochlorid ist.

**[0071]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können umfassen ungefähr 1 bis ungefähr 256 mg, wie zum Beispiel ungefähr 1 mg, ungefähr 2 mg, ungefähr 4 mg, ungefähr 8 mg, ungefähr 12 mg, ungefähr 16 mg, ungefähr 24 mg, ungefähr 32 mg, ungefähr 48 mg, ungefähr 64 mg, ungefähr 96 mg, ungefähr 128 mg oder ungefähr 256 mg Naloxonhydrochlorid oder äquimolare Mengen eines beliebigen anderen pharmazeutisch verträglichen Salzes, Derivats oder Form davon, umfassend, aber nicht beschränkt auf, Hydrate und Solvate oder die freie Base. Wo Bezug genommen wird auf die Mengen von Naloxonhydrochlorid, bezieht sich dies auf wasserfreies Naloxonhydrochlorid. Wenn eine hydratisierte Form von Naloxonhydrochlorid verwendet wird, wird diese in einer Menge verwendet, die äquivalent zu den zuvor erwähnten Mengen von wasserfreiem Naloxonhydrochlorid ist.

**[0072]** In einigen Ausführungsformen ist die vorliegende Erfindung gerichtet auf eine langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon oder Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material, das vorzugsweise kombiniert wird mit diesen pharmazeutischen Wirkstoffen, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu bilden; wobei die Menge von Hydromorphon oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Derivats davon und/oder Naloxon oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Derivats davon, die in vitro freigesetzt wird in 500 oder 900 ml künstlichem Magensaft (SGF), pH 1,2 unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 100 rpm bei 37 °C, ist:

- nach 1 h: 25 bis 55 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 2 h: 45 bis 75 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 3 h: 55 bis 85 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 4 h: 60 bis 90 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 6 h: 70 bis 100 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 8 h: mehr als 85 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 10 h: mehr als 90 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe.

**[0073]** Die pharmazeutischen Wirkstoffe können vorzugsweise Hydromorphon HCl und Naloxon HCl sein. Die langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung kann diese Wirkstoffe in den oben angegebenen Mengen umfassen und in einem Gewichtsverhältnis von ungefähr 2:1, ungefähr 1:1, ungefähr 1:2 oder ungefähr 1:3. Die Zusammensetzung kann alkoholbeständig sein, wie nachfolgend beschrieben ist.

**[0074]** In einigen Ausführungsformen ist die vorliegende Erfindung gerichtet auf eine langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, oder Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material, das vorzugsweise mit diesen pharmazeutischen Wirkstoffen kombiniert wird, um eine lan-

## CH 705 273 B1

ganhaltend freisetzende Matrix zu bilden; wobei die Menge von Hydromorphon und/oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Derivats davon oder Naloxon, oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Derivats davon, die in vitro freigesetzt wird in 500 oder 900 ml künstlichem Magensaft (SGF), pH 1,2 unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 100 rpm bei 37 °C, ist:

- nach 1 h: 30 bis 50 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 2 h: 50 bis 70 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 3 h: 60 bis 80 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 4 h: 65 bis 85 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 6 h: 75 bis 95 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 8 h: mehr als 90 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 10 h: mehr als 95 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe.

**[0075]** Die pharmazeutischen Wirkstoffe können vorzugsweise Hydromorphon HCl und Naloxon HCl sein. Die langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung kann diese Wirkstoffe in den oben angegebenen Mengen umfassen und in einem Gewichtsverhältnis von ungefähr 2:1, ungefähr 1:1, ungefähr 1:2 oder ungefähr 1:3. Die Zusammensetzung kann alkoholbeständig sein, wie nachfolgend beschrieben ist.

**[0076]** In einigen Ausführungsformen ist die vorliegende Erfindung gerichtet auf eine langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, oder Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material, das vorzugsweise mit diesen pharmazeutischen Wirkstoffen kombiniert wird, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu bilden; wobei die Menge von Hydromorphon und/oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Derivats davon und/oder Naloxon, oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Derivats davon, die in vitro freigesetzt wird in 500 oder 900 ml künstlichem Magensaft (SGF), pH 1,2 unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 100 rpm bei 37 °C, ist:

- nach 1 h: 10 bis 30 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 2 h: 34 bis 54 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 3 h: 53 bis 73 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 4 h: 65 bis 85 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 6 h: 75 bis 95 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 8 h: 80 bis 100 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 10 h: mehr als 90 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe.

**[0077]** Die pharmazeutischen Wirkstoffe können vorzugsweise Hydromorphon HCl und Naloxon HCl sein. Die langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung kann diese Wirkstoffe in den oben angegebenen Mengen umfassen und in einem Gewichtsverhältnis von ungefähr 2:1, ungefähr 1:1, ungefähr 1:2 oder ungefähr 1:3. Die Zusammensetzung kann alkoholbeständig sein, wie nachfolgend beschrieben ist.

**[0078]** In einigen Ausführungsformen ist die vorliegende Erfindung auf eine langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung gerichtet, umfassend mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon oder Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material, das vorzugsweise mit den pharmazeutischen Wirkstoffen kombiniert wird, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu bilden; wobei die Menge von Hydromorphon oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Derivats davon und/oder Naloxon oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes, oder Derivats davon, die in vitro freigesetzt wird in 500 oder 900 ml künstlichem Magensaft (SGF), pH 1,2 unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 100 rpm bei 37 °C, ist:

- nach 1 h: 5 bis 45 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 2 h: 15 bis 55 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,

## CH 705 273 B1

- nach 3 h: 30 bis 70 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 4 h: 35 bis 75 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 6 h: 40 bis 80 Gewichts-%) der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 8 h: 50 bis 90 Gewichts-%) der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 10 h: 60 bis 100 Gewichts-%o der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 12 h: 65 bis 100 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe.

**[0079]** Die pharmazeutischen Wirkstoffe können vorzugsweise Hydromorphon HCl und Naloxon HCl sein. Die langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung kann diese Wirkstoffe in den oben angegebenen Mengen umfassen und in einem Gewichtsverhältnis von ungefähr 2:1, ungefähr 1:1, ungefähr 1:2 oder ungefähr 1:3. Die Zusammensetzung kann alkoholbeständig sein, wie nachfolgend beschrieben ist.

**[0080]** Vorzugsweise ist die Menge der pharmazeutischen Wirkstoffe, die in vitro freigesetzt wird, in 500 oder 900 ml künstlichem Magensaft (SGF), pH 1,2 unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 100 rpm bei 37 °C:

- nach 1 h: 8 bis 42 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 2 h: 18 bis 52 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 3 h: 33 bis 67 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 4 h: 38 bis 72 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 6 h: 43 bis 77 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 8 h: 53 bis 87 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 10 h: 63 bis 97 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 12 h: 73 bis 100 Gewichts-%) der pharmazeutischen Wirkstoffe.

**[0081]** Die pharmazeutischen Wirkstoffe können vorzugsweise Hydromorphon HCl und Naloxon HCl sein. Die langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung kann diese Wirkstoffe in den oben angegebenen Mengen umfassen und in einem Gewichtsverhältnis von ungefähr 2:1, ungefähr 1:1, ungefähr 1:2 oder ungefähr 1:3. Die Zusammensetzung kann alkoholbeständig sein, wie nachfolgend beschrieben ist.

**[0082]** Noch bevorzugter ist die Menge der pharmazeutischen Wirkstoffe, die in vitro freigesetzt wird in 500 oder 900 ml künstlichem Magensaft, pH 1,2 unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 100 rpm bei 37 °C:

- nach 1 h: 15 bis 37 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 2 h: 25 bis 47 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 3 h: 38 bis 62 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 4 h: 42 bis 66 Gewichts-%> der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 6 h: 50 bis 74 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 8 h: 60 bis 84 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 10 h: 68 bis 92 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 12 h: 78 bis 100 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe.

**[0083]** Die pharmazeutischen Wirkstoffe können vorzugsweise Hydromorphon HCl und Naloxon HCl sein. Die langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung kann diese Wirkstoffe in den oben angegebenen Mengen umfassen und in einem Gewichtsverhältnis von ungefähr 2:1, ungefähr 1:1, ungefähr 1:2 oder ungefähr 1:3. Diese Zusammensetzung kann alkoholbeständig sein, wie nachfolgend beschrieben ist.

**[0084]** Noch bevorzugter ist die Menge der pharmazeutischen Wirkstoffe, die in vitro freigesetzt wird in 500 oder 900 ml künstlichem Magensaft, pH 1,2 unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 100 rpm bei 37 °C:

## CH 705 273 B1

- nach 1 h: 19 bis 33 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 2 h: 29 bis 43 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 3 h: 43 bis 47 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 4 h: 47 bis 61 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 6 h: 55 bis 69 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 8 h: 65 bis 79 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 10 h: 73 bis 87 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 12 h: 83 bis 100 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe.

**[0085]** Die pharmazeutischen Wirkstoffe können vorzugsweise Hydromorphon HCl und Naloxon HCl sein. Die langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung kann diese Wirkstoffe in den oben angegebenen Mengen umfassen und in einem Gewichtsverhältnis von ungefähr 2:1, ungefähr 1:1, ungefähr 1:2 oder ungefähr 1:3. Die Zusammensetzung kann alkoholbeständig sein, wie nachfolgend beschrieben ist.

**[0086]** Wie oben erwähnt, betrifft die vorliegende Erfindung in einem ersten Aspekt eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung Alkoholbeständigkeit aufweist.

**[0087]** Es wird unten beschrieben, wie langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzungen von Hydromorphon und Naloxon mit Alkoholbeständigkeit und den oben erwähnten Freisetzungprofilen hergestellt werden können.

**[0088]** In einem zweiten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung eine orale langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon; und wobei
- c) Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon in der pharmazeutische Zusammensetzung in einem Gewichtsverhältnis im Bereich von ungefähr 2:1 bis ungefähr 1:3, vorzugsweise von ungefähr 2:1, ungefähr 1:1, ungefähr 1:2 oder ungefähr 1:3 vorliegen.

**[0089]** Wie oben erwähnt, betrifft die vorliegende Erfindung in einem dritten Aspekt eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon; und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung unter Stressbedingungen die pharmazeutischen Wirkstoffe mit im Wesentlichen der gleichen Freisetzungsrates freisetzt, wie bevor die pharmazeutische Zusammensetzung Stressbedingungen ausgesetzt wurde.

**[0090]** Lagerung unter Stressbedingungen bedeutet im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung, dass eine pharmazeutische Zusammensetzung über einen verlängerten Zeitraum erhöhter Temperatur und/oder relativer Feuchtigkeit (RH) ausgesetzt wird. Beispielsweise beziehen sich typische Stressbedingungen auf eine Lagerung über mindestens einen, zwei, drei, vier, fünf, sechs, zwölf oder achtzehn Monate bei 25 °C und 60% RH. Andere Stressbedingungen beziehen sich auf eine Lagerung über mindestens einen, zwei, drei, vier, fünf, sechs oder zwölf Monate bei 30 °C und 65%

RH. Andere Stressbedingungen beziehen sich auf eine Lagerung über mindestens einen, zwei, drei, vier, fünf oder sechs Monate bei 40 °C und 75% RH.

**[0091]** Solche Stresslagerbedingungen werden verwendet, um zu bestimmen, ob eine pharmazeutische Zusammensetzung eine Lagerstabilität hat, die ausreicht für die Langzeitlagerung unter Bedingungen, wie sie in Patientenhaushalten üblich sind, ohne negative Effekte auf die Sicherheit und Wirksamkeit. Solche negativen Effekte können umfassen, dass die In-vitro-Freisetzungsraten sich über die Zeit ändern, so dass die Wirksamkeit der Zusammensetzung beeinflusst wird, weil verschiedene Mengen der Wirkstoffe nach Verabreichung freigesetzt werden. In ähnlicher Weise können negative Effekte auch aus der Zersetzung von pharmazeutischen Wirkstoffen resultieren, die entweder zu einer Abnahme der Gesamtmenge des funktionellen pharmazeutischen Wirkstoffs führen können, oder zur Bildung von toxischen Nebenprodukten.

**[0092]** Wenn Änderungen in den In-vitro-Freisetzungsprofilen oder im Hinblick auf die Menge des Wirkstoffs einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach der Lagerung unter Stressbedingungen beobachtet werden, kann dies ein Anzeichen für Stabilitätsprobleme sein. Wenn solche Änderungen nicht beobachtet werden, bedeutet dies umgekehrt, dass die pharmazeutische Zusammensetzung lagerstabil ist.

**[0093]** Die oben erwähnten Stresslagerbedingungen können verwendet werden, um zu bestimmen, ob eine pharmazeutische Darreichungsform eine Lagerbeständigkeit von mindestens ungefähr 12 Monaten, mindestens ungefähr 18 Monaten, mindestens ungefähr 24 Monaten oder mindestens ungefähr 36 Monaten haben wird. Üblicherweise ist eine Lagerbeständigkeit von 18 Monaten oder mehr wünschenswert, weil dies üblicherweise besser kompatibel ist mit beispielsweise der Bereitstellung von Hilfsstoffen, Wirkstoffen usw. für Herstellungszwecke. Wenn eine pharmazeutische Zusammensetzung lagerstabil ist, also im Wesentlichen die gleiche Freisetzungsrate nach Lagerung über mindestens einen, zwei, drei, vier, fünf oder Monate bei 25 °C und 60% RH aufweist, wird dies üblicherweise eine Lagerbeständigkeit von mindestens ungefähr 12 Monaten anzeigen. Wenn eine pharmazeutische Zusammensetzung lagerstabil ist, also im Wesentlichen die gleiche Freisetzungsrate nach Lagerung über mindestens einen, zwei, drei, vier, fünf oder mehr Monate bei 30 °C und 65% RH hat, wird dies üblicherweise eine Lagerbeständigkeit von mindestens ungefähr 18 Monaten anzeigen. Wenn eine pharmazeutische Zusammensetzung lagerstabil ist, also im Wesentlichen die gleiche Freisetzungsrate nach Lagerung über mindestens einen, zwei, drei, vier, fünf oder mehr Monate bei 40 °C und 75% RH hat, wird dies üblicherweise eine Lagerbeständigkeit von mindestens ungefähr 24 Monaten, wie zum Beispiel 36 Monaten, anzeigen.

**[0094]** Der Begriff «im Wesentlichen die gleiche Freisetzungsrate» bezieht sich auf die Situation, bei der die In-vitro-Freisetzungsrate für eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Stressbedingungen ausgesetzt worden ist, verglichen wird mit einer Referenzzusammensetzung. Die Referenzzusammensetzung ist eine identische pharmazeutische Zusammensetzung, die jedoch keinen Stressbedingungen ausgesetzt worden ist. Wenn die In-vitro-Freisetzungsprofile der Zusammensetzung, die Stressbedingungen ausgesetzt worden ist, von dem In-vitro-Freisetzungsprofil der Referenzzusammensetzung nicht um mehr als ungefähr 20%, vorzugsweise um nicht mehr als 15%, noch bevorzugter um nicht mehr als 10% und sogar noch bevorzugter um nicht mehr als 5% abweicht, wird die In-vitro-Freisetzungsrate als im Wesentlichen die gleiche angesehen.

**[0095]** In einer Ausführungsform dieses dritten Aspekts betrifft die vorliegende Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material,
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon; und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 25 °C bei 60% relativer Feuchtigkeit für mindestens einen Monat die pharmazeutischen Wirkstoffe mit im Wesentlichen der gleichen Freisetzungsrate freisetzt, wie bevor die pharmazeutische Zusammensetzung Stressbedingungen ausgesetzt wurde.

**[0096]** In einer Ausführungsform dieses dritten Aspekts betrifft die vorliegende Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon; und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 25 °C bei 60% relativer Feuchtigkeit für mindestens zwei Monate die pharmazeutischen Wirkstoffe mit im Wesentlichen der gleichen Freisetzungsrate freisetzt, wie bevor die pharmazeutische Zusammensetzung Stressbedingungen ausgesetzt wurde.

**[0097]** In einer Ausführungsform dieses dritten Aspekts betrifft die vorliegende Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

## CH 705 273 B1

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Matrixmaterial;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon; und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 25 °C bei 60% relativer Feuchtigkeit für mindestens fünf Monate die pharmazeutischen Wirkstoffe mit im Wesentlichen der gleichen Freisetzungsrates freisetzt, wie bevor die pharmazeutische Zusammensetzung Stressbedingungen ausgesetzt wurde.

**[0098]** In einer Ausführungsform dieses dritten Aspekts betrifft die vorliegende Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon; und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 30 °C bei 65% relativer Feuchtigkeit für mindestens einen Monat die pharmazeutischen Wirkstoffe mit im Wesentlichen der gleichen Freisetzungsrates freisetzt, wie bevor die pharmazeutische Zusammensetzung Stressbedingungen ausgesetzt wurde.

**[0099]** In einer Ausführungsform dieses dritten Aspekts betrifft die vorliegende Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon; und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 30 °C bei 65% relativer Feuchtigkeit für mindestens zwei Monate die pharmazeutischen Wirkstoffe mit im Wesentlichen der gleichen Freisetzungsrates freisetzt, wie bevor die pharmazeutische Zusammensetzung Stressbedingungen ausgesetzt wurde.

**[0100]** In einer Ausführungsform dieses dritten Aspekts betrifft die vorliegende Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Matrixmaterial;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon; und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 30 °C bei 65% relativer Feuchtigkeit für mindestens fünf Monate die pharmazeutischen Wirkstoffe mit im Wesentlichen der gleichen Freisetzungsrates freisetzt, wie bevor die pharmazeutische Zusammensetzung den Stressbedingungen ausgesetzt wurde.

**[0101]** In einer Ausführungsform des dritten Aspekts betrifft die vorliegende Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon; und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 40 °C bei 75% relativer Feuchtigkeit für mindestens einen Monat die pharmazeutischen Wirkstoffe mit im Wesentlichen der gleichen Freisetzungsrates freisetzt, wie bevor die pharmazeutische Zusammensetzung Stressbedingungen ausgesetzt wurde.

**[0102]** In einer Ausführungsform des dritten Aspekts betrifft die vorliegende Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;

## CH 705 273 B1

- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon; und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 40 °C bei 75% relativer Feuchtigkeit für mindestens zwei Monate die pharmazeutischen Wirkstoffe mit im Wesentlichen der gleichen Freisetzungsrate freisetzt, wie bevor die pharmazeutische Zusammensetzung Stressbedingungen ausgesetzt wurde.

**[0103]** In einer Ausführungsform dieses dritten Aspekts betrifft die vorliegende Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon; und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 40 °C bei 75% relativer Feuchtigkeit für mindestens fünf Monate die pharmazeutischen Wirkstoffe mit im Wesentlichen der gleichen Freisetzungsrate freisetzt, wie bevor die pharmazeutische Zusammensetzung Stressbedingungen ausgesetzt wurde.

**[0104]** In einem vierten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon; und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung unter Stressbedingungen, vorzugsweise bei 25 °C bei 60% relativer Feuchtigkeit für mindestens fünf Monate, weniger als ungefähr 4,0%, wie zum Beispiel weniger als ungefähr 3,0%, vorzugsweise weniger als ungefähr 2,0% und noch bevorzugter weniger als ungefähr 1%, weniger als ungefähr 0,5% oder sogar weniger als ungefähr 0,2% der gesamten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon und/oder mit Naloxon, oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

**[0105]** Stressbedingungen sind die gleichen wie oben erwähnt.

**[0106]** Der Begriff «mit Hydromorphon und/oder Naloxon-verwandte Substanzen» oder ähnliche Begriffe beziehen sich auf Substanzen, die durch chemische Reaktionen von Hydromorphon oder Naloxon, den pharmazeutisch verträglichen Salzen und Derivaten davon entstehen, wie z.B. durch Zersetzung. Diese Substanzen können unterschieden werden als bekannte Hydromorphon verwandte Substanzen, wobei die Identität der Substanzen und ihre Herkunft bekannt ist, als bekannte Naloxon-verwandte Substanzen, wobei die Identität dieser Substanzen und ihre Herkunft bekannt ist, und als unbekannte Substanzen. Die Identität der unbekannteren Substanzen ist nicht bekannt. Allerdings wird angenommen, dass sie aus Hydromorphon und/oder Naloxon, den pharmazeutisch verträglichen Salzen und Derivaten davon entstehen. Es ist zu verstehen, dass der Begriff «Hydromorphon und Naloxon-verwandte Substanzen» die Summe von bekannten Hydromorphon verwandten Substanzen, bekannten Naloxon-verwandten Substanzen und unbekannteren Substanzen umfasst und daher äquivalent ist zu dem Begriff «gesamte Hydromorphon und Naloxon-verwandte Substanzen».

**[0107]** Begriffe wie «weniger als ungefähr 4% der mit Hydromorphon und Naloxon oder mit pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Derivaten davon verwandten Substanzen» oder «weniger als ungefähr 3% der mit Hydromorphon und Naloxon, oder mit pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Derivaten davon verwandten Substanzen» etc. zeigen an, dass die Menge der gesamten Substanzen, wie im vorherigen Absatz beschrieben, weniger ist als beispielsweise 4 Gewichts-% oder 3 Gewichts-% basierend auf der Gesamtmenge des Wirkstoffs, der in geringeren Mengen vorliegt (also Hydromorphon oder Naloxon), oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Derivats davon, das in der pharmazeutischen Zusammensetzung in geringeren Mengen vorliegt. Wenn also eine pharmazeutische Zusammensetzung Hydromorphon HCl und Naloxon HCl in einem Gewichts-Verhältnis von 1:2 umfasst, wird die Menge der gesamten Substanzen berechnet aus der Summe bekannter Hydromorphon HCl-verwandter Substanzen, bekannter Naloxon HCl-verwandter Substanzen und unbekannter Substanzen, die dann auf die Menge von Hydromorphon HCl bezogen wird. Wenn eine pharmazeutische Zusammensetzung Hydromorphon HCl und Naloxon HCl in einem Gewichtsverhältnis von 2:1 umfasst, wird die Menge der gesamten Substanzen berechnet aus der Summe bekannter Hydromorphon HCl-verwandter Substanzen, bekannter Naloxon HCl-verwandter Substanzen und unbekannter Substanzen, die dann auf die Menge von Naloxon HCl bezogen wird.

**[0108]** «Bekanntere Hydromorphon-verwandte Substanzen» umfassen Hydromorphon-N-Oxid, Noroxymorphon, Pseudo-hydromorphon.

**[0109]** «Bekannte Naloxon-verwandte Substanzen» umfassen Noroxymorphon, 10a-Hydroxynaloxon, 7,8-Didehydronaloxon, Pseudonaloxon, 3-o-Allylnaloxon.

**[0110]** Begriffe wie «weniger als 4% der bekannten mit Hydromorphon oder mit pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Derivaten davon verwandten Substanzen» oder «weniger als 3% der bekannten mit Hydromorphon oder mit pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Derivaten davon verwandten Substanzen» etc. zeigen an, dass die Menge von bekannten mit Hydromorphon-verwandten Substanzen weniger ist als beispielsweise 4 oder 3 Gewichts-% der bekannten mit Hydromorphon verwandten Substanzen, basierend auf der Gesamtmenge von Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon in der Zusammensetzung.

**[0111]** Begriffe wie «weniger als 4% der bekannten mit Naloxon oder mit pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Derivaten davon verwandten Substanzen» oder «weniger als 3% der bekannten mit Naloxon oder mit pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Derivaten davon verwandten Substanzen» etc. zeigen an, dass die Menge von bekannten mit Naloxon verwandten Substanzen weniger ist als beispielsweise 4 oder 3 Gewichts-% der bekannten mit Naloxon verwandten Substanzen, basierend auf der Gesamtmenge von Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon in der Zusammensetzung.

**[0112]** Um die Stabilität zu bestimmen, kann man die pharmazeutische Zusammensetzung Stressbedingungen aussetzen, wie oben erwähnt, und die Menge der gesamten mit Hydromorphon und/oder Naloxon-verwandten Substanzen bestimmen. Danach bestimmt man die Menge der gesamten mit Hydromorphon und/oder Naloxon-verwandten Substanzen für eine identische pharmazeutische Zusammensetzung, die keinen Stressbedingungen ausgesetzt worden ist. Diese Zusammensetzung wird als Referenzzusammensetzung betrachtet. Die Detektion der «gesamten mit Hydromorphon-verwandten und/oder mit Naloxon-verwandten Substanzen» wird typischerweise durch HPLC-Analyse durchgeführt unter Verwendung beispielsweise von CAT-Säulen. Die Menge der Substanzen, umfassend die Menge der unbekanntesten Substanzen, wird dann bestimmt, indem die Fläche unter den jeweiligen Peaks im Chromatogramm berechnet wird. Die Identität der Substanzen kann bestimmt werden, indem die gleiche Analyse mit reinen bekannten Referenzsubstanzen durchgeführt wird. In einem weiteren Aspekt zielt die vorliegende Erfindung darauf ab, pharmazeutische Zusammensetzungen bereitzustellen, die nach Lagerung unter Stressbedingungen weniger als 4%, weniger als 3%, weniger als 2%, weniger als 1%, weniger als 0,5%, weniger als 0,2% oder sogar weniger als 0,1% der gesamten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon und/oder mit Naloxon, oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweisen.

**[0113]** In einem weiteren Aspekt zielt die vorliegende Erfindung darauf ab, pharmazeutische Zusammensetzungen bereitzustellen, die nach Lagerung unter Stressbedingungen weniger als 1%, wie zum Beispiel weniger als 0,5%, weniger als 0,4%, weniger als 0,3%, weniger als 0,2%, weniger als 0,1% oder sogar weniger als 0,05% der bekannten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweisen, und weniger als 1%, beispielsweise weniger als 0,5% der bekannten mit Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweisen.

**[0114]** Stresslagerbedingungen sind die gleichen wie oben erwähnt. Also beziehen sich typische Stressbedingungen auf die Lagerung für mindestens einen, zwei, drei, vier, fünf oder sechs Monate bei 25 °C und 60% RH, bei 30 °C und 65% RH oder bei 40 °C und 75% RH.

**[0115]** Eine pharmazeutische Zusammensetzung wird als stabil angesehen werden, wenn, nachdem sie Stressbedingungen ausgesetzt worden ist, sie nicht mehr als ungefähr 4%, beispielsweise nicht mehr als ungefähr 3%, vorzugsweise nicht mehr als ungefähr 2%, noch bevorzugter nicht mehr als ungefähr 1% und sogar noch bevorzugter nicht mehr als ungefähr 0,5% Hydromorphon und/oder Naloxon-verwandter Substanzen aufweist.

**[0116]** In einer Ausführungsform dieses vierten Aspekts betrifft die Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 25 °C und 60% relativer Feuchtigkeit für mindestens einen Monat weniger als ungefähr 4,0%, beispielsweise weniger als ungefähr 3,0%, vorzugsweise weniger als ungefähr 2,0% und noch bevorzugter weniger als ungefähr 1%, weniger als ungefähr 0,5% oder sogar weniger als ungefähr 0,2% der gesamten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon und/oder mit Naloxon, oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

**[0117]** In einer anderen Ausführungsform dieses vierten Aspekts betrifft die Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:



## CH 705 273 B1

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 25 °C und 60% relativer Feuchtigkeit für mindestens zwei Monate weniger als ungefähr 4,0%, beispielsweise weniger als ungefähr 3,0%, vorzugsweise weniger als ungefähr 2,0% und noch bevorzugter weniger als ungefähr 1%, weniger als ungefähr 0,5% oder sogar weniger als ungefähr 0,2% der gesamten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon und/oder mit Naloxon, oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

**[0118]** In noch einer anderen Ausführungsform dieses vierten Aspekts betrifft die Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 25 °C und 60% relativer Feuchtigkeit für mindestens fünf Monate weniger als ungefähr 4,0%, beispielsweise weniger als ungefähr 3,0%, vorzugsweise weniger als ungefähr 2,0% und noch bevorzugter weniger als ungefähr 1%, weniger als ungefähr 0,5% oder sogar weniger als ungefähr 0,2% der gesamten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon und/oder mit Naloxon, oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

**[0119]** In einer Ausführungsform dieses vierten Aspekts betrifft die Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 30 °C und 65% relativer Feuchtigkeit für mindestens einen Monat weniger als ungefähr 4,0%, beispielsweise weniger als ungefähr 3,0%, vorzugsweise weniger als ungefähr 2,0% und noch bevorzugter weniger als ungefähr 1%, weniger als ungefähr 0,5% oder sogar weniger als ungefähr 0,2% der gesamten Substanzen, verwandt mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon, und/oder mit Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon, aufweist.

**[0120]** In einer anderen Ausführungsform dieses vierten Aspekts betrifft die Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 30 °C und 65% relativer Feuchtigkeit für mindestens zwei Monate weniger als ungefähr 4,0%, beispielsweise weniger als ungefähr 3,0%, vorzugsweise weniger als ungefähr 2,0% und noch bevorzugter weniger als ungefähr 1%, weniger als ungefähr 0,5% oder sogar weniger als ungefähr 0,2% der gesamten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon und/oder mit Naloxon, oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

**[0121]** In noch einer anderen Ausführungsform dieses vierten Aspekts betrifft die Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;

## CH 705 273 B1

- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 30 °C und 65% relativer Feuchtigkeit für mindestens fünf Monate weniger als ungefähr 4,0%, beispielsweise weniger als ungefähr 3,0%, vorzugsweise weniger als ungefähr 2,0% und noch bevorzugter weniger als ungefähr 1%, weniger als ungefähr 0,5% oder sogar weniger als ungefähr 0,2% der gesamten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon und/oder mit Naloxon, oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

**[0122]** In einer weiteren Ausführungsform dieses vierten Aspekts betrifft die Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 40 °C und 70% relativer Feuchtigkeit für mindestens einen Monat weniger als ungefähr 4,0%, beispielsweise weniger als ungefähr 3,0%, vorzugsweise weniger als ungefähr 2,0% und noch bevorzugter weniger als ungefähr 1%, weniger als ungefähr 0,5% oder sogar weniger als ungefähr 0,2% der gesamten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon und/oder mit Naloxon, oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

**[0123]** In einer Ausführungsform dieses vierten Aspekts betrifft die Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 40 °C und 70% relativer Feuchtigkeit für mindestens zwei Monate weniger als ungefähr 4,0%, beispielsweise weniger als ungefähr 3,0%, vorzugsweise weniger als ungefähr 2,0% und noch bevorzugter weniger als ungefähr 1%, weniger als ungefähr 0,5% oder sogar weniger als ungefähr 0,2% der gesamten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon und/oder mit Naloxon, oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

**[0124]** In einer Ausführungsform dieses vierten Aspekts betrifft die Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 40 °C und 70% relativer Feuchtigkeit für mindestens fünf Monate weniger als ungefähr 4,0%, beispielsweise weniger als ungefähr 3,0%, vorzugsweise weniger als ungefähr 2,0% und noch bevorzugter weniger als ungefähr 1%, weniger als ungefähr 0,5% oder sogar weniger als ungefähr 0,2% der gesamten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon und/oder mit Naloxon, oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

**[0125]** In einer Ausführungsform dieses vierten Aspekts betrifft die Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;

## CH 705 273 B1

b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei

c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 25 °C und 60% relativer Feuchtigkeit für mindestens einen Monat weniger als ungefähr 1%, beispielsweise weniger als ungefähr 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% oder sogar weniger als ungefähr 0,05% der bekannten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist und weniger als ungefähr 1%, beispielsweise weniger als ungefähr 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% oder sogar weniger als ungefähr 0,05% der bekannten mit Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

**[0126]** In einer anderen Ausführungsform dieses vierten Aspekts betrifft die Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzung pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 25 °C und 60% relativer Feuchtigkeit für mindestens zwei Monate weniger als ungefähr 1%, beispielsweise weniger als ungefähr 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% oder sogar weniger als ungefähr 0,05% der bekannten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist und weniger als ungefähr 1%, beispielsweise weniger als ungefähr 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% oder sogar weniger als ungefähr 0,05% der bekannten mit Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

**[0127]** In noch einer anderen Ausführungsform dieses vierten Aspekts betrifft die Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 25 °C und 60% relativer Feuchtigkeit für mindestens fünf Monate weniger als ungefähr 1%, beispielsweise weniger als ungefähr 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% oder sogar weniger als ungefähr 0,05% der bekannten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist und weniger als ungefähr 1%, beispielsweise weniger als ungefähr 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% oder sogar weniger als ungefähr 0,05% der bekannten mit Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

**[0128]** In einer Ausführungsform dieses vierten Aspekts betrifft die Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 30 °C und 65% relativer Feuchtigkeit für mindestens einen Monat weniger als ungefähr 1%, beispielsweise weniger als ungefähr 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% oder sogar weniger als ungefähr 0,05% der bekannten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist und weniger als ungefähr 1%, beispielsweise weniger als ungefähr 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% oder sogar weniger als ungefähr 0,05% der bekannten mit Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

**[0129]** In einer anderen Ausführungsform dieses vierten Aspekts betrifft die Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;

## CH 705 273 B1

- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 30 °C und 65% relativer Feuchtigkeit für mindestens zwei Monate weniger als ungefähr 1%, beispielsweise weniger als ungefähr 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% oder sogar weniger als ungefähr 0,05% der bekannten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist und weniger als ungefähr 1%, beispielsweise weniger als ungefähr 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1 oder sogar weniger als ungefähr 0,05% der bekannten mit Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

**[0130]** In noch einer anderen Ausführungsform dieses vierten Aspekts betrifft die Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 30 °C und 65% relativer Feuchtigkeit für mindestens fünf Monate weniger als ungefähr 1%, beispielsweise weniger als ungefähr 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1 % oder sogar weniger als ungefähr 0,05% der bekannten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist und weniger als ungefähr 1%, beispielsweise weniger als ungefähr 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% oder sogar weniger als ungefähr 0,05% der bekannten mit Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

**[0131]** In einer weiteren Ausführungsform dieses vierten Aspekts betrifft die Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 40 °C und 70% relativer Feuchtigkeit für mindestens einen Monat weniger als ungefähr 1%, beispielsweise weniger als ungefähr 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% oder sogar weniger als ungefähr 0,05% der bekannten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist und weniger als ungefähr 1%, beispielsweise weniger als ungefähr 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% oder sogar weniger als ungefähr 0,05% der bekannten mit Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

**[0132]** In einer Ausführungsform dieses vierten Aspekts betrifft die Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 40 °C und 70% relativer Feuchtigkeit für mindestens zwei Monate weniger als ungefähr 1%, beispielsweise weniger als ungefähr 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% oder sogar weniger als ungefähr 0,05% der bekannten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist und weniger als ungefähr 1%, beispielsweise weniger als ungefähr 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% oder sogar weniger als ungefähr 0,05% der bekannten mit Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz und Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

**[0133]** In einer Ausführungsform dieses vierten Aspekts betrifft die Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;

## CH 705 273 B1

- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung bei 40 °C und 70% relativer Feuchtigkeit für mindestens fünf Monate weniger als ungefähr 1%, beispielsweise weniger als ungefähr 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% oder sogar weniger als ungefähr 0,05% der bekannten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist und weniger als ungefähr 1%, beispielsweise weniger als ungefähr 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% oder sogar weniger als ungefähr 0,05% der bekannten mit Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

**[0134]** Es wird weiter unten beschrieben, wie langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzungen, wobei Hydromorphon und Naloxon stabil sind, hergestellt werden können. Es wird aus der Beschreibung hervorgehen, dass die Auswahl von wasserfreien Verdünnungsmitteln und die Wahl von Schmiermitteln Mittel sein können, um die Stabilität positiv zu beeinflussen. Hitzebehandlung kann die physikalische Stabilität, beispielsweise die Robustheit und Härte, verbessern.

**[0135]** Wie oben erwähnt, betrifft die vorliegende Erfindung in einem fünften Aspekt eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
- c) die langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung hitzebehandelt ist.

**[0136]** In einer ersten Variation dieses fünften Aspekts betrifft die vorliegende Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon,
- c) wobei das mindestens eine langanhaltend freisetzende Material und Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon so miteinander kombiniert werden, dass eine langanhaltend freisetzende Matrix gebildet wird; und
- d) wobei die langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung hitzebehandelt ist.

**[0137]** In einer zweiten Variation dieses fünften Aspekts betrifft die vorliegende Erfindung eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon,
- c) wobei das mindestens eine langanhaltend freisetzende Material, Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon so miteinander kombiniert werden, dass eine langanhaltend freisetzende Matrix gebildet wird;
- d) wobei die langanhaltend freisetzende Matrix hitzebehandelt ist,
- e) wobei mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material in Form einer langanhaltend freisetzenden Beschichtung angewendet wird, die auf der langanhaltend freisetzenden Matrix aufgebracht ist; und
- f) wobei die Zusammensetzung optional gehärtet ist.

**[0138]** Die langanhaltend freisetzende Beschichtung kann entweder auf jeder langanhaltend freisetzenden Matrix aufgebracht sein, wenn die langanhaltende Matrix in Form von Multipartikeln, wie zum Beispiel Granulaten, hergestellt ist, oder sie kann auf der Formulierung, umfassend die langanhaltend freisetzende Matrix, aufgebracht sein, wenn beispielsweise langanhaltend freisetzende Matrix-Multipartikel, wie zum Beispiel Granulate, in eine Tablette zusammengepresst sind. Die Beschichtung wird dann auf der monolithischen Formulierung aufgebracht.

**[0139]** Die oben erwähnten hitzebehandelten pharmazeutischen Zusammensetzungen können vorzugsweise in Form von Multipartikeln oder Mini-Tabletten, die in Kapseln gefüllt sind, bereitgestellt werden.

**[0140]** Die Hitzebehandlung kann so durchgeführt werden, dass die Härte/Bruchfestigkeit der hitzebehandelten pharmazeutischen Zusammensetzung erhöht ist gegenüber der nicht-hitzebehandelten Zusammensetzung. Durch das Hitzebehandeln pharmazeutischer Zusammensetzungen gemäss der Erfindung kann man so Zusammensetzungen mit verbesserter Härte/Bruchfestigkeit proportional zu Tablettengewicht, -grösse und -form erhalten. Die Hitzebehandlung kann die physikalische Stabilität, beispielsweise die Robustheit und Härte, verbessern und in einigen, wenn auch nicht in allen Fällen, auch die chemische Stabilität positiv beeinflussen. Wie weiter unten gezeigt wird, kann die Hitzebehandlung einen Effekt auf die In-vitro-Freisetzungseigenschaften haben. Also kann die Hitzebehandlung die In-vitro-Freisetzung weiter reduzieren im Vergleich zu einer nicht-hitzebehandelten Zusammensetzung. Allerdings wird sich nach einer Hitzebehandlung für relativ kurze Zeiträume (beispielsweise 30 Minuten bei 55 °C) die In-vitro-Freisetzungsraten durch weitere Hitzebehandlungen nicht weiter ändern, also im Wesentlichen die gleichen bleiben. Es wird weiterhin beobachtet, dass solche hitzebehandelten Zusammensetzungen, wenn sie Stressbedingungen ausgesetzt werden, im Wesentlichen die gleiche In-vitro-Freisetzungsraten haben werden, wie die gleiche hitzebehandelte Zusammensetzung, die keinen Stressbedingungen ausgesetzt worden ist. Ebenso weisen solche hitzebehandelten Zusammensetzungen weniger als ungefähr 4% der gesamten mit Hydromorphon und/oder Naloxon verwandten Substanzen auf und weniger als ungefähr 1% der bekannten mit Hydromorphon oder Naloxon verwandten Substanzen, wenn sie unter Stressbedingungen gelagert wurden.

**[0141]** Hitzebehandlung beeinflusst die physikalische Stabilität positiv, wie aus dem verminderten Auftauchen von beispielsweise Sprüngen und einer verbesserten Intaktheit der Formulierung abgeleitet werden kann. Dies sollte auch dabei helfen, ein reproduzierbares Freisetzungsverhalten zu sichern, auch In-vivo-Umgebung, denn Änderungen aufgrund von beispielsweise einer veränderten Oberfläche, die als Konsequenz von Sprüngen auftauchen, werden minimiert. Darüber hinaus verbessert die Hitzebehandlung im Allgemeinen die Härte der Formulierung, im Fall einer langanhaltend freisetzen Matrixformulierung üblicherweise um ungefähr 3 bis ungefähr 7 kP, beispielsweise ungefähr 6 kP, bis zu einem Gesamtwert von ungefähr 10 bis ungefähr 15 kP, beispielsweise ungefähr 11 kP. Die Härte wird üblicherweise getestet, indem ein Tester für die mechanische Stärke verwendet wird, beispielsweise ein Holland C50-Tablettenhärte-Tester. 10 Tabletten werden alle 15–20 Minuten während des Kompressionslaufs getestet, um einen Mittelwert zu erhalten.

**[0142]** Der Begriff «Hitzebehandlung» bezieht sich auf eine thermische Behandlung unter erhöhter Temperatur oder auf eine thermische Behandlung unter erhöhter Temperatur und für einen längeren Zeitraum. Typischerweise findet die Hitzebehandlung bei einer Temperatur im Bereich von ungefähr 30 °C bis ungefähr 95 °C und für eine Zeit im Bereich von ungefähr 10 Minuten bis ungefähr 3 Stunden statt. Typischerweise können Hitzebehandlungsbedingungen daher die Behandlung für mindestens ungefähr 15 Minuten, mindestens ungefähr 30 Minuten, mindestens ungefähr 45 Minuten, mindestens ungefähr 60 Minuten, mindestens ungefähr 75 Minuten, mindestens ungefähr 90 Minuten, mindestens ungefähr 120 Minuten, mindestens ungefähr 150 Minuten, mindestens ungefähr 180 Minuten, oder mindestens ungefähr 240 Minuten bei ungefähr mindestens 30°, bei ungefähr mindestens 40 °C, bei ungefähr mindestens 50 °C, bei ungefähr mindestens 60 °C oder bei ungefähr mindestens 80 °C bei konstanter Feuchtigkeit sein. Hitzebehandlungsbedingungen können ausgewählt werden gemäss den spezifischen langanhaltend freisetzen Matrixmaterialien, die verwendet werden. Im Allgemeinen wird die Temperatur ungefähr bei der Schmelz- und/oder Erweichungstemperatur des langanhaltend freisetzen Matrixmaterials, das verwendet wird, liegen. Solche Bedingungen können daher gewährleisten, dass die langanhaltend freisetzen Matrixmaterialien ausreichend weich sind, um zu mobilisieren und Poren in der langanhaltend freisetzen Matrix und/oder beispielsweise im zusammengepressten Granulat zu füllen. Im Fall von Formulierungen unter Verwendung beispielsweise von hydrophoben Polymeren, wie zum Beispiel Ethylcellulose und Fettalkoholen, wie zum Beispiel Stearyl oder Cetostearylalkohol, kann eine Temperatur von ungefähr 55 °C angemessen sein. Im Allgemeinen kann eine Hitzebehandlung für mindestens 30 Minuten bei 55 °C ausreichend sein, um physikalische Stabilität zu gewährleisten.

**[0143]** Hitzebehandlung kann in einem Konvektionsofen, in einem offenen Ofen, unter Vakuum, in einer Beschichtungstrommel unter Verwendung von konventioneller Hitze, Mikrowellen und anderen Hitzequellen durchgeführt werden. Hitzebehandlung in einer Beschichtungstrommel kann bevorzugt sein. Wenn die pharmazeutischen Zusammensetzungen eine langanhaltend freisetzen Beschichtung umfassen, entweder allein oder zusätzlich zu einer kontrolliert freisetzen Matrix, wird die Hitzebehandlung solcher langanhaltend freisetzen Beschichtungen auch als Härten bezeichnet, was bei der Koaleszenz von beispielsweise Polymerbeschichtungen hilft.

**[0144]** Langanhaltend freisetzen pharmazeutische Zusammensetzungen gemäss einigen Aspekten der Erfindung können eine langanhaltend freisetzen Matrix und/oder eine langanhaltend freisetzen Beschichtung umfassen, die die langanhaltende Freisetzung von Wirkstoffen gewährleisten und/oder sie können alternativ auf einer Beschichtung basieren, um kontrolliert freisetzen Eigenschaften zu vermitteln. Im Fall einer langanhaltend freisetzen Beschichtung können die Wirkstoffe aufgebracht sein auf kügelchenartigen Strukturen, wie zum Beispiel Non-Pareil-Beads oder Granulaten, oder sie können in extrudierte Granulate oder Sphäroide eingebettet sein, die als solche keine langanhaltende Freisetzung gewährleisten. Die langanhaltend freisetzen Beschichtung wird dann darauf geschichtet.

**[0145]** Wenn eine langanhaltend freisetzen Beschichtung verwendet wird, kann sie auf individuelle langanhaltend freisetzen Matrizes, wie zum Beispiel Granulate oder Mini-Tabletten, geschichtet werden, oder sie kann auf eine monoli-

tische Formulierung, wie zum Beispiel Tabletten oder Mini-Tabletten, die durch Zusammenpressen von langanhaltend freisetzenden Matrixgranulaten erhalten worden sind, geschichtet werden.

**[0146]** Wenn eine langanhaltend freisetzende Beschichtung verwendet wird, kann die langanhaltend freisetzende Zusammensetzung optional gehaltet werden, um die Koaleszenz der Beschichtung zu gewährleisten und dadurch die Stabilität und Intaktheit der Beschichtung zu verbessern. Die Härtingsbedingungen können die gleichen sein wie oben für die Beschichtungen beschrieben. Das Härten kann die Freisetzungseigenschaften weiter verlangsamen. Ein Härtingsschritt von ungefähr 20 Minuten bis 30 Minuten bei ungefähr 50° bis 100° kann ausreichend sein, um die Freisetzung so zu verlangsamen, dass sie nach Lagerung unter Stressbedingungen sich nicht wesentlich ändern wird, weil die Beschichtungseigenschaften sich nicht mehr wesentlich ändern werden.

**[0147]** Pharmazeutische Zusammensetzungen gemäss der Erfindung können auch eine langanhaltend freisetzende Matrix mit einer oder mehreren langanhaltend freisetzenden Beschichtungen darauf umfassen.

**[0148]** Darüber hinaus können langanhaltend freisetzende Zusammensetzungen, umfassend eine langanhaltend freisetzende Matrix oder eine langanhaltend freisetzende Beschichtung, beispielsweise einen Teil von mindestens einem oder zwei der pharmazeutischen Wirkstoffe in sofort freisetzender Form, umfassen. Solch eine sofort freisetzende Phase, die bis zu 30% der Gesamtmenge der pharmazeutischen Wirkstoffe, die in der Zusammensetzung vorliegen, ausmachen kann, kann einen frühen Beginn der therapeutischen Wirksamkeit gewährleisten.

**[0149]** Die langanhaltend freisetzenden Zusammensetzungen gemäss der Erfindung können in verschiedenen Darreichungsformen formuliert werden. Beispielsweise können die langanhaltend freisetzenden Zusammensetzungen die Form von Tabletten oder Mini-Tabletten annehmen. Tabletten können monolithische Tabletten sein, umfassend beispielsweise eine kontinuierlich langanhaltend freisetzende Matrix. Allerdings können Tabletten oder Mini-Tabletten auch aus Multipartikeln gemacht sein, die in Tabletten zusammengepresst sind. Solche Multipartikel können beispielsweise umfassen eine langanhaltend freisetzende Matrix, optional mit einer sofort freisetzenden Phase oder mit Wirkstoff-beladene Kügelchen mit einer langanhaltend freisetzenden Beschichtung und optional einer sofort freisetzenden Phase darauf. Die Darreichungsform kann auch die Form von solchen Multipartikeln annehmen, wie z.B. Granulaten oder Mini-Tabletten, die in Kapseln gefüllt werden können.

**[0150]** Die In-vitro-Freisetzungsraten der langanhaltend freisetzenden pharmazeutischen Zusammensetzungen werden so gewählt, dass eine therapeutische Wirksamkeit in vivo über vorzugsweise mindestens zwölf Stunden und in einigen Fällen sogar bis zu vierundzwanzig Stunden erreicht wird. Solche Zusammensetzungen können beschrieben werden als «zweimal tägliche» oder «einmal tägliche» Formulierungen, da sie gemäss einer solchen Dosierungsvorschrift verabreicht werden können.

**[0151]** In einer bevorzugten Ausführungsform aller oben beschriebenen Ausführungsformen und Aspekte (insbesondere der Ausführungsformen des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspekts der Erfindung) kann die pharmazeutische Zusammensetzung eine langanhaltend freisetzende Matrix oder eine langanhaltend freisetzende Beschichtung umfassen. Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäss dem ersten bis fünften Aspekt können Hydromorphon und Naloxon oder die pharmazeutisch verträglichen Salze oder Derivate davon in den oben erwähnten Verhältnissen und Mengen umfassen. In den Ausführungsformen der oben erwähnten Aspekte der Erfindung können Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon also mit einem langanhaltend freisetzenden Material so kombiniert werden, dass eine langanhaltend freisetzende Matrix gebildet wird, auf der eine langanhaltend freisetzende Beschichtung dann aufgebracht wird. Die langanhaltend freisetzende Beschichtung kann auf individuelle langanhaltend freisetzende Matrixformulierungen so aufgebracht werden, dass eine Multipartikel-Formulierung erhalten wird. Diese Multipartikel können direkt in Kapseln gefüllt werden oder mit anderen Hilfsstoffen vermischt werden, um eine Darreichungsform zu erhalten. In anderen Ausführungsformen kann die langanhaltend freisetzende Matrixformulierung die Form von beispielsweise Granulaten einnehmen, die in Mini-Tabletten oder eine monolithische Darreichungsform, beispielsweise Tabletten, auf denen die langanhaltend freisetzende Beschichtung dann aufgebracht wird, zusammengepresst sind. Die Herstellung der langanhaltend freisetzenden Matrix kann vorzugsweise vorgenommen werden, indem eine wasserfreie Methode, wie weiter unten beschrieben, verwendet wird. Die langanhaltend freisetzende Matrix auf wasserfreie Weise herzustellen, wird einen vorteilhaften Effekt auf die chemische Stabilität haben, was sich beispielsweise durch das im Wesentlichen gleiche In-vitro-Freisetzungsprofil nach Lagerung unter Stressbedingungen äussert. Eine Hitzebehandlung wird die physikalische Stabilität positiv beeinflussen. Eine multipartikuläre Natur kann positive Effekte auf Nahrungsmittelleffekte während der Verabreichung haben.

**[0152]** Das langanhaltend freisetzende Material kann irgendein Material sein, das dafür bekannt ist, dass es dazu fähig ist, kontrolliert freisetzende Eigenschaften auf den Wirkstoff zu übertragen, wenn es in eine langanhaltend freisetzende Matrix formuliert wird.

**[0153]** Solche Materialien können hydrophile und/oder hydrophobe Materialien sein, beispielsweise Gummis, Celluloseether, acrylische Polymere, Protein-abgeleitete Materialien etc.

**[0154]** Langanhaltend freisetzende Materialien können auch umfassen Fettsäuren, Fettalkohole, Glycerylester von Fettsäuren, Polyethylenglykole, mineralische Öle und Wachse. Fettsäuren und Fettalkohole sind vorzugsweise solche mit einer C<sub>10</sub>- bis C<sub>30</sub>-Kette, vorzugsweise mit einer C<sub>12</sub>- bis C<sub>24</sub>-Kette und noch bevorzugter mit einer C<sub>14</sub>- bis C<sub>20</sub>-Kette oder

einer C<sub>16</sub>- bis C<sub>20</sub>-Kette. Materialien, wie zum Beispiel Stearylalkohol, Cetostearylalkohol, Cetylalkohol, Myristylalkohol und Polyalkylenglykole können bevorzugt sein. Wachse können ausgewählt sein aus natürlichen und synthetischen Wachsen, wie zum Beispiel Bienenwachs, Carnaubawachs. Öle können Pflanzenöle sein und beispielsweise Rizinusöl umfassen.

**[0155]** Die langanhaltend freisetzenden Matrixmaterialien, die im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung zu berücksichtigen sind, können auch ausgewählt sein aus Celluloseethern.

**[0156]** Der Begriff «Celluloseether» umfasst Cellulose-abgeleitete Polymere, derivatisiert mit mindestens Alkyl und/oder Hydroxyalkyl-Gruppen, die hydrophil oder hydrophob sein können.

**[0157]** Beispielsweise kann das langanhaltend freisetzende Matrixmaterial eine hydrophile Hydroxyalkylcellulose sein, wie zum Beispiel eine Hydroxy (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>) Alkylcellulose, wie zum Beispiel Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und insbesondere bevorzugt Hydroxyethylcellulose sein.

**[0158]** Beispiele für hydrophobe Celluloseether umfassen beispielsweise Ethylcellulose. Die Verwendung von Ethylcellulose kann bevorzugt sein. Hydrophobe Celluloseether, wie zum Beispiel Ethylcellulose, können besonders geeignet sein, um den pharmazeutischen Zusammensetzungen Alkoholbeständigkeit zu verleihen.

**[0159]** Ein besonders geeignetes Material für langanhaltend freisetzende Matrixformulierungen gemäss der vorliegenden Erfindung kann ausgewählt sein aus der Gruppe von acrylischen Harzen. Solche acrylische Harze können aus (Meth)Acrylsäure (Co)Polymeren gemacht sein.

**[0160]** Es gibt verschiedene Typen von (Meth)Acrylsäure (Co)Polymeren, die verfügbar sind, die charakterisiert werden können gemäss der Natur ihrer Reste, beispielsweise neutrale (Meth)Acrylsäure (Co)Polymere, (Meth)Acrylsäure (Co)Polymere mit anionischen Resten oder (Meth)Acrylsäureester Copolymere mit kationischen Resten.

**[0161]** Neutrale (Meth)Acrylsäure (Co)Polymere umfassen Polymere, die 95 bis 100 Gewichts-% polymerisierte Monomere mit neutralen Resten umfassen. Monomere mit neutralen Resten können C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylester von Acryl- oder Methacrylsäure sein, beispielsweise Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat. Beispielsweise können neutrale (Meth)Acrylsäure (Co)Polymere 20 bis 40 Gewichts-% Ethylacrylat und 60 bis 80 Gewichts-% Methylmethacrylat umfassen. Solche Polymere sind beispielsweise verfügbar unter dem Handelsnamen Eudragit<sup>®</sup> NE, das ein Copolymer aus 30 Gewichts-% Ethylacrylat und 70 Gewichts-% Methylmethacrylat ist. Das Polymer wird typischerweise in Form einer 30%igen oder 40%igen wässrigen Dispersion bereitgestellt (Eudragit<sup>®</sup> NE 30 D, Eudragit<sup>®</sup> NE 40 D oder Eudragit<sup>®</sup> NM 30 D).

**[0162]** (Meth)Acrylsäure (Co)Polymere mit funktionalen anionischen Resten können (Meth)Acrylsäure (Co)Polymere mit 25 bis 95 Gewichts-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>-Alkylestern von Acryl- oder Methacrylsäure und 5 bis 75 Gewichts-% von Methacrylatmonomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkyl-Rest sein. C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>-Alkylester von Acryl- oder Methacrylsäure sind wiederum Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat. Ein (Meth)Acrylat-Monomer mit einer anionischen Gruppe im Alkyl-Rest kann beispielsweise Acrylsäure sein und vorzugsweise Methacrylsäure. Solche Methacrylsäure-Copolymere mit einer anionischen funktionellen Gruppe können beispielsweise 40 bis 60 Gewichts-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gewichts-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gewichts-% Ethylacrylat umfassen. Diese Sorten von Polymeren sind verfügbar als Eudragit<sup>®</sup> L 100/Eudragit<sup>®</sup> L 12,5 oder Eudragit<sup>®</sup> L 100-55/Eudragit<sup>®</sup> L 30 D-55.

**[0163]** Beispielsweise ist Eudragit<sup>®</sup> L 100 ein Copolymer aus 50 Gewichts-% Methylmethacrylat und 50 Gewichts-% Methacrylsäure. Es wird bereitgestellt als 12,5%ige Lösung (Eudragit<sup>®</sup> L 12,5). Eudragit<sup>®</sup> L 100-55 ist ein Copolymer aus 50 Gewichts-% Ethylacrylat und 50 Gewichts-% Methacrylsäure. Es wird bereitgestellt als 30%ige Dispersion (Eudragit<sup>®</sup> L 30 D-55).

**[0164]** (Meth)Acrylsäure (Co)Polymere mit einer anionischen funktionellen Gruppe können auch 20 bis 40 Gewichts-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gewichts-% Methylmethacrylat umfassen. Diese Sorten von Polymeren sind üblicherweise erhältlich unter dem Handelsnamen Eudragit<sup>®</sup> S. Diese werden auch als 12,5%ige Lösungen bereitgestellt (Eudragit<sup>®</sup> S 12,5). Eine andere Sorte von Methylacrylat-Copolymeren mit einer anionischen funktionellen Gruppe ist erhältlich unter dem Handelsnamen Eudragit<sup>®</sup> FS, die typischerweise 10 bis 30 Gewichts-% Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gewichts-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gewichts-% Methacrylsäure umfasst. Demnach kann Eudragit<sup>®</sup> FS ein Polymer aus 25 Gewichts-% Methylmethacrylat, 65 Gewichts-% Methylacrylat und 10 Gewichts-% Methacrylsäure sein. Es wird üblicherweise als 30%ige Dispersion bereitgestellt (Eudragit<sup>®</sup> FS 30 D).

**[0165]** (Meth)Acrylsäure (Co)Polymere mit funktionellen kanonischen Gruppen können Methacrylsäure-Copolymere mit tertiären Aminogruppen sein. Solche Polymere können 30 bis 80 Gewichts-% von radikal polymerisierten C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylestern von Acrylsäure oder Methacrylsäure und 70 bis 20 Gewichts-% Methacrylat-Monomere mit einer tertiären Aminogruppe im Alkyl-Rest umfassen.

**[0166]** Geeignete Monomere mit einer funktionellen tertiären Gruppe werden beispielsweise offenbart in US 4 705 695, Spalte 3, Zeile 64 bis Spalte 4, Zeile 13. Sie umfassen zum Beispiel Dimethylaminoethylacrylat, 2-Dimethylaminopropylacrylat, Dimethylaminopropylmethacrylat, Dimethylaminobenzylacrylat, Dimethylaminobenzylmethacrylat (3-Dimethylamino-2,2-dimethyl)propylacrylat, Dimethylamino-2,2-dimethylpropylmethacrylat (3-Diethylamino-2,2-dimethyl)propylacrylat und Diethylamino-2,2-dimethylpropylmethacrylat. Besonders geeignet ist Dimethylaminoethylmethacrylat. Die Menge der



Monomere mit einer tertiären Aminogruppe im Copolymer kann variieren zwischen 20 bis 70%, zwischen 40 bis 60%. Die Menge von C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>-Alkylestern von Acryl- oder Methacrylsäure können innerhalb von 70 bis 30 Gewichts-% liegen. C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>-Alkoholester von Acryl- oder Methacrylsäure umfassen Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat. Ein übliches (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer mit einer tertiären Aminogruppe kann 20 bis 30 Gewichts-% Methylmethacrylat, 20 bis 30 Gewichts-% Butylmethacrylat und 60 bis 40 Gewichts-% Dimethylaminoethylmethacrylat umfassen. Beispielsweise umfasst das kommerziell erhältliche Eudragit® E 100 25 Gewichts-% Methylmethacrylat, 25 Gewichts-% Butylmethacrylat und 50 Gewichts-% Dimethylaminoethylmethacrylat. Ein anderes übliches kommerziell erhältliches Polymer Eudragit® E PO umfasst Copolymere von Methylmethacrylat, Butylmethacrylat und Dimethylaminoethylmethacrylat in einem Verhältnis von 25:25:50.

**[0167]** Eine andere Sorte von (Meth)Acrylsäure (Co)Polymeren mit funktionellen kationischen Gruppen sind (Meth)Acrylsäure (Co)Polymere mit einer quaternären Aminogruppe. Diese Sorte von (Meth)Acrylsäure (Co)Polymeren umfasst typischerweise 50 bis 70% radikal polymerisierte Methylmethacrylate, 20 bis 40 Gewichts-% Ethylacrylat und 12 bis 2 Gewichts-% 2-Trimethylammoniummethylmethacrylatchlorid. Solche Polymere sind beispielsweise erhältlich unter den Handelsnamen Eudragit® RS oder Eudragit® RL.

**[0168]** Beispielsweise umfasst Eudragit® RS radikal polymerisierte Einheiten von 65 Gewichts-% Methylmethacrylat, 30 Gewichts-% Ethylacrylat und 5 Gewichts-% 2-Trimethylammoniummethylmethacrylatchlorid. Eudragit® RL umfasst radikal polymerisierte Einheiten von 60 Gewichts-% Methylmethacrylat, 30 Gewichts-% Ethylacrylat und 10 Gewichts-% 2-Trimethylammoniummethylmethacrylatchlorid.

**[0169]** Langanhaltend freisetzende Matrixmaterialien, die besonders geeignet für die vorliegende Erfindung sind, sind beispielsweise die neutralen (Meth)Acrylsäure (Co)Polymere oder die (Meth)Acrylsäure (Co)Polymere mit anionischen funktionellen Gruppen. Man kann zum Beispiel Mischungen dieser Sorten von Polymeren verwenden.

**[0170]** Beispielsweise kann man Eudragit® NE als ein neutrales (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer und Eudragit® RSPO als ein (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer mit einer anionischen funktionellen Gruppe verwenden. Man kann auch Mischungen dieser Sorten von Polymeren verwenden.

**[0171]** Allerdings kann man auch Mischungen von (Meth)Acrylsäure (Co)Polymeren und anderen langanhaltend freisetzenden Matrixmaterialien, wie zum Beispiel Celluloseethern, verwenden. Beispielsweise kann man eine Mischung aus neutralem (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer und einem hydrophoben Celluloseether verwenden. Ein besonders geeignetes Beispiel ist die Kombination von Eudragit® NE mit Ethylcellulose. Ein anderes langanhaltend freisetzendes Material, das für die vorliegende Erfindung verwendet werden kann, sind Polymere, wie zum Beispiel Polyethylenoxid.

**[0172]** Was Polyethylenoxide angeht, können insbesondere solche Polyethylenoxide mit einem Molekulargewicht im Bereich von  $1 \times 10^5 - 5 \times 10^5$  verwendet werden.

**[0173]** Langanhaltend freisetzende Materialien, die besonders geeignet sind für die vorliegende Erfindung, sind beispielsweise die neutralen (Meth)Acrylsäure (Co)Polymere oder die (Meth)Acrylsäure (Co)Polymere mit anionischen funktionellen Gruppen. Man kann beispielsweise Mischungen dieser Sorten von Polymeren verwenden.

**[0174]** Beispielsweise kann man Eudragit® NE als neutrales (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer und Eudragit® RSPO als ein (Meth)acrylsäure (Co)Polymer mit einer anionischen funktionellen Gruppe verwenden. Man kann auch Mischungen dieser Sorten von Polymeren verwenden.

**[0175]** Die Verwendung von (Meth)Acrylsäure (Co)Polymeren kann besonders geeignet sein, um Härte/Bruchfestigkeit über die Hitzebehandlung zu erhöhen.

**[0176]** Allerdings kann man auch eine Mischung aus (Meth)Acrylsäure (Co)Polymeren und anderen langanhaltend freisetzenden Matrixmaterialien, wie zum Beispiel Celluloseethern, verwenden. Beispielsweise kann man eine Mischung verwenden aus neutralem (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer und einem hydrophoben Celluloseether. Ein besonders geeignetes Beispiel ist die Kombination aus Eudragit® NE mit Ethylcellulose. Ein anderes Beispiel ist die Mischung von Celluloseethern, beispielsweise hydrophoben Celluloseethern (z.B. Ethylcellulose) mit einem Fettalkohol (z.B. Stearylalkohol). Eine Mischung von (Meth)Acrylsäure (Co)Polymeren, wie zum Beispiel neutralen (Meth)Acrylsäure (Co)Polymeren (z.B. Eudragit® NE) und Celluloseethern, beispielsweise hydrophoben Celluloseethern (z.B. Ethylcellulose) kann auch einen Fettalkohol (z.B. Stearyl- oder Cetostearylalkohol) als ein weiteres langanhaltend freisetzendes Matrixmaterial umfassen. Solche Mischungen erlauben es, die vorteilhaften Charakteristika, beispielsweise Alkoholbeständigkeit und erhöhte Härte und verbesserte Stabilität über die Hitzebehandlung zu kombinieren.

**[0177]** Die Menge des langanhaltend freisetzenden Materials in der langanhaltend freisetzenden Formulierung kann ungefähr 5 bis 90 Gewichts-% sein, ungefähr 10 bis 70 Gewichts-%, ungefähr 20 bis 60 Gewichts-%, ungefähr 20 bis 55 Gewichts-%, ungefähr 25 bis 50 Gewichts-%, ungefähr 25 bis 45 Gewichts-% und vorzugsweise ungefähr 30 bis ungefähr 40 Gewichts-% basierend auf dem Gewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung. Die Menge des langanhaltend freisetzenden Materials, das in der Zusammensetzung enthalten ist, kann ein Weg sein, um die langanhaltend freisetzenden Eigenschaften anzupassen. Wenn die Menge des langanhaltend freisetzenden Materials beispielsweise erhöht ist, kann die Freisetzung weiter verlängert werden. Die zuvor erwähnten Mengen beziehen sich auf die Gesamtmenge des langanhaltend freisetzenden Materials in der pharmazeutischen Zusammensetzung. Diese Mengen können sich daher auf

eine Mischung von verschiedenen langanhaltend freisetzenden Materialien beziehen, beispielsweise von einem neutralen (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer, einem hydrophoben Celluloseether und/oder einem Fettalkohol.

**[0178]** Wenn ein Celluloseether unter den langanhaltend freisetzenden Materialien ist, wird er typischerweise in einer Menge von ungefähr 5 Gewichts-% bis ungefähr 50 Gewichts-%, von ungefähr 5 bis ungefähr 45 Gewichts-%, von ungefähr 5 bis ungefähr 40 Gewichts-%, von ungefähr 5 bis ungefähr 35 Gewichts-%, von ungefähr 5 bis ungefähr 30 Gewichts-%, von ungefähr 5 bis ungefähr 25 Gewichts-%, von ungefähr 5 bis ungefähr 20 Gewichts-%, beispielsweise von ungefähr 5 Gewichts-%, von ungefähr 7 Gewichts-%, von ungefähr 10 Gewichts-%, von ungefähr 15 Gewichts-%, von ungefähr 18 Gewichts-% oder von ungefähr 20 Gewichts-%, basierend auf dem Gewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung, vorliegen.

**[0179]** Wenn ein Fettalkohol unter den langanhaltend freisetzenden Materialien ist, wird er typischerweise in einer Menge von ungefähr 5 bis ungefähr 50 Gewichts-%, von ungefähr 5 bis 45 Gewichts-%, von ungefähr 5 bis ungefähr 40 Gewichts-%, von ungefähr 5 bis ungefähr 35 Gewichts-%, von ungefähr 10 bis ungefähr 30 Gewichts-%, von ungefähr 10 bis ungefähr 25 Gewichts-%, beispielsweise von ungefähr 10 Gewichts-%, von ungefähr 15 Gewichts-%, von ungefähr 20 Gewichts-% oder ungefähr 25 Gewichts-%, basierend auf dem Gewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung, vorliegen.

**[0180]** Wenn ein (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer unter den langanhaltend freisetzenden Materialien ist, wird es typischerweise in einer Menge von ungefähr 5 bis ungefähr 50 Gewichts-%, von ungefähr 5 bis ungefähr 45 Gewichts-%, von ungefähr 5 bis ungefähr 40 Gewichts-%, von ungefähr 5 bis ungefähr 35 Gewichts-%, von ungefähr 10 bis ungefähr 30 Gewichts-%, von ungefähr 10 bis ungefähr 25 Gewichts-%, beispielsweise von ungefähr 10 Gewichts-%, von ungefähr 15 Gewichts-%, von ungefähr 20 Gewichts-% oder ungefähr 25 Gewichts-%, basierend auf dem Gewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung, vorliegen.

**[0181]** Die pharmazeutische Zusammensetzung gemäss der Erfindung kann auch pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe umfassen, beispielsweise Füllstoffe, Schmiermittel, Bindemittel, Freisetzungsraten-Modifizierungsmittel, Antihafmittel etc.

**[0182]** Füllstoffe, die auch als Verdünnungsmittel bezeichnet werden können, umfassen zum Beispiel Laktose, vorzugsweise wasserfreie Laktose, Glukose oder Saccharose, Stärken, ihre Hydrolysate, mikrokristalline Cellulose, Cellatose, Zuckeralkohole, wie zum Beispiel Sorbitol oder Mannitol, mehrfach lösliche Kalziumsalze wie Kalziumhydrogenphosphat, Dikalzium- oder Trikalziumphosphat und Kombinationen von zwei oder mehr der zuvor genannten Füllstoffe.

**[0183]** Es ist beobachtet worden, dass die Kombination von Hydromorphon und Naloxon feuchtigkeitsempfindlich sein kann, insbesondere wenn Celluloseether als langanhaltend freisetzende Materialien verwendet werden. Vor dem Hintergrund dieser Situation kann es bevorzugt sein, Füllstoffe zu verwenden, die keine Feuchtigkeit beispielsweise in Form von Wasser aufnehmen. In bevorzugten Ausführungsformen kann man daher wasserfreie Füllstoffe, wie zum Beispiel wasserfreie Laktose, verwenden.

**[0184]** Schmiermittel können umfassen fein verteiltes Silika, Talkum, Maisstärke, Magnesiumoxid und Magnesium- oder Kalziumstearat, Fette wie hydratisiertes Rizinusöl, Natriumstearylfumarat und Kombinationen von zwei oder mehr der zuvor erwähnten Schmiermittel.

**[0185]** Es kann bevorzugt sein, eine Kombination von Magnesiumstearat und Talkum als Schmiermittel zu verwenden. Es ist herausgefunden worden, dass, wenn geeignete Mengen dieser Schmiermittel ausgewählt werden, man beispielsweise die Fliesseigenschaften von Granulaten, die zum Zusammenpressen verwendet werden, verbessern kann.

**[0186]** Es kann also bevorzugt sein, eine Schmierstoffmenge von ungefähr 0,5 bis ungefähr 4 Gewichts-%, von 0,7 bis ungefähr 3 Gewichts-%, von ungefähr 1 bis ungefähr 2 Gewichts-%, beispielsweise von ungefähr 1,0 Gewichts-%, von ungefähr 1,1 Gewichts-%, von ungefähr 1,2 Gewichts-%, von ungefähr 1,3 Gewichts-%, von ungefähr 1,4 Gewichts-%, von ungefähr 1,5 Gewichts-%, von ungefähr 1,6 Gewichts-%, von ungefähr 1,7 Gewichts-%, von ungefähr 1,8 Gewichts-%, von ungefähr 1,9 Gewichts-% oder von ungefähr 2,0 Gewichts-%, basierend auf dem Gewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung, zu verwenden. Eine Menge von ungefähr 0,75 bis ungefähr 1,25 Gewichts-%, basierend auf dem Gewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung, kann bevorzugt sein, insbesondere wenn Magnesiumstearat und Talk verwendet werden. Die zuvor erwähnten Mengen beziehen sich auf die Menge von allen Schmiermitteln (also auch Mischungen) in der Zusammensetzung.

**[0187]** Bindemittel können umfassen Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Carbopol und Kombinationen daraus. Es kann bevorzugt sein, HPC als Bindemittel zu verwenden, weil dies die Härte der Tabletten positiv beeinflussen kann.

**[0188]** Es kann daher bevorzugt sein, Bindemittelmengen von ungefähr 1 bis ungefähr 10 Gewichts-%, von ungefähr 2 bis ungefähr 9 Gewichts-%, von ungefähr 3 bis ungefähr 7 Gewichts-%, von ungefähr 3 bis ungefähr 6 Gewichts-%, von ungefähr 4 bis ungefähr 5 Gewichts-%, beispielsweise von ungefähr 4,0 Gewichts-%, von ungefähr 4,1 Gewichts-%, von ungefähr 4,2 Gewichts-%, von ungefähr 4,3 Gewichts-%, von ungefähr 4,4 Gewichts-%, von ungefähr 4,5 Gewichts-%, von ungefähr 4,6 Gewichts-%, von ungefähr 4,7 Gewichts-%, von ungefähr 4,8 Gewichts-%, von ungefähr 4,9 Gewichts-% oder von ungefähr 5,0 Gewichts-%, basierend auf dem Gewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung, zu verwenden. Eine Menge von ungefähr 4,4 bis ungefähr 5,0 Gewichts-%, basierend auf dem Gewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung, kann bevorzugt sein, insbesondere wenn HPC als Bindemittel verwendet wird. Die zuvor erwähnten Mengen beziehen sich auf die Menge von allen Bindemitteln (also auch Mischungen) in der Zusammensetzung.

**[0189]** Es kann bevorzugt sein, nicht Povidon als Bindemittel zu verwenden.

**[0190]** Freisetzungsraten-Modifizierungsmittel sind pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe, die verwendet werden, um die Freisetzung, die andernfalls unter Verwendung der langanhaltend freisetzenden Materialien erhalten werden würde, anzupassen, beispielsweise die Freisetzung zu beschleunigen oder sie weiter zu verlangsamen. Solche Freisetzungsraten-Modifizierungsmittel können hydrophile Substanzen, beispielsweise Polyethylenglykole, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose und dergleichen sein, oder hydrophobe Substanzen, beispielsweise Öle, Wachse und dergleichen. Andere Freisetzungsraten-Modifizierungsmittel können einige der oben erwähnten (Meth)Acrylsäure (Co)Polymere umfassen, beispielsweise Polymere des Eudragit® RLPO-Typs oder Gummis, beispielsweise Xanthan-Gummi.

**[0191]** Freisetzungsraten-Modifizierungsmittel, wie zum Beispiel Polymere des Eudragit® RLPO-Typs, niedermolekulare Hydroxypropylmethylcellulose, wie zum Beispiel Hypromellose K100M oder Xanthan-Gummi, können bevorzugt sein.

**[0192]** Solche Freisetzungsraten-Modifizierungsmittel können in einer Menge von ungefähr 1 bis ungefähr 20 Gewichts-%, von ungefähr 2 bis ungefähr 19 Gewichts-%, von ungefähr 3 bis ungefähr 18 Gewichts-%, von ungefähr 4 bis ungefähr 17 Gewichts-%, von ungefähr 5 bis ungefähr 15 Gewichts-%, beispielsweise von ungefähr 5 Gewichts-%, von ungefähr 6 Gewichts-%, von ungefähr 7 Gewichts-%, von ungefähr 8 Gewichts-%, von ungefähr 9 Gewichts-%, von ungefähr 10 Gewichts-%, von ungefähr 11 Gewichts-%, von ungefähr 12 Gewichts-%, von ungefähr 13 Gewichts-%, von ungefähr 14 Gewichts-% oder von ungefähr 15 Gewichts-%, basierend auf dem Gewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung, vorliegen. Die zuvor erwähnten Mengen beziehen sich auf die Menge von allen Freisetzungsraten-Modifizierungsmitteln (also auch Mischungen) in der Zusammensetzung.

**[0193]** Es ist zu verstehen, dass die Funktionen der pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffe überlappen können. Beispielsweise kann ein Sphäronisierungsmittel, wie zum Beispiel mikrokristalline Cellulose, auch als Füllstoff verwendet werden, wenn geeignete Mengen gewählt werden. Darüber hinaus kann HPMC nicht nur als Freisetzungsraten modifizierendes Mittel, sondern auch als Bindemittel wirken, wenn es beispielsweise in einer langanhaltend freisetzenden Formulierung mit einer Beschichtung verwendet wird.

**[0194]** Langanhaltend freisetzende Beschichtungen können aus Materialien gemacht sein, die in der Fachwelt üblich sind.

**[0195]** Sie können ausgewählt sein aus beispielsweise langanhaltend freisetzenden Materialien, ausgewählt zum Beispiel aus (i) einer Alkylcellulose; (ii) einem acrylischen Polymer; (iii) Polyvinylalkohol oder (iv) Mischungen daraus. Hydrophobe Vertreter dieser zuvor erwähnten Gruppen können bevorzugt sein. Die Beschichtung kann in Form einer organischen oder wässrigen Lösung oder Dispersion aufgebracht werden.

**[0196]** In einigen Ausführungsformen ist die kontrolliert freisetzende Beschichtung abgeleitet von einer wässrigen Dispersion des hydrophoben, kontrolliert freisetzenden Materials. Die beschichtete Zusammensetzung kann dann gehärtet werden.

**[0197]** In bevorzugten Ausführungsformen umfassen die kontrolliert freisetzenden Beschichtungen einen Weichmacher, wie zum Beispiel solche wie nachfolgend beschrieben sind.

**[0198]** In bestimmten Ausführungsformen kann man mit einer Menge des Beschichtungsmaterials beschichten, die ausreichend ist, um einen Gewichtszunahmelevel von ungefähr 2 bis ungefähr 20%, beispielsweise von ungefähr 2 bis 15% und vorzugsweise von ungefähr 5 bis ungefähr 10%, beispielsweise von 6%, 7%, 8% oder 9% zu erhalten, um eine ausreichende Verlängerung der Freisetzung aus der Formulierung zu erhalten.

**[0199]** Cellulosische Materialien und Polymere umfassend Alkylcellulosen, sind langanhaltend freisetzende Materialien, die gut geeignet sind, um Substrate, wie zum Beispiel Kügelchen, Granulate, Tabletten etc. gemäss der Erfindung zu beschichten. Nur um ein Beispiel zu nennen, ist ein bevorzugtes alkylcellulosisches Polymer Ethylcellulose.

**[0200]** Eine kommerziell erhältliche wässrige Dispersion von Ethylcellulose ist Aquacoat®, beispielsweise Aquacoat® ECD30 (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.). Aquacoat wird hergestellt durch Auflösen von Ethylcellulose in einem nicht mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel und dann Emulgieren derselben in Wasser in Gegenwart eines Emulgators und eines Stabilisierers. Nach Homogenisierung, um Submikron-Tröpfchen zu generieren, wird das organische Lösungsmittel im Vakuum evaporiert, um ein Pseudolatex zu bilden.

**[0201]** Eine andere wässrige Dispersion von Ethylcellulose ist kommerziell erhältlich als Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, U.S.A.). Dieses Produkt wird hergestellt durch Hinzufügen eines Weichmachers in die Dispersion während des Herstellungsprozesses. Eine heisse Schmelze des Polymers, des Weichmachers (Dibutylsebacat), und des Stabilisierers (Ölsäure) wird hergestellt als homogene Mischung, die dann mit einer alkalischen Lösung verdünnt wird, um eine wässrige Dispersion zu erhalten, die direkt auf die Substrate aufgebracht werden kann.

**[0202]** In anderen Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung ist die langanhaltend freisetzende Beschichtung ein pharmazeutisch verträgliches acrylisches Polymer, umfassend, aber nicht beschränkt auf, Acrylsäure und Methacrylsäure Copolymere, Methylmethacrylat-Copolymere, Ethoxyethylmethacrylate, Cyanoethylmethacrylat, Poly(acrylsäure), Poly(methacrylsäure), Methacrylsäurealkylamid Copolymer, Poly(methylmethacrylat), Polymethacrylat, Poly(methylmethacrylat) Copolymer, Polyacrylamid, Aminoalkylmethacrylat-Copolymer, Poly(methacrylsäureanhydrid) und Glycidylmethacrylat-Copolymere.

**[0203]** In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen umfasst das acrylische Polymer ein oder mehrere Ammoniummethacrylat Copolymere. Ammoniummethacrylat Copolymere sind in der Fachwelt gut bekannt und werden beschrieben als vollständig polymerisierte Copolymere von Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem geringen Gehalt von quaternären Ammonium-Gruppen. Typische Beispiele umfassen Eudragit® RS30D, das ein gering durchlässiges Ammoniummethacrylat-Polymer ist, und Eudragit® RL30D, das ein hochpermeables Ammoniummethacrylat-Polymer ist. Eudragit RL und Eudragit RS sind in Wasser quellfähig und die Menge des von diesen Polymeren absorbierten Wassers ist pH-abhängig, jedoch sind Darreichungsformen beschichtet mit Eudragit RL und RS pH-unabhängig.

**[0204]** Die acrylischen Beschichtungen können umfassen eine Mischung von zwei acrylischen Harzlacken, kommerziell erhältlich von Rohm Pharma unter den Handelsnamen Eudragit® RL30D und Eudragit® RS30D. Die Eudragit® RL/RS-Dispersionen der vorliegenden Erfindung können in einem beliebigen Verhältnis zusammengemischt werden, um letztendlich eine langanhaltend freisetzende Formulierung mit einem gewünschten Dissolutionsprofil zu erhalten.

**[0205]** Andere Polymere, die als ein langanhaltend freisetzendes Beschichtungsmaterial verwendet werden können, wenn sie in ausreichenden Mengen angewendet werden, sind zum Beispiel hydrophile Polymere, beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose.

**[0206]** Die oben erwähnten Beschichtungen können auch in Kombination angewendet werden. Darüber hinaus ist es möglich, die Freisetzungseigenschaften einer Darreichungsform zu beeinflussen, indem die Menge des Beschichtungsmaterials und dadurch die Dicke der Beschichtung erhöht wird.

**[0207]** In Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung, wo die Beschichtung eine wässrige Dispersion eines hydrophoben kontrolliert freisetzenden Materials umfasst, kann die Hinzufügung einer effektiven Menge eines Weichmachers in die wässrige Dispersion des hydrophoben Materials die physikalischen Eigenschaften der langanhaltend freisetzenden Beschichtung verbessern. Weil Ethylcellulose beispielsweise eine relativ hohe Glasübergangstemperatur hat und unter normalen Beschichtungsbedingungen keine flexiblen Filme bilden kann, kann es bevorzugt sein, einen Weichmacher zu der Ethylcellulose-Beschichtung, beinhaltend eine langanhaltend freisetzende Beschichtung, hinzuzufügen, bevor diese als Beschichtungsmaterial verwendet wird. Im Allgemeinen basiert die Menge des Weichmachers, die zu der Beschichtungslösung hinzugefügt wird, auf der Konzentration des Filmbildners, zum Beispiel sehr oft auf ungefähr 1 bis ungefähr 50 Gewichts-% des Filmbildners.

**[0208]** Beispiele von geeigneten Weichmachern für Ethylcellulose umfassen wasserunlösliche Weichmacher, wie zum Beispiel Dibutylsebacat, Diethylphthalat, Triethylcitrat, Tributylcitrat, und Triacetin, obwohl es möglich ist, dass andere wasserunlösliche Weichmacher verwendet werden können (zum Beispiel acetylierte Monoglyceride, Phthalatester, Rizinusöl etc.). Triethylcitrat ist ein besonders bevorzugter Weichmacher für die wässrigen Dispersionen von Ethylcellulose der vorliegenden Erfindung.

**[0209]** Beispiele von geeigneten Weichmachern für die acrylischen Polymere der vorliegenden Erfindung umfassen, sind aber nicht beschränkt auf, Zitronensäureester, beispielsweise Triethylcitrat NF XVI, Tributylcitrat, Dibutylphthalat, und möglicherweise 1,2-Propylenglykol. Andere Weichmacher, die bewiesen haben, dass sie geeignet sind, um die Elastizität von Filmen, gebildet aus acrylischen Filmen, wie zum Beispiel Eudragit®-RL/RS-Lacklösungen zu gewährleisten, umfassen Polyethylenglykole, Propylenglykol, Diethylphthalat, Rizinusöl und Triacetin.

**[0210]** Nachfolgend wird beschrieben, wie langanhaltend freisetzende Matrices, die für alle Aspekte und Variationen der Erfindung verwendet werden können, zusammengesetzt sein können.

**[0211]** Die Erfindung berücksichtigt daher für alle ihre Aspekte und Variationen als erste Option eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer, vorzugsweise mindestens ein neutrales (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer, wie zum Beispiel Eudragit® NE als langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, wobei
- c) das Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, mit diesem langanhaltend freisetzenden Material kombiniert sind, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu bilden.

**[0212]** Die Erfindung berücksichtigt daher für alle ihre Aspekte und Variationen als eine zweite Option eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens einen Celluloseether, vorzugsweise mindestens einen hydrophoben Celluloseether, wie zum Beispiel Ethylcellulose, als langanhaltend freisetzendes Material;
- b)

## CH 705 273 B1

mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, wobei

- c) das Hydromorphon oder das pharmazeutisch verträgliche Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, mit diesem langanhaltend freisetzenden Material kombiniert sind, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu bilden.

**[0213]** Die Erfindung berücksichtigt daher für alle ihre Aspekte und Variationen als dritte Option eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens einen Fettalkohol als langanhaltend freisetzendes Material;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, wobei
- c) das Hydromorphon oder das pharmazeutisch verträgliche Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, mit diesem langanhaltend freisetzenden Material kombiniert sind, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu bilden.

**[0214]** Die Erfindung berücksichtigt daher für alle ihre Aspekte und Variationen als vierte Option eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer, vorzugsweise mindestens ein neutrales (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer, wie zum Beispiel Eudragit<sup>®</sup> NE, und mindestens einen Celluloseether, vorzugsweise mindestens einen hydrophoben Celluloseether, wie zum Beispiel Ethylcellulose, als langanhaltend freisetzende Materialien;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, wobei
- c) das Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, mit diesen langanhaltend freisetzenden Materialien kombiniert sind, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu bilden.

**[0215]** Die Erfindung berücksichtigt daher für alle ihre Aspekte und Variationen als fünfte Option eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer, vorzugsweise mindestens ein neutrales (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer, wie zum Beispiel Eudragit<sup>®</sup> NE, und mindestens einen Fettalkohol als langanhaltend freisetzende Materialien;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, wobei
- c) das Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, mit diesen langanhaltend freisetzenden Materialien kombiniert sind, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu bilden.

**[0216]** Die Erfindung berücksichtigt daher für alle ihre Aspekte und Variationen als eine sechste Option, die besonders bevorzugt sein kann, eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens

- a) mindestens einen Celluloseether, vorzugsweise mindestens einen hydrophoben Celluloseether, wie zum Beispiel Ethylcellulose, und mindestens einen Fettalkohol als langanhaltend freisetzende Materialien;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, wobei
- c) das Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, mit diesen langanhaltend freisetzenden Materialien kombiniert sind, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu bilden.

**[0217]** Die Erfindung berücksichtigt daher für alle ihre Aspekte und Variationen als eine siebte Option eine orale, langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:

- a) mindestens ein (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer, vorzugsweise mindestens ein neutrales (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer, wie zum Beispiel Eudragit® NE, mindestens einen Celluloseether, vorzugsweise mindestens einen hydrophoben Celluloseether, wie zum Beispiel Ethylcellulose, und mindestens einen Fettalkohol als langanhaltend freisetzende Materialien;
- b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, wobei
- c) das Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, mit diesen langanhaltend freisetzenden Materialien kombiniert sind, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu bilden.

**[0218]** Die langanhaltend freisetzenden Materialien können in den zuvor erwähnten Mengen verwendet werden.

**[0219]** In einer ersten Ausführungsform dieser ersten bis siebten Option ist die pharmazeutische Zusammensetzung hitzebehandelt, wie oben beschrieben.

**[0220]** Zusätzlich oder alternativ zu dieser ersten Ausführungsform der ersten bis siebten Option kann die pharmazeutische Zusammensetzung einen wasserfreien Füllstoff, wie zum Beispiel wasserfreie Laktose, umfassen.

**[0221]** Zusätzlich oder alternativ zu dieser ersten und zweiten Ausführungsform der ersten bis siebten Option kann die pharmazeutische Zusammensetzung Magnesiumstearat und/oder Talk in den oben erwähnten Mengen umfassen.

**[0222]** Zusätzlich oder alternativ zu dieser ersten, zweiten und dritten Ausführungsform der ersten bis siebten Option kann die pharmazeutische Zusammensetzung HPC in den oben erwähnten Mengen umfassen.

**[0223]** Zusätzlich oder alternativ zu dieser ersten, zweiten, dritten und vierten Ausführungsform der ersten bis siebten Option kann die pharmazeutische Zusammensetzung HPC in den oben erwähnten Mengen umfassen.

**[0224]** Zusätzlich oder alternativ zu dieser ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Ausführungsform der ersten bis siebten Option kann die pharmazeutische Zusammensetzung eine zusätzliche langanhaltend freisetzende Beschichtung umfassen. Solch eine Beschichtung kann vorzugsweise Ethylcellulose als langanhaltend freisetzendes Beschichtungsmaterial umfassen.

**[0225]** Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäss der ersten bis fünften Option können Hydromorphon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon in den oben erwähnten Verhältnissen und Mengen umfassen. Sie können darüber hinaus die oben erwähnten In-vitro-Freisetzungsdaten und die oben beschriebene Alkoholbeständigkeit aufweisen. Darüber hinaus können diese Zusammensetzungen Lagerstabilität aufweisen. Sie können auch von einer multipartikulären Natur sein. Sie können darüber hinaus die pharmakokinetischen Parameter aufweisen, die hierin erwähnt werden.

**[0226]** Wenn man versucht, spezifische In-vitro-Freisetzungsraten zu realisieren, kann man Kombinationen der oben erwähnten Massnahmen verwenden. Wenn beispielsweise die Freisetzung aus einer langanhaltend freisetzenden Matrix als zu schnell angesehen wird, kann man eine langanhaltend freisetzende Beschichtung zusätzlich anwenden. Zusätzlich oder alternativ kann man zusätzliche langanhaltend freisetzende Matrixmaterialien, beispielsweise hydrophobe Polymere, wobei Ethylcellulose bevorzugt ist, und/oder Fettalkohole zu den Granulaten hinzufügen, die bereits eine langanhaltend freisetzende Matrix umfassen, und die Granulate dann zusammen mit den zusätzlichen langanhaltend freisetzenden Materialien zusammenpressen, beispielsweise in Tabletten. In einer bevorzugten Ausführungsform sind solche langanhaltend freisetzenden Matrixformulierungen beschichtet mit solch einer langanhaltend freisetzenden Matrixformulierung und werden dann als multipartikuläre Formulierung verwendet.

**[0227]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäss der Erfindung, wie hierin beschrieben, können formuliert sein, um einen mittleren AUCt von ungefähr 1162 h\*pg/ml bis ungefähr 2241 h\*pg/ml und vorzugsweise von ungefähr 1328 bis ungefähr 2075 h\*pg/ml pro mg verabreichter Menge von Hydromorphon und einen mittleren  $C_{max}$  von ungefähr 122 pg/ml bis ungefähr 234 pg/ml und vorzugsweise von ungefähr 139 bis ungefähr 218 pg/ml pro mg verabreichter Menge von Hydromorphon und einen mittleren  $t_{max}$  von ungefähr 1 Stunde bis ungefähr 4,5 Stunden, vorzugsweise von ungefähr 1,5 Stunden bis ungefähr 4 Stunden und noch bevorzugter von ungefähr 1,5 Stunden bis ungefähr 3 Stunden aufzuweisen. Diese Werte beziehen sich vorzugsweise auf die Einzeldosisverabreichungen an gesunde Subjekte. Vorzugsweise ist die Verabreichung im nüchternen Zustand. Die mittleren Werte von  $C_{max}$ , AUCt und  $t_{max}$  beziehen sich auf die geometrischen Mittelwerte.

**[0228]** Der « $C_{max}$ -Wert» zeigt die maximale Blutplasmakonzentration des Wirkstoffs Hydromorphon an.

**[0229]** Der « $t_{max}$ -Wert» zeigt den Zeitpunkt an, an dem der  $C_{max}$ -Wert erreicht wird. In anderen Worten ist  $t_{max}$  der Zeitpunkt der maximal beobachteten Plasmakonzentration.

**[0230]** Der «AUC(Area Under the Curve, Fläche unter der Kurve)»-Wert entspricht der Fläche der Konzentrationskurve. Der AUC-Wert ist proportional zu der Menge des Wirkstoffs, die insgesamt in den Blutkreislauf aufgenommen wird, und ist daher ein Mass für die Bioverfügbarkeit.

**[0231]** Der «AUCt-Wert» ist der Wert für die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve von dem Zeitpunkt der Verabreichung bis zu der letzten messbaren Konzentration.

**[0232]** AUCt-Werte werden üblicherweise berechnet unter Verwendung der linearen trapezoiden Methode.

**[0233]** Wenn die pharmacokinetischen Parameter, wie zum Beispiel der mittlere  $t_{max}$ ,  $c_{max}$  und AUCt für gesunde Subjekte gemessen werden, die gesunde Menschen sein können, werden sie typischerweise erhalten durch Bestimmung der Entwicklung der Blutplasmawerte über einen Zeitraum in einer Testpopulation von etwa 16 bis 20 gesunden menschlichen Subjekten. Regulative Behörden wie zum Beispiel die European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) oder die Food and Drug Administration (FDA) werden üblicherweise Daten, erhalten von beispielsweise 16 oder 24 Testpersonen, akzeptieren. Allerdings können auch erste Versuche, die weniger Teilnehmer involvieren, beispielsweise 8 bis 16 Teilnehmer, akzeptabel sein.

**[0234]** Der Begriff «gesunde» Subjekte bezieht sich in diesem Zusammenhang auf typische Männer oder Frauen von üblicherweise kaukasischer Herkunft mit durchschnittlichen Werten in Bezug auf die Grösse, das Gewicht und physiologische Parameter, wie zum Beispiel dem Blutdruck, etc. Gesunde menschliche Subjekte für die Zwecke in der vorliegenden Erfindung sind ausgewählt gemäss den Aufnahme- und Ausschlusskriterien, die basieren auf und im Einklang stehen mit den Empfehlungen der International Conference for Harmonization of Clinical Trials (ICH). Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung können gesunde Subjekte gemäss der Aufnahme- und Ausschlusskriterien, wie in Beispiel 7 dargelegt, identifiziert werden.

**[0235]** Daher umfassen Aufnahmekriterien beispielsweise ein Alter zwischen  $\geq 18$  und  $\leq 45$  Jahren; einen BMI innerhalb des Bereiches  $19-29 \text{ kg/m}^2$ , und innerhalb des Gewichtsbereichs  $60-100 \text{ kg}$  für Männer und  $55-90 \text{ kg}$  für Frauen; solche Frauen müssen nicht stillend und nicht schwanger sein und einen negativen Urin- $\beta$ -hCG-Schwangerschaftstest innerhalb von 24 Stunden vor Erhalt der Medikation der Studie bereitstellen; allgemein gute Gesundheit, nachgewiesen durch ein Fehlen von bedeutsamen abnormalen Feststellungen in der medizinischen Geschichte, physikalischer Untersuchung, klinischen Labortests, Vitaldaten und EKG etc.

**[0236]** Ausschlusskriterien umfassen beispielsweise die Aussetzung einem zu untersuchenden Wirkstoff oder Placebo innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis der Medikation der Studie, irgendwelche bedeutenden Krankheiten innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der medizinischen Studie, irgendwelche klinisch bedeutenden Abnormalitäten, die vor der Studie identifiziert werden bei der Durchsicht der medizinischen Geschichte, der physikalischen Untersuchung oder den Laboranalysen, Verwendung von irgendwelchen verschreibungspflichtigen Medikamenten (mit Ausnahme von HRT für postmenopausale Frauen und Kontrazeptiva) innerhalb von 21 Tagen, oder nicht verschreibungspflichtigen Medikamenten, umfassend Säureregler, Vitamine, pflanzliche Produkte und/oder mineralhaltige Nahrungsergänzungsmittel innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Medikation der Studie, gleichzeitige Beschwerden, die dafür bekannt sind, dass sie die gastrointestinale Wirkstoffabsorption beeinträchtigen (beispielsweise verzögerte Magenentleerung, Malabsorptionssyndrom), die Verteilung (zum Beispiel Fettleibigkeit), den Metabolismus oder die Ausscheidung (zum Beispiel Hepatitis, Glomerulonephritis), Geschichte von oder gegenwärtige Beschwerden, die nach der Meinung des Untersuchers die Fähigkeit des Subjekts, die Studie sicher zu beenden, beeinträchtigen würde, Geschichte von Anfallekrankungen, wegen denen das Subjekt eine pharmakologische Behandlung erhielt, gegenwärtiger Geschichte von mehr als 5 Zigaretten täglich rauchen, Subjekte mit Nachweis über aktive oder vergangene Geschichte von Substanz- oder Alkoholmissbrauch gemäss der DSM-IV-Kriterien, Subjekte, die vom regelmässigen Konsum von zwei oder mehr alkoholischen Getränken pro Tag berichteten oder Blutalkohollevel von  $\geq 0,5\%$  bei der Untersuchung haben, Spender von mehr als 500 ml Blut oder Blutprodukten oder ein anderer grösserer Blutverlust innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis der Medikation der Studie, irgendwelche positiven Ergebnisse in der Untersuchung vor der Studie auf Ethanol, Opiate, Barbiturate, Amphetamine, Kokainmetabolite, Methadon, Propoxyphen, Phenzyklidin, Benzodiazepine und Cannabinoide in den Urinproben, die bei der Untersuchung genommen wurden, bekannte Empfindlichkeit gegenüber Hydromorphon, Naloxon oder verwandten Verbindungen etc.

**[0237]** Die zuvor erwähnten pharmacokinetischen Daten können vorzugsweise erhalten werden mit einer langanhaltend freisetzenden pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon oder Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material, das vorzugsweise mit diesen pharmazeutischen Wirkstoffen kombiniert wird, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu bilden; wobei die Menge von Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichem Salz oder Derivat davon oder Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichem Salz oder Derivat davon, die in vitro in 500 oder 900 ml künstlichem Magensaft (SGF), pH 1,2 unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 100 rpm bei  $37^\circ\text{C}$  freigesetzt wird, beträgt:

nach 1 h: 25 bis 55 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,

nach 2 h: 45 bis 75 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,

nach 3 h: 55 bis 85 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,

## CH 705 273 B1

- nach 4 h: 60 bis 90 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 6 h: 70 bis 100 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 8 h: mehr als 75 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 10h: mehr als 90 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe.

**[0238]** Die pharmazeutischen Wirkstoffe können vorzugsweise Hydromorphon HCl und Naloxon HCl sein. Die langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung kann diese Wirkstoffe in den oben angegebenen Mengen und Gewichtsverhältnissen von ungefähr 2:1, ungefähr 1:1, ungefähr 1:2 oder ungefähr 1:3 umfassen. Die Zusammensetzung kann alkoholbeständig sein, wie nachfolgend beschrieben wird.

**[0239]** Die zuvor erwähnten pharmakokinetischen Daten können noch bevorzugter erhalten werden mit einer langanhaltend freisetzenden pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon oder Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material, das vorzugsweise mit diesen pharmazeutischen Wirkstoffen kombiniert wird, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu bilden; wobei die Menge von Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichem Salz oder Derivat davon oder Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichem Salz oder Derivat davon, die in vitro in 500 oder 900 ml künstlichem Magensaft (SGF), pH 1,2 unter Verwendung der Ph. Eur. Blatrrührer-Methode bei 100 rpm bei 37 °C freigesetzt wird, beträgt:

- nach 1 h: 30 bis 50 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 2 h: 50 bis 70 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 3 h: 60 bis 80 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 4 h: 65 bis 85 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 6 h: 75 bis 95 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 8 h: mehr als 90 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
- nach 10 h: mehr als 100 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe.

**[0240]** Die pharmazeutischen Wirkstoffe können vorzugsweise Hydromorphon HCl und Naloxon HCl sein. Die langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung kann diese Wirkstoffe in den oben angegebenen Mengen und Gewichtsverhältnissen von ungefähr 2:1, ungefähr 1:1, ungefähr 1:2 oder ungefähr 1:3 umfassen. Die Zusammensetzung kann alkoholbeständig sein, wie nachfolgend beschrieben wird.

**[0241]** Langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzungen, wie nachfolgend beschrieben, können erhalten werden unter Verwendung einer Herstellungsmethode, umfassend mindestens die Schritte:

- a) Herstellung von Granulaten, umfassend mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material, mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und mindestens Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon,
- b) optional Auswählen von Granulaten von Schritt a) von im Wesentlichen der gleichen Grösse,
- c) optional Hinzufügen eines zusätzlichen langanhaltend freisetzenden Materials;
- d) Zusammenpressen dieser Granulate von Schritt a), Schritt b) oder Schritt c), um eine orale langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer Tablette zu erhalten,
- e) optional Hitzebehandeln dieser zusammengesetzten Granulate von Schritt d),
- f) optional Aufbringen von langanhaltend freisetzenden Beschichtungen entweder auf die Granulate von Schritt a), b) oder c) oder auf die monolithische Zusammensetzung, erhalten in Schritt d) oder e);
- g) optional Härten der erhaltenen Zusammensetzung.

**[0242]** Es ist zu verstehen, dass mindestens der Zusammenpressschritt c) eine orale langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung in der Form einer Tablette produziert, die eine langanhaltend freisetzende Matrix umfasst. Jedoch können die Granulate, die in Schritt a) erhalten werden, auch bereits eine langanhaltend freisetzende Matrix umfassen.



**[0243]** Langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzungen, wie nachfolgend erwähnt, können auch erhalten werden unter Verwendung einer Herstellungsmethode, umfassend mindestens die Schritte:

- a) Herstellung von Granulaten, umfassend mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material, mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und mindestens Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon,
- b) optional Auswählen von Granulaten von Schritt a) von im Wesentlichen der gleichen Grösse,
- c) optional Hitzebehandeln dieser Granulate von Schritt a) oder Schritt b);
- d) optional Aufbringen von langanhaltend freisetzenden Beschichtungen entweder auf den Granulaten von Schritt a), b) oder c);
- e) optional Härten der erhaltenen Zusammensetzung.

**[0244]** Dem Fachmann sind verschiedene Mittel und Methoden bekannt, um Granulate gemäss Schritt a) herzustellen.

**[0245]** In einer Ausführungsform können solche Granulate durch Feucht- oder Trockengranulierung hergestellt werden. Daher kann Schritt a) für die Herstellung von Granulaten die folgenden Schritte umfassen:

- aa) Vermischen eines langanhaltend freisetzenden Materials mit mindestens Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichem Salz oder Derivat davon und mindestens Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichem Salz oder Derivat davon und optional mit einem pharmazeutisch verträglichem Hilfsstoff,
- ab) Feucht- oder Trockengranulierung dieser Mischung von Schritt aa), um Granulate zu erhalten, und optional Sphäronisieren dieser Granulate,
- ac) Trocknen dieser Granulate von Schritt ab).

**[0246]** Die pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffe können umfassen die Füllstoffe, Bindemittel, Schmiermittel, Freisetzungsraten-Modifizierungsmittel, Sphäronisierungsmittel, Antihafmittel, etc., die oben erwähnt wurden. Jedoch können einige dieser Hilfsstoffe, wie zum Beispiel Schmiermittel, zu einem späteren Zeitpunkt hinzugefügt werden (siehe unten).

**[0247]** Verschiedene Technologien sind verfügbar, um solche Granulate zu erhalten. Man kann beispielsweise Trommelgranulierung oder Wirbelschichtgranulierung verwenden.

**[0248]** Alternativ und/oder zusätzlich können Granulate gemäss Schritt a) produziert werden, umfassend die Schritte:

- aa) Vermischen eines langanhaltend freisetzenden Matrixmaterials mit mindestens Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichem Salz oder Derivat davon und mindestens Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und optional mit einem pharmazeutisch verträglichem Hilfsstoff,
- ab) Extrudieren dieser Mischung von Schritt aa), um Granulate zu erhalten,
- ac) Trocknen dieser Granulate von Schritt ab).

**[0249]** Die pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffe können umfassen die Füllstoffe, Bindemittel, Schmiermittel, Freisetzungsraten-Modifizierungsmittel, Sphäronisierungsmittel, Antihafmittel, etc., die oben erwähnt wurden. Jedoch können einige dieser Hilfsstoffe, wie zum Beispiel Schmiermittel, zu einem späteren Zeitpunkt hinzugefügt werden (siehe unten).

**[0250]** Verschiedene Extrudierttechnologien sind verfügbar, um extrudierte Granulate zu erhalten. Beispielsweise kann man einen Einschnecken- oder einen Doppelschneckenextruder verwenden. Bei den Doppelschneckenextrudern kann man gegenläufig rotierende oder gleichläufig rotierende Schnecken, die optional Paddelmittel haben, verwenden.

**[0251]** Wie oben erwähnt, können Granulate, die durch Feuchtgranulierungsextrusion hergestellt werden können, getrocknet werden, bevor sie mit mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff vermischt werden.

**[0252]** Typischerweise findet das Trocknen bei einer Feuchtigkeit im Bereich von ungefähr 0,5% bis ungefähr 5,0% bei einer Temperatur im Bereich von ungefähr 20 °C bis ungefähr 90 °C und für eine Zeit im Bereich von ungefähr 10 Minuten bis ungefähr 3 Stunden statt. Trocknen bei Umgebungsfeuchtigkeit bei einer Temperatur im Bereich von ungefähr 40 °C bis ungefähr 90 °C und für eine Zeit im Bereich von ungefähr 15 Minuten bis ungefähr 2 Stunden kann bevorzugt sein.

**[0253]** Die Granulate können dann optional gesiebt werden, um Granulate von im Wesentlichen gleicher Grösse auszuwählen. Das Auswählen von Granulaten von im Wesentlichen gleicher Grösse, bevor sie zusammengepresst werden, kann die langanhaltend freisetzenden Eigenschaften der finalen langanhaltend freisetzenden pharmazeutischen Zusam-

mensetzung verbessern, weil angenommen wird, dass der Wirkstoff und die Granulate dann gleichmässiger verteilt sind, was Unregelmässigkeiten im Freisetzungsprofil verhindern kann. Granulate, wobei mindestens ungefähr 70%, vorzugsweise mindestens ungefähr 80%, noch bevorzugter mindestens ungefähr 90% dieselbe mittlere Grösse haben, werden typischerweise als im Wesentlichen die gleiche Grösse habend angesehen.

**[0254]** Vorzugsweise werden Granulate ausgewählt mit einer mittleren Grösse im Bereich von ungefähr 100 µm bis ungefähr 2 mm, noch bevorzugter in einem Bereich von ungefähr 100 µm bis ungefähr 1 mm, und sogar noch bevorzugter in einem Bereich von ungefähr 100 µm bis ungefähr 600 µm. Das Auswählen kann durchgeführt werden unter Verwendung eines Siebs mit einer geeigneten Maschenweite.

**[0255]** In einigen Ausführungsformen können die Granulate gemahlen werden, bevor sie nach der Grösse ausgewählt werden. Das Mahlen kann sowohl die Ausbeute des Auswahlsschritts erhöhen als auch die Stabilität der Granulate für den nachfolgenden Zusammenpressungsschritt verbessern. Zum Mahlen kann man beispielsweise eine rotierende Hammermühle oder eine von oben/unten angetriebene konische Mühle verwenden.

**[0256]** Obwohl die Granulate durch Feuchtgranulierung hergestellt werden können, können wasserfreie Herstellungsschritte und Methoden, wie zum Beispiel die wasserfreie Extrusion, bevorzugt sein, zumindest wenn Hydromorphon und Naloxon oder ihre pharmazeutisch verträglichen Salze oder Derivate in einer langanhaltend freisetzenden Matrix eingebracht werden sollen. Der Vorzug von wasserfreien Herstellungsschritten und Methoden, wenn eine langanhaltend freisetzende Matrix gemacht wird, besteht darin, dass dies einen vorteilhaften Einfluss auf die chemische Stabilität von Hydromorphon oder Naloxon oder ihren pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Derivaten hat. Sobald die Wirkstoffe in solch eine langanhaltend freisetzende Matrix eingebracht worden sind, muss die optionale zusätzliche Anwendung von beispielsweise einer langanhaltend freisetzenden Beschichtung nicht in wasserfreier Weise erfolgen. Es ist zu verstehen, dass der Begriff «wasserfreie Herstellung» angibt, dass der Prozess, der zu der langanhaltend freisetzenden Matrix führt, durchgeführt werden kann in Abwesenheit von wesentlichen Mengen von Wasser. Dies bedeutet nicht, dass die Komponenten, die verwendet werden, nicht molekular gebundenes Wasser umfassen. Daher können, auch wenn der Prozess in einer wasserfreien Weise, wie zum Beispiel mittels Extrusion, durchgeführt wird, Naloxonhydrochlorid beispielsweise als Dihydrat bereitgestellt werden und Füllstoffe, wie zum Beispiel Laktose, als Laktosemonohydrat bereitgestellt werden, auch wenn wasserfreie Laktose bevorzugt sein kann.

**[0257]** Um die pharmazeutischen Wirkstoffe mit den Granulaten zusammenzupressen, kann man typische Tablettengeräte, wie zum Beispiel eine Fette- oder eine Kilian-Pressen verwenden.

**[0258]** Wenn die Granulate und Wirkstoffe zusammengepresst werden, kann man auch pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe, wie sie in der Fachwelt bekannt sind, hinzufügen. Beispielsweise kann man Schmiermittel, Antihafmittel, Bindemittel und dergleichen hinzufügen. Hinsichtlich der Schmiermittel kann die Verwendung von Magnesiumstearat und/oder Talk in den zuvor erwähnten Mengen von Vorteil sein.

**[0259]** Wie oben erwähnt, können langanhaltend freisetzende pharmazeutische Darreichungsformen gemäss der Erfindung zusätzlich einem Hitzebehandlungsschritt ausgesetzt werden, wie er oben beschrieben worden ist.

**[0260]** Die langanhaltend freisetzende Beschichtung kann gemäss Methoden, die in der Fachwelt bekannt sind, hergestellt werden, wie zum Beispiel durch Wirbelstromsprühverfahren.

**[0261]** Wie oben beschrieben, betrifft die Erfindung in einigen Ausführungsformen orale langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, umfassend Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon in Gewichtsverhältnissen in einem Bereich von ungefähr 2:1 bis ungefähr 1:3, vorzugsweise von ungefähr 2:1, 1:1, 1:2 oder 1:3. Es ist zu verstehen, dass insbesondere für diese Ausführungsformen Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon innerhalb von getrennten pharmazeutischen Zusammensetzungen umfasst sein können, die dann simultan oder sequentiell verabreicht werden können, um die Vorteile von solch einem fixierten Verhältnis bereitzustellen.

**[0262]** Die Erfindung wird nun dargestellt in Hinblick auf spezifische Beispiele. Diese Beispiele sind jedoch nicht als limitierend zu verstehen.

### Beispiele

#### Beispiel 1

**[0263]** Tabletten der Zusammensetzung, wie in Tabelle 1 gezeigt, wurden hergestellt.

CH 705 273 B1

Tabletten	F880/99	F880/105	F893/31
Zutat	Menge (mg)	Menge (mg)	Menge (mg)
Hydromorphon HCl	2.0	2.0	2.0
Naloxon HCl	4.0	4.0	4.0
Stearylalkohol	25.0	25.0	25.0
Ethylcellulose N45	20.0	20.0	---
Laktose wasserfrei	76.4	76.4	76.4
Eudragit RSPO*	---	---	20.0
Natriumstearyl-fumarat	2.6	2.6	2.6
Hypromellose K100M	20.0	---	20.0
Xanthan-Gummi 'extra'	---	12.0	---
Insgesamt	150.0	142.0	150

\*Die angegebene Menge bezieht sich auf die verwendete Menge der Feststoffe.

**[0264]** Hydromorphon HCl und Naloxon HCl wurden mit wasserfreier Laktose, Stearylalkohol und entweder Ethylcellulose N45 oder Eudragit RSPO als langanhaltend freisetzendem Polymer in einem Doppelkonusmischer für 10 Minuten vermischt.

**[0265]** Nachfolgend wurde die Mischung schmelzextrudiert unter Verwendung eines beheizten Doppelschneckenextruders.

**[0266]** Das Temperaturprofil des Extruders war wie folgt:

Extrudertyp	Doppelschnecke
Heizzone 1 (Einzugszone)	25°C
Heizzone 2	50-55°C
Heizzone 3	73-83°C
Heizzonen 5-10	70-80°C
Presskopf	50-55

**[0267]** Die Einzugsrate war 10–15 kg/h. Die Schneckengeschwindigkeit wurde eingestellt auf 150–250 rpm. Dieses Pressplattendesign erlaubt Mehrfachstrangextrusion. Komprimierte Luft wurde verwendet, um die extrudierten Stränge auf dem Förderband zu kühlen.

**[0268]** Nachfolgend wurden die Stränge gemahlen, um Granulate zu erhalten. Zum Mahlen wurde eine Retsch-Mühle mit einem 1,25-mm-Sieb verwendet. Dies ergab eine im Wesentlichen einheitliche Grössenverteilung der Granulate hauptsächlich im Bereich von 100 bis 600 µm.

**[0269]** Die Granulate wurden dann mit Natriumstearyl-fumarat vermischt, das als Schmiermittel hinzugefügt wurde. Zusätzlich wurde Hypromellose K100M als Freisetzungsraten-Modifizierungsmittel hinzugefügt. Diese Komponenten wurden für weitere 5 Minuten vermischt. Die Granulate wurden dann unter Verwendung einer Kilian-Pressen in Tabletten zusammengepresst.

**[0270]** Die Tabletten F880/99, F880/105 und F893/31 wurden dann hinsichtlich ihres In-vitro-Freisetzungsverhaltens analysiert unter Verwendung der Ph. Eur. Blatt-rührer-Methode bei 75 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Dissolutionsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2). Aliquote des Dissolutionsmediums werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und durch HPLC bei 220 nm analysiert.

**[0271]** Die In-vitro-Freisetzungen werden in Tabelle 2 in Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getesteten Wirkstoffs) angegeben.

**[0272]** Tabelle 2

CH 705 273 B1

Tabletten	F880/99		F880/105		F893/31	
Dissolutionsmedium	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
0.5h	25	24	29	28	25	23
1h	37	35	41	40	36	33
2h	55	53	59	56	53	49
3h	68	66	71	68	65	62
4h	78	77	79	77	75	71
5h	88	86	86	83	83	79
6h	94	92	91	88	89	85
7h	97	96	93	91	92	89
8h	99	97	96	94	95	92
9h	99	98	97	96	97	95
10h	99	98	98	97	97	96
11h	99	98	99	98	97	96
12h	99	98	99	98	97	96

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl, 0.1 N HCl w/o 40% EtOH = 0.1 N HCl pH 1.2 ohne 40% Ethanol; die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.

**[0273]** Die Tabletten wurden weiterhin hinsichtlich ihrer Alkoholbeständigkeit untersucht. Zu diesem Zweck wurden In-vitro-Freisetzungsdaten bestimmt unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Dissolutionsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2) mit 40% EtOH. Aliquote dieses Dissolutionsmediums werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC bei 220 nm analysiert.

**[0274]** Die In-vitro-Freisetzungsdaten werden in Tabelle 3 als Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getesteten Wirkstoffs) angegeben.

**[0275]** Tabelle 3

Tabletten	F880/99		F880/105		F893/31	
Dissolutionsmedium	0.1 N HCl w 40% EtOH		0.1 N HCl w 40% EtOH		0.1 N HCl w 40% EtOH	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
15 Min.	0	0	0	0	0	0
30 Min.	12	11	9	9	12	11
45 Min.	16	16	23	21	17	16
60 Min.	21	20	39	36	21	20
90 Min.	25	24	63	59	25	23
120 Min.	31	30	83	77	31	29

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl, 0.1 N HCl w 40% EtOH = 0.1 N HCl pH 1.2 mit 40% Ethanol, die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.

**Beispiel 2**

**[0276]** Tabletten der Zusammensetzung, wie in Tabelle 4 gezeigt, wurden hergestellt.

**[0277]** Tabelle 4

CH 705 273 B1

Tabletten	F880/77	F880/83	F893/89
Zutat	Menge (mg)	Menge (mg)	Menge (mg)
Hydromorphon HCl	2.0	2.0	2.0
Naloxon HCl	4.0	4.0	4.0
Stearylalkohol	25.0	25.0	15.0
Ethylcellulose N45	20.0	20.0	20
Laktose wasserfrei	76.4	76.4	76.4
Natriumstearyl-fumarat	2.6	2.6	2.6
Hypromellose K100M"Extra"	20.0	7.5	12.5
Insgesamt	150	142.5	137.5

[0278] Hydromorphon HCl und Naloxon HCl wurden mit wasserfreier Laktose, Stearylalkohol und Ethylcellulose als langanhaltend freisetzendem Polymer in einem Doppelkonusmischer für 10 Minuten vermischt.

[0279] Nachfolgend wurde die Mischung schmelzextrudiert unter Verwendung eines erhitzten Doppelschneckenextruders.

[0280] Das Temperaturprofil des Extruders war wie folgt:

Extrudertyp	Doppelschnecke
Heizzone 1 (Einzugszone)	25°C
Heizzone 2	50-55°C
Heizzone 3	73-83°C
Heizzone 5-10	70-80°C
Presskopf	50-55

[0281] Die Einzugsrate war 10–15 kg/h. Die Schneckengeschwindigkeit wurde auf 150–250 rpm eingestellt. Das Pressplattendesign erlaubte Mehrfachstrangextrusion. Komprimierte Luft wurde verwendet, um die extrudierten Stränge auf dem Förderband zu kühlen.

[0282] Nachfolgend wurden die Stränge gemahlen, um Granulate zu erhalten. Zum Mahlen wurde eine Retsch-Mühle mit einem 1,25-mm-Sieb verwendet. Dies ergab eine im Wesentlichen einheitliche Grössenverteilung der Granulate hauptsächlich im Bereich von 100 bis 600 µm.

[0283] Die Granulate wurden dann mit Natriumstearyl-fumarat vermischt, das als Schmiermittel hinzugefügt wurde. Zusätzlich wurde Hypromellose K100M als Freisetzungsraten-Modifizierungsmittel hinzugefügt. Diese Komponenten wurden für weitere 5 Minuten vermischt. Die Granulate wurden dann in Tabletten zusammengepresst unter Verwendung einer Kilian-Pressen.

[0284] Die Tabletten F880/77, F880/83 und F880/89 wurden dann hinsichtlich ihres In-vitro-Freisetzungsverhaltens analysiert unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Dissolutionsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2). Aliquote des Dissolutionsmediums werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC bei 220 nm analysiert.

[0285] Die Tabletten F880/77, F880/83 und F880/89 wurden weiterhin hinsichtlich Alkoholbeständigkeit untersucht. Zu diesem Zweck wurden die In-vitro-Freisetzungsraten bestimmt unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Dissolutionsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2) mit 40% EtOH. Aliquote des Dissolutionsmediums werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC bei 220 nm analysiert.

[0286] Die In-vitro-Freisetzungsdaten sind in den Tabellen 5 und 6 in Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getesteten Wirkstoffs) angegeben.

[0287] Tabelle 5

CH 705 273 B1

Tabletten	F880/77		F880/83		F880/89	
Dissolutionsmedium	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
0.5h	16	14	25	24	23	20
1h	24	22	40	39	35	33
2h	38	35	68	67	51	49
3h	50	45	87	86	65	63
4h	59	54	96	96	78	76
5h	68	62	99	99	87	86
6h	76	70	100	100	95	93
7h	82	77	100	100	96	95
8h	87	82	101	100	96	95
9h	92	86	101	101	97	96
10h	95	90	101	100	96	96
11h	97	93	101	101	97	96
12h	99	94	102	101	97	96

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl; die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.

[0288] Tabelle 6

Tabletten	F880/77		F880/83		F880/89	
Dissolutionsmedium	0.1 N HCl w 40% EtOH		0.1 N HCl w 40% EtOH		0.1 N HCl w 40% EtOH	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
15 Min.	15	14	12	10	10	8
30 Min.	25	22	19	17	16	14
45 Min.	37	34	24	23	21	20
60 Min.	n.b.	n.b.	29	28	25	23
90 Min.	n.b.	n.b.	37	35	32	30
120 Min.	n.b.	n.b.	43	42	38	36

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl, 0.1 N HCl w 40% EtOH = 0.1 N HCl pH 1.2 mit 40% Ethanol, n.b. = nicht bestimmt; die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.

**Beispiel 3**

[0289] Granulate der Zusammensetzung, wie in Tabelle 7 gezeigt, wurden hergestellt.

[0290] Tabelle 7

Tabletten	PN3450	PN3451	PN3452
Zutat	Menge (mg)	Menge (mg)	Menge (mg)
Hydromorphon HCl	4.0	4.0	4.0
Naloxon HCl	8.0	8.0	8.0
Hydroxypropylcellulose	5.0	5.0	5.0
Stearylalkohol	17.5	25.0	25.0
Ethylcellulose N45	7.5	10.0	15.0
Laktose wasserfrei	46.0	46.0	46.0
Magnesiumstearat	1.25	1.25	1.25
Talk	0.75	0.75	0.75
Insgesamt	90	100	105

[0291] Hydromorphon HCl und Naloxon HCl wurden mit wasserfreier Laktose, Stearylalkohol, Hydroxypropylcellulose und Ethylcellulose N45 als langanhaltend freisetzendem Polymer vermischt. Diese Komponenten wurden in einem Doppelkonusmischer für 10 Minuten vermischt.

[0292] Nachfolgend wurde die Mischung schmelzextrudiert unter Verwendung eines erhitzten Doppelschneckenextruders.

## CH 705 273 B1

**[0293]** Das Temperaturprofil war wie folgt:

Extrudertyp	Doppelschnecke
Heizzone 1 (Einzugszone)	25°C
Heizzone 2	50-55°C
Heizzone 3	73-83°C
Heizzone 5-10	70-80°C
Presskopf	50-55

**[0294]** Die Einzugsrate war 10–15 kg/h. Die Schneckengeschwindigkeit wurde auf 150–250 rpm eingestellt. Das Pressplattendesign erlaubte eine Mehrfachstrangextrusion. Komprimierte Luft wurde verwendet, um die extrudierten Stränge auf dem Förderband zu kühlen.

**[0295]** Die Granulate wurden gemahlen, und die gemahlene Granulate wurden mit Magnesiumstearat und Talk in einem Trommelmischer vermischt. Nachfolgend wurden die vermischten Granulate in Tabletten zusammengepresst und für 30 Minuten bei 55 °C hitzebehandelt.

**[0296]** Abb. 1 zeigt z.B. für den Fall von PN3450, dass Hitzebehandlung von der langanhaltend freisetzenden Matrix die physikalische Stabilität der Formulierung verbessert, beispielsweise in der Weise, dass das Auftreten von Rissen reduziert wird und die Intaktheit der Tablette verbessert wird. Ähnliche Beobachtungen wurden für die anderen hitzebehandelten Tabletten, die hierin erwähnt werden, gemacht. Dies kann die In-vitro-Freisetzungseigenschaften der Formulierung positiv beeinflussen, insbesondere in einer In-vivo-Umgebung, da Risse beispielsweise die Freisetzungseigenschaften in einer unvorhersehbaren Weise beeinflussen können, beispielsweise durch eine plötzliche Änderung der Oberfläche der Tablette. Darüber hinaus nimmt die Härte der Tabletten um ungefähr 6 kP bis 10 bis 11 kP zu.

**[0297]** Die Tabletten PN3450, PN3451 und PN3452 wurden dann hinsichtlich ihres In-vitro-Freisetzungsverhaltens analysiert unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Dissolutionsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2). Aliquote des Dissolutionsmediums werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC bei 220 nm analysiert.

**[0298]** Die In-vitro-Freisetzungsdaten sind in Tabelle 9 in Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getesteten Wirkstoffs) angegeben.

**[0299]** Tabelle 9

Tabletten	PN3450		PN3451		PN3452	
	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	51,50	50,80	40,54	39,69	33,22	32,31
2h	68,10	67,60	54,82	53,92	45,89	45,04
3h	78,50	78,30	64,22	63,54	54,80	54,05
4h	85,50	85,60	71,72	71,11	61,85	61,21
5h	90,50	90,70	77,74	77,28	67,57	67,06
6h	93,90	94,30	82,11	81,72	72,22	71,97
7h	95,90	96,60	85,82	85,65	76,29	75,94
8h	96,90	97,90	89,19	89,24	79,75	79,63
9h	97,50	98,50	91,82	91,93	82,81	82,73
10h	97,50	98,60	93,71	94,04	85,24	85,59
11h	97,00	98,30	95,19	95,72	87,60	87,83
12h	97,20	98,40	96,54	97,26	89,43	89,91

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl; die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.

**[0300]** Nachfolgend wurden die Tabletten PN350, PN3451 und PN3452 in PVC-Blistern verpackt und für 3 Monate bei 25 °C und 60% RH oder für 1, 2 und 3 Monate bei 40 °C und 75% RH gelagert.

## CH 705 273 B1

**[0301]** Alle Tabletten wurden entweder zu Beginn oder nach der Lagerung getestet auf die gesamten verwandten Substanzen.

**[0302]** Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 gezeigt.

**[0303]** Tabelle 10

Tabletten	PN3450	PN3450	PN3451	PN3451	PN3452	PN3452
Verpackung	PVC	PVC	PVC	PVC	PVC	PVC
Lagerung	25°C/ 60% RH	40°C/ 75% RH	25°C/ 60% RH	40°C/ 75% RH	25°C/ 60% RH	40°C/ 75% RH
zu Beginn	0,15%	0.15%	0.15%	0.15%	0.16%	0.16%
1 Monat	---	0.26%	---	0.31%	---	0.33%
2 Monate	---	0.28%	---	0.39%	---	0.29%
3 Monate	0.33%	0.24%	0.34%	0.24%	0.36%	0.32%

### Beispiel 4

**[0304]** Granulate der Zusammensetzung, wie in Tabelle 11 gezeigt, wurden hergestellt.

**[0305]** Tabelle 11

Tabletten	F923/16
Zutat	Menge (mg)
Hydromorphon HCl	4.0
Naloxon HCl	8.0
Hydroxypropylcellulose	5.0
Stearylalkohol	25.0
Ethylcellulose N45	10.0
Laktose wasserfrei	46.0
Insgesamt	98

**[0306]** Hydromorphon HCl und Naloxon HCl wurden mit wasserfreier Laktose, Stearylalkohol Hydroxypropylcellulose und Ethylcellulose N45 als langanhaltend freisetzendes Polymer vermischt. Diese Komponenten wurden in einem Doppelkonusmischer für 10 Minuten vermischt.

**[0307]** Nachfolgend wurde die Mischung schmelzextrudiert unter Verwendung eines erhitzten Doppelschneckenextruders. Die Granulate wurden gemahlen, und die gemahlene Granulate wurden mit Magnesiumstearat und Talk in einem Trommelmischer vermischt. Nachfolgend wurden die vermischten Granulate in Tabletten zusammengepresst.

**[0308]** Die Tabletten F923/16 wurden für 15 Minuten bei 55 °C hitzebehandelt. Die hitzebehandelten Tabletten wurden als F922/58A benannt.

**[0309]** Die Tabletten F923/16 wurden für 30 Minuten bei 55 °C hitzebehandelt. Die hitzebehandelten Tabletten wurden als F922/58B benannt.

**[0310]** Die Tabletten F923/16 wurden für 45 Minuten bei 55 °C hitzebehandelt. Die hitzebehandelten Tabletten wurden als F922/58C benannt.

**[0311]** Die Tabletten F923/16 sowie ihre hitzebehandelten Gegenstücke wurden dann hinsichtlich ihres In-vitro-Freisetzungsverhaltens untersucht unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Dissolutionsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2). Aliquote des Dissolutionsmediums werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC bei 220 nm analysiert.

**[0312]** Die In-vitro-Freisetzungsdaten sind in Tabelle 12 in Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getesteten getesteten Wirkstoffs) angegeben.

**[0313]** Tabelle 12



CH 705 273 B1

Tabletten	F923/16		F923/58A		F923/58B		F923/58C	
Dissolutionsme- dium	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	48	47	40,06	39,10	39,12	38,17	38,31	37,54
2h	64	64	53,93	52,15	53,47	52,68	52,43	51,04
3h	75	74	63,75	62,68	63,79	62,34	62,19	61,07
4h	82	82	71,05	70,47	70,74	69,86	69,53	68,41
5h	86	87	78,03	77,01	76,58	75,71	75,37	76,35
6h	91	92	81,42	81,27	81,27	80,61	79,94	79,05
7h	94	94	84,75	84,56	85,59	82,89	83,97	83,26
8h	95	96	87,70	87,62	88,74	88,42	87,17	86,71
9h	96	97	91,27	90,97	90,86	90,71	89,67	88,92
10h	96	97	92,80	92,86	92,88	92,73	92,80	92,34
11h	96	97	94,14	94,45	94,32	94,42	93,73	91,82
12h	98	97	95,16	95,46	96,33	95,58	94,60	94,55

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl; die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.

**Beispiel 5**

**[0314]** Tabletten mit einer langanhaltend freisetzenden Matrix und von einer vergleichbaren Zusammensetzung wie in Beispiel 3, aber umfassend 20 mg Ethylcellulose, wurden hergestellt. Diese Tabletten wurden dann verschiedenen Hitzebehandlungen ausgesetzt.

F922/70C: hitzebehandelt für 45 Minuten bei 55 °C

F922/70D: hitzebehandelt für 60 Minuten bei 55 °C

F922/70E: hitzebehandelt für 75 Minuten bei 55 °C

**[0315]** Die Tabletten F922/70C, F922/70D und F922/70E wurden dann hinsichtlich ihres In-vitro-Freisetzungsverhaltens analysiert unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Dissolutionsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2). Aliquote des Dissolutionsmediums werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC bei 220 nm analysiert.

**[0316]** Die In-vitro-Freisetzungsdaten sind in Tabelle 13 in Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getesteten Wirkstoffs) angegeben.

**[0317]** Tabelle 13

CH 705 273 B1

Tabletten	F922/70C		F922/70BD		F922/70E	
Dissolutionsme- dium	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	23,09	21,44	22,56	20,95	21,89	20,37
2h	33,32	31,48	31,65	29,87	31,24	29,27
3h	41,16	38,85	38,90	36,71	38,24	36,14
4h	47,38	45,14	44,50	42,18	44,05	41,80
5h	52,37	49,95	49,65	47,36	49,11	46,87
6h	57,11	54,79	53,72	51,77	53,39	51,11
7h	60,75	59,23	57,67	55,57	57,25	55,11
8h	65,12	62,84	61,13	59,31	60,78	58,65
9h	68,15	66,50	64,27	62,44	63,93	61,81
10h	71,75	69,40	67,47	65,21	66,76	64,95
11h	74,02	72,26	70,10	68,42	69,53	67,72
12h	76,49	75,01	72,82	70,86	71,83	70,16

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl; die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.

**Beispiel 6**

**[0318]** Die Tabletten F906/46 mit einer langanhaltend freisetzenden Matrix und einer vergleichbaren Zusammensetzung wie in Beispiel 3, aber umfassend 20 mg Ethylcellulose, wurden hergestellt. Diese Tabletten wurden dann verschiedenen Hitzebehandlungen ausgesetzt.

F906/95B: F906/46 hitzebehandelt für 15 Minuten bei 55 °C

F906/95C: F906/46 hitzebehandelt für 45 Minuten bei 55 °C

**[0319]** Die Tabletten F906/46, F906/95B und F906/95C wurden dann hinsichtlich ihres In-vitro-Freisetzungsverhaltens analysiert unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Dissolutionsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2). Aliquote des Dissolutionsmediums werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC bei 220 nm analysiert.

**[0320]** Die In-vitro-Freisetzungsdaten sind in Tabelle 14 in Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getesteten Wirkstoffs) angegeben.

**[0321]** Tabelle 14

CH 705 273 B1

Tabletten	F906/46		F9906/95B		F906/95C	
Dissolutionsmedium	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	42,23	41,72	35,2	34,1	35,9	34,8
2h	57,26	57,35	48,8	47,8	49,8	48,9
3h	68,41	69,12	58,1	57,4	59,4	58,7
4h	89,71	89,87	64,5	64,0	65,4	65,0
5h	95,66	96,01	71,6	71,4	71,4	71,3
6h	96,21	96,69	77,2	77,3	77,8	77,8
7h	96,24	96,80	80,6	80,7	82,6	82,5
8h	96,29	96,70	85,6	85,7	85,6	85,5
9h	96,24	96,75	88,1	88,2	89,7	89,6
10h	96,27	96,88	91,6	91,7	90,6	90,4
11h	96,38	96,87	93,4	93,7	93,1	93,4
12h	96,26	96,85	94,7	95,2	93,9	94,3

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl; die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.

**Beispiel 7**

[0322] Tabletten der Zusammensetzung, wie in Tabelle 15 gezeigt, wurden hergestellt.

[0323] Tabelle 15

Tabletten	933/67	F933/69	F933/71	F933/73
Zutat	Menge (mg)	Menge (mg)	Menge (mg)	Menge (mg)
Hydromorphon HCl	2.0	4.0	4.0	4.0
Naloxon HCl	4.0	2.0	4.0	12.0
Hydroxypropylcellulose	5.0	5.0	5.0	5.0
Stearylalkohol	25.0	25.0	25.0	25.0
Ethylcellulose N45	10.0	10.0	10.0	10.0
Laktose wasserfrei	52.0	52.0	50.0	42.0
Talk	1.25	1.25	1.25	1.25
Magnesiumstearat	0.75	0.75	0.75	0.75
Insgesamt	100	100	100	100

[0324] Hydromorphon HCl und Naloxon HCl wurden mit wasserfreier Laktose, Stearylalkohol, Hydroxypropylcellulose und Ethylcellulose N45 als langanhaltend freisetzendem Polymer vermischt. Diese Komponenten wurden in einem Doppelkonusmischer für 10 Minuten vermischt. Nachfolgend wurde die Mischung schmelzextrudiert unter Verwendung eines erhitzten Doppelschneckenextruders, wie zuvor beschrieben.

[0325] Die Granulate wurden gemahlen, und die gemahlene Granulate wurden mit Magnesiumstearat und Talk in einem Trommelmischer vermischt. Nachfolgend wurden die vermischten Granulate in Tabletten zusammengepresst. Die Tabletten wurden dann für 30 Minuten bei 55 °C hitzebehandelt.

[0326] Die Tabletten F933/67, F933/66, F933/716 und F933/73 wurden dann hinsichtlich ihres In-vitro-Freisetzungsverhaltens analysiert unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Dissolutionsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2). Aliquote des Dissolutionsmediums werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC bei 220 nm analysiert.

## CH 705 273 B1

**[0327]** Die In-vitro-Freisetzungsdaten sind in Tabelle 16 in Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getesteten Wirkstoffs) angegeben.

**[0328]** Tabelle 16

Tabletten	F933/67		F933/69		F933/71		F933/73	
	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	38,16	37,43	38,24	37,75	39,15	38,22	42,14	40,53
2h	52,62	51,72	53,18	52,23	53,69	52,54	57,09	55,52
3h	62,53	61,83	63,45	62,35	63,42	62,60	67,91	66,23
4h	70,09	69,43	71,23	70,26	70,94	70,02	75,35	73,88
5h	76,18	75,56	77,48	76,50	76,89	75,93	81,10	79,68
6h	81,03	80,48	82,50	81,63	81,66	80,68	85,90	84,79
7h	84,93	84,74	86,70	85,77	85,49	84,77	89,59	88,81
8h	88,38	88,30	89,90	88,98	88,63	87,76	92,33	91,74
9h	91,30	91,17	92,81	91,81	91,11	90,31	94,21	93,78
10h	93,48	93,63	94,97	94,13	93,16	92,53	96,13	95,87
11h	95,36	95,66	96,71	96,03	94,67	93,84	97,31	97,29
12h	96,88	97,32	98,06	97,47	95,98	95,37	98,78	99,08

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxone HCl; die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.

### Beispiel 8

**[0329]** Tabletten F918/109 mit einer gleichen Zusammensetzung wie in den Beispielen 1 bis 7 wurden hergestellt und für 60 Minuten bei 55 °C gehärtet. Sie wurden für 1 Monat bei 25 °C und 60% relativer Feuchtigkeit (RH) oder für 1 Monat bei 40 °C und 75% RH gelagert.

**[0330]** Tabletten F919/77 mit einer ähnlichen Zusammensetzung wie in den Beispielen 1 bis 7 wurden hergestellt und für 30 Minuten bei 55 °C gehärtet. Sie wurden für 1 oder 2 Monate bei 40 °C und 75% RH gelagert.

**[0331]** Die Tabletten F918/109 und F919/77 wurden dann entweder direkt oder nach der Lagerung hinsichtlich ihres In-vitro-Freisetzungsverhaltens analysiert unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Dissolutionsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2). Aliquote des Dissolutionsmediums werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC bei 220 nm analysiert.

**[0332]** Die In-vitro-Freisetzungsdaten sind in den Tabellen 17 und 18 in Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getesteten Wirkstoffs) angegeben.

**[0333]** Tabelle 17

CH 705 273 B1

Tabletten	F918/109		F918/109		F918/109	
Lagerung	---		1 Monat, 25°C, 60% RH		1 Monat, 40°C, 75% RH	
Dissolutionsme- dium	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH 1.2	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	32,11	31,09	32,85	31,47	35,03	33,83
2h	44,68	43,47	45,64	44,07	47,77	46,49
3h	53,86	52,54	54,62	52,89	56,80	55,47
4h	60,84	59,48	61,71	59,87	63,65	62,30
5h	66,90	65,53	67,71	65,84	69,30	67,88
6h	71,81	70,44	72,41	70,53	74,05	72,68
7h	75,90	74,65	76,58	74,83	78,18	76,77
8h	79,41	78,30	80,24	78,49	81,63	80,26
9h	82,63	81,70	83,33	81,67	84,72	83,36
10h	85,28	84,41	85,86	84,19	87,31	86,03
11h	87,67	86,88	88,37	86,72	89,39	88,21
12h	89,71	89,22	90,14	88,69	91,13	90,18

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl; die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.

[0334] Tabelle 18

Tabletten	F919/77		F919/77		F919/77	
Lagerung	---		1 Monat, 40°C, 75% RH		1 Monat, 40°C, 75% RH	
Dissolutionsme- dium	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH 1.2	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	30,29	29,36	30,49	29,50	31,07	30,12
2h	42,41	41,49	41,88	40,81	42,69	41,64
3h	51,14	50,30	50,08	48,95	50,93	49,78
4h	58,01	57,25	56,59	55,39	57,40	56,41
5h	63,64	63,05	61,98	60,72	62,60	61,78
6h	68,66	68,05	66,43	65,29	67,16	66,22
7h	72,77	72,37	70,28	69,16	71,10	70,16
8h	76,30	76,10	73,60	72,66	74,52	73,49
9h	79,47	79,32	76,55	75,72	77,38	76,63
10h	82,27	82,18	79,24	78,34	79,95	79,19
11h	84,62	84,57	81,50	80,82	82,36	81,72
12h	86,68	86,83	83,43	82,82	84,36	84,07

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl; die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.

**Beispiel 9**

[0335] Tabletten F899/29, F899/39 und F908/93 wurden ähnlich zu den Beispielen 1 bis 8 hergestellt.

[0336] Nachfolgend wurden die Tabletten F899/29 und F899/39 in Duma-fos-Verpackungen verpackt und für 1, 2 oder 5 Monate bei 25 °C und 60% RH oder bei 40 °C und 75% RH gelagert. Die Tabletten F908/93 wurden entweder in PVC-Verpackungen verpackt oder in PVC-beschichteten PVdC-Blistern und für 1, 2 oder 5 Monate bei 25 °C und 60% RH oder bei 40 °C und 75% RH gelagert.

[0337] Alle Tabletten wurden entweder sofort oder nach Lagerung auf die gesamten verwandten Substanzen untersucht.

## CH 705 273 B1

[0338] Die Ergebnisse sind in den Tabellen 19 und 20 gezeigt.

[0339] Tabelle 19

Tabletten	F899/29	F899/29	F899/39	F899/29
Verpackung	Duma fos	Duma fos	Duma fos	Duma fos
Lagerung	25°C/60% RH	40°C/75% RH	25°C/60% RH	40°C/75% RH
zu Beginn	0,05%	0.05%	0.16%	0.16%
1 Monat	---	0.09%	---	0.17%
2 Monate	---	0.26%	---	0.24%
5 Monate	0.17%	0.30%	0.10%	0.24%

[0340] Tabelle 20

Tabletten	F908/93	F908/93	F908/93	F908/93
Verpackung	PVC	PVC	PVS/PVdC	PVC/PVdC
Lagerung	25°C/60% RH	40°C/75% RH	25°C/60% RH	40°C/75% RH
zu Beginn	0,10%	0.10%	0.10%	0.10%
1 Monat	0.21%	0.24%	0.40%	0.31%
2 Monate	0.25%	0.30%	0.65%	0.46%
5 Monate	---	0.49%	---	0.64%

### Beispiel 10

[0341] Tabletten der Zusammensetzung, wie in Tabelle 21 gezeigt, wurden hergestellt.

[0342] Tabelle 21

Tabletten	933/107B	F929/73B	F929/85B	F929/79B
Zutat	Menge (mg)	Menge (mg)	Menge (mg)	Menge (mg)
Hydromorphon HCl	4.00	4.00	4.00	4.00
Naloxon HCl	8.00	8.00	8.00	8.00
Hydroxypropylcellulose	5.00	5.00	5.00	5.00
Ethylcellulose N45	15.0	15.0	15.0	15.0
Stearylalkohol	25.0	25.0	25.0	25.0
Laktose wasserfrei	46.0	46.0	46.0	46.0
Magnesiumstearat	1.25	1.25	1.25	1.25
Talk	0.75	0.75	0.75	0.75
Insgesamt	105	105	105	105
Surelease E7-7050*		7.00	5.00	3.75
Opadry II braun*		2.30	2.50	3.75
Gereinigtes Wasser**		28.0	20.0	15.0
Insgesamt	105	114.3	112.5	112.5

\*Die angegebene Menge bezieht sich auf die Menge der verwendeten Feststoffe.

\*\* Verdampft während der Beschichtung.

## CH 705 273 B1

**[0343]** Hydromorphon HCl und Naloxon HCl werden mit wasserfreier Laktose, Stearylalkohol, Hydroxypropylcellulose und Ethylcellulose N45 als langanhaltend freisetzendem Polymer vermischt. Diese Komponenten werden in einem Doppelkonusmischer für 10 Minuten vermischt. Nachfolgend wird die Mischung schmelzextrudiert unter Verwendung eines erhitzten Doppelschneckenextruders, wie zuvor beschrieben. Die gemahlene Granulate werden mit Magnesiumstearat und Talk in einem Trommelmischer vermischt. Nachfolgend werden die vermischten Granulate in Tabletten zusammengepresst. Die Tabletten werden dann für 45 Minuten bei 55 °C hitzebehandelt. Nachfolgend werden die Beschichtungen aufgebracht.

**[0344]** Die Tabletten F933/107B, F929/73B, F929/85B und F929/79B wurden dann hinsichtlich ihres In-vitro-Freisetzungsverhaltens analysiert unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Dissolutionsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2). Aliquote des Dissolutionsmediums werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC bei 220 nm analysiert.

**[0345]** Die In-vitro-Freisetzungsdaten sind in Tabelle 22 in Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getesteten Wirkstoffs) angegeben.

**[0346]** Tabelle 22

Tabletten	F933/107B		F929/73B		F929/85B		F929/79B	
Dissolutionsmedium	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	41,11	40,19	0,13	0,19	8,61	7,26	29,21	27,74
2h	56,10	55,15	0,81	0,65	17,89	15,80	43,70	41,98
3h	66,02	64,99	1,58	1,27	25,06	22,59	54,21	52,41
4h	73,90	73,07	2,55	1,97	31,14	28,42	62,18	60,40
5h	79,71	79,18	3,45	2,65	36,34	33,38	68,94	67,27
6h	84,28	83,60	5,08	3,95	41,15	38,09	74,37	72,63
7h	88,19	87,84	6,76	5,45	45,75	42,60	78,62	77,05
8h	91,29	91,03	8,56	7,05	50,55	47,25	82,91	81,37
9h	93,91	93,62	10,18	8,51	54,51	51,28	86,11	84,57
10h	95,95	95,91	11,92	10,05	58,50	55,34	88,67	87,31
11h	97,67	98,06	13,56	11,62	61,91	58,80	91,23	90,11
12h	98,57	98,74	15,37	13,27	65,24	62,11	92,91	91,70

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl; die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.

### Beispiel 11

**[0347]** Tabletten der Zusammensetzung, wie in Tabelle 23 gezeigt, wurden hergestellt.

**[0348]** Tabelle 23

CH 705 273 B1

Tabletten	F941/07B	F929/91C	F929/97C
Zutat	Menge (mg)	Menge (mg)	Menge (mg)
Hydromorphon HCl	4.00	4.00	4.00
Naloxon HCl	4.00	4.00	4.00
Hydroxypropylcellulose	5.00	5.00	5.00
Ethylcellulose N45*	7.50	7.50	7.50
Stearylalkohol	17.5	17.5	17.5
Laktose wasserfrei	50.0	50.0	50.0
Magnesiumstearat	1.25	1.25	1.25
Talk	0.75	0.75	0.75
Insgesamt	90	90	90
Surelease E7-7050*		7.50	10.0
Opadry II braun*		5.00	5.00
Gereinigtes Wasser**		30.0	40.0
Insgesamt	90	102.5	105

\*Die angegebene Menge bezieht sich auf die Menge der verwendeten Feststoffe.

\*\* Verdampft während der Beschichtung.

**[0349]** Hydromorphon HCl und Naloxon HCl wurden mit wasserfreier Laktose, Stearylalkohol, Hydroxypropylcellulose und Ethylcellulose N45 als langanhaltend freisetzendem Polymer vermischt. Diese Komponenten wurden in einem Doppelkonusmischer für 10 Minuten vermischt. Nachfolgend wurde die Mischung schmelzextrudiert unter Verwendung eines erhitzten Doppelschraubenextruders, wie oben beschrieben. Die gemahlten Granulate wurden mit Magnesiumstearat und Talk in einem Trommelmixer vermischt. Nachfolgend wurden die vermischten Granulate in Tabletten zusammengepresst. Die Tabletten wurden dann für 45 Minuten bei 55 °C hitzebehandelt. Nachfolgend wurden Beschichtungen aufgebracht.

**[0350]** Die Tabletten F941/07B, F929/91C und F929/97C wurden dann hinsichtlich ihres In-vitro-Freisetzungsverhaltens analysiert unter Verwendung der Ph. Eur. Blattprüfer-Methode bei 75 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Dissoziationsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2). Aliquote des Dissoziationsmediums werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC bei 220 nm analysiert.

**[0351]** Die In-vitro-Freisetzungsdaten sind in Tabelle 24 in Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getesteten Wirkstoffs) angegeben.

**[0352]** Tabelle 24

Tabletten	F941/07B,		F929/91C		F929/97C	
	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	48,75	47,97	12,07	11,02	1,30	0,97
2h	65,20	64,34	25,71	24,46	4,46	3,51
3h	75,96	75,05	35,83	34,48	7,82	6,46
4h	83,03	82,25	44,13	42,68	11,81	10,09
5h	88,29	87,64	51,32	49,85	18,08	16,14
6h	92,21	91,60	57,86	56,41	28,52	26,46
7h	94,81	94,48	63,60	62,18	35,81	33,71
8h	96,53	96,01	68,42	66,99	41,92	39,79
9h	97,31	97,11	72,85	71,44	47,04	44,85
10h	97,54	97,46	76,94	75,72	51,46	49,24
11h	97,75	97,82	79,73	78,48	55,40	53,22
12h	97,70	97,71	82,77	81,59	58,87	56,65

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl; die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.



## CH 705 273 B1

**[0353]** Die Tabletten F929/91C und F929/97C wurden weiter hinsichtlich ihrer Alkoholbeständigkeit untersucht. Zu diesem Zweck wurden In-vitro-Freisetzungsraten bestimmt unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Dissolutionsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2) mit 40% Ethanol. Aliquote des Dissolutionsmediums werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC bei 220 nm analysiert.

**[0354]** Die In-vitro-Freisetzungsdaten sind in Tabelle 25 in Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getesteten Wirkstoffs) angegeben.

**[0355]** Tabelle 25

Tabletten	F929/91C		F929/97C	
	0.1 N HCl w 40% EtOH		0.1 N HCl w 40% EtOH	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal
15 Min.	1,16	0,78	0,00	0,00
30 Min.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
45 Min.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
60 Min.	12,07	11,02	1,30	0,97
90 Min.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
120 Min.	25,71	24,46	4,46	3,51

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl, 0.1 N HCl w 40% EtOH = 0.1 N HCl pH 1.2 mit 40% Ethanol, n.b. = nicht bestimmt

### Beispiel 12

**[0356]** Tabletten der Zusammensetzung, wie in Tabelle 26 gezeigt, wurden hergestellt.

**[0357]** Tabelle 26

Tabletten	F941/60B	F945/06	F944/86	F945/30
Zutat	Menge (mg)	Menge (mg)	Menge (mg)	Menge (mg)
Hydromorphon HCl	4.00	4.00	4.00	4.00
Naloxon HCl	2.00	2.00	8.00	8.00
Hydroxypropylcellulose	5.00	5.00	5.00	5.00
Ethylcellulose N45	15.0	15.0	10.00	10.00
Stearylalkohol	25.0	25.0	25.0	25.0
Laktose wasserfrei	52.0	52.0	46.0	46.0
Magnesiumstearat	1.25	1.25	1.25	1.25
Talk	0.75	0.75	0.75	0.75
Insgesamt	105	105	100	100
Surelease E7-7050*		12.0		7.50
Opadry II braun*		0.0		5.00
Gereinigtes Wasser**		48.0		30.0
Insgesamt	105	117	100	112.5

\*Die angegebene Menge bezieht sich auf die Menge der verwendeten Feststoffe.

\*\* Verdunstet während der Beschichtung.

**[0358]** Hydromorphon HCl und Naloxon HCl wurden mit wasserfreier Laktose, Stearylalkohol, Hydroxypropylcellulose und Ethylcellulose N45 als langanhaltend freisetzendem Polymer vermischt. Diese Komponenten wurden in einem Doppelkonusmischer für 10 Minuten vermischt. Nachfolgend wurde die Mischung schmelzextrudiert unter Verwendung eines erhitzten Doppelschneckenextruders, wie oben beschrieben. Die gemahlene Granulate wurden mit Magnesiumstearat und Talk in einem Trommelmischer vermischt. Nachfolgend wurden die vermischten Granulate in Tabletten zusammengepresst. Die Tabletten F941/60B wurden für 45 Minuten bei 55 °C hitzebehandelt. Die F944/86 wurden für 30 Minuten bei 55 °C hitzebehandelt. Nachfolgend wurden Beschichtungen aufgebracht.

**[0359]** Die Tabletten F941/60B, F945/06, F944/86 und F945/30 wurden dann hinsichtlich ihres In-vitro-Freisetzungsverhaltens analysiert unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Dissolutionsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2). Aliquote des Dissolutionsmediums werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC bei 220 nm analysiert.

**[0360]** Die In-vitro-Freisetzungsdaten sind in Tabelle 27 in Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getesteten Wirkstoffs) angegeben.

[0361] Tabelle 27

Tabletten	F941/60B		F945/06		F944/86		F945/30	
Dissolutionsmedium	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	31,91	31,30	0,07	0,24	42,34	41,05	10,12	8,50
2h	44,71	44,11	0,00	0,00	57,27	55,66	22,45	20,08
3h	53,54	52,76	0,00	0,15	67,40	65,71	31,05	28,40
4h	60,84	59,92	0,00	0,00	75,13	73,49	37,72	34,87
5h	66,54	65,73	0,00	0,00	80,39	79,05	43,69	40,70
6h	71,65	70,74	0,00	0,45	85,16	83,78	49,07	45,90
7h	75,81	74,88	0,00	0,86	88,91	87,48	53,65	50,47
8h	79,32	78,62	0,00	1,15	91,74	90,58	58,14	54,82
9h	82,63	81,74	0,00	1,31	94,30	93,04	61,81	58,69
10h	85,47	84,67	0,00	1,50	96,59	95,76	65,50	62,36
11h	87,92	87,17	0,00	1,68	97,14	96,57	69,01	65,70
12h	89,64	88,92	0,00	1,87	97,82	97,39	72,00	68,89

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl; die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.

**Beispiel 13**

[0362] Tabletten der Zusammensetzung wie in Tabelle 28 wurden hergestellt.

[0363] Tabelle 28

Tabletten	F941/07B	F944/49	F929/103
Zutat	Menge (mg)	Menge (mg)	Menge (mg)
Hydromorphon HCl	4.00	4.00	4.00
Naloxon HCl	4.00	4.00	4.00
Hydroxypropylcellulose	5.00	5.00	5.00
Ethylcellulose N45	7.50	7.50	7.50
Stearylalkohol	17.5	17.5	17.5
Laktose wasserfrei	50.0	50.0	50.0
Magnesiumstearat	1.25	1.25	1.25
Talk	0.75	0.75	0.75
Insgesamt	90	90	90
Eudragit RL30D*		5.00	14.0
Eudragit RS30D*		5.00	0.00
Talk		5.00	7.00
Triethylcitrat		2.00	2.80
Gereinigtes Wasser**		44.8	62.6
Insgesamt	90	107	113.8

\*Die angegebene Menge bezieht sich auf die Menge der verwendeten Feststoffe.

\*\* Verdampft während der Beschichtung.

## CH 705 273 B1

**[0364]** Hydromorphon HCl und Naloxon HCl wurden mit wasserfreier Laktose, Stearylalkohol, Hydroxypropylcellulose und Ethylcellulose N45 als langanhaltend freisetzendem Polymer vermischt. Diese Komponenten wurden in einem Doppelkonusmischer für 10 Minuten vermischt. Nachfolgend wurde die Mischung schmelzextrudiert unter Verwendung eines erhitzten Doppelschneckenextruders, wie oben beschrieben. Die gemahlene Granulate wurden mit Magnesiumstearat und Talk in einem Trommelmischer vermischt. Nachfolgend wurden die vermischten Granulate in Tabletten zusammengepresst. Die Tabletten wurden dann für 45 Minuten bei 55 °C hitzebehandelt. Nachfolgend wurden die Beschichtungen aufgebracht.

**[0365]** Die Tabletten F941/07B, F944/49 und F929/103 wurden dann hinsichtlich ihres In-vitro-Freisetzungsverhaltens analysiert unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Disso-lutionsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2). Aliquote des Dissolutionsmediums werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC bei 220 nm analysiert.

**[0366]** Die In-vitro-Freisetzungsdaten sind in Tabelle 29 in Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getes-teten Wirkstoffs) angegeben.

**[0367]** Tabelle 29

Tabletten	F941/07B		F944/49		F929/103	
Dissolutionsme-dium	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	48,75	47,97	6,04	4,60	14,54	12,42
2h	65,20	64,34	24,83	21,75	39,00	35,75
3h	75,96	75,05	49,18	46,69	57,55	54,52
4h	83,03	82,25	61,94	59,94	70,09	67,76
5h	88,29	87,64	71,03	69,11	78,89	77,01
6h	92,21	91,60	78,22	76,31	85,20	83,57
7h	94,81	94,48	83,60	81,83	89,78	88,43
8h	96,53	96,01	87,96	86,66	93,23	92,16
9h	97,31	97,11	91,56	90,05	95,60	94,58
10h	97,54	97,46	93,89	92,84	97,08	96,33
11h	97,75	97,82	95,84	95,06	98,16	97,36
12h	97,70	97,71	97,07	96,61	98,46	98,01

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl; die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.

### Beispiel 14

**[0368]** Tabletten der Zusammensetzung, wie in Tabelle 30 gezeigt, wurden hergestellt.

**[0369]** Tabelle 30

CH 705 273 B1

Tabletten	F944/90	F944/101D
Zutat	Menge (mg)	Menge (mg)
Hydromorphon HCl	4.00	4.00
Naloxon HCl	8.00	8.00
Hydroxypropylcellulose	5.00	5.00
Ethylcellulose N45	7.50	7.50
Stearylalkohol	17.5	17.5
Laktose wasserfrei	46.0	46.0
Magnesiumstearat	1.25	1.25
Talk	0.75	0.75
Insgesamt	90	90
Surelease E7-7050*		7.50
Advantia Preferred* (Aquarius HPMC)		5.00
Gereinigtes Wasser**		30.0
Total	90	102.5

\*Die angegebene Menge bezieht sich auf die Menge der verwendeten Feststoffe.

\*\* Verdampft während der Beschichtung.

**[0370]** Hydromorphon HCl und Naloxon HCl wurden mit wasserfreier Laktose, Stearylalkohol, Hydroxypropylcellulose und Ethylcellulose N45 als langanhaltend freisetzendem Polymer vermischt. Diese Komponenten wurden in einem Doppelkonusmischer für 10 Minuten vermischt. Nachfolgend wurde die Mischung schmelzextrudiert unter Verwendung eines erhitzten Doppelschneckenextruders, wie zuvor beschrieben. Die gemahlene Granulate wurden mit Magnesiumstearat und Talk in einem Trommelmischer vermischt. Nachfolgend wurden die vermischten Granulate in Tabletten zusammengepresst. Die Tabletten wurden dann für 30 Minuten bei 55 °C hitzebehandelt. Nachfolgend wurden die Beschichtungen aufgebracht.

**[0371]** Die Tabletten F944/90 und F944/101D wurden dann hinsichtlich ihres In-vitro-Freisetzungsverhaltens analysiert unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Dissolutionsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2). Aliquote des Dissolutionsmediums werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC bei 220 nm analysiert.

**[0372]** Die In-vitro-Freisetzungsdaten sind in Tabelle 31 in Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getesteten Wirkstoffs) angegeben.

**[0373]** Tabelle 31

CH 705 273 B1

Tabletten	F944/90		F944/101D	
Dissolutionsmedium	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	51,08	49,95	21,88	20,12
2h	68,55	67,18	38,23	36,15
3h	79,32	77,97	50,93	48,65
4h	86,47	85,26	60,36	58,15
5h	91,63	90,53	67,82	65,77
6h	94,86	94,04	74,74	72,72
7h	96,95	96,34	79,32	77,41
8h	97,90	97,48	83,90	82,14
9h	98,56	98,27	87,03	85,47
10h	98,97	98,72	90,14	88,73
11h	98,86	98,71	92,32	91,10
12h	98,87	98,76	94,09	93,11

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl; die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.

**[0374]** Tabletten ähnlich zu F994/101D wurden hergestellt. In den Tabletten 994/101B war die Gewichtszunahme durch die Beschichtung ungefähr 5 mg. Die Tabletten F994/101E waren die gleichen Tabletten wie die Tabletten F994/101D ausser, dass sie für 30 Minuten bei 55 °C gehärtet wurden, nachdem die Beschichtung aufgebracht worden war. Diese Tabletten wurden auch hinsichtlich ihrer In-vitro-Freisetzung untersucht.

**[0375]** Die In-vitro-Freisetzungsdaten sind in Tabelle 32 in Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getesteten Wirkstoffs) angegeben.

**[0376]** Tabelle 32

Tabletten	F944/101B		F944/101D		F944/101E	
Dissolutionsmedium	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	33,91	32,23	21,88	20,12	15,55	13,05
2h	50,66	48,53	38,23	36,15	31,17	28,20
3h	62,06	59,71	50,93	48,65	42,66	39,67
4h	70,64	68,21	60,36	58,15	52,68	49,67
5h	77,57	75,20	67,82	65,77	60,06	56,91
6h	82,52	80,46	74,74	72,72	67,14	64,15
7h	86,96	84,87	79,32	77,41	72,70	69,83
8h	90,51	88,57	83,90	82,14	77,78	75,03
9h	92,75	90,85	87,03	85,47	82,36	79,77
10h	94,99	93,44	90,14	88,73	85,18	82,76
11h	95,81	94,56	92,32	91,10	87,84	85,55
12h	97,02	95,83	94,09	93,11	90,58	88,36

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl; die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.

**Beispiel 15**

**[0377]** Tabletten der Zusammensetzung, wie in Tabelle 33 gezeigt, wurden hergestellt.

**[0378]** Tabelle 33

CH 705 273 B1

Tabletten	PN3450	F944/78	PN3451	F944/82	F945/69
Zutat	Menge (mg)	Menge (mg)	Menge (mg)	Menge (mg)	Menge (mg)
Hydromorphon HCl	4.0	4.00	4.0	4.00	4.00
Naloxon HCl	8.0	8.00	8.0	8.00	8.00
Hydroxypropylcellulose	5.0	5.00	5.0	5.00	5.00
Stearylalkohol	17.5	17.5	25.0	25.0	25.0
Ethylcellulose N45	7.5	7.5	10.0	10.0	10.0
Laktose wasserfrei	46.0	46.0	46.0	46.0	46.0
Talk	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
Magnesiumstearat	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
Insgesamt	90	90	100	100	100
Stearylalkohol (extra-granular)		15.00		15.00	0.00
Ethylcellulose N45 (extragranular)		0.00		0.00	15.00
Insgesamt	90	105	100	115	115

**[0379]** Hydromorphon HCl und Naloxon HCl wurden mit wasserfreier Laktose, Stearylalkohol, Hydroxypropylcellulose und Ethylcellulose N45 als langanhaltend freisetzendem Polymer vermischt. Diese Komponenten wurden in einem Doppelkonusmischer für 10 Minuten vermischt. Nachfolgend wurde die Mischung schmelzextrudiert unter Verwendung eines erhitzten Doppelschneckenextruders, wie zuvor beschrieben.

**[0380]** Die gemahlene Granulate wurden mit Magnesiumstearat und Talk und einer zusätzlichen Menge extragranularem Stearylalkohol oder Ethylcellulose in einem Trommelmischer vermischt. Nachfolgend wurden die vermischten Granulate in Tabletten zusammengepresst. Die Tabletten wurden dann für 30 Minuten bei 55 °C hitzebehandelt.

**[0381]** Die Tabletten PN3450, PN3451, F944/78, F944/82 und F945/69 wurden dann hinsichtlich ihres In-vitro-Freisetzungsverhaltens analysiert unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Dissolutionsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2). Aliquote des Dissolutionsmediums werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC bei 220 nm analysiert.

**[0382]** Die In-vitro-Freisetzungsdaten sind in Tabelle 34 in Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getesteten Wirkstoffs) angegeben.

**[0383]** Tabelle 34

CH 705 273 B1

Tabletten	PN3450		F944/78		PN3451		F944/82		F945/69	
Disso-lutions-medium	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
Getesteteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	51,50	50,80	43,94	42,52	40,54	39,69	30,89	29,56	38,94	37,56
2h	68,10	67,60	59,69	57,94	54,82	53,92	42,72	41,12	53,24	55,65
3h	78,50	78,30	70,31	68,46	64,22	63,54	51,12	49,36	62,95	61,61
4h	85,50	85,60	77,61	75,77	71,72	71,11	57,95	56,13	70,34	68,94
5h	90,50	90,70	83,81	82,16	77,74	77,28	63,21	61,38	76,28	75,05
6h	93,90	94,30	88,25	86,65	82,11	81,72	67,88	65,91	81,31	80,03
7h	95,90	96,60	91,83	90,29	85,82	85,65	71,76	69,85	85,10	84,05
8h	96,90	97,90	94,57	93,06	89,19	89,24	75,34	73,46	88,53	87,47
9h	97,50	98,50	96,50	95,28	91,82	91,93	78,37	76,52	91,35	90,32
10h	97,50	98,60	98,34	97,37	93,71	94,04	81,07	79,29	93,67	92,44
11h	97,00	98,30	99,36	98,52	95,19	95,72	83,52	81,76	95,31	94,47
12h	97,20	98,40	99,58	98,93	96,54	97,26	85,64	83,97	96,61	95,71

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl; die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.

**Beispiel 16**

[0384] Tabletten der Zusammensetzung, wie in Tabelle 35 gezeigt, wurden hergestellt.

[0385] Tabelle 35

Tabletten	PN3642	PN3643	PN3644	PN3645
Zutat	Menge (mg)	Menge (mg)	Menge (mg)	Menge (mg)
Hydromorphon HCl	4.00	4.00	4.00	4.00
Naloxon HCl	8.00	8.00	8.00	8.00
Hydroxypropylcellulose	5.00	5.00	5.00	5.00
Ethylcellulose N45	7.50	7.50	15.0	15.0
Stearylalkohol	17.5	17.5	25.0	25.0
Laktose wasserfrei	52.0	52.0	46.0	46.0
Magnesiumstearat	0.75	0.75	0.75	0.75
Talk	1.25	1.25	1.25	1.25
Insgesamt	90	90	105	105
Surelease E7-19030*	5.00	6.00	5.00	9.00
Opadry II braun*	5.00	4.00	5.00	6.00
Gereinigtes Wasser**	20.0	24.0	20.0	36.0
Insgesamt	100	100	115	120

\*Die angegebene Menge bezieht sich auf die Menge der verwendeten Feststoffe.

\*\* Verdampft während der Beschichtung.

[0386] Hydromorphon HCl und Naloxon HCl wurden mit wasserfreier Laktose, Stearylalkohol, Hydroxypropylcellulose und Ethylcellulose N45 als langanhaltend freisetzendem Polymer vermischt. Diese Komponenten wurden in einem Doppelko-

## CH 705 273 B1

numischer für 10 Minuten vermischt. Nachfolgend wurde die Mischung schmelzextrudiert unter Verwendung eines erhitzten Doppelschneckenextruders, wie oben beschrieben. Die gemahlene Granulate wurden mit Magnesiumstearat und Talk in einem Trommelmischer vermischt. Nachfolgend wurden die vermischten Granulate in Tabletten zusammengepresst. Die Tabletten wurden dann für 60 Minuten bei 55 °C hitzebehandelt. Nachfolgend wurden die Beschichtungen aufgebracht mit einem Manesty-Sprühluftbeschichter, bestückt mit einer 1,2-mm-Düse, angepasst, um ein gleichmäßiges Sprühmuster zu ergeben, positioniert etwa 15 cm vom Tablettenbett entfernt.

Atomisierender Luftdruck	1,8 bar
Fächerbreitenluftdruck	2,0 bar
Einlasslufttemperatur	52 °C
Auslasslufttemperatur	40–45 °C
Luftstrom	350 m <sup>3</sup> /h
Trommelgeschwindigkeit	20 rpm
Sprührate ca.	6–10 g/Min.
Gehäuseunterdruck	–50
Wanddicke von Silikonschläuchen	1,6 mm
Innendurchmesser von Silikonschläuchen	4,8 mm

**[0387]** Die Tabletten PN3642, PN3643, PN3644 und PN3645 wurden dann hinsichtlich ihres In-vitro-Freisetungsverhaltens analysiert unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Dissolutionsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2). Aliquote des Dissolutionsmediums werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC bei 220 nm analysiert.

**[0388]** Die In-vitro-Freisetungsdaten sind in Tabelle 36 in Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getesteten Wirkstoffs) angegeben.

**[0389]** Tabelle 36

Tabletten	PN3642		PN3643		PN3644		PN3645	
	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	30,14	28,16	16,15	13,62	23,29	21,81	12,70	10,75
2h	49,65	47,91	35,51	32,66	38,00	36,72	26,59	24,45
3h	63,09	61,54	48,58	45,95	48,11	46,87	36,40	34,25
4h	72,95	71,53	58,85	56,36	55,98	54,76	44,48	42,37
5h	80,56	79,42	67,19	64,83	62,40	61,34	51,12	49,13
6h	86,32	85,32	74,14	71,99	68,00	67,04	56,94	54,86
7h	90,74	89,90	79,91	77,93	72,67	71,84	62,26	60,16
8h	93,79	93,27	84,68	82,84	76,69	76,04	66,72	64,85
9h	95,94	95,81	88,57	87,10	80,26	79,73	70,73	68,92
10h	97,59	97,63	91,68	90,47	83,28	82,73	74,08	72,62
11h	98,31	98,63	94,10	93,30	86,00	85,59	77,48	75,82
12h	98,77	99,28	96,05	95,31	88,08	87,94	80,30	78,70

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl. Die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.

**[0390]** Die Tabletten PN3642, PN3643, PN3644, PN3645 wurden weiterhin in Bezug auf ihre Alkoholbeständigkeit untersucht. Zu diesem Zweck wurden die In-vitro-Freisetzungsraten bestimmt unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Dissolutionsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2) mit 40% EtOH. Aliquote des Dissolutionsmediums werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC bei 220 nm analysiert.

**[0391]** Die In-vitro-Freisetungsdaten sind in Tabelle 37 in Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getesteten Wirkstoffs) angegeben.

**[0392]** Tabelle 37



## CH 705 273 B1

Tabletten	PN3642		PN3643		PN3644		PN3645	
Dissolutionsmedium	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
15 Min.	3.8	2.7	1.8	1.4	4.0	2.7	1.4	0.7
30 Min.	10.2	8.6	5.6	4.5	9.5	8.2	2.1	1.9
45 Min.	16.7	14.6	9.9	8.3	15.3	13.8	4.6	3.8
60 Min.	22.4	20.1	14.1	10.7	20.3	18.5	7.3	6.1
90 Min.	31.8	29.3	21.9	17.6	27.9	26.1	12.8	11.0
120 Min.	39.5	36.8	29.4	25.6	34.1	32.4	18.0	15.8

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl, 0.1 N HCl w 40% EtOH = 0.1 N HCl pH 1.2 mit 40% Ethanol, n.b. = nicht bestimmt; die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen.

**[0393]** Nachfolgend wurden die Tabletten PN3642, PN3643, PN3644 und PN3645 in PVC-Blistern verpackt und für 1, 2 und 3 Monate bei 40 °C und 75% RH gelagert.

**[0394]** Alle Tabletten wurden entweder anfangs oder nach Lagerung auf ihre gesamten verwandten Substanzen untersucht.

**[0395]** Die Ergebnisse sind in Tabelle 38 gezeigt.

**[0396]** Tabelle 38

Tabletten	PN3642	PN3643	PN3644	PN3645
Verpackung	PVC	PVC	PVC	PVC
Lagerung	40°C/75 % RH	40°C/75 % RH	40°C/75 % RH	40°C/75 % RH
zu Beginn	0.00%	0.00%	0.00%	0.08%
1 Monat	0.00%	0.05%	0.05%	0.00%
2 Monate	0.05%	0.00%	0.00%	0.00%
3 Monate	0.05%	0.05%	0.00%	0.05%

**[0397]** Alle Tabletten wurden entweder anfangs oder nach Lagerung auf ihre bekannten verwandten Substanzen untersucht. Diese waren Noroxymorphon, Hydromorphon-N-Oxid, Pseudohydromorphon, Naloxon N-Oxid, Pseudonaloxon. Alle bekannten Substanzen lagen entweder unter dem Limit für die Detektion oder unter dem Limit für die Quantifizierung.

### Beispiel 17

**[0398]** Tabletten, die den Tabletten PN3462 entsprechen, wurden in einer offenen Einzeldosisstudie an 15 gesunden Subjekten in nüchternem Zustand getestet. Der mittlere AUCt/h\*pg/ml war 7675,9, der mittlere C<sub>max</sub>-Wert (pg/ml) war 664,6, der mittlere t<sub>max</sub>-Wert war 1,9 h.

### Beispiel 18

**[0399]** Formulierungen mit einer langanhaltend freisetzenden Beschichtung wurden hergestellt mit der Zusammensetzung gemäss Tabelle 39.

**[0400]** Tabelle 39

CH 705 273 B1

Formulierung	A	B
Zutat	Menge pro Kapsel (mg)	Menge pro Kapsel (mg)
Mikrokristalline Cellulose (MCC)-Kugeln	44.89	44.83
Hydromorphonhydrochlorid	3.00	3.00
Naloxonhydrochloriddihydrat	1.65	1.65
Hydroxypropylmethylcellulose, Polyethylenglykolfilm-Beschichtungskonzentrat (Opadry YS-1-7006, klar) HS	1.63	1.68
Wässrige Ethylcellulose-Dispersion (Surelease)	4.66	6.04
Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol-Pfropf-Copolymer (Kollicoat IR) HS	0.34	0.45
Siliziumdioxid NF (Syloid 244FP) NF	0.00	0.29
Gereinigtes Wasser USP	q.s.	q.s.
Gesamt	~56	~58

**[0401]** Für Formulierung A wird eine Lösung aus Hydromorphon und Naloxon gelöst in Wasser und Opadry Clear® YS-1-7006 hergestellt. Diese Lösung wird dann auf mikrokristalline Cellulosekügelchen (MXX) in einem Wirbelschichttrockner mit einer Wurster-Säule gesprüht. Dies produziert ein sofort freisetzendes Kügelchen (IR). Das IR-Kügelchen wird dann mit einer Surelease-Dispersion und Kollicoat IR in einem Wirbelschichttrockner mit einer Wurster-Säule besprüht, so dass ein langanhaltend freisetzendes Kügelchen gebildet wird. Die langanhaltend freisetzenden Kügelchen werden dann mit Opadry Clear® YS-1-7006 wässriger Lösung besprüht. Opadry schützt die Kügelchen vor Agglomeration. Die Kügelchen werden dann verkapselt.

**[0402]** Für Formulierung B wird eine Lösung aus Hydromorphon und Naloxon gelöst in Wasser und Opadry Clear® YS-1-7006 hergestellt. Diese Lösung wird dann auf mikrokristalline Cellulosekügelchen (MXX) in einem Wirbelschichttrockner mit einer Wurster-Säule gesprüht. Dies produziert ein sofort freisetzendes (IR) Kügelchen. Das IR-Kügelchen wird dann mit Surelease-Dispersion und Kollicoat IR in einem Wirbelschichttrockner mit einer Wurster-Säule besprüht, so dass ein langanhaltend freisetzendes Kügelchen gebildet wird. Die langanhaltend freisetzenden Kügelchen werden dann mit Opadry Clear® YS-1-7006 wässriger Lösung besprüht. Opadry schützt die Kügelchen vor Agglomeration. Die Kügelchen werden dann in einem Wirbelschichttrockner mit 60 °C Austrittstemperatur unter Wasserbesprühung für 2 Stunden gehärtet. Die gehärteten Kügelchen werden dann mit Opadry-Clear-Beschichtung beschichtet und mit Siliziumdioxid gemischt, bevor sie verkapselt werden.

**[0403]** Die Formulierungen A und B wurden dann hinsichtlich ihres In-vitro-Freisetzungsverhaltens analysiert unter Verwendung der USP-Korb-Methode bei 100 rpm in 500 ml künstlichem Magensaft (SGF) Dissolutionsmedium (0,1 N HCl mit pH 1,2) ohne Enzym. Aliquote des Dissolutionsmedium werden zu den jeweiligen Zeitpunkten entnommen und mit HPLC/UV analysiert.

**[0404]** Die In-vitro-Freisetzungsdaten sind in Tabelle 40 in Prozent (basierend auf dem angegebenen Gehalt des getesteten Wirkstoffs) angegeben. Die Werte in Klammern zeigen den beobachteten Bereich an, wenn sechs Tabletten gemessen werden.

**[0405]** Tabelle 40

CH 705 273 B1

Formulierung	A		B	
Dissolutionsmedium	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
Getesteter Wirkstoff	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	3 (2-3)	4 (3-5)	14 (13-15)	15 (14-17)
2h	6 (5-7)	7 (7-8)	40 (39-42)	42 (41-43)
4h	20 (19-22)	12 (12-14)	68 (68-69)	69 (68-69)
8h	67 (65-68)	65 (63-66)	90 (89-90)	89 (88-90)
12h	87 (87-88)	85 (84-86)	97 (97-98)	97 (96-97)
16h	96 (95-96)	94 (93-95)	100 (99-101)	100 (99-101)
24h	102 (101-102)	101 (100-101)	103 (101-104)	103 (101-104)

Hm = Hydromorphon HCl, Nal = Naloxon HCl; Die Werte sind die Mittelwerte von 6 Messungen, die Werte in Klammern zeigen die beobachteten Bereiche an.

**[0406]** Die kontrolliert freisetzenden Kügelchen-Darreichungsformen gemäss Formulierung A und Formulierung B wurden gegen Hydromorph Contin™ in einer Einzeldosis pK Studie, durchgeführt unter nüchternen Bedingungen, getestet. Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse ist in Abb. 2 gezeigt.

**[0407]** Die Ergebnisse zeigten, dass alle drei Formulierungen bioäquivalent sind. Formulierung A ist bevorzugt, weil sie in einem t<sub>max</sub>-Wert resultierte, der der Referenzformulierung am nächsten kam.

**[0408]** Wenn also die Darreichungsform gemäss der Erfindung in Form von einer kontrolliert freisetzenden Kügelchen-Darreichungsform ist, kann es bevorzugt sein, dass: (i) sie nicht einem H artungsschritt während der Herstellung ausgesetzt wird, und (ii) sie ein Gewichtsverhältnis von Hydromorphon zu Naloxon von 2:1 beinhaltet (dies wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Dosisfindungs-Crossover-Studie bestätigt, die den Effekt von Naloxon auf das intravenöse Hydromorphon-Missbrauchspotential in gesunden, nicht abhängigen, in der Freizeit Opioid-erfahrenen Drogenkonsumenten untersuchen sollte).

**Beispiel 19**

**[0409]** Dieses Beispiel zeigt eine wässrige Methode für die Herstellung. Granulate der Zusammensetzung, wie in Tabelle 41 gezeigt, wurden hergestellt.

**[0410]** Tabelle 41

Granulate	F888/49	F888/55
Zutat	Menge (mg)	Menge (mg)
Hydromorphon HCl	2.0	
Naloxon HCl		4.0
Ethylcellulose	32.0	32.0
Eudragit NE 40 D*	23.0	23.0
Laktose wasserfrei	29.7	29.7
Gereinigtes Wasser**	11.5	11.5
Glycerolmonostearat 40-55%	2.3	2.3
Hypromellose 5.2 mPas***	0.23	0.23
Talk	5.8	5.8
Insgesamt***	95.0	97.0

\*Die angegebene Menge bezieht sich auf die Menge der verwendeten Feststoffe

\*\*Wasser wurde von den Granulaten durch Trocknung entfernt

\*\*\*Die Menge bezieht sich auf das Gewicht der Granulate ohne Wasser

Die Mengen beziehen sich auf Hydromorphon HCl und Naloxon HCl.

## CH 705 273 B1

**[0411]** Um Granulate zu erhalten, wurde Hypromellose 5,2 mPas mit gereinigtem Wasser unter Verwendung eines Silverson-Schnellmischgranulierers vermischt, bis sie vollständig gelöst war. Dann wurde Glycerolmonostearat 40–55% während dem Erhitzen auf 60 °C und unter Beibehaltung des Mischens hinzugegeben. Sobald die Mischung 60 °C erreicht hatte, wurde das Heizen unterbrochen und die Mischung auf < 54 °C abgekühlt, wobei das Mischen fortgeführt wurde. Talk wurde zu der Eudragit NE 40 D Dispersion hinzugegeben, während mit einem Heidolph-Paddelrührer gerührt wurde bis zur vollständigen Dispersion. Dann wurde die Hypromellose/Glycerolmonostearat-Dispersion unter Paddelrührung zu der Eudragit NE 40 D/Talkdispersion hinzugegeben, bis eine homogene Mischung erhalten wurde. Das Rühren wurde beibehalten.

**[0412]** Ethylcellulose, Laktose und Hydromorphonhydrochlorid oder Naloxonhydrochlorid wurden in einen Aeromatic Fielder S2 Wirbelschichtgranulator gegeben.

**[0413]** Die Bedingungen für die Wirbelschichtgranulation waren wie folgt:

Apparat	Aeromatic-Fielder S2 Wirbelschichtgranulator
Düsendurchmesser	1,8 mm
Sprühdruck	Filterkammer
Luftgeschwindigkeit (m/s)	4–6
Einlasslufttemperatur (°C)	30–40
Sprührate (g/Minxkg)	30–50
Sprühzeit (Min)	120
Produkttemperatur (°C)	24–26

**[0414]** Die Granulate wurden dann in einem Wirbelschichtgranulator bei < 28 °C für 20–30 Minuten getrocknet, bis der Feuchtigkeitsgehalt unterhalb von 2% w/w lag. Die Granulate wurden dann gesiebt unter Verwendung einer Demi Finex Siebmaschine mit einer Maschenweite von 1 mm. Nachfolgend wurden die Granulate gemahlen unter Verwendung von Quadro Comil 197S.

**[0415]** Die Granulate wurden dann in Tabletten zusammengepresst (siehe Tabelle 42).

**[0416]** Tabelle 42

Tabletten	F888/72	F888/83
Zutat	Menge (mg)	Menge (mg)
Hydromorphon HCl Granulate F888/49	95.0	
Naloxon HCl Granulate F888/55		97.0
Hydromorphon HCl		2.0
Naloxon HCl	4.0	
Magnesiumstearat	1.0	1.0
Gesamt	100	100

Die Mengen beziehen sich auf Hydromorphon HCl und Naloxon HCl.

**[0417]** Um die Tabletten zu erhalten, wurden die Granulate mit Hydromorphon HCl oder Naloxon HCl und Magnesiumstearat vermischt unter Verwendung eines Apex-Konusmischers. Die Tabletten wurden erhalten durch Zusammenpressen der Mischung unter Verwendung einer Kilian-Rotationstablettenpresse bei einer Tablettengeschwindigkeit von bis zu 50 000 Tabletten/h.

**[0418]** Die Tablette F888/72 wurde gehärtet in einem Konvektionsofen bei 60 °C für 1 Stunde. Die gehärtete Tablette wurde F892/15 genannt.

**[0419]** Die Tablette F888/83 wurde bei 60 °C für 1 Stunde gehärtet. Die gehärtete Tablette wurde F892/16 genannt.

## CH 705 273 B1

**[0420]** Die Tabletten F892/15 und F892/16 wurden weiterhin einer verlängerten Lagerung unter ICH-Stressbedingungen ausgesetzt, nämlich einer Lagerung bei 25 °C/60%RH für 7 Monate.

**[0421]** Für F892/15 war die Menge der gesamten verwandten Substanzen 0,28%. Die Menge von Hydromorphon-N-Oxid war 0,18%.

**[0422]** Für F892/16 war die Menge der gesamten verwandten Substanzen 0,56%. Die Menge von Hydromorphon-N-Oxid war 0,14%. Die Menge von Noroxymorphon war 0,10%. Die Menge von Naloxon-N-Oxid war 0,06%.

1. Eine orale langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:
  - a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
  - b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, wobei Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon in der pharmazeutischen Zusammensetzung in einem Gewichtsverhältnis im Bereich von ungefähr 2:1 bis ungefähr 1:3, vorzugsweise von ungefähr 2:1, ungefähr 1:1, ungefähr 1:2 oder ungefähr 1:3 vorliegen.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss 1, wobei die langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung hitzebehandelt ist.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss 1 oder 2, wobei das mindestens eine langanhaltend freisetzende Material und Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon so kombiniert werden, dass eine langanhaltend freisetzende Matrix gebildet wird.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss 1, 2 oder 3, wobei eine langanhaltend freisetzende Beschichtung auf den Wirkstoffen Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon aufgebracht ist.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss 1, 2, 3 oder 4, wobei das langanhaltend freisetzende Material ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend hydrophobe und hydrophile Polymere, Protein-abgeleitetes Material, Gummis, substituierte oder unsubstituierte Kohlenwasserstoffe, bekömmliche Kohlenhydrate, Fettsäuren, Fettalkohole, Glycylester von Fettsäuren, natürliche und synthetische Öle und Wachse.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss 5, wobei das langanhaltend freisetzende Material ein Celluloseether, ein (Meth)Acryl-basiertes (Co)Polymer und/oder ein Fettalkohol ist.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss 6, wobei das langanhaltend freisetzende Material ein neutrales (Meth)Acryl-basiertes (Co)Polymer, ein hydrophober Celluloseether und/oder ein Fettalkohol ist.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einer von 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7, umfassend mindestens:
  - a) mindestens ein (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer, vorzugsweise mindestens ein neutrales (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer, wie zum Beispiel Eudragit® NE, als langanhaltend freisetzendes Material;
  - b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
  - c) Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon mit diesem langanhaltend freisetzenden Material kombiniert sind, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu bilden.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einer von 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7, umfassend mindestens:
  - a) mindestens einen Celluloseether, vorzugsweise mindestens einen hydrophoben Celluloseether, wie zum Beispiel Ethylcellulose, als langanhaltend freisetzendes Material;
  - b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
  - c) Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon mit diesem langanhaltend freisetzenden Material kombiniert sind, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu bilden.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einer von 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7, umfassend mindestens:
  - a) mindestens einen Fettalkohol als langanhaltend freisetzendes Material;
  - b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
  - c) Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon mit diesem langanhaltend freisetzendem Material kombiniert sind, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu bilden.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einer von 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7, umfassend mindestens:
  - a) mindestens ein (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer, vorzugsweise mindestens ein neutrales (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer, wie zum Beispiel Eudragit® NE, und mindestens einen Celluloseether, vorzugsweise mindestens einen hydrophoben Celluloseether, wie zum Beispiel Ethylcellulose, als langanhaltend freisetzende Materialien;
  - b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
  - c) Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon mit diesen langanhaltend freisetzenden Materialien kombiniert sind, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu bilden.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einer von 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7, umfassend mindestens:
  - a) mindestens ein (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer, vorzugsweise mindestens ein neutrales (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer, wie zum Beispiel Eudragit® NE, und mindestens einen Fettalkohol als langanhaltend freisetzende Materialien;
  - b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
  - c) Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon mit diesen langanhaltend freisetzenden Materialien kombiniert sind, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu bilden.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einer von 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7, umfassend mindestens:
  - a) mindestens einen Celluloseether, vorzugsweise mindestens einen hydrophoben Celluloseether, wie zum Beispiel Ethylcellulose, und mindestens einen Fettalkohol als langanhaltend freisetzende Materialien;
  - b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
  - c) Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon mit diesen langanhaltend freisetzenden Materialien kombiniert sind, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu bilden.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einer von 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7, umfassend mindestens:
  - a) mindestens ein (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer, vorzugsweise mindestens ein neutrales (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer, wie zum Beispiel, mindestens einen Celluloseether, vorzugsweise mindestens einen hydrophoben Celluloseether, wie zum Beispiel Eudragit® NE, und mindestens einen Fettalkohol als langanhaltend freisetzende Materialien;
  - b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, und wobei
  - c) Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon mit diesen langanhaltend freisetzenden Materialien kombiniert sind, um eine langanhaltend freisetzende Matrix zu bilden.
15. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einer von 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung zusätzlich mindestens einen Füllstoff, mindestens ein Schmiermittel, min-

## CH 705 273 B1

destens ein Bindemittel, mindestens ein Freisetzungsraten-Modifizierungsmittel, mindestens ein Sphäronisierungsmittel und/oder mindestens ein Antihafmittel umfasst.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss 15, wobei der Füllstoff wasserfreie Laktose ist.
17. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss 15 oder 16, wobei Magnesiumstearat und/oder Talk als Schmiermittel verwendet werden.
18. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss 14, 15 oder 16, wobei Hydroxypropylcellulose als Bindemittel verwendet wird.
19. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss 15, 16, 17 oder 18, wobei Hydroxypropylmethylcellulose, ein anionisches (Meth)Acrylsäure (Co)Polymer, wie zum Beispiel Eudragit RSPO, und/oder Xanthan-Gummi als Freisetzungsraten-Modifizierungsmittel verwendet werden.
20. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss 15, 16, 17, 18 oder 19, wobei mikrokristalline Cellulose als Sphäronisierungsmittel verwendet wird.
21. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einer von 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 oder 20, wobei die Hitzebehandlung bei einer Temperatur im Bereich von ungefähr 30 °C bis ungefähr 95 °C und für eine Zeit im Bereich von ungefähr 10 Minuten bis ungefähr 3 Stunden stattfindet.
22. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einer von 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 oder 21, wobei die Zusammensetzung die pharmazeutischen Wirkstoffe mit der folgenden In-vitro-Freisetzungsraten freisetzt, wenn sie unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode in 500 oder 900 ml SGF (künstlichem Magensaft) bei 75 oder 100 rpm bei 37 °C gemessen wird:  
nach 1 h: 5 bis 45 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,  
nach 2 h: 15 bis 55 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,  
nach 3 h: 30 bis 70 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,  
nach 4 h: 35 bis 75 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,  
nach 6 h: 40 bis 80 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,  
nach 8 h: 50 bis 90 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,  
nach 10 h: 60 bis 100 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,  
nach 12 h: 65 bis 100 Gewichts-% der pharmazeutischen Wirkstoffe.
23. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einer von 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 oder 22, wobei das Verhältnis der Menge der pharmazeutischen Wirkstoffe, die nach 0,5, 1 oder 2 Stunden In-vitro-Dissolution der Darreichungsform in 500 oder 900 ml SGF (künstlichem Magensaft) mit bis zu 40% Ethanol unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 oder 100 rpm bei 37 °C freigesetzt wird, verglichen mit der Menge der Wirkstoffe, die nach 0,5, 1 oder 2 Stunden In-vitro-Dissolution der Darreichungsform in 500 oder 900 ml SGF (künstlichem Magensaft) mit 0% Ethanol unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 oder 100 rpm bei 37 °C freigesetzt wird, ungefähr 2:1 oder weniger, ungefähr 1,5:1 oder weniger, ungefähr 1:1 oder weniger, ungefähr 1:1,2 oder weniger, ungefähr 1:1,4 oder weniger, ungefähr 1:1,6 oder weniger, ungefähr 1:1,8 oder weniger, ungefähr 1:2 oder weniger, ungefähr 1:2,5 oder weniger, ungefähr 1:3 oder weniger oder ungefähr 1:5 oder weniger ist.
24. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einer von 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 oder 23, umfassend mindestens:
  - a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
  - b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon; und wobei
  - c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung unter Stressbedingungen die pharmazeutischen Wirkstoffe mit im Wesentlichen der gleichen Freisetzungsraten freisetzt, wie bevor die pharmazeutische Zusammensetzung Stressbedingungen ausgesetzt wurde.
25. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einer von 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 oder 24, umfassend mindestens:
  - a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
  - b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon; und wobei

- c) die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung unter Stressbedingungen weniger als 3% der gesamten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichem Salz oder Derivat davon und/oder mit Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichem Salz oder Derivat davon verwandten Substanzen aufweist.

#### Patentansprüche

1. Eine orale langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens:
  - a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
  - b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, wobei Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon in der pharmazeutischen Zusammensetzung in einem Gewichtsverhältnis von 2:1 bis 1:3 vorliegen, zur Verwendung für die Behandlung von Schmerz, wobei dabei Hydromorphon-induzierte Verstopfung vorteilhaft beeinflusst wird.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1, wobei Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon in der pharmazeutischen Zusammensetzung in einem Gewichtsverhältnis von 2:1, 1:1, 1:2 oder 1:3 vorliegen.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 oder 2, wobei das mindestens eine langanhaltend freisetzende Material und Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon so kombiniert werden, dass eine langanhaltend freisetzende Matrix gebildet wird.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 3, wobei das langanhaltend freisetzende Material ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend hydrophobe oder hydrophile Polymere, substituierte oder unsubstituierte Kohlenwasserstoffe, Fettsäuren, Fettalkohole, Glycerylester von Fettsäuren, natürliche und synthetische Öle und natürliche und synthetische Wachse.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 4, wobei das langanhaltend freisetzende Material ein Celluloseether, ein (Meth)Acryl-basiertes (Co)polymer und/oder ein Fettalkohol ist.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 5, wobei das langanhaltend freisetzende Material ein neutrales (Meth)Acryl-basiertes (Co)polymer, ein hydrophober Celluloseether und/oder ein Fettalkohol ist.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 3 bis 6, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung zusätzlich mindestens einen Füllstoff, mindestens ein Schmiermittel, mindestens ein Bindemittel, mindestens ein Freisetzungsraten-Modifizierungsmittel, mindestens ein Sphäronisierungsmittel und/oder mindestens ein Antihafmittel umfasst.
8. Pharmazeutische Zusammensetzungen gemäss Anspruch 7, wobei der Füllstoff wasserfreie Laktose ist.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 7 oder 8, wobei Magnesiumstearat und/oder Talk als Schmiermittel verwendet werden.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 7 bis 9, wobei Hydroxypropylcellulose als Bindemittel verwendet wird.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 3 bis 10, wobei die langanhaltend freisetzende Matrix hitzebehandelt ist.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 11, wobei die Hitzebehandlung bei einer Temperatur im Bereich von 30 °C bis 95 °C und für eine Zeit im Bereich von 10 Minuten bis 3 Stunden stattfindet.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 3 bis 12, wobei eine langanhaltend freisetzende Beschichtung auf der langanhaltend freisetzenden Matrix aufgebracht ist.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei die Zusammensetzung die pharmazeutischen Wirkstoffe mit der folgenden In-vitro-Freisetzungsrate freisetzt, wenn sie unter Verwendung der Ph. Eur. Blattprüfer-Methode in 500 oder 900 ml SGF 2.9.3., 6. Ausgabe, künstlichem Magensaft, bei 75 oder 100 rpm bei 37 °C gemessen wird:
  - nach 1 h: 25 bis 55 Gew.-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
  - nach 2 h: 45 bis 75 Gew.-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
  - nach 3 h: 55 bis 85 Gew.-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
  - nach 4 h: 60 bis 90 Gew.-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
  - nach 6 h: 70 bis 100 Gew.-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
  - nach 8 h: mehr als 85 Gew.-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
  - nach 10 h: mehr als 90 Gew.-% der pharmazeutischen Wirkstoffe.



15. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei das Verhältnis der Menge der pharmazeutischen Wirkstoffe, die nach 0,5, 1 oder 2 Stunden In-vitro-Dissolution der Darreichungsform in 500 oder 900 ml SGF 2.9.3., 6. Ausgabe, künstlichem Magensaft, mit bis zu 40% Ethanol unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 oder 100 rpm bei 37 °C freigesetzt wird, verglichen mit der Menge der pharmazeutischen Wirkstoffe, die nach 0,5, 1 oder 2 Stunden In-vitro-Dissolution der Darreichungsform in 500 oder 900 ml SGF 2.9.3., 6. Ausgabe, künstlichem Magensaft, mit 0% Ethanol unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 oder 100 rpm bei 37 °C freigesetzt wird, 2:1 oder weniger, 1,5:1 oder weniger, 1:1 oder weniger, 1:1,2 oder weniger, 1:1,4 oder weniger, 1:1,6 oder weniger, 1:1,8 oder weniger, 1:2 oder weniger, 1:2,5 oder weniger, 1:3 oder weniger oder 1:5 oder weniger ist.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 15, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung unter Stressbedingungen die pharmazeutischen Wirkstoffe mit im Wesentlichen der gleichen Freisetzungsrates freisetzt, wie bevor die pharmazeutische Zusammensetzung Stressbedingungen ausgesetzt wurde.
17. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 16, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung unter Stressbedingungen weniger als 4% der gesamten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon und/oder mit Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon aufweist.
18. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 17, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung eine multipartikuläre Formulierung ist.
19. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 18, wobei Hydromorphon Hydrochlorid und Naloxon Hydrochlorid verwendet werden.
20. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 19, wobei Hydromorphon Hydrochlorid in Mengen äquivalent zu 1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 40 mg, 48 mg oder 64 mg wasserfreiem Hydromorphon Hydrochlorid verwendet wird.
21. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 20, wobei Naloxon Hydrochlorid in Mengen äquivalent zu 1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg, 64 mg, 96 mg, 128 mg oder 256 mg wasserfreiem Naloxon Hydrochlorid verwendet wird.
22. Verfahren zur Herstellung einer oralen langanhaltend freisetzenden pharmazeutischen Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 21 umfassend mindestens die Schritte:
  - a) Herstellen von Granulaten, umfassend mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material, mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und mindestens Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon;
  - b) optional Auswählen von Granulaten von Schritt a) von im Wesentlichen einheitlicher Grösse;
  - c) optional Hinzufügen von zusätzlichem langanhaltend freisetzendem Material;
  - d) optional Zusammenpressen der Granulate von Schritt a), b) oder c), um eine orale langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer Tablette zu erhalten;
  - e) optional Hitzebehandeln dieser zusammengepressten Granulate von Schritt a), b), c) oder d);
  - f) optional Beschichten mit einer langanhaltend freisetzenden Beschichtung;
  - g) optional Härten der Zusammensetzung.
23. Verfahren gemäss Anspruch 22, wobei Schritt a) die folgenden Schritte umfasst:
  - aa) Vermischen des langanhaltend freisetzenden Materials mit mindestens Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon und mindestens Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon und optional mit mindestens einem Füllstoff, mindestens einem Schmiermittel, mindestens einem Bindemittel, mindestens einem Freisetzungsrates-Modifizierungsmittel, mindestens einem Sphäronisierungsmittel und/oder mindestens einem Antihafmittel;
  - ab) Trockengranulieren oder Extrudieren dieser Mischung von Schritt aa), um Granulate zu erhalten;
  - ac) optional Trocknen dieser Granulate von Schritt ab).
24. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 22 oder 23, wobei die Hitzebehandlung bei Umgebungsfeuchtigkeit bei einer Temperatur im Bereich von 40 °C bis 90 °C und für eine Zeit im Bereich von 15 Minuten bis 90 Minuten stattfindet.
25. Orale langanhaltend freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, erhalten durch ein Verfahren gemäss einem der Ansprüche 22 bis 24.
26. Verwendung einer oralen langanhaltend freisetzenden pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend mindestens:
  - a) mindestens ein langanhaltend freisetzendes Material;
  - b) mindestens Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon, wobei Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon in der pharmazeutischen Zusammensetzung in einem Gewichtsverhältnis von 2:1 bis 1:3 vorliegen,

zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schmerz, wobei dabei Hydromorphon-induzierte Verstopfung vorteilhaft beeinflusst wird.

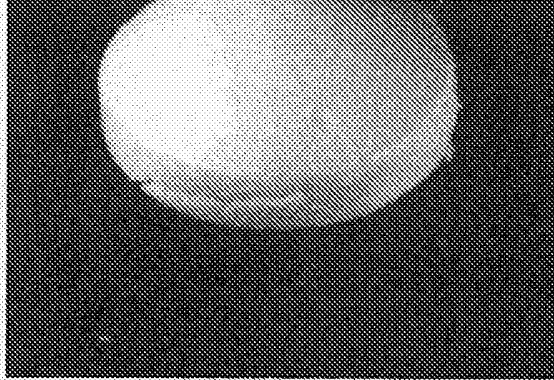
27. Verwendung gemäss Anspruch 26, wobei Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon in der pharmazeutischen Zusammensetzung in einem Gewichtsverhältnis von 2:1, 1:1, 1:2 oder 1:3 vorliegen.
28. Verwendung gemäss Anspruch 26 oder 27, wobei das mindestens eine langanhaltend freisetzende Material und Hydromorphon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon und Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon so kombiniert werden, dass eine langanhaltend freisetzende Matrix gebildet wird.
29. Verwendung gemäss Anspruch 28, wobei das langanhaltend freisetzende Material ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend hydrophobe oder hydrophile Polymere, substituierte oder unsubstituierte Kohlenwasserstoffe, Fettsäuren, Fettalkohole, Glycerylester von Fettsäuren, natürliche und synthetische Öle und natürliche und synthetische Wachse.
30. Verwendung gemäss Anspruch 29, wobei das langanhaltend freisetzende Material ein Celluloseether, ein (Meth)Acryl-basiertes (Co)polymer und/oder ein Fettalkohol ist.
31. Verwendung gemäss Anspruch 30, wobei das langanhaltend freisetzende Material ein neutrales (Meth)Acryl-basiertes (Co)polymer, ein hydrophober Celluloseether und/oder ein Fettalkohol ist.
32. Verwendung gemäss einem der Ansprüche 28 bis 31, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung zusätzlich mindestens einen Füllstoff, mindestens ein Schmiermittel, mindestens ein Bindemittel, mindestens ein Freisetzungsraten-Modifizierungsmittel, mindestens ein Sphäronisierungsmittel und/oder mindestens ein Antihafmittel umfasst.
33. Verwendung gemäss Anspruch 32, wobei der Füllstoff wasserfreie Laktose ist.
34. Verwendung gemäss Anspruch 32 oder 33, wobei Magnesiumstearat und/oder Talk als Schmiermittel verwendet werden.
35. Verwendung gemäss einem der Ansprüche 32 bis 34, wobei Hydroxypropylcellulose als Bindemittel verwendet wird.
36. Verwendung gemäss einem der Ansprüche 28 bis 35, wobei die langanhaltend freisetzende Matrix hitzebehandelt ist.
37. Verwendung gemäss Anspruch 36, wobei die Hitzebehandlung bei einer Temperatur im Bereich von 30 °C bis 95 °C und für eine Zeit im Bereich von 10 Minuten bis 3 Stunden stattfindet.
38. Verwendung gemäss einem der Ansprüche 28 bis 37, wobei eine langanhaltend freisetzende Beschichtung auf der langanhaltend freisetzenden Matrix aufgebracht ist.
39. Verwendung gemäss einem der Ansprüche 26 bis 38, wobei die Zusammensetzung die pharmazeutischen Wirkstoffe mit der folgenden In-vitro-Freisetzungsrate freisetzt, wenn sie unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode in 500 oder 900 ml SGF 2.9.3., 6. Ausgabe, künstlichem Magensaft, bei 75 oder 100 rpm bei 37 °C gemessen wird:
  - nach 1 h: 25 bis 55 Gew.-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
  - nach 2 h: 45 bis 75 Gew.-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
  - nach 3 h: 55 bis 85 Gew.-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
  - nach 4 h: 60 bis 90 Gew.-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
  - nach 6 h: 70 bis 100 Gew.-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
  - nach 8 h: mehr als 85 Gew.-% der pharmazeutischen Wirkstoffe,
  - nach 10 h: mehr als 90 Gew.-% der pharmazeutischen Wirkstoffe.
40. Verwendung gemäss einem der Ansprüche 26 bis 39, wobei das Verhältnis der Menge der pharmazeutischen Wirkstoffe, die nach 0,5, 1 oder 2 Stunden In-vitro-Dissolution der Darreichungsform in 500 oder 900 ml SGF 2.9.3, 6. Ausgabe, künstlichem Magensaft, mit bis zu 40% Ethanol unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 oder 100 rpm bei 37 °C freigesetzt wird, verglichen mit der Menge der pharmazeutischen Wirkstoffe, die nach 0,5, 1 oder 2 Stunden In-vitro-Dissolution der Darreichungsform in 500 oder 900 ml SGF 2.9.3., 6. Ausgabe, künstlichem Magensaft, mit 0% Ethanol unter Verwendung der Ph. Eur. Blattrührer-Methode bei 75 oder 100 rpm bei 37 °C freigesetzt wird, 2:1 oder weniger, 1,5:1 oder weniger, 1:1 oder weniger, 1:1,2 oder weniger, 1:1,4 oder weniger, 1:1,6 oder weniger, 1:1,8 oder weniger, 1:2 oder weniger, 1:2,5 oder weniger, 1:3 oder weniger oder 1:5 oder weniger ist.
41. Verwendung gemäss einem der Ansprüche 26 bis 40, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung unter Stressbedingungen die pharmazeutischen Wirkstoffe mit im Wesentlichen der gleichen Freisetzungsraten freisetzt, wie bevor die pharmazeutische Zusammensetzung Stressbedingungen ausgesetzt wurde.
42. Verwendung gemäss einem der Ansprüche 26 bis 41, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung nach Lagerung unter Stressbedingungen weniger als 4% der gesamten mit Hydromorphon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon und/oder mit Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder Derivat davon aufweist.
43. Verwendung gemäss einem der Ansprüche 26 bis 42, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung eine multipartikeläre Formulierung ist.

## CH 705 273 B1

44. Verwendung gemäss einem der Ansprüche 26 bis 43, wobei Hydromorphon Hydrochlorid und Naloxon Hydrochlorid verwendet werden.
45. Verwendung gemäss einem der Ansprüche 26 bis 44, wobei Hydromorphon Hydrochlorid in Mengen äquivalent zu 1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 40 mg, 48 mg oder 64 mg wasserfreiem Hydromorphon Hydrochlorid verwendet wird.
46. Verwendung gemäss einem der Ansprüche 26 bis 45, wobei Naloxon Hydrochlorid in Mengen äquivalent zu 1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg, 64 mg, 96 mg, 128 mg oder 256 mg wasserfreiem Naloxon Hydrochlorid verwendet wird.

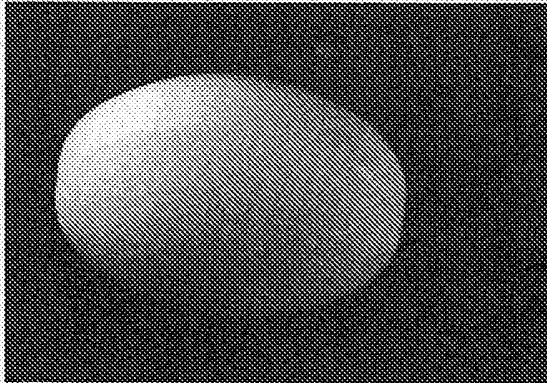
Abbildung 1

a)



Unbehandelter Tablettenkern

b)



Hitzebehandelter Tablettenkern, bei 55°C für 30 min

Abbildung 2

**Zusammenfassung der Ergebnisse  
Hydromorphon  
N = 11**

Parameter	Test-1 (A) N = 11			Test (Hydromorphon-Naloxon)			Test-2 (B) N = 10			Referenz (Hydromorph Contin (C)) N = 11		
	Mittel	SD	CV (%)	Mittel	SD	CV (%)	Mittel	SD	CV (%)	Mittel	SD	CV (%)
AUC <sub>0-1</sub> (ng·h/mL)	6027.10	1602.27	26.58	5721.45	1850.89	32.35	5905.86	1749.06	29.62	5905.86	1749.06	29.62
AUC <sub>0-∞</sub> <sup>par</sup> (ng·h/mL)	7762.05	2923.79	37.67	7440.21	2831.42	38.06	7131.66	1723.95	24.17	7131.66	1723.95	24.17
AUC <sub>0-∞</sub> <sup>nr</sup> (%)	81.49	14.83	18.20	80.08	15.39	19.22	82.63	10.76	13.02	82.63	10.76	13.02
AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	2808.57	654.85	23.32	2818.37	1056.88	37.50	2782.87	1018.48	36.60	2782.87	1018.48	36.60
AUC <sub>0-∞</sub> <sup>par</sup> (%)	38.72	9.74	25.16	39.36	9.31	23.65	38.72	8.09	20.89	38.72	8.09	20.89
C <sub>max</sub> (ng/mL)	454.34	159.24	35.05	568.34	257.83	45.36	392.47	124.09	31.62	392.47	124.09	31.62
T <sub>max</sub> (h)	4.23	1.91	45.26	1.66	0.34	20.24	5.27	2.53	48.00	5.27	2.53	48.00
T <sub>max</sub> * (h)	5.00	2.49	-	1.51	0.50	-	5.00	0.99	-	5.00	0.99	-
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.0594	0.0262	44.06	0.0530	0.0205	38.70	0.0587	0.0218	37.11	0.0587	0.0218	37.11
T <sub>1/2el</sub> (h)	14.92	9.60	64.37	16.78	12.41	73.93	13.60	5.73	42.11	13.60	5.73	42.11

\* Mittel und Interquartil-Bereiche sind aufgeführt