



Sverige

(10) **SE 1251371 A1**

**Sverige**

**(12) Allmänt tillgänglig patentansökan (fullföljd internationell ansökan)**

(21) Ansökningsnummer: 1251371-9

(22) Ingivningsdag: 2011-05-10

(24) Löpdag: 2011-05-10

(41) Offentlighetsdatum: 2012-12-27

(43) Publiceringsdatum: 2013-01-29

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

**A61K 9/22** (2006.01)

(71) Sökande: EURO-CELTIQUE S.A., 2, avenue Charles de Gaulle, L-1653  
Luxembourg, LU

(72) Uppfinnare: Helene, Kathleen DANAGHER, Cambridge Cambridgeshire, GB  
Hassan MOHAMMAD, Cambridge Cambridgeshire, GB  
Malcolm WALDEN, Cambridge Cambridgeshire, GB  
Geoffrey, Gerard HAYES, Cambridge Cambridgeshire, GB  
Jonathon, Oliver WHITEHOUSE, Cambridge Cambridgeshire, GB  
Thinnayam, Naganathan KRISHNAMURTHY, Scarborough, Ontario, CA  
Ricardo, Alberto VARGAS RINCON, Mississauga, Ontario, CA

(74) Ombud: Valea AB, Box 7086, 103 87 Stockholm, SE

(30) Prioritetsuppgifter: 2010-05-10 EP 10162428.6

(54) Benämning: Farmaceutiska kompositioner innefattande hydromorfon och naloxon

## SAMMANDRAG

Föreliggande uppfinning hänför sig till farmaceutiska doseringsformer för förlängd frisättning, tillverkningen därav såväl som deras användning för administrering till människor.

## FARMACEUTISKA KOMPOSITIONER INNEFATTANDE HYDROMORFON OCH NALOXON

### UPPFINNINGENS OMRÅDE

- 5 Föreliggande uppfinning hänför sig till farmaceutiska doseringsformer för förlängd frisättning innefattande hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav, tillverkningen därav såväl som dess användning för administrering till människor.

### 10 UPPFINNINGENS BAKGRUND

- Farmaceutiska doseringsformer för förlängd frisättning utgör ett viktigt verktyg i en läkares arsenal för att behandla sjukdomar. En av de generella fördelarna som i allmänhet utmärker farmaceutiska doseringsformer för förlängd frisättning jämfört med farmaceutiska doseringsformer för direkt frisättning inkluderar ökad patientföljsamhet som
- 15 en konsekvens av reducerad administreringsfrekvens.

- Olika teknologier finns tillgängliga för att erhålla doseringsformer för förlängd frisättning. Egenskaper som ger förlängd frisättning kan förmedlas genom så kallade matrissystem för förlängd frisättning, beläggningar för förlängd frisättning, osmotiska doseringsformer,
- 20 multi-lager doseringsformer etc.

- När man utvecklar en formulering för förlängd frisättning, så är det generellt nödvändigt att välja den respektive formuleringsteknologin med avseende på de fysisk-kemiska och fysiologiska egenskaperna hos de/det farmaceutiska aktiva medlet/medlen i fråga. Detta
- 25 innebär en avsevärd mängd med arbete för formuleringsspecialisten. Detta är än mer så när doseringsformen innehåller farmaceutiskt aktiva medel såsom opioidagonister som teoretiskt kan missbrukas, det vill säga som inte används för medicinska ändamål.

- Det finns följaktligen ett kontinuerligt intresse för farmaceutiska doseringsformer som
- 30 innefattar opioidanalgetika som farmaceutiskt aktiva medel, som tillhandahåller egenskaper för förlängd frisättning och tar hänsyn till opioiders möjlighet att missbrukas.

**SAMMANFATTNING AV UPPFINNINGEN**

Det är ett ändamål med föreliggande uppfinning att tillhandahålla farmaceutiska doseringsformer för förlängd frisättning och metoder för tillverkning därav.

- 5 Dessa och andra ändamål när de blir uppenbara från den följande beskrivningen uppnås av innehållet i de oberoende patentkraven. Vissa av de föredragna utföringsformerna refereras till genom de beroende patentkraven.

I viss utsträckning, så är föreliggande uppfinning baserad på fyndet att man kan  
10 producera farmaceutiska doseringsformer för förlängd frisättning innefattande hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav genom att kombinera olika fördelaktiga aspekter. Dessa inkluderar stabilitet, alkoholtolerans, manipuleringssäkring och liknande.

15 I en första aspekt, hänför sig föreliggande uppfinning till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari
- 20 c) den farmaceutiska kompositionen tillhandahåller alkoholresistens.

I en andra aspekt, hänför sig föreliggande uppfinning till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- 25 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav är närvarande i den farmaceutiska kompositionen i ett viktförhållande från omkring 2:1 till omkring 1:3,
- 30 företrädesvis på åtminstone omkring 2:1, omkring 1:1, omkring 1:2 eller omkring 1:3.

I en utföringsform av denna aspekt, så kan kompositionen innefatta en matris för förlängd frisättning och/eller en beläggning för förlängd frisättning.

I en tredje aspekt, så hänför sig föreliggande uppfinning till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med väsentligen samma frisättningshastighet som före den farmaceutiska kompositionen utsattes för stressade förhållanden.

10

I en fjärde aspekt, så hänför sig föreliggande uppfinning till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden har mindre än 2,0% av totala substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

20

I en femte aspekt hänför sig föreliggande uppfinning till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen för förlängd frisättning är värmebehandlad.

25

I en första variation till denna femte aspekt hänför sig föreliggande uppfinning till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav,
- c) vari nämnda åtminstone ett material för förlängd frisättning och hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett

30

- farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras på så sätt att en matris för förlängd frisättning bildas; och
- d) vari den farmaceutiska kompositionen för förlängd frisättning är värmebehandlad.
- 5 I en andra variation till denna femte aspekt så hänför sig föreliggande uppfinning till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:
- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav;
- 10 c) vari nämnda åtminstone ett material för förlängd frisättning och hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras på så sätt att en matris för förlängd frisättning bildas; och
- d) vari den farmaceutiska kompositionen för förlängd frisättning är värmebehandlad;
- 15 e) vari nämnda åtminstone ett material för förlängd frisättning appliceras i formen av en beläggning för förlängd frisättning vilken är disponerad på matrisen för förlängd frisättning; och
- f) vari kompositionen valfritt är härdad.
- 20 Beläggningen för förlängd frisättning kan antingen disponeras på varje matris för förlängd frisättning om matrisen för förlängd frisättning tillverkas i formen av multipartikulat såsom granulat eller så kan den disponeras på formuleringen innefattande matrisen för förlängd frisättning om till exempel matrismultipartikulat för förlängd frisättning såsom granulat komprimeras till en tablett. Beläggningen kan sedan disponeras på den monolitiska
- 25 formuleringen.
- I en första utföringsform av denna femte aspekt av uppfinningen och dess första och andra variation, är hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav närvarande i den
- 30 farmaceutiska kompositionen i ett viktförhållande på omkring 2:1, omkring 1:1, omkring 1:2 eller omkring 1:3.
- Utöver eller alternativt till denna första utföringsform, i en andra utföringsform av denna femte aspekt av uppfinningen och dess första och andra variation, så kan den
- 35 farmaceutiska kompositionen vara alkoholresistent.

Utöver detta, eller alternativt till denna första eller andra utföringsform, i en tredje utföringsform av denna femte aspekt av uppfinningen och dess första och andra variation, så kan den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden

5 frisätta de farmaceutiskt aktiva medlen med väsentligen samma frisättningshastighet som före den farmaceutiska kompositionen utsattes för stressade förhållanden.

Utöver detta, eller alternativt till denna första, andra eller tredje utföringsform, i en fjärde utföringsform av denna femte aspekt av uppfinningen och dess första och andra variation,

10 så kan den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden ha mindre än 3% av totala substanser som är relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

- 15 Uppfinningen hänför sig även till en metod för att tillverka en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone stegen att:
- a) producera granulat innefattande åtminstone ett material för förlängd frisättning, åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och åtminstone naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav,
  - 20 b) valfritt selektera granulat från steg a) av väsentligen enhetlig storlek;
  - c) valfritt komprimera nämnda granulat från steg a) eller steg b) för att erhålla en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning i formen av en tablett,
  - d) valfritt värmebehandla nämnda komprimerade granulat från steg c);
  - e) valfritt disponera en beläggning för förlängd frisättning antingen på granulaten i
  - 25 steg b) vilka kan ha värmebehandlats eller på de komprimerade granulaten från steg c) vilka kan ha värmebehandlats;
  - f) valfritt härda kompositionen.

I en utföringsform, så tillverkas granulat i steg a) genom våt- eller torrgranulering. I en

30 annan utföringsform, så erhålls granulat genom våt- eller smältextrudering.

I en utföringsform så kontrolleras valfritt granulaten för att välja granulat av väsentligen enhetlig storlek. Till exempel så kan granulat väljas som har en medelstorlek på omkring 100 µm till omkring 2 mm, mer företrädesvis på omkring 100 µm till omkring 1 mm.

En annan aspekt av föreliggande uppfinning hänför sig till farmaceutiska kompositioner för förlängd frisättning som de är möjliga att erhålla genom metoder i enlighet med uppfinningen.

- 5 Sådana farmaceutiska kompositioner kan vara alkoholresistenta såsom beskrivet i det följande. De kan även tillhandahålla fysisk och kemisk stabilitet.

De farmaceutiska kompositionerna kan användas för att behandla måttlig till svår smärta, i synnerhet cancersmärta, neuropatisk smärta, visceral smärta eller bensmärta. När de används för att behandla dessa typer av smärta, så kan de farmaceutiska kompositionerna med fördel påverka sidoeffekter såsom förstoppning, urinretention, andningsdepression och tarmfunktion eftersom dessa kan förekomma när man använder enbart hydromorfon eller farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

#### 15 DETALJERAD BESKRIVNING AV UPPFINNINGEN

Föreliggande uppfinning som illustrativt beskriven i det följande kan lämpligen utövas i frånvaro av något eller några element, någon begränsning eller några begränsningar, som inte specifikt nämns häri.

- 20 Föreliggande uppfinning kommer att beskrivas med avseende på speciella utföringsformer och med referens till vissa figurer men uppfinningen kommer inte begränsas därtill utan enbart genom patentkraven. Termer som framförs i det följande skall generellt tolkas i dess allmänna mening om inte annat indikeras.

- 25 När termen "innefattande" används i föreliggande beskrivning och patentkrav, så exkluderar det inte andra element. För ändamålen med föreliggande uppfinning, så avses termen "bestående av" vara en föredragen utföringsform av termen "innefattande". Om i det följande en grupp definieras som att innefatta åtminstone ett visst antal utföringsformer, så skall det även tas för givet att beskriva en grupp vilken företrädesvis består enbart av dessa utföringsformer.

När en obestämd eller bestämd artikel används när det refereras till ett singulart substantiv, till exempel "en", "ett" eller "den", så inkluderar detta en plural av detta substantiv om inte något annat specifikt anges.



I föreliggande uppfinnings sammanhang, så anger termerna "omkring" eller "ungefär" ett intervall av precision som fackmannen inom området förstår fortfarande säkerställer den tekniska effekten hos särdraget i fråga. Termen indikerar typiskt avvikelse från det indikerade numeriska värdet med på  $\pm 10\%$ , och företrädesvis  $\pm 5\%$ .

5

Termen "frisättning *in vitro*" och dess grammatiska variationer såväl som liknande uttryck refererar till frisättningshastigheten med vilken ett farmaceutiskt aktivt medel, till exempel hydromorfon-HCl frisätts från den farmaceutiska kompositionen när frisättningshastigheten *in vitro* testas genom paddelmetoden (eng. paddle method) i

10 enlighet med den Europeiska Farmakopén som beskrivet i som beskrivet i E.Eur. 2.9.3 6:e upplagan. Paddelhastigheten sätts typiskt till 75 eller 100 rpm i 500 ml eller 900 ml lösningsmedium av simulerad gastrisk vätska (SGF) med pH 1,2. Alikvoter av lösningsmedium avlägsnas vid de respektive tidpunkterna och analyseras med HPLC  
15 flödes hastighet på 1,0 ml/min och detekteras vid 220 nm. Det indikeras specifikt om i föreliggande uppfinnings sammanhang frisättningshastigheter *in vitro* bestäms genom att använda en annan testmetod (såsom SGF med 40% (v/v) av etanol).

Mängden av lösningsvätska och paddelapparatens rotationshastighet kan bero på  
20 mängden aktivt medel som testas. Till exempel så kan farmaceutiska kompositioner innefattande upp till 16 mg hydromorfon-HCl testas vid 75 rpm i 500 ml lösningsvätska medan högre doseringsstyrkor kan testas vid 100 rpm i 900 ml lösningsvätska.

Termen "Simulerad Gastrisk Vätska, pH 1,2" refererar till 0,1 N HCl, pH 1,2.

25

I föreliggande uppfinnings sammanhang, så refererar termerna "direkt frisättning" eller "konventionell frisättning" till farmaceutiska kompositioner som uppvisar en frisättning av den aktiva substansen/substanserna, vilken inte avsiktligt modifieras genom en speciell formuleringsdesign och/eller tillverkningsmetoder. För orala doseringsformer så  
30 betyder detta att lösningsprofilen hos den/de aktiva substansen/substanserna i huvudsak beror på dess/deras inre egenskaper. Typiskt så refererar termerna "direkt frisättning" eller "konventionell frisättning" till farmaceutiska kompositioner vilka frisätter *in vitro* > 75% (av vikt) av de/det farmaceutiskt aktiva medlet/medlen vid 45 min.

I föreliggande sammanhang, så används termerna "förlängd frisättning" och "kontrollerad frisättning" omväxlande och refererar till farmaceutiska kompositioner som uppvisar en långsammare frisättning av de/det aktiva medlen/medlet än en farmaceutisk komposition för konventionell frisättning som administreras på samma väg. Förlängd eller kontrollerad

5 frisättning uppnås genom en speciell formuleringsdesign och/eller tillverkningsmetod. Typiskt refererar termerna "förlängd frisättning" och "kontrollerad frisättning" till farmaceutiska kompositioner vilka frisätter *in vitro*  $\leq 75\%$  (av vikt) av det farmaceutiskt aktiva medlet vid 45 minuter.

- 10 Egenskaper som ger förlängd frisättning kan erhållas genom olika medel såsom genom en beläggning vilken sedan benämns som en beläggning för förlängd frisättning, en matris vilken sedan benämns som en matris för förlängd frisättning eller till exempel genom en osmotisk struktur av den farmaceutiska kompositionen.
- 15 För att erhålla egenskaper för "förlängd eller kontrollerad frisättning" så använder man vanligtvis material vilka är kända att förlänga frisättningen från en doseringsform innefattande till exempel en matris för förlängd frisättning och/eller en beläggning för förlängd frisättning. Typiska exempel på sådana "material för förlängd eller kontrollerad frisättning" är hydrofoba polymerer såsom etylcellulosa, hydrofila polymerer såsom
- 20 hydroxipropylcellulosa och liknande.

Naturen hos nämnda "material för förlängd eller kontrollerad frisättning" kan bero på om frisättningsegenskaperna uppnås genom en "matris för förlängd frisättning" eller en "beläggning för förlängd frisättning". Termen "material för förlängd frisättning" beskriver

25 följaktligen båda typer av material. Termen "matrismaterial för förlängd frisättning" indikerar att ett material används för att erhålla en matris för förlängd frisättning. På samma vis indikerar termen "beläggningmaterial för förlängd frisättning" att ett material används för att erhålla en beläggning för förlängd frisättning.

- 30 Termerna "matrisformulering för förlängd frisättning" eller "matrisformulering för kontrollerad frisättning" refererar till en farmaceutisk komposition inkluderande åtminstone ett material för förlängd frisättning eller material för kontrollerad frisättning, och åtminstone en hydromorfon och naloxon eller de farmaceutiskt godtagbara salterna eller derivaten därav. Termerna "material för förlängd frisättning" och "material för kontrollerad frisättning"
- 35 kan användas omväxlande. I en "matrisformulering för förlängd frisättning" eller

matrisformulering för kontrollerad frisättning”, så kombineras ”materialet för förlängd frisättning” eller ”materialet för kontrollerad frisättning” med de farmaceutiskt aktiva medlen för att bilda en blandning från vilken det farmaceutiskt aktiva medlet frisätts under förlängda tidsperioder, såsom till exempel 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 eller 24 timmar.

5

Det är givet att ett material kommer att anses agera som material för förlängd eller kontrollerad frisättning om lösningsprofilen hos de/det farmaceutiskt aktiva medlen/medlet saktar ned jämfört med en direkt eller konventionell frisättningsformulering. Om ett material för förlängd eller kontrollerad frisättning kan användas för att tillverka en matris för förlängd eller kontrollerad frisättning, så kommer det anses vara ett matrismaterial för förlängd eller kontrollerad frisättning.

Farmaceutiskt godtagbara konstituens vilka används för att justera en redan förlängd eller kontrollerad frisättning till en specifik profil anses inte nödvändigtvis vara material för förlängd eller kontrollerad frisättning.

Det är givet att en matris för förlängd frisättning eller en matris för kontrollerad frisättning inte nödvändigtvis består enbart av de/det farmaceutiskt aktiva medlet/medlen och materialen för förlängd eller kontrollerad frisättning. Matrisen för förlängd eller kontrollerad frisättning kan dessutom innefatta farmaceutiskt godtagbara konstituens såsom fyllnadsmedel, smörjmedel, glidmedel, etc.

Termerna ”beläggingsformulering för förlängd frisättning” eller ”beläggingsformulering för kontrollerad frisättning” refererar till en farmaceutisk komposition inkluderande åtminstone ett material för förlängd frisättning eller material för kontrollerad frisättning, och åtminstone en hydromorfon och naloxon eller de farmaceutiskt godtagbara salterna eller derivaten därav. Termerna ”material för förlängd frisättning” och ”material för kontrollerad frisättning” kan användas omväxlande. I en ”beläggingsformulering för förlängd frisättning” eller ”beläggingsformulering för kontrollerad frisättning”, så är ”materialet för förlängd frisättning” eller ”materialet för kontrollerad frisättning” disponerat på de farmaceutiskt aktiva medlen för att bilda en diffusionsbarriär. Förutom i matrisformulering för förlängd frisättning, så blandas inte de aktiva medlen intimt med materialet för förlängd frisättning och beläggningsformuleringen för förlängd frisättning bildar inte en tredimensionell struktur inom vilken de aktiva medlen distribueras. Som termen antyder, så bildar materialet för förlängd frisättning ett lager ovanpå de aktiva medlen. Det farmaceutiskt aktiva medlet

frisätts från en beläggingsformulering för förlängd frisättning under förlängda tidsperioder, såsom till exempel 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, eller 24 timmar.

Det är givet att ett material kommer anses agera som material för förlängd eller

- 5 kontrollerad frisättning om lösningsprofilen hos de/det farmaceutiskt aktiva medlen/medlet saktar ned jämfört med en formulering för direkt eller konventionell frisättning. Om ett material för förlängd eller kontrollerad frisättning kan användas för att tillverka en beläggning för förlängd eller kontrollerad frisättning, så kommer det anses som ett beläggingsmaterial för förlängd eller kontrollerad frisättning.

10

Farmaceutiskt godtagbara konstituens vilka används för att justera en redan förlängd eller kontrollerad frisättning till en specifik profil anses inte nödvändigtvis vara material för förlängd eller kontrollerad frisättning.

- 15 När det nämns att en beläggning för förlängd frisättning är disponerad på farmaceutiskt aktiva medel, så skall detta inte tolkas som att betyda att en sådan beläggning nödvändigtvis måste läggas i lager direkt på sådana aktiva farmaceutiska medel. Självklart, om farmaceutiskt aktiva medel läggs i lager på en bärare såsom nu-pareil-pärlor (eng. beads), så kan beläggningen disponeras direkt därpå. Emellertid så kan de
- 20 farmaceutiskt aktiva medlen även först bäddas in i ett polymerlager eller till exempel en matris för förlängd frisättning. Därefter så kan beläggningen för förlängd frisättning disponeras på till exempel granulat vilket innefattar en matris för förlängd frisättning eller på tabletter vilka är tillverkade av sådana granulat genom komprimering till exempel.
- 25 En farmaceutisk komposition med en beläggning för kontrollerad eller förlängd frisättning kan erhållas genom att kombinera de farmaceutiska aktiva medlen med en bärare såsom non-pareil-pärlor och disponera en beläggning för förlängd frisättning på nämnda kombinationer. En sådan beläggning kan tillverkas av polymerer såsom cellulosaestrar där etylcellulosa är föredragna, akrylhartsar, andra polymerer och blandningar därav. Sådana
- 30 beläggningar för kontrollerad eller förlängd frisättning kan innefatta ytterligare konstituens såsom porbildare, bindemedel och liknande.

Det är vidare givet att termen "matrisformulering för förlängd frisättning"

eller "matrisformulering för kontrollerad frisättning" inte exkluderar farmaceutiska

- 35 kompositioner med en matris för förlängd eller kontrollerad frisättning och en ytterligare

beläggning för förlängd eller kontrollerad frisättning som disponeras på matrisen. På samma sätt, så exkluderar inte termen "beläggningsformulering för förlängd frisättning" eller "beläggningsformulering för kontrollerad frisättning" farmaceutiska kompositioner med en beläggning för förlängd eller kontrollerad frisättning vilken är disponerad på matris  
5 för förlängd frisättning eller en matris för kontrollerad frisättning.

Faktum är att uppfinningen i olika utföringsformer avser matrisformuleringar för förlängd frisättning vilka även innefattar en beläggning för förlängd frisättning.

10 Termerna "doseringsform för förlängd frisättning" och "doseringsform för kontrollerad frisättning" kan användas omväxlande och refererar till administreringsformen av en farmaceutisk komposition enligt föreliggande uppfinning innefattande det åtminstone ett farmaceutiskt aktiva medlet i form för förlängd frisättning som till exempel i formen av en "matrisformulering för förlängd frisättning", i formen av en "beläggningsformulering för  
15 förlängd frisättning, kombinationer därav eller i andra formuleringar för förlängd frisättning såsom osmotiska formuleringar. Termerna "matrisformulering för förlängd frisättning" och "doseringsform för förlängd frisättning" kan användas omväxlande om doseringsformen för förlängd frisättning i huvudsak består av matrisformuleringen för förlängd frisättning. Detta betyder att en doseringsform för förlängd frisättning kan  
20 innefatta utöver matrisen för förlängd frisättning till exempel kosmetiska beläggningar och farmaceutiskt godtagbara konstituens såsom fyllnadsmedel, smörjmedel etc.

För vissa utföringsformer, så kan termen "matrisdoseringsform för förlängd frisättning" indikera att doseringsformen innefattar en matris för förlängd frisättning som den enda  
25 strukturen som är ansvarig för att förlänga frisättningen. Detta exkluderar emellertid inte att doseringsformen kan innefatta en del för direkt frisättning som beskrivs i det följande.

För vissa utföringsformer, så kan termen "beläggningsdoseringsform för förlängd frisättning" indikera att doseringsformen innefattar en beläggning för förlängd frisättning  
30 som den enda strukturen som är ansvarig för att förlänga frisättningen. Detta exkluderar emellertid inte att doseringsformen kan innefatta en del för direkt frisättning som beskrivet i det följande.

De indikerade frisättningshastigheterna refererar alltid till formuleringen såsom en  
35 monolitisk tablett eller multi-partikulat. Frisättningshastigheterna kommer att väljas så att

en farmaceutisk komposition kan administreras till exempel på en basis av två gånger om dagen eller en gång om dagen, det vill säga var 12:e timme eller var 24:e timme. Typiskt kommer frisättningen att ske genom diffusion genom matrisen och/eller beläggningen för förlängd eller kontrollerad frisättning, erosion av matrisen och/eller beläggningen för

5 förlängd eller kontrollerad frisättning eller kombinationer därav.

Orala fasta doseringsformer kan anta formen av tabletter, granulat, multipartikulat, mini-tabletter och liknande. Mini-tabletter är doseringsformer vilka innefattar farmaceutiskt aktiva medel i en matris för förlängd frisättning med valfritt en beläggning för förlängd

10 frisättning disponerad därpå. De antar en rund form med en tjocklek på omkring 1 till omkring 5 mm och en diameter på omkring 1 till 5 mm. En tjocklek och diameter på omkring 1 till omkring 4 mm, på omkring 1 till omkring 3 mm och på omkring 2 mm avses också. Multipartikulat och/eller minitabler kan fyllas in i till exempel kapslar inneslutes i andra konstituens för att bilda till exempel en tablett eller för att fyllas in i kapslar.

15

I en föredragen utföringsform, så innefattar doseringsformen i enlighet med uppfinningen en matris för förlängd frisättning med en beläggning för förlängd frisättning.

Termen "värmebehandling" används i sammanhanget värmebehandling av en

20 matrisformulering för förlängd frisättning. Termen "härda" används i sammanhanget värmebehandling av en beläggningsformulering för förlängd frisättning och relaterar till effekterna av värme på beläggningens koalescens. Om en komposition innefattar en matris för förlängd frisättning och en beläggning för förlängd frisättning, så anger termen "värmebehandling" eller "värmebehandlad" att matrisen för förlängd frisättning har

25 värmebehandlats före beläggningen för förlängd frisättning applicerades.

Farmaceutiska kompositioner i enlighet med uppfinningen, och i synnerhet de som är orala doseringsformer, kan vara alkoholresistenta.

30 Termen "alkoholresistens" och dess grammatiska variationer refererar till egenskapen hos farmaceutiska kompositioner enligt uppfinningen att frisätta omkring samma eller mindre mängd av de farmaceutiskt aktiva medlen *in vitro*, där frisättningshastigheten *in vitro* testas i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska, pH 1,2 med upp till 40% (v/v) etanol genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 100 rpm vid 37°C jämfört med

35 frisättningshastigheten *in vitro* som testas i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk

Vätska, pH 1,2 med upp till 0% (v/v) etanol genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37°C. Mängden lösningsvätska och paddlingapparatus rotationshastighet kan bero på mängden av aktivt medel som testas. Till exempel, så kan farmaceutiska kompositioner innefattande upp till 16 mg hydromorfon-HCl testas vid 75 rpm i 500 ml lösningsvätska medan högre doseringsstyrkor kan testas vid 100 rpm i 900 ml lösningsvätska.

Resistens mot alkoholextrahering kan till exempel testas genom att utsätta formuleringen för Simulerad Gastrisk Vätska (SGF), pH 1,2 med 40% etanol. Ett typiskt sätt för att erhålla "500 ml Simulerad Gastrisk Vätska" (SGF), pH 1,2 med 40% etanol" är genom att blanda 600 ml av SGF med 420 ml 95% etanol/vatten (vilket tillhandahåller 400 ml av 100% etanol) och ta 500 ml av blandningen. Effekten av ytterligare 20 ml vatten från 95% etanol kommer att vara minimal i procenttalen för SGF och etanol i 500 ml-blandningen.

Ett typiskt sätt för att erhålla 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska" (SGF), pH 1,2 med 40% etanol" är genom att blanda 600 ml av SGF med 420 ml av 95% etanol/vatten (vilket tillhandahåller 400 ml av 100% etanol) och ta 900 ml av blandningen. Effekten av ytterligare 20 ml vatten från 95% etanol kommer att vara minimal i procenttalen för SGF och etanol i 100 ml-blandningen.

20

I vissa utföringsformer, så är föreliggande uppfinning riktad mot en farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone två farmaceutiskt aktiva medel, nämligen hydromorfon och naloxon eller deras farmaceutiskt godtagbara salter eller derivat och åtminstone ett material för förlängd frisättning som kombineras för att bilda en matris för förlängd frisättning; vari förhållandet mellan mängden hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav som frisätts efter 0,5, 1, eller 2 timmar av upplösning *in vitro* av doseringsformen i 500 ml eller 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska, pH 1,2 med upp till 40% etanol genom att använda F. Eur. paddel-metoden vid 75 eller 100 rpm vid 37°C jämfört med mängden hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav som frisätts efter 0,5, 1 eller 2 timmar upplösning *in vitro* av doseringsformen i 500 eller 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska, pH 1,2 med 0% etanol genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37°C är omkring 2:1 eller mindre, omkring 1,5:1 eller mindre, omkring 1:1 eller mindre, omkring 1:1,2 eller mindre, omkring 1:1,4 eller mindre, omkring 1:1,6 eller mindre, omkring 1:1,8 eller mindre, omkring 1:2 eller mindre, omkring 1:2,5 eller mindre omkring 1:3 eller mindre

eller omkring 1:5 eller mindre, och vari förhållandet mellan mängden naloxon eller farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav som frisätts efter 0,5, 1 eller 2 timmar av *in vitro*-utspädning av doseringsformen i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska, pH 1,2 med upp till 40% etanol genom att använda F. Eur.paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37°C jämfört med mängden naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav efter 0,5, 1 eller 2 timmars upplösning *in vitro* av doseringsformen i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska, pH 1,2 med 0% etanol genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37°C är omkring 2:1 eller mindre, omkring 1,5:1 eller mindre, omkring 1:1 eller mindre, omkring 1:1,2 eller mindre, omkring 1:1,4 eller mindre, omkring 1:1,6 eller mindre, omkring 1:1,8 eller mindre, omkring 1:2 eller mindre, omkring 1:2,5 eller mindre omkring 1:3 eller mindre eller omkring 1:5 eller mindre. Företrädesvis så är förhållandet omkring 1:1 eller mindre såsom 1:1,5 eller 1:2 för hydromorfon och/eller naloxon.

15 Föreliggande uppfinning såsom den visas häri med avseende på alla aspekter och utföringsformer avses omfatta användningen av vilket farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat av hydromorfon och naloxon som helst. Vilken utföringsform som helst av uppfinningen som refererar till hydromorfon och naloxon avses även referera till salter och företrädesvis hydrokloridsalter därav om inget annat indikerats.

20

Farmaceutiskt godtagbara salter inkluderar, men är inte begränsade till, oorganiska sura salter såsom hydroklorid, hydrobromid, sulfat, fosfat och liknande; organiska sura salter såsom format, acetat, trifluoroacetat, maleat, tartrat och liknande; sulfonater såsom metansulfonat, bensensulfonat, p-toluensulfonat, och liknande; aminosyrasalter såsom arginat, asparginat, glutamat och liknande, och metallsalter såsom natriumsalt, kaliumsalt, cesiumsalt och liknande; alkaliska jordmetaller såsom calciumsalt, magnesiumsalt och liknande; organiska aminsalter såsom trietylaminsalt, pyridinsalt, pikolinsalt, etanolaminsalt, trietanolaminsalt, dicyklohexylaminsalt, N, N'-dibensyletylendiaminsalt och liknande.

30

Farmaceutiskt godtagbara derivat av hydromorfon och naloxon inkluderar estrar därav såväl som modifierade former såsom glykosylerade, pegylerade eller hesylerade former av hydromorfon och naloxon.



Om i det följande referens görs till ett farmaceutiskt aktivt medel såsom hydromorfon, så inkluderar detta alltid även referensen till ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat av den fria basen av detta farmaceutiskt aktiva medel om det inte specifikt indikeras att referensen till det farmaceutiskt aktiva medlet, såsom användning av

5 termen "hydromorfon" enbart skall referera till den fria basen.

Användningen av hydrokloridsalterna av både hydromorfon och naloxon kan vara föredragna.

10 I en föredragen utföringsform, så innefattar de farmaceutiska doseringsformerna hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav eller naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav som de enda farmaceutiskt aktiva medlen.

15 De farmaceutiska kompositionerna kan innehålla omkring 1 till omkring 64 mg såsom omkring 1 mg, omkring 2 mg, omkring 4 mg, omkring 8 mg, omkring 12 mg, omkring 16 mg, omkring 24 mg, omkring 32 mg, omkring 40 mg, omkring 48 mg eller omkring 64 mg hydromorfonhydroklorid eller ekvimolära mängder av något annat farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat inkluderande men inte begränsat till hydrater och solvater  
20 eller av den fria basen. När referens görs till mängder av hydromorfonhydroklorid så hänför sig detta till vattenfri hydromorfonhydroklorid. Om en hydrerad version av hydromorfonhydroklorid används, så kommer detta att användas i en mängd som är ekvivalent med de tidigare nämnda mängderna av vattenfri hydromorfonhydroklorid.

25 De farmaceutiska kompositionerna kan innefatta omkring 1 till omkring 256 mg, såsom omkring 1 mg, omkring 2 mg, omkring 4 mg, omkring 8 mg, omkring 12 mg, omkring 16 mg, omkring 24 mg, omkring 32 mg, omkring 48 mg, omkring 64 mg, omkring 96 mg, omkring 128 mg eller omkring 256 mg av naloxonhydroklorid eller ekvimolära mängder av  
30 något annat farmaceutiskt godtagbart salt, derivat eller form inkluderande men inte begränsat till hydrater och solvater eller av den fria basen. När referens görs till mängder av naloxonhydroklorid så hänför sig detta till vattenfri naloxonhydroklorid. Om en hydrerad version av naloxonhydroklorid används, så kommer detta att användas i en mängd som är ekvivalent med de tidigare nämnda mängderna av vattenfri naloxonhydroklorid.

I vissa utföringsformer, så är föreliggande uppfinning riktad mot en farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav eller naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och åtminstone ett material för förlängd frisättning vilket

5 företrädesvis kombineras med dessa farmaceutiskt aktiva medel för att bilda en matris för förlängd frisättning; vari mängden av hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav som frisätts *in vitro* i 500 eller 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska, pH 1,2 genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 100 rpm vid 37°C är:

- 10 vid 1 h: 25 till 55% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
vid 2 h: 45 till 75% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
vid 3 h: 55 till 85% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
vid 4 h: 60 till 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
vid 6 h: 70 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
15 vid 8 h: mer än 85% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
vid 10 h: mer än 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,

De farmaceutiskt aktiva medlen kan företrädesvis vara hydromorfon-HCl och naloxon-HCl är föredragen. De farmaceutiska kompositionerna för förlängd frisättning kan innefatta

20 dessa aktiva medel i de ovan indikerade mängderna och viktförhållanden på omkring 2:1, omkring 1:1, omkring 1:2 eller omkring 1:3. Kompositionen kan vara alkoholresistent som beskrivs i det följande.

I vissa utföringsformer, så är föreliggande uppfinning riktad mot en farmaceutisk

25 komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav eller naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och åtminstone ett material för förlängd frisättning vilket företrädesvis kombineras med dessa farmaceutiskt aktiva medel för att bilda en matris för förlängd frisättning; vari mängden av hydromorfon och/eller ett farmaceutiskt godtagbart

30 salt eller derivat därav eller naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav som frisätts *in vitro* i 500 eller 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska, pH 1,2 genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 100 rpm vid 37°C är:

- vid 1 h: 30 till 50% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
vid 2 h: 50 till 70% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
35 vid 3 h: 60 till 80% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,

- vid 4 h: 65 till 85% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
- vid 6 h: 75 till 95% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
- vid 8 h: mer än 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
- vid 10 h: mer än 95% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,

5

De farmaceutiskt aktiva medlen kan företrädesvis vara hydromorfon-HCl och naloxon-HCl är föredragen. De farmaceutiska kompositionerna för förlängd frisättning kan innefatta dessa aktiva medel i de ovan indikerade mängderna och viktförhållanden på omkring 2:1, omkring 1:1, omkring 1:2 eller omkring 1:3. Kompositionen kan vara alkoholresistent som

10 beskrivs i det följande.

I vissa utföringsformer, så är föreliggande uppfinning riktad mot en farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav eller naloxon eller ett farmaceutiskt

15 godtagbart salt eller derivat därav och åtminstone ett material för förlängd frisättning vilket företrädesvis kombineras med dessa farmaceutiskt aktiva medel för att bilda en matris för förlängd frisättning; vari mängden av hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav som frisätts *in vitro* i 500 eller 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska, pH 1,2 genom att

20 använda F. Eur. paddelmetoden vid 100 rpm vid 37°C är:

- vid 1 h: 10 till 30% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
- vid 2 h: 34 till 54% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
- vid 3 h: 53 till 73% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
- vid 4 h: 65 till 85% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,

25

- vid 6 h: 75 till 95% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
- vid 8 h: 80 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
- vid 10 h: mer än 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,

De farmaceutiskt aktiva medlen kan företrädesvis vara hydromorfon-HCl och naloxon-

30 HCl är föredragen. De farmaceutiska kompositionerna för förlängd frisättning kan innefatta dessa aktiva medel i de ovan indikerade mängderna och viktförhållanden på omkring 2:1, omkring 1:1, omkring 1:2 eller omkring 1:3. Kompositionen kan vara alkoholresistent som beskrivs i det följande.

I vissa utföringsformer, så är föreliggande uppfinning riktad mot en farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav eller naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och åtminstone ett material för förlängd frisättning vilket företrädesvis kombineras med dessa farmaceutiskt aktiva medel för att bilda en matris för förlängd frisättning; vari mängden av hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav som frisätts *in vitro* i 500 eller 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska, pH 1,2 genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 100 rpm vid 37°C är:

- |    |           |   |
|----|-----------|---|
| 10 | vid 1 h:  | 5 till 45% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,   |
|    | vid 2 h:  | 15 till 55% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
|    | vid 3 h:  | 30 till 70% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
|    | vid 4 h:  | 35 till 75% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
|    | vid 6 h:  | 40 till 80% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
| 15 | vid 8 h:  | 50 till 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
|    | vid 10 h: | 60 till 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
|    | vid 12 h: | 65 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen. |

De farmaceutiskt aktiva medlen kan företrädesvis vara hydromorfon-HCl och naloxon-HCl är föredragen. Den farmaceutiska kompositionen för förlängd frisättning kan innefatta dessa aktiva medel i de ovan indikerade mängderna och viktförhållanden på omkring 2:1, omkring 1:1, omkring 1:2 eller omkring 1:3. Kompositionen kan vara alkoholresistent som beskrivs i det följande.

25 Företrädesvis så är mängden av de farmaceutiskt aktiva medlen som frisätts *in vitro* i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska, pH 1,2 genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 100 rpm vid 37°C:

- |    |           |   |
|----|-----------|---|
|    | vid 1 h:  | 8 till 42% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,   |
|    | vid 2 h:  | 18 till 52% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
| 30 | vid 3 h:  | 33 till 67% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
|    | vid 4 h:  | 38 till 72% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
|    | vid 6 h:  | 43 till 77% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
|    | vid 8 h:  | 53 till 87% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
|    | vid 10 h: | 63 till 97% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
| 35 | vid 12 h: | 73 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen. |

De farmaceutiskt aktiva medlen kan företrädesvis vara hydromorfon-HCl och naloxon-HCl är föredragen. Den farmaceutiska kompositionen för förlängd frisättning kan innefatta dessa aktiva medel i de ovan indikerade mängderna och viktförhållanden på omkring 2:1, omkring 1:1, omkring 1:2, eller omkring 1:3. Kompositionen kan vara alkoholresistent som  
5 beskrivs i det följande.

Mer företrädesvis, så är mängden av de farmaceutiskt aktiva medlen som frisätts *in vitro* i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska, pH 1,2 genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 100 rpm vid 37°C:

10	vid 1 h:	15 till 37% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 2 h:	25 till 47% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 3 h:	38 till 62% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 4 h:	42 till 66% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 6 h:	50 till 74% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
15	vid 8 h:	60 till 84% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 10 h:	68 till 92% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 12 h:	78 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen.

De farmaceutiskt aktiva medlen kan företrädesvis vara hydromorfon-HCl och naloxon-  
20 HCl är föredragen. Den farmaceutiska kompositionen för förlängd frisättning kan innefatta dessa aktiva medel i de ovan indikerade mängderna och viktförhållanden på omkring 2:1, omkring 1:1, omkring 1:2, eller omkring 1:3. Kompositionen kan vara alkoholresistent som beskrivs i det följande.

25 Än mer företrädesvis, så är mängden av de farmaceutiskt aktiva medlen som frisätts *in vitro* i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska, pH 1,2 genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 100 rpm vid 37°C:

	vid 1 h:	19 till 33% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 2 h:	29 till 43% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
30	vid 3 h:	43 till 47% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 4 h:	47 till 61% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 6 h:	55 till 69% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 8 h:	65 till 79% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 10 h:	73 till 87% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
35	vid 12 h:	83 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen.

De farmaceutiskt aktiva medlen kan företrädesvis vara hydromorfon-HCl och naloxon-HCl är föredragen. Den farmaceutiska kompositionen för förlängd frisättning kan innefatta dessa aktiva medel i de ovan indikerade mängderna och viktförhållanden på omkring 2:1, 5 omkring 1:1, omkring 1:2, eller omkring 1:3. Kompositionen kan vara alkoholresistent som beskrivs i det följande.

Som nämnt ovan, i en första aspekt, så hänför sig föreliggande uppfinning till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- 10 a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
  - b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari
  - c) den farmaceutiska kompositionen tillhandahåller alkoholresistens.
- 15 Det kommer nedan att beskrivas hur farmaceutiska kompositioner för förlängd frisättning med hydromorfon och naloxon som tillhandahåller alkoholresistens och de ovan nämnda frisättningsenegenskaperna kan tillverkas.

I en andra aspekt, så hänför sig föreliggande uppfinning till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- 20 a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon 25 eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav är närvarande i den farmaceutiska kompositionen i ett viktförhållande från omkring 2:1 till omkring 1:3, företrädesvis på omkring 2:1, omkring 1:1, omkring 1:2 eller omkring 1:3.

Som nämnt ovan, i en tredje aspekt, så hänför sig föreliggande uppfinning till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- 30 a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden 35 frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med väsentligen samma

frisättningshastighet som före den farmaceutiska kompositionen utsattes för stressade förhållanden.

Lagring under stressade förhållanden i föreliggande uppfinnings sammanhang betyder att  
5 en farmaceutisk komposition utsätts för ökad temperatur och/eller relativ fuktighet (RH)  
under förlängda tidsperioder. Till exempel så refererar typiska stressade förhållanden till  
lagring under åtminstone en, två, tre, fyra, fem, sex, tolv eller arton månader vid 25°C och  
60% RH. Andra stressade förhållanden refererar till lagring under åtminstone en, två, tre,  
fyra, fem, sex eller tolv månader vid 30°C och 65% RH. Andra stressade förhållanden  
10 refererar till lagring under åtminstone en, två, tre, fyra, fem, eller sex månader vid 40°C  
och 75% RH.

Sådana stressade lagringsförhållanden används för att bestämma om en farmaceutisk  
komposition har en hållbarhetstid som är tillräcklig för långtidslagring under förhållanden  
15 som vanligen förekommer i patienters hem utan negativa effekter på dess säkerhet och  
effektivitet. Sådana negativa effekter kan inkludera att frisättningshastigheter *in vitro*  
förändras över tiden så att effektiviteten hos kompositionen påverkas eftersom olika  
mängder av aktiva medel frisätts efter administrering. På liknande sätt så kan negativa  
effekter även orsakas av degradering av de farmaceutiskt aktiva medlen vilka antingen  
20 kan minska den övergripande mängden av funktionellt farmaceutiskt aktivt medel eller  
leda fram till bildandet av toxiska biprodukter.

Om förändringar i frisättningsprofilen *in vitro* eller med avseende på mängden aktiva  
medel i en farmaceutisk komposition observeras efter lagring under stressade  
25 förhållanden, så kan detta vara en indikation på stabilitetsproblem. Om sådana  
förändringar inte observeras, så betyder detta vice versa att den farmaceutiska  
kompositionen är lagringsstabil.

De ovan nämnda stressade lagringsförhållandena kan användas för att uppskatta om en  
30 farmaceutisk dos kommer att ha en hållbarhetstid på åtminstone 12 månader, åtminstone  
omkring 18 månader, åtminstone omkring 24 månader eller åtminstone omkring 36  
månader. Vanligtvis så kan en hållbarhetstid på 18 månader eller mer vara önskvärd  
eftersom detta vanligtvis är mer kompatibelt med till exempel tillförsel av konstituens,  
aktiva medel etc. för tillverkningsändamål. Om en farmaceutisk komposition är  
35 lagringsstabil, det vill säga har väsentligen den samma frisättningshastighet efter lagring

under åtminstone en, två, tre, fyra, fem eller fler månader vid 25°C och 60% RH, så kommer detta vanligtvis att vara en indikation på en hållbarhetstid på åtminstone omkring 12 månader. Om en farmaceutisk komposition är lagringsstabil, det vill säga har väsentligen samma frisättningshastighet efter lagring under åtminstone en, två, tre, fyra, fem eller fler månader vid 30°C och 65% RH, så kommer detta vanligtvis vara en indikation på en hållbarhetstid på åtminstone omkring 18 månader. Om en farmaceutisk komposition är lagringsstabil, det vill säga har väsentligen samma frisättningshastighet efter lagring under åtminstone en, två, tre, fyra, fem eller fler månader vid 40°C och 75% RH, så är detta vanligtvis indikativt på en hållbarhetstid på åtminstone 24 månader såsom 10 36 månader.

Termen "väsentligen samma frisättningshastighet" refererar till situationen där frisättningshastigheten *in vitro* för en farmaceutisk komposition vilken har utsatts för stressade förhållanden jämförs med en referenskomposition. Referenskompositionen är 15 en identisk farmaceutisk komposition vilken emellertid inte har utsatts för stressade förhållanden. Om frisättningsprofilen *in vitro* hos kompositionen som utsätts för stressade förhållanden inte avviker med mer än omkring 20%, företrädesvis ej med mer än omkring 15% mer företrädesvis ej med mer än 10% och än mer företrädesvis med ej mer än omkring 5% från frisättningsprofilen *in vitro* för referenskompositionen, så anses 20 frisättningshastigheten *in vitro* vara väsentligen densamma.

I en utföringsform av denna tredje aspekt, så hänför sig föreliggande uppfinning till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- 25 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 25°C vid 60% relativ fuktighet under åtminstone en månad frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med väsentligen samma frisättningshastighet som före den farmaceutiska 30 kompositionen utsattes för stressade förhållanden.

I en utföringsform av denna tredje aspekt, så hänför sig föreliggande uppfinning till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;



- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 25°C vid 60% relativ fuktighet under åtminstone två månader frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med
- 5 väsentligen samma frisättningshastighet som före den farmaceutiska kompositionen utsattes för stressade förhållanden.

I en utföringsform av denna tredje aspekt, så hänför sig föreliggande uppfinning till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- 10 a) åtminstone ett matrismaterial för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 25°C vid 60% relativ fuktighet under åtminstone fem månader frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med
- 15 väsentligen samma frisättningshastighet som före den farmaceutiska kompositionen utsattes för stressade förhållanden.

I en utföringsform av denna tredje aspekt, så hänför sig föreliggande uppfinning till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- 20 a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 30°C vid 65% relativ fuktighet under åtminstone en månad frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med
- 25 väsentligen samma frisättningshastighet som före den farmaceutiska kompositionen utsattes för stressade förhållanden.

I en utföringsform av denna tredje aspekt, så hänför sig föreliggande uppfinning till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- 30 a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 30°C vid 65% relativ fuktighet under åtminstone två månader frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med

väsentligen samma frisättningshastighet som före den farmaceutiska kompositionen utsattes för stressade förhållanden.

- I en utföringsform av denna tredje aspekt, så hänför sig föreliggande uppfinning till en oral
- 5 farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:
- a) åtminstone ett matrismaterial för förlängd frisättning;
  - b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari
  - c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 30°C vid 65% relativ fuktighet
- 10 under åtminstone fem månader frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med väsentligen samma frisättningshastighet som före den farmaceutiska kompositionen utsattes för stressade förhållanden.

- I en utföringsform av denna tredje aspekt, så hänför sig föreliggande uppfinning till en oral
- 15 farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:
- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
  - b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari
  - c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 40°C vid 75% relativ fuktighet
- 20 under åtminstone en månad frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med väsentligen samma frisättningshastighet som före den farmaceutiska kompositionen utsattes för stressade förhållanden.

- I en utföringsform av denna tredje aspekt, så hänför sig föreliggande uppfinning till en oral
- 25 farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:
- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
  - b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari
  - c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 40°C vid 75% relativ fuktighet
- 30 under åtminstone två månader frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med väsentligen samma frisättningshastighet som före den farmaceutiska kompositionen utsattes för stressade förhållanden.

- I en utföringsform av denna tredje aspekt, så hänför sig föreliggande uppfinning till en oral
- 35 farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari
- 5 c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 40°C vid 75% relativ fuktighet under åtminstone fem månader frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med väsentligen samma frisättningshastighet som före den farmaceutiska kompositionen utsattes för stressade förhållanden.

- I en fjärde aspekt, så hänför sig föreliggande uppfinning till en oral farmaceutisk
- 10 komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:
- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari
- 15 c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden, företrädesvis vid 25°C vid 60% relativ fuktighet under åtminstone fem månader, har mindre än omkring 4,0% såsom mindre än omkring 3,0%, företrädesvis mindre än omkring 2,0% och mer företrädesvis mindre än omkring 1%, mindre än omkring 0,5% eller även mindre än omkring 0,2% av totala substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller
- 20 relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

Stressade förhållanden är desamma som de som nämns ovan.

- 25 Termen "substanser relaterade till hydromorfon och/eller naloxon" eller liknande refererar till substanser som uppkommer från kemiska reaktioner av hydromorfon eller naloxon, farmaceutiskt godtagbara salter eller derivat därav såsom till exempel degradering. Dessa substanser kan urskiljas som kända substanser relaterade till hydromorfon där substansens identitet och dess ursprung är känt, som kända substanser relaterade till naloxon där substansens identitet och dess ursprung är känt,
- 30 och som okända substanser. För okända substanser, så är dess identiteter inte kända. Emellertid så antas det att de uppkommer ifrån hydromorfon och/eller naloxon, farmaceutiskt godtagbara salter och derivat därav. Det är givet att termen "substanser relaterade till hydromorfon och naloxon" inkluderar summan av kända substanser relaterade till hydromorfon, kända substanser relaterade till naloxon och okända

substanser och är följaktligen ekvivalent med termen "totala substanser relaterade till hydromorfon och naloxon".

5 Termer som "mindre än omkring 4% av substanser relaterade till hydromorfon och naloxon, eller till farmaceutiskt godtagbara salter eller derivat därav" eller "mindre än omkring 3% av substanser relaterade till hydromorfon och naloxon, eller till farmaceutiskt godtagbara salter eller derivat därav" etc. indikerar att mängden totala substanser som beskrivs i den föregående paragrafen är mindre än till exempel 4% eller 3% av vikt baserat på den totala mängden av den aktiva ingrediensen som är 10 närvarande i mindre mängder (det vill säga hydromorfon eller naloxon), eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav som är närvarande i den farmaceutiska kompositionen i den mindre mängden. Följaktligen, om en farmaceutisk komposition innefattar hydromorfon-HCl och naloxon-HCl i 1:2 viktförhållande, så beräknas mängden av totala substanser från summan av kända substanser relaterade 15 till hydromorfon-HCl, kända substanser relaterade till naloxon-HCl och okända substanser vilket sedan refereras till mängden hydromorfon-HCl. Om en farmaceutisk komposition innefattar hydromorfon-HCl och naloxon-HCl i ett 2:1-viktförhållande, så beräknas mängden av totala substanser från summan av kända substanser relaterade till hydromorfon-HCl, kända substanser relaterade till naloxon-HCl och okända 20 substanser vilket sedan refereras till mängden av naloxon-HCl.

"Kända substanser relaterade till hydromorfon" inkluderar hydromorfon n-oxid, noroximorfon, pseudohydromorfon.

25 "Kända substanser relaterade till naloxon" inkluderar noroximorfon, 10a-hydroxinaloxon, 7, 8-didehydronaloxon, pseudonaloxon, 3-o-allylnaloxon.

30 Termen såsom "mindre än 4% av kända substanser relaterade till hydromorfon, eller till farmaceutiskt godtagbara salter eller derivat därav" eller "mindre än 3% av kända substanser relaterade till hydromorfon, eller till farmaceutiskt godtagbara salter eller derivat därav" etc, indikerar att mängden av kända substanser relaterade till hydromorfon är mindre än till exempel 4% eller 3% av kända substanser relaterade till hydromorfon av vikt baserat på den totala mängden av hydromorfon, eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav i kompositionen.

35

Termen såsom "mindre än 4% av kända substanser relaterade till naloxon, eller till farmaceutiskt godtagbara salter eller derivat därav" eller "mindre än 3% av kända substanser relaterade till naloxon, eller till farmaceutiskt godtagbara salter eller derivat därav" etc, indikerar att mängden av kända substanser relaterade till naloxon är  
5 mindre än till exempel 4% eller 3,0% av kända substanser relaterade till naloxon av vikt baserat på den totala mängden av naloxon, eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav i kompositionen.

För att fastställa stabiliteten så kan man utsätta en farmaceutisk komposition för  
10 stressade förhållanden som nämnt ovan och bestämma mängden av totala substanser relaterade till hydromorfon och/eller naloxon. Man bestämmer sedan den totala mängden av substanser relaterade till hydromorfon och/eller naloxon för en identisk farmaceutisk komposition som inte har utsatts för stressade förhållanden. Denna komposition anses vara en referenskomposition. Detektionen av "totala  
15 substanser relaterade till hydromorfon och/eller naloxon" utförs typiskt genom HPLC-analys genom att använda till exempel CAT-kolumner. Mängden av substanser inkluderande mängden av okända substanser bestäms sedan genom att beräkna arean under de respektive topparna i kromatogrammet. Substansernas identitet kan bestämmas genom att göra samma analys med rena kända referenssubstanser. I en  
20 ytterligare aspekt så ämnar föreliggande uppfinning att tillhandahålla farmaceutiska kompositioner vilka efter lagring under stressade förhållanden har mindre än 4%, mindre än 3%, mindre än 2%, mindre än 1%, mindre än 0,5%, mindre än 0,2% eller även mindre än 0,1% av totala substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller relaterade till naloxon eller  
25 ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

I en ytterligare aspekt så ämnar föreliggande uppfinning att tillhandahålla farmaceutiska kompositioner vilka efter lagring under stressade förhållanden har mindre än 1%, såsom mindre än 0,5%, mindre än 0,4%, mindre än 0,3%, mindre än  
30 0,2%, mindre än 0,1% eller även mindre än 0,05%, av kända substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och mindre än 1% såsom mindre än 0,5% av kända substanser relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

Stressade lagringsförhållanden kan vara desamma som nämnda ovan. Följaktligen, kan typiska stressade förhållanden referera till lagring under åtminstone en, två, tre, fyra, fem eller sex månader vid 25°C och 60% RH, vid 30°C och 65% RH eller vid 40°C och 75% RH.

5

En farmaceutisk komposition kommer följaktligen anses vara stabil om den efter att ha utsatts för stressade förhållanden, inte har mer än omkring 4% såsom ej mer än omkring 3%, företrädesvis ej mer än omkring 2% mer företrädesvis ej mer än omkring 1% och än mer företrädesvis ej mer än omkring 0,5% av substanser relaterade till

10

hydromorfon och/eller naloxon.

I en utföringsform av denna fjärde aspekt, så hänför sig uppfinningen till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;

15

b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari

c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 25°C och 60% relativ fuktighet under åtminstone en månad har mindre än omkring 4,0% såsom mindre än omkring 3,0%, företrädesvis mindre än omkring 2,0% och mer företrädesvis

20

mindre än omkring 1%, mindre än omkring 0,5% eller även mindre än omkring 0,2% av totala substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

25 I en annan utföringsform av denna fjärde aspekt, så hänför sig uppfinningen till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;

b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari

30

c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 25°C och 60% relativ fuktighet under åtminstone två månader har mindre än omkring 4,0% såsom mindre än omkring 3,0%, företrädesvis mindre än omkring 2,0% och mer företrädesvis mindre än omkring 1%, mindre än omkring 0,5% eller även mindre än omkring 0,2% av totala substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt

godtagbart salt eller derivat därav och/eller till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

I ytterligare en annan utföringsform av denna fjärde aspekt, så hänför sig uppfinningen till

- 5 en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:
- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
  - b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari
  - c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 25°C och 60% relativ fuktighet
- 10 under åtminstone fem månader har mindre än omkring 4,0% såsom mindre än omkring 3,0%, företrädesvis mindre än omkring 2,0% och mer företrädesvis mindre än omkring 1%, mindre än omkring 0,5% eller även mindre än omkring 0,2% av totala substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller till naloxon eller ett farmaceutiskt
- 15 godtagbart salt eller derivat därav.

I en utföringsform av denna fjärde aspekt, så hänför sig uppfinningen till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
  - 20 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari
  - c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 30°C och 65% relativ fuktighet under åtminstone en månad har mindre än omkring 4,0% såsom mindre än omkring 3,0%, företrädesvis mindre än omkring 2,0% och mer företrädesvis
- 25 mindre än omkring 1%, mindre än omkring 0,5% eller även mindre än omkring 0,2% av totala substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

30 I en annan utföringsform av denna fjärde aspekt, så hänför sig uppfinningen till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari

- 5 c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 30°C och 65% relativ fuktighet under åtminstone två månader har mindre än omkring 4,0% såsom mindre än omkring 3,0%, företrädesvis mindre än omkring 2,0% och mer företrädesvis mindre än omkring 1%, mindre än omkring 0,5% eller även mindre än omkring 0,2% av totala substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

I ytterligare en annan utföringsform av denna fjärde aspekt, så hänför sig uppfinningen till  
10 en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;  
b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari  
15 c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 30°C och 65% relativ fuktighet under åtminstone fem månader har mindre än omkring 4,0% såsom mindre än omkring 3,0%, företrädesvis mindre än omkring 2,0% och mer företrädesvis mindre än omkring 1% av totala substanser, mindre än omkring 0,5% eller även mindre än omkring 0,2% relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller till naloxon eller ett farmaceutiskt  
20 godtagbart salt eller derivat därav.

I en ytterligare utföringsform av denna fjärde aspekt, så hänför sig uppfinningen till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;  
25 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari  
c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 40°C och 70% relativ fuktighet under åtminstone en månad har mindre än omkring 4,0% såsom mindre än omkring 3,0%, företrädesvis mindre än omkring 2,0% och mer företrädesvis  
30 mindre än omkring 1%, mindre än omkring 0,5% eller även mindre än omkring 0,2% av totala substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.



I en utföringsform av denna fjärde aspekt, så hänför sig uppfinningen till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 40°C och 70% relativ fuktighet under åtminstone två månader har mindre än omkring 4,0% såsom mindre än omkring 3,0%, företrädesvis mindre än omkring 2,0% och mer företrädesvis mindre än omkring 1%, mindre än omkring 0,5% eller även mindre än omkring 0,2% av totala substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

I en utföringsform av denna fjärde aspekt, så hänför sig uppfinningen till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 40°C och 70% relativ fuktighet under åtminstone fem månader har mindre än omkring 4,0% såsom mindre än omkring 3,0%, företrädesvis mindre än omkring 2,0% och mer företrädesvis mindre än omkring 1%, mindre än omkring 0,5% eller även mindre än omkring 0,2% av totala substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

I en utföringsform av denna fjärde aspekt, så hänför sig uppfinningen till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 25°C och 60% relativ fuktighet under åtminstone en månad har mindre än omkring 1% såsom mindre än omkring 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% eller även mindre än omkring 0,05% av kända substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller

derivat därav och mindre än omkring 1% såsom mindre än omkring 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% eller även mindre än omkring 0,05% av kända substanser relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

5 I en annan utföringsform av denna fjärde aspekt, så hänför sig uppfinningen till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari
- 10 c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 25°C och 60% relativ fuktighet under åtminstone två månader har mindre än omkring 1% såsom mindre än omkring 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% eller även mindre än omkring 0,05% av kända substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och mindre än omkring 1% såsom mindre än omkring 0,5%,  
15 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% eller även mindre än omkring 0,05% av kända substanser relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

I ytterligare en annan utföringsform av denna fjärde aspekt, så hänför sig uppfinningen till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- 20 a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 25°C och 60% relativ fuktighet under åtminstone fem månader har mindre än omkring 1% såsom mindre än  
25 omkring 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% eller även mindre än omkring 0,05% av kända substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och mindre än omkring 1% såsom mindre än omkring 0,5%,  
0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% eller även mindre än omkring 0,05% av kända substanser relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

30

I en utföringsform av denna fjärde aspekt, så hänför sig uppfinningen till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav  
35 och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari

- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 30°C och 65% relativ fuktighet under åtminstone en månad har mindre än omkring 1% såsom mindre än omkring 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% eller även mindre än omkring 0,05% av kända substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och mindre än omkring 1% såsom mindre än omkring 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% eller även mindre än omkring 0,05% av kända substanser relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

I en annan utföringsform av denna fjärde aspekt, så hänför sig uppfinningen till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 30°C och 65% relativ fuktighet under åtminstone två månader har mindre än omkring 1% såsom mindre än omkring 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% eller även mindre än omkring 0,05% av kända substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och mindre än omkring 1% såsom mindre än omkring 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% eller även mindre än omkring 0,05% av kända substanser relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

I ytterligare en annan utföringsform av denna fjärde aspekt, så hänför sig uppfinningen till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 30°C och 65% relativ fuktighet under åtminstone fem månader har mindre än omkring 1% såsom mindre än omkring 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% eller även mindre än omkring 0,05% av kända substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och mindre än omkring 1% såsom mindre än omkring 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% eller även mindre än omkring 0,05% av kända substanser relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

I en ytterligare utföringsform av denna fjärde aspekt, så hänför sig uppfinningen till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 40°C och 70% relativ fuktighet under åtminstone en månad har mindre än omkring 1% såsom mindre än omkring 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% eller även mindre än omkring 0,05% av kända substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och mindre än omkring 1% såsom mindre än omkring 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% eller även mindre än omkring 0,05% av kända substanser relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

I en utföringsform av denna fjärde aspekt, så hänför sig uppfinningen till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 40°C och 70% relativ fuktighet under åtminstone två månader har mindre än omkring 1% såsom mindre än omkring 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% eller även mindre än omkring 0,05% av kända substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och mindre än omkring 1% såsom mindre än omkring 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% eller även mindre än omkring 0,05% av kända substanser relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

I en utföringsform av denna fjärde aspekt, så hänför sig uppfinningen till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring vid 40°C och 70% relativ fuktighet under åtminstone fem månader har mindre än omkring 1% såsom mindre än omkring 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% eller även mindre än omkring 0,05% av kända substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt

eller derivat därav och mindre än omkring 1% såsom mindre än omkring 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% eller även mindre än omkring 0,05% av kända substanser relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

- 5 Det kommer att beskrivas nedan hur stabila farmaceutiska kompositioner av hydromorfon och naloxon för förlängd frisättning kan tillverkas. Det kommer att bli uppenbart utifrån denna beskrivning att selektion av vattenfria utspädningsmedel och valet av smörjmedel kan vara ett sätt att positivt påverka stabilitet. Värmebehandling kan förbättra fysisk stabilitet såsom robusthet och hårdhet.

10

Som nämnt ovan, i en femte aspekt så hänför sig föreliggande uppfinning till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav
- 15 och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen för förlängd frisättning är värmebehandlad.

I en första variation till denna femte aspekt så hänför sig föreliggande uppfinning till en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- 20 a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav,
- c) vari nämnda åtminstone ett material för förlängd frisättning och hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett
- 25 farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras så att en matris för förlängd frisättning bildas; och
- d) vari den farmaceutiska kompositionen för förlängd frisättning är värmebehandlad.

I en andra variation till denna femte aspekt, så hänför sig föreliggande uppfinning till en

30 farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav;
- c) vari nämnda åtminstone ett material för förlängd frisättning, hydromorfon eller ett
- 35 farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt

godtagbart salt eller derivat därav kombineras så att en matris för förlängd frisättning bildas;

d) vari matrisen för förlängd frisättning är värmebehandlad;

e) vari nämnda åtminstone ett material för förlängd frisättning appliceras i formen av en beläggning för förlängd frisättning vilken disponeras på matrisen för förlängd frisättning; och

f) vari kompositionen valfritt härdas.

Beläggningen för förlängd frisättning kan antingen disponeras på varje matris för förlängd frisättning om matrisen för förlängd frisättning tillverkas i formen av multipartikulat såsom granulat eller så kan den disponeras på formuleringen innefattande matrisen för förlängd frisättning om till exempel matrismulti-partikulaten för förlängd frisättning såsom granulat komprimeras till en tablett. Beläggningen kommer sedan att disponeras på den monolitiska formuleringen.

15

De ovan värmebehandlade farmaceutiska kompositionerna kan företrädesvis tillhandahållas i formen av multipartikulat eller minitablerter som fylls i kapslar.

Värmebehandling kan utföras så att hårdhet/brytstyrka för den farmaceutiska kompositionen ökas för den värmebehandlade jämfört med den icke-värmebehandlade kompositionen. Genom att värmebehandla farmaceutiska kompositioner i enlighet med uppfinningen, så kan man följaktligen erhålla kompositioner med förbättrad hårdhet/brytstyrka proportionerligt mot tablettvikt, storlek och form. Värmebehandling kan förbättra fysisk stabilitet såsom robusthet och hårdhet och i vissa om än inte i alla fall även positivt influera kemisk stabilitet. Som kommer att visas nedan, så kan värmebehandling ha en effekt på frisättningsegenskaper *in vitro*. Följaktligen så kan värmebehandling ytterligare minska frisättning *in vitro* jämfört med en icke-värmebehandlad komposition. Emellertid, efter värmebehandling under relativt korta tidsperioder (till exempel 30 min vid 55°C) så kommer frisättningshastigheten *in vitro* inte att förändras ytterligare vid ytterligare värmebehandling, det vill säga den kvarstår väsentligen densamma. Det observeras vidare att sådana värmebehandlade kompositioner när de utsätts för stressade förhållanden kommer att ha väsentligen samma frisättningshastighet *in vitro* som samma värmebehandlade komposition som inte har utsatts för stressade förhållanden. På liknande vis, så kommer sådana värmebehandlade kompositioner ha mindre än omkring 4% av totala substanser

relaterade till hydromorfon och/eller naloxon och mindre än omkring 1% av kända substanser relaterade till hydromorfon eller kända substanser relaterade till naloxon vid lagring under stressade förhållanden.

- 5 Värmebehandling kommer att positivt påverka fysisk stabilitet vilket kan härledas ifrån en reducerad förekomst av till exempel sprickor och förbättrad intakthet hos formuleringen. Detta bör hjälpa till med att försäkra ett reproducerbart frisättningsbeteende även under in vivo förhållanden eftersom förändringar till exempel på grund av en förändrad yta vilket sker som en konsekvens av sprickor kommer att minimeras. Vidare förbättrar
- 10 värmebehandling generellt hårdheten hos formuleringen i fallen med en matrisformulering för förlängd frisättning med vanligtvis omkring 3 till omkring 7 kP såsom omkring 6 kP till ett totalt värde på omkring 10 till 15 omkring kP såsom omkring 11 kP. Hårdhet testas vanligtvis genom att använda mekaniska styrketester såsom en Holland C50 tablethårdhetstestare. 10 tabletter testas för att tillhandahålla ett medelvärde var 15-20
- 15 minut under komprimeringskörningen.

Termen "värmebehandling" refererar till en termisk behandling under antingen eller både ökad temperatur under en förlängd tidsperiod. Typiskt så sker värmebehandling vid en temperatur från omkring 30°C till omkring 95°C och under en tid från omkring 10 minuter

- 20 till omkring 3 timmar. Typiskt så kan värmebehandlingsförhållanden följaktligen vara behandling under åtminstone omkring 15 minuter, åtminstone omkring 30 minuter, åtminstone omkring 45 minuter, åtminstone omkring 60 minuter, åtminstone omkring 75 minuter, åtminstone omkring 90 minuter, åtminstone omkring 120 minuter, åtminstone omkring 150 minuter, åtminstone omkring 180 minuter eller åtminstone omkring 240
- 25 minuter vid omkring åtminstone 30°C, åtminstone omkring 40°C, åtminstone omkring 50°C, åtminstone omkring 60°C, eller vid åtminstone omkring 80°C vid omgivande fuktighet. Värmebehandlingsförhållanden kan väljas i enlighet med de specifika matrismaterial för förlängd frisättning som används. Generellt kommer temperaturen att vara omkring smält och/eller uppmjukningstemperaturen för de matrismaterial för förlängd
- 30 frisättning som används. Sådana tillstånd kan följaktligen försäkra att matrismaterialen för förlängd frisättning är tillräckligt mjuka för att mobilisera och fylla porer i matrisen för förlängd frisättning och/eller till exempel komprimerade granulat. I fallet med formuleringar som använder till exempel hydrofoba polymerer såsom etylcellulosa och fettalkoholer såsom stearyl- eller ketostearylalkohol, så kan en temperatur på omkring 55°C vara

lämplig. Generellt så kan värmebehandling under åtminstone 30 minuter vid 55°C vara tillräckligt för att säkerställa fysisk stabilitet.

Värmebehandling kan utföras i en konvektionsugn, i en öppen ugn, under vakuum, i  
5 beläggningstrumman genom att använda konventionell värme, mikrovågor och vilka andra  
värmekällor som helst. Värmebehandling i en beläggningstrumma kan vara föredragen.  
Om de farmaceutiska kompositionerna innefattar en beläggning för förlängd frisättning  
antingen ensam eller utöver en matris för kontrollerad frisättning, så benämns även  
värmebehandling av sådana beläggningar för förlängd frisättning som härdning vilket  
10 hjälper koalescens av till exempel polymerbeläggningar.

Farmaceutiska kompositioner för förlängd frisättning i enlighet med vissa aspekter av  
uppfinningen kan innefatta en matris och/eller beläggning för förlängd frisättning vilken  
säkerställer förlängd frisättning av de aktiva ingredienserna och/eller så kan de alternativt  
15 förlita sig på en beläggning för att ge egenskaper för förlängd frisättning. I fallet med en  
beläggning för förlängd frisättning så kan de aktiva medlen disponeras på pärl-lik  
strukturer såsom non-pareil-pärlor eller granulat eller så kan de infogas i extruderade  
granulat eller sfäroider vilka som så inte tillhandahåller förlängd frisättning. Beläggningen  
för förlängd frisättning läggs sedan som lager därpå.

20

Om en beläggning för förlängd frisättning används så kan den läggas i lager på  
individuella matriser för förlängd frisättning såsom granulat eller mini-tabletter eller så kan  
den läggas i lager på en monolitisk formulering såsom tabletter eller minitabletter vilka  
erhålls genom att komprimera matrisgranulat för förlängd frisättning.

25

Om en beläggning för förlängd frisättning används så kan kompositionen för förlängd  
frisättning valfritt härdas för att förbättra koalescens av beläggningen och följaktligen för  
att förbättra beläggningens stabilitet och intakthet. Härdningsförhållandena kan vara  
desamma som beskrivet ovan för beläggningar. Härdning kan ytterligare sakta ned  
30 frisättningsegenskaperna. Ett härdningssteg på omkring 20 minuter till 30 minuter vid  
omkring 50°C till 100°C kan vara tillräckligt för att sakta ned frisättningen på så sätt att  
den inte väsentligen kommer att förändras efter lagring under stressade förhållanden  
eftersom beläggningens egenskaper inte väsentligen kommer att förändras mer.



Farmaceutiska kompositioner i enlighet med uppfinningen kan även innefatta en matris för förlängd frisättning med en eller flera beläggningar för förlängd frisättning därpå.

Utöver detta kan kompositioner för förlängd frisättning innefattande en matris för förlängd  
5 frisättning eller beläggning för förlängd frisättning innefatta till exempel en fraktion av  
åtminstone en eller båda de farmaceutiskt aktiva medlen i form för direkt frisättning. En  
sådan fas för direkt frisättning vilken kan stå för upp till 30% av den totala mängden av de  
farmaceutiskt aktiva medlen som är närvarande i kompositionen kan säkerställa en tidig  
start av terapeutisk effektivitet.

10

Kompositionerna för förlängd frisättning i enlighet med uppfinningen kan formuleras till  
olika doseringsformer. Till exempel så kan kompositioner för förlängd frisättning anta  
formen av tabletter eller mini-tabletter. Tabletter kan vara en monolitisk tablett  
innefattande till exempel en kontinuerlig matris för förlängd frisättning. Emellertid så kan  
15 även tabletter eller mini-tabletter tillverkas av multipartikulat vilka komprimeras till  
tabletter. Sådana multipartikulat kan till exempel innefatta en matris för förlängd frisättning  
valfritt med en fas för direkt frisättning eller aktivt laddade pärlor med en beläggning för  
förlängd frisättning och valfritt en fas för direkt frisättning därpå. Doseringsformen kan  
även anta formen av sådana multipartikulat, till exempel granulat eller mini-tabletter vilka  
20 kan fyllas in i en kapsel.

Frisättningshastigheterna *in vitro* för de farmaceutiska kompositionerna för förlängd  
frisättning kommer att väljas så att en terapeutisk effektivitet *in vivo* uppnås under  
företrädesvis åtminstone tolv timmar och i vissa instanser till och med upp till tjugofyra  
25 timmar. Sådana kompositioner kan beskrivas som formuleringar för "två gånger om  
dagen" eller "en gång om dagen" eftersom de kan administreras på en sådan regim.

En föredragen utföringsform av alla utföringsformer och aspekter som beskrivna ovan (i  
synnerhet av utföringsformerna av den första, andra, tredje, fjärde och femte aspekten av  
30 uppfinningen), så kan de farmaceutiska kompositionerna innehålla en matris för förlängd  
frisättning och en beläggning för förlängd frisättning. Dessa farmaceutiska kompositioner i  
enlighet med den första till den femte aspekten kan innefatta hydromorfon och naloxon  
eller de farmaceutiskt godtagbara salterna eller derivaten därav i de ovan nämnda  
förhållandena och mängderna. I utföringsformen av de ovan nämnda aspekterna av  
35 uppfinningen, så kan hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat

därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav följaktligen kombineras med ett material för förlängd frisättning så att en matris för förlängd frisättning bildas på vilken en beläggning för förlängd frisättning sedan disponeras. Beläggningen för förlängd frisättning kan disponeras på individuella matrisformuleringar för förlängd

5 frisättning så att en multipartikulatformulering erhålls. Dessa multipartikulat kan direkt fyllas in i kapslar eller blandas med andra konstituens för att erhålla en doseringsform. I andra utföringsformer, så kan matrisformuleringarna för förlängd frisättning anta formen av till exempel granulat vilka komprimeras till minitabletter eller en monolitisk doseringsform såsom tabletter på vilka beläggningen för förlängd frisättning sedan

10 disponeras. Tillverkningen av matrisen för förlängd frisättning kan företrädesvis ske genom att använda en vattenfri metod som beskrivet ovan. Tillverkning av en matris för förlängd frisättning på ett vattenfritt sätt kommer att ha en fördelaktig effekt på kemisk stabilitet som uttrycks till exempel genom en väsentligen samma frisättningsprofil in vitro efter lagring under stressade förhållanden. Värmebehandling kommer att med fördel

15 påverka fysisk stabilitet. En multipartikulatnatur kan ha positiva effekter på mateffekter vid administrering.

Materialet för förlängd frisättning kan vara vilket material som helst som är känt att vara dugligt att ge egenskaper för förlängd frisättning till det aktiva medlet när det formuleras till

20 en matris för förlängd frisättning.

Sådana material kan vara hydrofila och/eller hydrofoba material såsom gummi, celluloetraer, akrylpolymerer, protein-härstammande material etc.

25 Material för förlängd frisättning kan även inkludera fettsyror, fettalkoholer, glycerylestrar av fettsyror, polyetylenglykoler, mineral och oljor och vaxer. Fettsyror och fettalkoholer som är föredragna är de med en C<sub>10</sub>- till C<sub>30</sub>-kedja, företrädesvis med en C<sub>12</sub>- till C<sub>24</sub>-kedja, och mer företrädesvis med en C<sub>14</sub>- till C<sub>20</sub>-kedja eller en C<sub>16</sub>- till C<sub>20</sub>-kedja. Material såsom stearylalkohol, ketostearylalkohol, ketylalkohol, myristylalkohol och

30 polyalkylenglykoler kan vara föredragna. Vaxer kan väljas från naturliga och syntetiska vaxer såsom bivax, karnaubavax. Oljor kan vara vegetabiliska oljor och inkluderar till exempel kastorolja.

Matrismaterialen för förlängd frisättning vilka kan avses i föreliggande uppfinnings

35 sammanhang kan även väljas från celluloetraer.

Termen "cellulosaetrar" innefattar polymerer som härstammar från cellulosa derivatiserade med åtminstone alkyl- och/eller hydroxialkylgrupper vilka kan vara hydrofila eller hydrofoba.

5

Till exempel så kan matrismaterialet för förlängd frisättning vara en hydrofil hydroxialkylcellulosa såsom en hydroxi (C1-C6)-alkylcellulosa såsom hydroxipropylcellulosa, hydroxipropylmetylcellulosa och i synnerhet företrädesvis hydroxietylcellulosa.

10

Exempel på hydrofoba cellulosaetrar inkluderar till exempel etylcellulosa. Användningen av etylcellulosa kan vara föredragen. Hydrofoba cellulosaetrar såsom etylcellulosa kan vara synnerligen lämpliga för att ge alkoholresistens till farmaceutiska kompositioner.

15 Ett synnerligen lämpligt material för matrisformuleringar för förlängd frisättning i enlighet med föreliggande uppfinning kan väljas från gruppen bestående av akrylhartsar. Sådana akrylhartsar tillverkas av (met)akrylsyra(ko)polymerer.

Det finns olika former av (met)akrylsyra(ko)polymerer tillgängliga vilka kan vara  
20 kännetecknade med avseende på naturen hos deras rester såsom neutrala (met)akrylsyra(ko)polymerer, (met)akrylsyra(ko)polymerer med anjoniska rester eller (met)akrylsyraesterkopolymerer med katjoniska rester.

Neutrala (met)akrylsyra(ko)polymerer inkluderar polymerer som har 95 till 100% av vikt av  
25 polymeriserade monomerer som har neutrala rester. Monomerer med neutrala rester kan vara C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylestrar av akryl- eller metakrylsyra såsom metylmetakrylat, etylmetakrylat, butylmetakrylat, metylakrylat, etylakrylat och butylakrylat. Till exempel så kan neutrala (met)akrylsyra(ko)polymerer innefatta 20 till 40% av vikt etylakrylat och 60 till 80% av vikt metylmetakrylat. Sådana polymerer är till exempel tillgängliga under handelsnamnet  
30 Eudragit<sup>®</sup>NE vilken är en kopolymer av 30% av vikt etylakrylat och 70% av vikt metylmetakrylat. Denna polymer erhålls vanligtvis i formen av en 30% eller 40% vattenhaltig dispersion (Eudragit<sup>®</sup>NE 30 D, Eudragit<sup>®</sup>NE 40 D eller Eudragit<sup>®</sup>NM 30 D).

(Met)akrylsyra(ko)polymerer med funktionella anjoniska rester kan vara  
35 (met)akrylsyra(ko)polymerer som har 25 till 95% av vikt av radikalt polymeriserade C<sub>1</sub>- till

C<sub>4</sub>-alkylestrar av akryl- eller metakrylsyra och 5 till 75% av vikt av metakrylatmonomerer med en anjonisk grupp i alkylresten. C<sub>1</sub>- till C<sub>4</sub>-alkylestrar av akryl- eller metakrylsyra är igen metylmetakrylat, etylmetakrylat, butylmetakrylat, metylakrylat, etylakrylat och butylakrylat. En (met)akrylatmonomer med en anjonisk grupp i alkylresten kan vara till  
5 exempel akrylsyra och företrädesvis metakrylsyra. Sådana metakrylsyrakopolymerer med en anjonisk funktionell grupp kan innefatta till exempel 40 till 60 % av vikt metakrylsyra och 60 till 40 % av vikt metylmetakrylat eller 60 till 40% av vikt etylakrylat. Dessa typer av polymerer är tillgängliga som Eudragit<sup>®</sup> L100/ Eudragit<sup>®</sup> L 12,5 respektive Eudragit<sup>®</sup>L 100-55/ Eudragit<sup>®</sup> L 30 D-55.

10

Till exempel är Eudragit<sup>®</sup> L 100 en kopolymer med 50% av vikt metylmetakrylat och 50% av vikt metakrylsyra. Det är även tillhandahållet en 12,5% lösning (Eudragit<sup>®</sup> L 12,5). Eudragit<sup>®</sup> L 100-55 är en kopolymer med 50% av vikt etylakrylat och 50% av vikt metakrylsyra. Den finns även tillhandahållen som en 30% dispersion (Eudragit<sup>®</sup> L 30 D-  
15 55).

(Met)akrylsyra(ko)polymerer med en anjonisk funktionell grupp kan även innefatta 20 till 40% av vikt metakrylsyra och 80 till 60 % av vikt metylmetakrylat. Dessa typer av polymerer är vanligtvis tillgängliga under handelsnamnet Eudragit<sup>®</sup> S. Den är även  
20 tillhandahållen som en 12,5% lösning (Eudragit<sup>®</sup> S 12,5). En annan typ av metakrylsyrakopolymerer med en anjonisk funktionell grupp är tillgänglig under handelsnamnet Eudragit<sup>®</sup> FS vilken typiskt innefattar 10 till 30% av vikt metylmetakrylat, 50 till 70% av vikt metylakrylat och 5 till 15% av vikt metakrylsyra. Följaktligen kan Eudragit<sup>®</sup> FS vara en polymer med 25% av vikt metylmetakrylat, 65% av vikt metylakrylat  
25 och 10% av vikt metakrylsyra. Den tillhandahålls vanligtvis som 30% dispersion (Eudragit<sup>®</sup> FS 30 D).

(Met)akrylsyra(ko)polymerer med funktionella katjoniska grupper kan vara metakrylsyrakopolymerer med tertiära aminogrunder. Sådana polymerer kan innefatta  
30 30% till 80% av vikt av radikalt polymeriserade C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylestrar av akrylsyra eller metakrylsyra och 70 till 20% av vikt metakrylatmonomerer med en tertiär aminogrupp i alkylresten.

Lämpliga monomerer med en funktionell tertiär aminogrupp är nämnda till exempel i US  
35 4,705,695, kolumn 3, rad 64 till kolumn 4, rad 13. Dessa inkluderar till exempel



Till exempel så kan man använda Eudragit® NE som en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer och Eudragit® RSPO som en (met)akrylsyra(ko)polymer med en anjonisk funktionell grupp. Man kan även använda en blandning av dessa typer av polymerer.

5

Emellertid så kan man även använda en blandning av (met)akrylsyra(ko)polymerer och andra matrismaterial för förlängd frisättning såsom cellulosaetrar. Till exempel så kan man använda en blandning av en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer och en hydrofob cellulosaeeter. Ett speciellt lämpligt exempel är kombinationen av en Eudragit® NE

10 tillsammans med etylcellulosa. Andra material för förlängd frisättning vilka kan användas för föreliggande uppfinning kan vara polymerer såsom polyetylenoxid.

Vad avser polyetylenoxider, så kan speciellt de polyetylenoxider med en molekylvikt från  $1 \times 10^5 - 5 \times 10^5$  användas.

15

Material för förlängd frisättning vilka är speciellt lämpliga för föreliggande uppfinning är till exempel de neutrala (met)akrylsyra(ko)polymererna eller (met)akrylsyra(ko)polymererna med anjoniska funktionella grupper. Man kan till exempel använda blandningar av dessa typer av polymerer.

20

Till exempel så kan man använda Eudragit® NE som en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer och Eudragit® RSPO som en (met)akrylsyra(ko)polymer med en anjonisk funktionell grupp. Man kan även använda en blandning av dessa typer av polymerer.

25 Användningen av (met)akrylsyra(ko)polymerer kan vara synnerligen lämpligt för att öka hårdhet/brytstyrka vid värmebehandling.

Emellertid så kan man även använda en blandning av (met)akrylsyra(ko)polymerer och andra matrismaterial för förlängd frisättning såsom cellulosaetrar. Till exempel så kan man  
30 använda en blandning av en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer och en hydrofob cellulosaeeter. Ett synnerligen lämpligt exempel är kombinationen av en Eudragit® NE tillsammans med etylcellulosa. Ett annat exempel är en blandning av cellulosaeeter såsom hydrofoba cellulosaetrar (till exempel etylcellulosa) med en fettalkohol (till exempel stearylalkohol). En blandning av (met)akrylsyra(ko)polymerer såsom neutral  
35 (met)akrylsyra(ko)polymer (Eudragit®NE) och cellulosaetrar såsom hydrofoba

cellulosaetrar (till exempel etylcellulosa) kan även innefatta en fettalkohol (såsom stearyl- eller ketostearylalkohol) som ytterligare material för förlängd frisättning. Sådana blandningar kan medge kombinationer av fördelaktiga särdrag såsom alkoholresistens och ökad hårdhet och förbättrad stabilitet vid värmebehandling.

5

Mängden av frisättningsmaterial för förlängd frisättning i formuleringen för förlängd frisättning kan vara omkring 5 till 90% av vikt, omkring 10 till 70% av vikt, omkring 20 till 60% av vikt, omkring 20% till omkring 55% av vikt, omkring 25% till omkring 50% av vikt, omkring 25% till omkring 45% av vikt och företrädesvis omkring 30 till omkring 40% av vikt baserat på den farmaceutiska kompositionens vikt. Mängden material för förlängd frisättning som infogas i kompositionen kan vara ett sätt att justera egenskaperna för förlängd frisättning. Till exempel, om mängden material för förlängd frisättning ökas, så kan frisättningen ytterligare förlängas. De tidigare nämnda mängderna refererar till det totala innehållet material för förlängd frisättning i en farmaceutisk komposition. Mängderna kan följaktligen referera till en blandning av olika material för förlängd frisättning såsom en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer, en hydrofob cellulosaeter och/eller en fettalkohol.

Om cellulosaeter är bland materialen för förlängd frisättning, så kommer den vanligen att vara närvarande i en mängd på omkring 5% till omkring 50% av vikt, på omkring 5% till omkring 45% av vikt, på omkring 5% till omkring 40% av vikt, på omkring 5% till omkring 35% av vikt, på omkring 5% till omkring 30% av vikt, på omkring 5% till omkring 25% av vikt, på omkring 5% till omkring 20% av vikt, såsom på omkring 5% av vikt, på omkring 7% av vikt, på omkring 10% av vikt, på omkring 15% av vikt, på omkring 18% av vikt eller på omkring 20% av vikt baserat på den farmaceutiska kompositionens vikt.

25

Om fettalkohol är bland materialen för förlängd frisättning, så kommer den vanligen att vara närvarande i en mängd på omkring 5% till omkring 50% av vikt, på omkring 5% till omkring 45% av vikt, på omkring 5% till omkring 40% av vikt, på omkring 5% till omkring 35% av vikt, på omkring 10% till omkring 30% av vikt, på omkring 10% till omkring 25% av vikt såsom på omkring 10% av vikt, på omkring 15% av vikt, på omkring 20% av vikt eller omkring 25% av vikt baserat på den farmaceutiska kompositionens vikt.

Om (met)akrylsyra(ko)polymer är bland materialen för förlängd frisättning, så kommer den vanligen att vara närvarande i en mängd på omkring 5% till omkring 50% av vikt, på omkring 5% till omkring 45% av vikt, på omkring 5% till omkring 40% av vikt, på omkring

35

5% till omkring 35% av vikt, på omkring 10% till omkring 30% av vikt, på omkring 10% till omkring 25% av vikt såsom på omkring 10% av vikt, på omkring 15% av vikt, på omkring 20% av vikt eller omkring 25% av vikt baserat på den farmaceutiska kompositionens vikt.

- 5 De farmaceutiska kompositionerna i enlighet med uppfinningen kan även innehålla farmaceutiskt godtagbara konstituens såsom fyllnadsmedel, smörjmedel, bindemedel, modifierare av frisättningshastighet, anti-klibbmedel etc.

Fyllnadsmedel vilka även kan benämnas som utspädningsmedel kan inkludera till

- 10 exempel laktos, företrädesvis vattenfri laktos, glukos eller sackaros, stärkelse, deras hydrolysater, mikrokristallin cellulosa, cellatos, sockeralkoholer såsom sorbitol eller mannitol, polylösliga kalciumsalter såsom kalciumvätefosfat, dikalcium- eller trikaliumfosfat och kombinationer av två eller flera av ovan nämnda fyllnadsmedel.

- 15 Det har observerats att kombinationen av hydromorfon och naloxon kan vara fukt känslig i synnerhet om cellulosaestrar används som material för förlängd frisättning. På grund av denna situation så kan det vara föredraget att använda fyllnadsmedel vilka inte importerar fukt till exempel i form av vatten. I föredragna utföringsformer kan man följaktligen använda vattenfria fyllnadsmedel såsom vattenfri laktos.

20

Smörjmedel kan inkludera högst dispergerat kisel, talk, majsstärkelse, magnesiumoxid och magnesium- eller kalciumstearat, fetter såsom hydrerad kastorolja, natriumstearyl fumarat och kombinationer av två eller flera av ovan nämnda smörjmedel.

- 25 Det kan vara föredraget att använda en kombination av magnesiumstearat och talk som smörjmedel. Man har funnit att om lämpliga mängder av dessa smörjmedel väljs, så kan man till exempel förbättra flödesegenskaper hos granulat som används för komprimering.

Det kan följaktligen vara föredraget att använda en smörjmedelsmängd på omkring 0,5%

- 30 till omkring 4% av vikt, på omkring 0,7% till omkring 3% av vikt, på omkring 1% till omkring 2% av vikt, såsom på omkring 1,0% av vikt, på omkring 1,1% av vikt, på omkring 1,2% av vikt, på omkring 1,3% av vikt, på omkring 1,4% av vikt, på omkring 1,5% av vikt, på omkring 1,6% av vikt, på omkring 1,7% av vikt, på omkring 1,8% av vikt, på omkring 1,9% av vikt, eller på omkring 2,0% av vikt baserat på den farmaceutiska kompositionens vikt.

- 35 En mängd på omkring 0,75% till omkring 1,25% av vikt baserat på den farmaceutiska



kompositionens vikt kan vara föredragen speciellt om magnesiumstearat och talk används. De tidigare nämnda mängderna refererar till mängderna av alla smörjmedel (det vill säga inkluderande blandningar) i kompositionen.

- 5 Bindemedel kan inkludera hydroxipropylcellulosa (HPC), hydroxypropylmetylcellulosa, polyvinylpyrrolidon, karbopol och kombinationer därav.

Det kan vara fördraget att använda HPC som ett bindemedel eftersom detta kan påverka tablettens hårdhet positivt.

10

- Det kan följaktligen vara föredraget att använda en bindemedelsmängd på omkring 1% till omkring 10% av vikt, på omkring 2% till omkring 9% av vikt, på omkring 3% till omkring 7% av vikt, på omkring 3% till omkring 6% av vikt, på omkring 4% till omkring 5% av vikt, såsom på omkring 4,0% av vikt, på omkring 4,1% av vikt, på omkring 4,2% av vikt, på omkring 4,3% av vikt, på omkring 4,4% av vikt, på omkring 4,5% av vikt, på omkring 4,6% av vikt, på omkring 4,7% av vikt, på omkring 4,8% av vikt, på omkring 4,9% av vikt, eller på omkring 5% av vikt baserat på den farmaceutiska kompositionens vikt. En mängd på omkring 4,4% till omkring 5,0% av vikt baserat på den farmaceutiska kompositionens vikt kan vara föredragen, speciellt om HPC används som bindemedel. De tidigare nämnda
- 20 mängderna refererar till mängden av alla bindemedel (det vill säga inkluderande blandningar) i kompositionen.

Det kan vara föredraget att inte använda povidon som ett bindemedel.

- 25 Modifierare av frisättningshastighet är farmaceutiskt godtagbara konstituens som kan användas för att ställa in frisättningen vilken annars skulle erhållas genom att använda materialen för förlängd frisättning, till exempel genom att accelerera frisättningen eller ytterligare sakta ned den. Sådana modifierare av frisättning kan vara hydrofila substanser såsom polyetylenglykoler, hydroxipropylmetylcellulosa, hydroxietylcellulosa, och liknande
- 30 eller hydrofoba substanser såsom oljor, vaxer och liknande. Andra modifierare av frisättning kan inkludera vissa av de tidigare nämnda (met)akrylsyra(ko)polymererna såsom polymerer av Eudragit® RLPO-typen eller gummin såsom xantangummi.

Modifierare av frisättningshastighet såsom polymerer av Eudragit® RLPO-typen, hydroxipropylmetylcellulosa med låg molekylvikt såsom Hypromellose K100M eller xantangummi kan vara föredragna.

- 5 Sådana modifierare av frisättningshastighet kan vara närvarande i en mängd av omkring 1% till omkring 20% av vikt, av omkring 2% till omkring 19% av vikt, av omkring 3% till omkring 18% av vikt, av omkring 4% till omkring 17% av vikt, av omkring 5% till omkring 15% av vikt, såsom omkring 5% av vikt, av omkring 6% av vikt, av omkring 7% av vikt, av omkring 8% av vikt, av omkring 9% av vikt, av omkring 10% av vikt, av omkring 11% av vikt, av omkring 12% av vikt, av omkring 13% av vikt, av omkring 14% av vikt, eller av omkring 15% av vikt baserat på den farmaceutiska kompositionens vikt. De tidigare nämnda mängderna refererar till mängden av alla modifierare av frisättningshastighet (det vill säga inkluderande blandningar) i kompositionen.
- 10
- 15 Det är givet att funktionerna hos de farmaceutiskt godtagbara konstituensen kan överlappa. Till exempel så kan ett sfäroniserande medel såsom mikrokristallin cellulosa även användas som ett fyllnadsmedel om lämpliga mängder väljs. Vidare behöver inte HPMC enbart agera som modifierare av frisättningshastighet utan även som ett bindemedel om det till exempel används i formuleringar för förlängd frisättning med en
- 20 beläggning.

Beläggningar för förlängd frisättning kan tillverkas från material vilka är vedertagna inom området.

- 25 De kan följaktligen väljas från till exempel material för förlängd frisättning valda till exempel från (i) en alkylcellulosa; (ii) en akrylpolymer; (iii) polyvinylalkohol eller (iv) blandningar därav. Hydrofoba representanter av de tidigare nämnda grupperna kan vara föredragna. Beläggningsen kan appliceras i formen av en organisk eller vattenhaltig lösning eller dispersion.

30

I vissa utföringsformer så härstammar beläggningsen för förlängd frisättning från en vattenhaltig dispersion av det hydrofoba materialet för kontrollerad frisättning. Den belagda kompositionen kan sedan härdas.

I föredragna utföringsformer så inkluderar beläggningsarna för kontrollerad frisättning ett mjukningsmedel såsom de beskrivna häri nedan.

I vissa utföringsformer så kan man belägga med en mängd av ett beläggingsmaterial  
5 som är tillräcklig för att erhålla en viktuppgångsnivå från omkring 2 till omkring 20%, till exempel omkring 2 till omkring 15% och företrädesvis omkring 5 till omkring 10% såsom 6%, 7%, 8%, eller 9% för att erhålla tillräcklig förlängning av frisättningen från formuleringen.

10 Cellulosamaterial och polymerer, inkluderande alkylcellulosor är material för förlängd frisättning som är lämpliga för att belägga substrat till exempel pärlor, granulat, tabletter etc. i enlighet med uppfinningen. Enbart som ett exempel, så är en föredragen alkylcellulosapolymer etylcellulosa.

15 En kommersiellt tillgänglig vattenhaltig dispersion av etylcellulosa är Aquacoat® såsom Aquacoat® ECD30 (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.). Aquacoat bereds genom att lösa upp etylcellulosan i ett organiskt lösningsmedel som ej är blandbart i vatten och sedan emulgera denna i vatten i närvaro av ett ytaktivt ämne och ett stabiliseringsmedel. Efter homogenisering för att generera submikrondroppar, så  
20 evaporeras det organiska lösningsmedlet under vakuum för att bilda en pseudolatex.

En annan vattenhaltig dispersion av etylcellulosa är kommersiellt tillgänglig som Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, U.S.A.). Denna produkt bereds genom att infoga mjukningsmedel i dispersionen under tillverkningsprocessen. En varm  
25 smälta av en polymer, mjukningsmedel (dibutylsebakat), och stabilisator (oleinsyra) bereds som en homogen blandning, vilken sedan späds med en alkalisk lösning för att erhålla en vattenhaltig dispersion vilken kan appliceras direkt på substrat.

I en annan av föreliggande uppfinning, så är beläggingsmaterialet en farmaceutiskt  
30 godtagbar akrylpolymer, inkluderande men inte begränsad till akrylsyra och metakrylsyrakopolymerer, metylmetakrylatkopolymerer, etoxietylmetakrylater, cynaoetylmakrylat, poly(akrylsyra), poly(metakrylsyra), metakrylsyraalkylamidkopolymer, poly(metylmakrylat), polymetakrylat, poly(metylmakrylat)kopolymer, polyakrylamid, aminoalkylmetakrylatkopolymer,  
35 poly(metakrylsyraanhydrid) och glycidylmetakrylatkopolymerer.

I vissa föredragna utföringsformer, så innefattar akrylpolymeren en eller flera ammoniummetakrylatkopolymerer. Ammoniummetakrylatkopolymerer är välkända inom området, och beskrivs som fullt polymeriserade kopolymerer av akryl- och

5 metakrylsyraestrar med ett litet innehåll av kvartära ammoniumgrupper. Typiska exempel inkluderar Eudragit® RS30D vilken är en ammoniummetakrylatpolymer med låg permeabilitet och Eudragit®RL30D vilken är en ammoniummetakrylatpolymer med hög permeabilitet. Eudragit RL och Eudragit RS är svällbara i vatten, och mängden vatten som absorberas av dessa polymerer är pH-beroende, emellertid är doseringsformer belagda

10 med Eudragit RL och RS pH-oberoende.

Akrylbelägningarna kan innefatta en blandning av två akrylathartsackler kommersiellt tillgängliga från Rohm Pharma under handelsnamnen Eudragit®RL30D respektive Eudragit® RS30D. Eudragit®RL/RS-dispersionerna enligt föreliggande uppfinning kan

15 blandas samman i vilka önskade förhållanden som helst för att slutligen erhålla en formulering för förlängd frisättning som har en önskad lösningsprofil.

Andra polymerer vilka kan användas som beläggingsmaterial för förlängd frisättning om de appliceras i tillräckliga mängder är till exempel hydrofila polymerer såsom

20 hydroxietylmetylcellulosa.

De ovan nämnda belägningarna kan även appliceras i kombination. Vidare är det även möjligt att påverka frisättningsegenskaperna hos en doseringsform genom att öka mängden av beläggingsmaterialet och följaktligen tjockleken hos belägningen.

25

I utföringsformer av föreliggande uppfinning där belägningen innefattar en vattenhaltig dispersion av ett hydrofobt material för kontrollerad frisättning, så kan inkludering av en effektiv mängd av ett mjukningsmedel i den vattenhaltiga dispersionen av hydrofobt material ytterligare förbättra de fysiska egenskaperna hos belägningen för förlängd

30 frisättning. Till exempel, eftersom etylcellulosa har en relativt hög glasomvandlingstemperatur och kanske inte bildar flexibla filmer under normala beläggingsförhållanden, så kan det vara föredraget att infoga ett mjukningsmedel i en etylcellulosabeläggning som innehåller beläggning för förlängd frisättning före man använder denna som ett beläggingsmaterial. Generellt baseras mängden

mjukningsmedel som inkluderas i en beläggninglösning på filmbildarens koncentration, till exempel som oftast från omkring 1 till omkring 50% av vikt av filmbildaren.

Exempel på lämpliga mjukningsmedel för etylcellulosa inkluderar vattenlösliga

5 mjukningsmedel såsom dibutylsebakat, dietylftalat, trietylcitrat, tributylcitrat och triacetin, även om det är möjligt att andra vattenlösliga mjukningsmedel (såsom acetylerade monoglycerider, ftalatestrar, kastorolja, etc.) kan användas. Trietylcitrat är ett speciellt föredraget mjukningsmedel för de vattenhaltiga dispersionerna av etylcellulosa enligt föreliggande uppfinning.

10

Exempel på lämpliga mjukningsmedel för akrylpolymerer enligt föreliggande uppfinning inkluderar, men är inte begränsade till citronsyrastrar såsom trietylcitrat NF XVI, tributylcitrat, dibutylftalat och möjligen 1, 2-propylenglykol. Andra mjukningsmedel vilka har visat sig vara lämpliga för att förbättra elasticiteten hos filmerna som bildas från

15 akrylfilmerna såsom lacklösningar med Eudragit®RL/RS inkluderar polyetylenglykoler, propylenglykol, dietylftalat, kastorolja och triacetin.

I det följande så beskrivs det hur en matris för förlängd frisättning som kan användas för alla aspekter och variationer av uppfinningen kan vara sammansatt.

20

Uppfinningen för alla dess aspekter och variationer avser följaktligen som ett första alternativ en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral

25 (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit® som material för förlängd frisättning;

- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- c) nämnda hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och

30 nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.

Uppfinningen i alla dess aspekter och variationer avser följaktligen som ett andra alternativ en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande

35 åtminstone:

- a) åtminstone en cellulosaeeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob cellulosaeeter såsom etylcellulosa som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- 5 c) nämnda hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 10 Uppfinningen i alla dess aspekter och variationer avser följaktligen som ett tredje alternativ en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- 15 c) nämnda hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 20 Uppfinningen i alla dess aspekter och variationer avser följaktligen som ett fjärde alternativ en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE och åtminstone en cellulosaeeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob cellulosaeeter såsom etylcellulosa som material för förlängd frisättning;
- 25 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- 30 c) nämnda hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 35

Uppfinningen i alla dess aspekter och variationer avser följaktligen som ett femte alternativ en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- 5 a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE och åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- 10 c) nämnda hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.

Uppfinningen i alla dess aspekter och variationer avser följaktligen som ett sjätte alternativ 15 vilket kan vara speciellt föredraget, en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- a) åtminstone en cellulosaeater, företrädesvis åtminstone en hydrofob cellulosaeater såsom etylcellulosa och åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- 20 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- c) nämnda hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd 25 frisättning.

Uppfinningen i alla dess aspekter och variationer avser följaktligen som ett sjunde alternativ en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:

- 30 a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE, åtminstone en cellulosaeater, företrädesvis åtminstone en hydrofob cellulosaeater såsom etylcellulosa och åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav 35 och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari

- c) nämnda hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.

5

Materialen för förlängd frisättning kan användas i mängderna nämnda ovan.

I en första utföringsform av det första till det sjunde alternativet, så värmebehandlas den farmaceutiska kompositionen som beskrivet ovan.

10

Utöver eller alternativt till denna första utföringsform av det första till det sjunde alternativet, så kan den farmaceutiska kompositionen innefatta ett vattenfritt fyllnadsmedel såsom vattenfri laktos.

- 15 Utöver eller alternativt till denna första och andra utföringsform av det första till sjunde alternativet, så kan den farmaceutiska kompositionen innefatta magnesiumstearat och/eller talk i de ovan nämnda mängderna.

- Utöver eller alternativt till denna första, andra och tredje utföringsform av det första till  
20 sjunde alternativet, så kan den farmaceutiska kompositionen innefatta HPC i de ovan nämnda mängderna.

- Utöver eller alternativt till denna första, andra, tredje och fjärde utföringsformen av det  
25 första till sjunde alternativet, så kan den farmaceutiska kompositionen innefatta HPC i de ovan nämnda mängderna.

- Utöver eller alternativt till denna första, andra, tredje, fjärde och femte utföringsformen av  
det första till sjunde alternativet, så kan den farmaceutiska kompositionen innefatta en  
ytterligare beläggning för förlängd frisättning. En sådan beläggning kan innefatta  
30 företrädesvis etylcellulosa som beläggningsmaterial för förlängd frisättning.

- Dessa farmaceutiska kompositioner i enlighet med det första till det sjunde alternativet  
kan innefatta hydromorfon och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat  
därav i de ovan nämnda förhållandena och mängderna. De kan ytterligare tillhandahålla  
35 de ovan nämnda frisättningsdata in vitro och alkoholresistens som beskrivet ovan. Vidare



kan dessa kompositioner tillhandahålla lagringsstabilitet. De kan även vara av en multipartikulatnatur. De kan vidare tillhandahålla de farmakokinetiska parametrarna som nämns häri.

- 5 I ett försök att realisera specifika frisättningshastigheter in vitro, så kan man använda kombinationer av de ovan nämnda åtgärderna. Till exempel, om frisättningen från en matris för förlängd frisättning anses vara för snabb så kan man applicera en beläggning för förlängd frisättning utöver detta. Utöver detta eller alternativt, så kan man lägga till ytterligare matrismaterial för förlängd frisättning, såsom hydrofoba polymerer, där
- 10 etylcellulosa är föredragen och/eller fettalkoholer till granulat som redan innefattar en matris för förlängd formulering och för att sedan komprimera dessa granulat samman med de ytterligare matrismaterialen för förlängd frisättning till exempel till tabletter. I en föredragen utföringsform, används sedan sådana matrisformuleringar för förlängd frisättning vilka är belagda med sådana matrisformuleringar för förlängd frisättning som en
- 15 multipartikulatformulering.

De farmaceutiska kompositionerna i enlighet med uppfinningen som beskrivs häri kan formuleras för att tillhandahålla ett medel AUC<sub>t</sub> på omkring 1162 h\*pg/ml till omkring 2241 h\*pg/ml och företrädesvis omkring 1328 till omkring 2075 h\*pg/ml per mg administrerad

20 mängd av hydromorfon och ett medel C<sub>max</sub> på omkring 122 pg/ml till omkring 234 pg/ml och företrädesvis på omkring 139 till omkring 218 pg/ml per mg administrerad mängd av hydromorfon och medel t<sub>max</sub> omkring 1 h till omkring 4,5 h, företrädesvis omkring 1,5 h till omkring 4 h och mer företrädesvis omkring 1,5 till omkring 3h. Dessa värden refererar företrädesvis till administrering genom enkel dos till friska individer. Företrädesvis sker

25 administrering i det fastande tillståndet. Medelvärdena av C<sub>max</sub>, AUC<sub>t</sub> och t<sub>max</sub> refererar till det geometriska medelvärdet.

"C<sub>max</sub>-värdet" indikerar maximal blodplasmakoncentration av det aktiva medlet hydromorfon.

30

"t<sub>max</sub>-värdet" indikerar tidpunkten där C<sub>max</sub>-värdet nås. Med andra ord, så är t<sub>max</sub> tidpunkten för den maximalt observerade plasmakoncentrationen.

"AUC" (Area Under Kurvan") värdet motsvarar arean av koncentrationskurvan. AUC-värdet är proportionerligt till mängden av aktivt medel som totalt absorberas in i blodcirkulationen och är följaktligen en mätmetod för biotillgänglighet.

- 5 "AUCt-värde" är värdet för arean under plasmakoncentration-tidskurvan från tiden för administrering till den sista mätbara koncentrationen. AUCt-värden beräknas vanligen genom att använda den linjära trapezoidalmetoden,

- Om farmakokinetiska parametrar såsom medel  $t_{max}$   $C_{max}$  och AUCt mäts för friska individer  
10 som kan vara friska människor, så erhålls de typiskt genom att mäta utvecklingen av blodplasmavärden över tiden i en testpopulation på ungefär 16 till 24 friska människor. Regulatoriska enheter såsom Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) eller Livsmedels- och läkemedelsmyndigheten (FDA) brukar vanligtvis acceptera data erhållna från till exempel 16 eller 24 testpersoner. Emellertid så kan initiala provningar som  
15 involverar färre deltagare såsom 8 till 16 deltagare också vara godtagbart.

- Termen "friska" individer i detta sammanhang refererar till en typisk man eller kvinna av vanligtvis kaukasiskt ursprung med medelvärden avseende längd, vikt och fysiologiska parametrar såsom blodtryck etc. Friska individer för föreliggande uppfinnings ändamål  
20 väljs i enlighet med inklusions- och exklusionskriterium vilka är baserade på och i enlighet med rekommendationer enligt International Conference for Harmonization of Clinical Trials (ICH). För föreliggande uppfinnings ändamål, så kan friska individer identifieras i enlighet med inklusions- och exklusionskriterium som presenteras i Exempel 7.

- 25 Följaktligen så kan inklusionskriterium innefatta till exempel en ålder mellan  $\geq 18$  och  $\geq 45$  år; ett BMI inom omfattningen 19-29  $kg/m^2$ , och inom viktomfattningen 60-100 kg för män och 55-90 kg för kvinnor; att kvinnor ej får vara ammande, ej gravida och tillhandahåller ett negativt urin  $\beta$ -hCG-graviditetstest inom 24 timmar före studiemedicineringen mottages; generellt god hälsa, bevis på avsaknad av signifikanta avvikande rön avseende  
30 medicinsk historia, fysisk undersökning, kliniska laborietester, vitala tecken, och ECG etc.

- Följaktligen så kan exklusionskriterium innefatta till exempel exponering för något läkemedel under provning eller placebo inom 3 månader från den första dosen av  
35 studiemedicinering, någon signifikant sjukdom inom de 30 dagarna före den första dosen

av studiemedicinering, någon kliniskt signifikant avvikelse som identifierats vid förstudieundersökning för medicinsk historia, fysisk undersökning eller laboratorieanalyser, användning av någon föreskriven medicinering (förutom HRT för kvinnor postmenopaus och preventivmedel) under de första 21 dagarna, eller icke

5 receptbelagd medicinering inkluderande syrakontrollmedel, vitaminer, örtprodukter och/eller mineraltillskott under de 7 dagarna, före den första dosen av studiemedicinering, samtidigt medicinskt tillstånd som är känt att störa gastrointestinal läkemedelsabsorption (till exempel försenad gastrisk tömning, malabsorptionssyndrom), fördelning (till exempel fetma), metabolism eller exkretion (till exempel hepatit, glomerulonefrit), historia av eller

10 samtidigt medicinskt tillstånd, vilket i utredarens åsikt skulle kompromissa med förmågan hos individen att säkert fullgöra studien, historia av slaganfallssjukdomar för vilka individen behövde farmakologisk behandling, tidigare historia av rökning av mer än 5 cigaretter per dag, individer med bevis på aktiv eller tidigare historia av substans- eller alkoholmissbruk i enlighet med DSM-IV-kriterium, individer vilka rapporterar regelbunden

15 konsumtion av 2 eller fler alkoholhaltiga drycker per dag eller som har blodalkoholnivåer på  $\geq 0,5\%$  vid genomsökning, donering av mer än 500 ml av blod eller blodprodukter eller annan större blodförlust de 3 månaderna före den första dosen av studiemedicinering, något positivt resultat i förstudieundersökningen för etanol, opiater, barbiturater, amfetaminer, kokainmetaboliter, metadon, propoxyfen, fencyklidin, benzodiazepiner och

20 kannabinoider i urinprovet som tagits vid undersökning, känd känslighet för hydromorfon, naloxon, eller relaterade föreningar etc.

De tidigare nämnda farmakokinetiska data är företrädesvis möjliga att erhålla med en farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav eller naloxon eller ett

25 farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och åtminstone ett material för förlängd frisättning vilket företrädesvis kombineras med dessa farmaceutiskt aktiva medel för att bilda en matris för förlängd frisättning; vari mängden hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav eller naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav som frisätts *in vitro* i 500 eller 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska, pH 1,2,

30 genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 100 rpm vid 37°C är:

vid 1 h:	25 till 55% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
vid 2 t:	45 till 75% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
vid 3 h:	55 till 85% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
vid 4 h:	60 till 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
35 vid 6 h:	70 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,

vid 8 h: mer än 85% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
 vid 10 timmar: mer än 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,

De farmaceutiskt aktiva medlen kan företrädesvis vara hydromorfon-HCl och naloxon-HCl  
 5 är fördragen. Den farmaceutiska kompositionen för förlängd frisättning kan innefatta  
 dessa aktiva medel i de ovan indikerade mängderna och viktförhållandena på omkring  
 2:1, omkring 1:1, omkring 1:2 eller omkring 1:3. Kompositionen kan vara alkoholresistent  
 som beskrivs i det följande.

10 De tidigare nämnda farmakokinetiska data kan än mer företrädesvis erhållas med en  
 farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone hydromorfon  
 eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav eller naloxon eller ett  
 farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och åtminstone ett material för förlängd  
 frisättning vilket företrädesvis kombineras med dessa farmaceutiskt aktiva medel för att  
 15 bilda en matris för förlängd frisättning; vari mängden hydromorfon eller ett farmaceutiskt  
 godtagbart salt eller derivat därav eller naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller  
 derivat därav som frisätts *in vitro* i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska, pH 1,2,  
 genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 100 rpm vid 37°C är:

	vid 1 h:	30 till 50% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
20	vid 2 h:	50 till 70% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 3 h:	60 till 80% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 4 h:	65 till 85% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 6 h:	75 till 95% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 8 h:	mer än 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
25	vid 10 h:	mer än 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,

De farmaceutiskt aktiva medlen kan företrädesvis vara hydromorfon-HCl och naloxon-HCl  
 är fördragen. Den farmaceutiska kompositionen för förlängd frisättning kan innefatta  
 dessa aktiva medel i de ovan indikerade mängderna och viktförhållandena på omkring  
 30 2:1, omkring 1:1, omkring 1:2 eller omkring 1:3. Kompositionen kan vara alkoholresistent  
 som beskrivs härefter.

Farmaceutiska kompositioner för förlängd frisättning som nämns häri kan även erhållas  
 genom att använda en metod för tillverkning innefattande åtminstone stegen att:

- a) producera granulat innefattande åtminstone ett material för förlängd frisättning åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart eller derivat salt därav och åtminstone naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav,
- b) valfritt välja granulat från steg a) av väsentligen enhetlig storlek;
- 5 c) valfritt tillsätta ytterligare material för förlängd frisättning;
- d) komprimera nämnda granulat från steg a), steg b) eller steg c) för att erhålla en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning i formen av en tablett,
- e) valfritt värmebehandla nämnda komprimerade granulat enligt steg d);
- f) valfritt disponera beläggningar för förlängd frisättning antingen på granulat från
- 10 steg a), b) eller c) eller på den monolitiska kompositionen erhållen i steg d) eller e);
- g) valfritt härda den erhållna kompositionen.

Det är givet att åtminstone komprimeringen i steg c) producerar en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning i formen av en tablett vilken innefattar en matris för

15 förlängd frisättning. Emellertid kan även granulat erhållen i steg a) redan innefatta en matris för förlängd frisättning.

Farmaceutiska kompositioner för förlängd frisättning som nämns i det följande kan även erhållas genom att använda en metod för tillverkning innefattande åtminstone stegen att:

- 20 a) producera granulat innefattande åtminstone ett material för förlängd frisättning åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart eller derivat salt därav och åtminstone naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav,
- b) valfritt välja granulat enligt steg a) av väsentligen enhetlig storlek;
- c) valfritt värmebehandla nämnda granulat från steg a) eller steg);
- 25 d) valfritt disponera en beläggning för förlängd frisättning antingen på granulat från steg a), b) eller c);
- e) valfritt härda den erhållna kompositionen.

Fackmannen inom området är medveten om olika medel och metoder för att producera

30 granulaten i enlighet med steg a).

I en utföringsform, så kan sådana granulat produceras genom våt- eller torrgranulering. Följaktligen, för att producera granulat, så kan steg a) innefatta de följande stegen:

- 35 aa) blanda ett material för förlängd frisättning med åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart eller derivat salt därav och åtminstone naloxon eller

ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och valfritt med ett farmaceutiskt godtagbart konstituens,

ab) våt- eller torrgranulera nämnda blandning av steg aa) för att erhålla granulat, och valfritt sfäronisera dem,

5 ac) torra nämnda granulat från steg ab)

De farmaceutiskt godtagbara konstituensen kan inkludera de fyllnadsmedel, bindemedel, smörjmedel, modifierare av frisättningshastighet, sfäroniserande medel, anti-klibbmedel, etc. som nämnts ovan. Emellertid kan vissa av dessa konstituens såsom till exempel

10 smörjmedel tillsättas vid ett senare tillfälle (se nedan).

Olika teknologier finns tillgängliga för att erhålla sådana granulat. Man kan använda till exempel trumgranulering eller fluidiserad bädd-granulering.

15 Alternativt och/eller därtill så kan granulat från steg a) produceras innefattande stegen att:  
aa) blanda ett matrismaterial för förlängd frisättning med åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart eller derivat salt därav och åtminstone naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och valfritt med ett farmaceutiskt godtagbart konstituens,  
20 ab) extrudera nämnda blandning från steg aa) för att erhålla granulat,  
ac) torra nämnda granulat från steg ab).

De farmaceutiskt godtagbara konstituensen kan inkludera de fyllnadsmedel, bindemedel, smörjmedel, modifierare av frisättningshastighet, sfäroniserande medel, anti-klibbmedel,  
25 etc. som nämnts ovan. Emellertid kan vissa av dessa konstituens såsom till exempel smörjmedel tillsättas vid ett senare tillfälle (se nedan).

Olika extruderingssteknologier finns tillgängliga för att erhålla extruderade granulat. Till exempel så kan man använda enkelskruv- eller tvillingskruvextruderare. För  
30 tvillingskruvsextruderare, så kan man använda motsols-roterande eller medsols-roterande skruvar som valfritt har paddelmedel.

Som nämnt ovan, så kan de granulat som produceras genom våtgranuleringsextrudering torkas före de blandas med det åtminstone ett farmaceutiskt aktiva medlet.

Typiskt så sker torkning vid en fuktighet från omkring 0,5% till omkring 5% vid en temperatur från omkring 20°C till omkring 90°C och under en tid från omkring 10 minuter till omkring 3 timmar. Torkning vid omgivande fuktighet vid en temperatur från omkring 40°C till omkring 90°C och under en tid från omkring 15 min till omkring 2 timmar kan vara

5 föredraget.

Granulaten kan sedan valfritt genomsökas för att selektera för granulat av väsentligen enhetlig storlek. Selektion av granulat av väsentligen enhetlig storlek före de komprimeras kan förbättra egenskaperna för förlängd frisättning för den slutliga farmaceutiska

10 kompositionen för förlängd frisättning eftersom det aktiva medlet och granulaten då antas vara mer enhetligt distribuerade vilket kan förebygga oregelbundenheter i frisättningsprofilen. Granulat där åtminstone omkring 70%, företrädesvis åtminstone omkring 80%, mer företrädesvis åtminstone omkring 90% är av omkring samma medelstorlek kommer typiskt att anses vara av väsentligen enhetlig storlek.

15

Företrädesvis, så väljs granulat av en medelstorlek från omkring 100 µm till omkring 2 mm, mer företrädesvis från omkring 100 µm till omkring 1 mm, och än mer företrädesvis från omkring 100 µm till omkring 600 µm. Selektion kan utföras genom att använda ett såll med en lämplig maskvidd.

20

I vissa utföringsformer så kan granulaten malas före de selekteras för sin storlek. Malning kan både öka utbytet från selektionssteget och förbättra granulatets lämplighet för det efterföljande komprimeringssteget. För malning så kan man använda till exempel en rotaterande hammarkvarn eller över/underdriven konisk kvarn.

25

Även om granulat kan produceras genom våtgranulering, så kan vattenfria tillverkningssteg och metoder såsom vattenfri extrudering vara föredraget, åtminstone när hydromorfon och naloxon eller dess farmaceutiskt godtagbara salter eller derivat därav

30 tillverkningssteg och metoder när man gör en matris för förlängd frisättning är att den har en fördelaktig påverkan på den kemiska stabiliteten hos hydromorfon eller naloxon eller dess farmaceutiskt godtagbara salter eller derivat. När de aktiva medlen har inkluderats i en sådan matris för förlängd frisättning, så behöver inte den valfria ytterligare appliceringen av till exempel en beläggning för förlängd frisättning ske på ett vattenfritt vis.

35 Det är givet att termen "vattenfri tillverkning" indikerar att processen som leder till en

matris för förlängd frisättning kan utföras i frånvaro av avsevärda mängder av vatten. Detta betyder inte att komponenterna som används inte innefattar molekyllärt bundet vatten. Följaktligen, även när processen utförs på ett vattenfritt vis, såsom extrudering, så kan naloxonhydroklorid till exempel tillhandahållas som en dihydrat och fyllnadsmedel

5 såsom laktos kan tillhandahållas som laktosmonohydrat även om vattenfri laktos kan vara föredraget. För att komprimera de farmaceutiskt aktiva medlen med granulaten, så kan man använda typisk tableteringsutrustning såsom Example Fette eller Kilian press.

När man komprimerar granulater och aktiva medel, så kan man även inkludera

10 farmaceutiskt aktiva konstituens som de vanligtvis används inom området. Till exempel så kan man tillsätta smörjmedel, anti-klibbmedel, bindemedel och liknande. För smörjmedel, så kan användningen av magnesiumstearat och/eller talk i de tidigare nämnda mängderna vara av fördel.

15 Som nämnt ovan, så kan farmaceutiska doseringsformer för förlängd frisättning i enlighet med uppfinningen dessutom utsättas för ett värmebehandlingssteg som har beskrivits ovan.

Beläggningen för förlängd frisättning kan produceras genom metoder kända inom

20 området såsom fluidiserad bädd-sprayning.

Som beskrivet ovan, så hänför sig uppfinningen i vissa utföringsformer till orala farmaceutiska kompositioner för förlängd frisättning innefattande hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt

25 godtagbart salt eller derivat därav innefattande hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav i viktförhållanden från omkring 2:1 till omkring 1:3, företrädesvis omkring 2:1, 1:1, 1:2 eller 1:3. Det är givet att i synnerhet för dessa utföringsformer så kan hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett

30 farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav innefattas inom distinkta farmaceutiska kompositioner vilka sedan kan administreras simultant eller sekventiellt för att tillhandahålla fördelarna med ett sådant fixerat förhållande.

Uppfinningen illustreras nu med avseende på specifika exempel. Dessa exempel är

35 emellertid inte avsedda att tolkas som begränsande.



**EXEMPEL**

Exempel 1:

5 Tabletter enligt kompositionen som visas i Tabell 1 tillverkades.

Tabletter	F880/99	F880/105	F893/31
Ingredienser	Mängd(mg)	Mängd(mg)	Mängd (mg)
Hydromorfone-HCl	2,0	2,0	2,0
Naloxon-HCl	4,0	4,0	4,0
Stearylalkohol	25,0	25,0	25,0
Etylcellulosa N45	20,0	20,0	---
Laktos vattenfri	76,4	76,4	76,4
Eudragit RSPO*	---	---	20,0
Natriumstearylfumarat	2,6	2,6	2,6
Hypromellos K100M	20,0	---	20,0
Xanthangummi 'extra'	---	12,0	---
<b>Totalt</b>	<b>150,0</b>	<b>142,0</b>	<b>150</b>

\*De indikerade mängderna refererar till mängderna fasta ämnen som användes.

10

Hydromorfon-HCl och naloxon-HCl blandades med laktos vattenfritt, stearylalkohol och antingen etylcellulosa N45 eller Eudragit RSPO som en polymer för förlängd frisättning i en dubbelkonblandare under 10 minuter.

15 Därefter smältextruderades blandningen genom att använda en uppvärmd tvillingsskruvextruder.

20

Temperaturprofilen för extrudern var som följer:

Extrudertyp	tvillingskruv
Värmezon 1 (matningszon)	25°C
Värmezon 2	50-55°C
Värmezon 3	73-83°C
Värmezoner 5-10	70-80°C
Formhuvud (eng. die head)	50-55

Matningshastigheten var 10-15 kg/h. Skruvhastigheten sattes till 150-250 rpm.

- 5 Formplattans konstruktion tillät extrudering av multipla strängar. Komprimerad luft användes för att kyla de extruderade strängarna på transportbälte.

- Därefter maldes strängarna för att erhålla granulat. För malning, så användes en Retsch-kvarn med ett 1,25 mm såll. Detta gav en väsentligen unimodal storleksdistribution av  
10 granulaten huvudsakligen från 100 till 600 µm.

- Granulaten blandades sedan med natriumstearylfumarat vilket inkluderades som ett smörjmedel. Utöver detta så inkluderades Hypromellose K100M som en modifierare av frisättning. Dessa komponenter blandades under ytterligare 5 minuter. Granulaten  
15 komprimerades sedan till tabletter genom att använda en Kilianpress.

- Tabletterna F880/99, F880/105 och F893/31 analyserades sedan med avseende på frisättningsbeteende in vitro genom att använda F. Europeiska paddelmetoden vid 75 rpm i 500 ml simulerad gastrisk vätska (SGF) lösningsmedium (0,1 N HCl med pH 1,2).  
20 Alikvoter av lösningsmediumet tas vid de respektive tidpunkterna och analyseras genom HPLC vid 220 nm.

Frisättningshastigheten in vitro indikeras som procenttal (baserat på etikettinnehållet för aktivt medel som testats) i tabell 2.

Tabell 2

Tabletter	F880/99		F880/105		F893/31	
Lösningsmedium	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Aktivt medel testat	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 = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl, 0,1 N HCl w/o 40% EtOH = 0,1 N HCl pH 1,2 utan 40% etanol;

5 Värden är medeltal av 6 mätningar.

Tabletterna utvärderades ytterligare med avseende på dess alkoholresistens. För detta ändamål så bestämdes frisättningshastigheterna in vitro genom att använda F.

Europeiska paddelmetoden vid 75 rpm i 500 ml simulerad gastrisk vätska (SGF)

10 lösningsmedium (0,1 N HCl med pH 1,2) med 40% EtOH. Alikvoter av lösningsmedium tas vid de respektive tidpunkterna och analyseras genom HPLC vid 220 nm.

Frisättningshastigheterna in vitro indikeras som procenttal (baserat på etikettinnehållet för det aktiva medel som testats) i tabell 3.

15

20

Tabell 3

Tablett	F880/99		F880/105		F893/31	
Lösningsmedium	0,1 N HCl w 40% EtOH		0,1 N HCl w 40% EtOH		0,1 N HCl w 40% EtOH	
Aktivt medel testat	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
120min	31	30	83	77	31	29

Hm = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl, 0,1 N HCl w/o 40% EtOH = 0,1 N HCl pH 1,2 utan 40% etanol; Värden är medeltal av 6 mätningar.

5

## Exempel 2

Tabletter av kompositionen som visas i Tabell 4 tillverkades.

10 Tabell 4

Tabletter	F880/77	F880/83	F893/89
Ingrediens	Mängd (mg)	Mängd (mg)	Mängd (mg)
Hydromorfon-HCl	2,0	2,0	2,0
Naloxon-HCl	4,0	4,0	4,0
Stearylalkohol	25,0	25,0	15,0
Etylcellulosa N45	20,0	20,0	20
Laktos vattenfri	76,4	76,4	76,4
Natriumstearylfumarat	2,6	2,6	2,6
Hypromellose K100M"Extra"	20,0	7,5	12,5
Totalt	150	142,5	137,5

Hydromorfon-HCl och naloxon-HCl blandades med laktos vattenfri, stearylalkohol och  
15 etylcellulosa som en polymer för förlängd frisättning i en dubbelkonblandare under 10  
minuter.

Därefter smältextruderades blandningen genom att använda en uppvärmd tvillingskruvextruder.

Temperaturprofilen för extrudern var som följer:

5

Extrudertyp	tvillingskruv
Värmezon 1 (matningszon)	25°C
Värmezon 2	50-55°C
Värmezon 3	73-83°C
Värmezoner 5-10	70-80°C
Formhuvud	50-55

Matningshastigheten var 10-15 kg/h. Skruvhastigheten sattes till 150-250 rpm.

Formplattans konstruktion tillät extrudering av multipla strängar. Komprimerad luft användes för att kyla de extruderade strängarna på ett transportbälte.

10

Därefter maldes strängarna för att erhålla granulat. För malning, så användes en Retsch-kvarn med ett 1,25 mm såll. Detta gav en väsentligen unimodal storleksdistribution av granulaten huvudsakligen från 100 till 600 µm.

15

Granulaten blandades sedan med natriumstearylfumarat vilket inkluderades som ett smörjmedel. Utöver detta så inkluderades Hypromellos K100M som en modifierare av frisättning. Dessa komponenter blandades under ytterligare 5 minuter. Granulaten komprimerades sedan till tabletter genom att använda en Kilianpress.

20

Tabletterna F880/77, F880/83 och F880/89 analyserades sedan med avseende på frisättningsbeteende in vitro genom att använda F. Europeiska paddelmetoden vid 75 rpm i 500 ml simulerad gastrisk vätska (SGF) lösningsmedium (0,1 N HCl med pH 1,2).

Alikvoter av lösningsmediumet tas vid de respektive tidpunkterna och analyseras genom HPLC vid 220 nm.

25

Tabletterna F880/77, F880/83 och F880/89 utvärderades sedan med avseende på dess alkoholresistens. För detta ändamål, så bestämdes frisättningshastigheter in vitro genom att använda F. Europeiska paddelmetoden vid 75 rpm i 500 ml simulerad gastrisk vätska

(SGF) lösningsmedium (0,1 N HCl med pH 1,2) med 40% EtOH. Alikvoter av lösningsmediumet tas vid de respektive tidpunkterna och analyseras genom HPLC vid 220 nm.

- 5 Frisättningsdata in vitro indikeras som procenttal (baserat på etikettinnehållet för aktivt medel som testats) i tabeller 5 till 6.

**Tabell 5**

Tabletter	F880/77		F880/83		F880/89	
Lösningsmedium	0,1 N HCl pH1.2		0,1 N HCl pH1.2		0,1 N HCl pH1,2	
Aktivt medel testat	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

- 10 Hm = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl; Värderna är medeltal av 6 mätningar.

15

20

Tabell 6

Tabletter	F880/77		F880/83		F880/89	
Lösningsmedium	0,1 N HCl w 40% EtOH		0,1 N HCl w 40% EtOH		0,1 N HCl w 40% EtOH	
Aktivt medel testat	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.d.	n.d.	29	28	25	23
90 min	n.d.	n.d.	37	35	32	30
120 min	n.d.	n.d.	43	42	38	36

Hm = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl, 0,1 N HCl w 40% EtOH = 0,1 N HCl pH 1,2 med 40% etanol, n.d. = ej bestämt; Värderna är medeltal av 6 mätningar.

5

Exempel 3:

Granulat av kompositionen som visas i tabell 7 tillverkades.

10 Tabell 7

Tabletter	PN3450	PN3451	PN3452
Ingredienser	Mängd (mg)	Mängd (mg)	Mängd (mg)
Hydromorfon-HCl	4,0	4,0	4,0
Naloxon-HCl	8,0	8,0	8,0
Hydroxipropylcellulosa	5,0	5,0	5,0
Stearylalkohol	17,5	25,0	25,0
Etylcellulosa N45	7,5	10,0	15,0
Laktos vattenfri	46,0	46,0	46,0
Magnesiumstearat	1,25	1,25	1,25
Talk	0,75	0,75	0,75
Totalt	90	100	105

Hydromorfon-HCl och naloxon-HCl blandades med laktos vattenfri, stearylalkohol, hydroxipropylcellulosa och etylcellulosa N45 som en polymer för förlängd frisättning.

- 15 Dessa komponenter blandades i en dubbelkonblandare under 10 minuter. Därefter smältextruderades blandningen genom att använda en uppvärmd tvillingskruvextruder.

Temperaturprofilen var som följer:

Extrudertyp	tvillingskruv
Värmezon 1 (matningszon)	25°C
Värmezon 2	50-55°C
Värmezon 3	73-83°C
Värmezoner 5-10	70-80°C
Formhuvud	50-55

Matningshastigheten var 10-15 kg/h. Skruvhastigheten sattes till 150-250 rpm.

- 5 Formplattans konstruktion tillät extrudering av multipla strängar. Komprimerad luft användes för att kyla de extruderade strängarna på ett transportband.

Granulaten maldes och de malda granulaten blandades med magnesiumstearat och talk i en tummelblandare. Därefter komprimerades de blandade granulaten till tabletter och

- 10 värmebehandlades under 30 minuter vid 55°C.

Figur 1 visar till exempel för fallet PN3450 att värmebehandling av den förlängda matrisen förbättrar den fysiska stabiliteten hos formuleringen, till exempel att uppkommande av sprickor reduceras och tablettens intakthet förbättras. Liknande observationer gjordes för

15 de andra värmebehandlade tabletterna nämnda häri. Detta kan positivt påverka frisättningsegenskaperna in vitro för formuleringen, speciellt i en in vivo miljö eftersom sprickor till exempel kan påverka frisättningsegenskaperna på ett oförutsett sätt på grund av till exempel en oväntad förändring i tablettens yta. Vidare kan tabletternas hårdhet öka genom vanligtvis 6 kP till 10 till 11 kP.

20

Tablettorna PN3450, PN3451 och PN3452 analyserades sedan med avseende på frisättningsbeteende in vitro genom att använda F. Europeiska paddelmetoden vid 75 rpm i 500 ml simulerad gastrisk vätska (SGF) lösningsmedium (0,1 N HCl med pH 1,2).

- Alikvoter av lösningsmedium tas vid de respektive tidspunkterna och analyseras genom
- 25 HPLC vid 220 nm.

Frisättningsdata in vitro indikeras som procenttal (baserat på etikettinnehållet för aktivt medel som testats) i tabell 9.



Tabell 9

Tabletter	PN3450		PN3451		PN3452	
	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Aktivt medel testat	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 = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl; Värden är medeltal av 6 mätningar

- 5 Därefter, placerades tabletter PN350, PN3451 och PN3452 i PVC-blister och lagrades under 3 månader vid 25°C och 60% RH eller under 1, 2 och 3 månader vid 40°C och 75% RH.

Alla tabletter testades antingen initialt eller efter lagring för totala relaterade substanser.

10

Resultaten visas i tabell 10.

15

20

Tabell 10

Tabletter	PN3450	PN3450	PN3451	PN3451	PN3452	PN3452
Behållare	PVC	PVC	PVC	PVC	PVC	PVC
Lagring	25°C/60 % RH	40°C/75% RH	25°C/60% RH	40°C/75% RH	25°C/60% RH	40°C/75% RH
Initialt	0,15%	0,15%	0,15%	0,15%	0,16%	0,16%
1 månad	---	0,26%	---	0,31%	---	0,33%
2 månader	---	0,28%	---	0,39%	---	0,29%
3 månader	0,33%	0,24%	0,34%	0,24%	0,36%	0,32%

Exempel 4:

- 5 Granulat av kompositionen som visas i Tabell 11 tillverkades.

Tabell 11

Tabletter	F923/16
Ingredienser	Mängd (mg)
Hydromorfon-HCl	4,0
Naloxon-HCl	8,0
Hydroxipropylcellulosa	5,0
Stearylalkohol	25,0
Etylcellulosa N45	10,0
Laktos vattenfri	46,0
Totalt	98

- Hydromorfon-HCl och naloxon-HCl blandades med laktos vattenfri, stearylalkohol,  
 10 hydroxipropylcellulosa och etylcellulosa N45 som en polymer för förlängd frisättning.  
 Dessa komponenter blandades i en dubbelkonblandare under 10 minuter.

- Därefter smältextruderades blandningen genom att använda en uppvärmd  
 tvillingskruvextruderare. Granulaten maldes och de malda granulaten blandades med  
 15 magnesiumstearat och talk i en tummelblandare. Därefter komprimerades de blandade  
 granulaten till tabletter.

Tabletter F923/16 värmebehandlades under 15 minuter vid 55°C. De värmebehandlade tablettarna märktes F922/58A.

- 5 Tabletter F923/16 värmebehandlades under 30 minuter vid 55°C. De värmebehandlade tablettarna märktes F922/58B.

Tabletter F923/16 värmebehandlades under 45 minuter vid 55°C. De värmebehandlade tablettarna märktes F922/58C.

10

Tablettarna F923/16 såväl som deras värmebehandlade motsvarighet analyserades sedan med avseende på frisättningsbeteende in vitro genom att använda F. Europeiska paddelmetoden vid 75 rpm i 500 ml simulerad gastrisk vätska (SGF) lösningsmedium (0,1 N HCl vid pH 1,2). Alikvoter av lösningsmediumet tas vid de respektive tidpunkterna och

- 15 analyserades genom HPLC vid 220 nm.

Frisättningsdata in vitro indikeras som procenttal (baserat på etikettinnehållet för aktivt medel som testats) i tabell 12.

20

25

30

35

Tabell 12

Tabletter	F923/16		F923/58A		F923/58B		F923/58C	
Lösningmedium	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Aktivt medel testat	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 = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl; Värden är medeltal av 6 mätningar

5

Exempel 5:

Tabletter med en matris för förlängd frisättning och av jämförbar komposition som i exempel 3 men innefattande 20 mg etylcellulosa beredd. Dessa tabletter utsattes sedan för olika värmebehandlingar.

F922/70C: värmebehandlad under 45 minuter vid 55°C

F922/70D: värmebehandlad under 60 minuter vid 55°C

F922/70E: värmebehandlad under 75 minuter vid 55°C

15

Tabletter F922/70C, F922/70D och F922/70E analyserades sedan med avseende på frisättningsbeteende in vitro genom att använda F. Europeiska paddelmetoden vid 75 rpm i 500 ml simulerad gastrisk vätska (SGF) lösningsmedium (0,1 N HCl med pH 1,2). Alikvoter av lösningsmediet tas vid de respektive tidpunkterna och analyseras genom HPLC vid 220 nm.

Frisättningsdata in vitro indikeras som procenttal (baserat på etikettinnehållet för aktivt medel som testats) i tabell 13.

Tabell 13

Tabletter	F922/70C		F922/70BD		F922/70E	
Lösningsmedium	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Aktivt medel testat	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 = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl; Värden är medeltal av 6 mätningar

5

## Exempel 6

Tabletter F906/46 med en matris för förlängd frisättning och av jämförbar komposition som i exempel 3 men innefattande 20 mg etylcellulosa bereddes. Dessa tabletter utsattes sedan för olika värmebehandlingar.

F906/95B: F906/46 värmebehandlad under 15 minuter vid 55°C

F906/95C: F906/46 värmebehandlad under 45 minuter vid 55°C

15 Tabletter F906/46, F906/95B och F906/95C analyserades sedan med avseende på frisättningsbeteende in vitro genom att använda F. Europeiska paddelmetoden vid 75 rpm i 500 ml simulerad gastrisk vätska (SGF) lösningsmedium (0,1 N HCl med pH 1,2). Alikvoter av lösningsmediumet tas vid de respektive tidpunkterna och analyserades genom HPLC vid 220 nm.

20

Frisättningsdata in vitro indikeras som procenttal (baserat på etikettinnehållet för aktivt medel som testats) i tabell 14.

Tabell 14

Tabletter	F906/46		F9906/95B		F906/95C	
Lösningsmedium	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Aktivt medel testat	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 = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl; Värden är medeltal av 6 mätningar

5

## Exempel 7

Tabletter av kompositionen som visas i tabell 15 tillverkades.

10

15

20

Tabell 15

Tabletter	933/67	F933/69	F933/71	F933/73
Ingredienser	Mängd (mg)	Mängd (mg)	Mängd (mg)	Mängd (mg)
Hydromorfon-HCl	2,0	4,0	4,0	4,0
Naloxon-HCl	4,0	2,0	4,0	12,0
Hydroxypropylcellulosa	5,0	5,0	5,0	5,0
Stearylalkohol	25,0	25,0	25,0	25,0
Etylcellulosa N45	10,0	10,0	10,0	10,0
Laktos vattenfri	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
Totalt	100	100	100	100

- 5 Hydromorfon-HCl och naloxon-HCl blandades med laktos vattenfri, stearylalkohol, hydroxypropylcellulosa och etylcellulosa N45 som en polymer för förlängd frisättning. Dessa komponenter blandades i en dubbelkonblandare under 10 min. Därefter smältextruderades blandningen genom att använda en uppvärmd tvillingskruvextruder som beskrivet ovan.
- 10 Granulaten maldes och de malda granulaten blandades med magnesiumstearat och talk i en tummelblandare. Därefter så komprimerades de blandade granulaten till tabletter. Tabletterna värmebehandlades sedan under 30 minuter vid 55°C.
- 15 Tabletter F933/67, F933/69, F933/71 och F933/73 analyserades sedan med avseende på frisättningsbeteende in vitro genom att använda F. Europeiska paddelmetoden vid 75 rpm i 500 ml simulerad gastrisk vätska (SGF) lösningsmedium (0,1 N HCl med pH 1,2). Alikvoter av lösningsmediet tas vid de respektive tidpunkterna och analyserades genom HPLC vid 220 nm.
- 20 Frisättningsdata in vitro indikeras som procenttal (baserat på etikettinnehållet för aktivt medel som testats) i tabell 16.

Tabell 16

Tabletter	F933/67		F933/69		F933/71		F933/73	
Lösningsmedium	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Aktivt medel testat	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 = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl; Värden är medeltal av 6 mätningar

## 5 Exempel 8

Tabletter F918/109 med en liknande komposition som i exempel 1 till 7 tillverkades och härdades under 60 minuter vid 55°C. De lagrades under 1 månad vid 25°C och 60% relativ fuktighet (RH) eller under en månad vid 40°C och 75% RH.

10

Tabletter F919/77 med en liknande komposition som i exempel 1 till 7 tillverkades härdades under 30 minuter vid 55°C. De lagrades under 1 eller 2 månader vid 40°C och 75% RH.

15 Tabletter F918/109 och F919/77 analyserades sedan antingen initialt eller efter lagring med avseende på frisättningsbeteende in vitro genom att använda F. Europeiska paddelmetoden vid 75 rpm i 500 ml simulerad gastrisk vätska (SGF) lösningsmedium (0,1 N HCl med pH 1,2). Alikvoter av lösningsmedium tas vid de respektive tidpunkterna och analyseras genom HPLC vid 220 nm.

20

Frisättningsdata in vitro indikeras som procenttal (baserat på etikettinnehållet för aktivt medel som testats) i tabell 17 och 18.



Tabell 17

5

Tabletter	F918/109		F918/109		F918/109	
Lagring	---		1 månad, 25°C, 60% RH		1 månad, 40°C, 75% RH	
Lösningsmedium	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Aktivt medel testat	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 = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl; Värden är medeltal av 6 mätningar

10

15

Tabell 18

Tabletter	F919/77		F919/77		F919/77	
Lagring	---		1 månad, 40°C, 75% RH		1 månad, 40°C, 75% RH	
Lösningsmedium	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Aktivt medel testat	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

5

Hm = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl; Värden är medeltal av 6 mätningar

## Exempel 9

- 10 Tabletter F899/29, F899/39 och F908/93 producerades på ett liknande sätt som i exempel 1 till 8.

Därefter placerades tabletter F899/29 och F899/39 i Dumas fos-behållare och lagrades under 1, 2, eller 5 månader vid 25°C och 60% RH eller vid 40°C och 75% RH. Tabletter

- 15 F908/93 placerades antingen i PVC-behållare eller i PVC-belagda PVdC-blister och lagrades under 1, 2, eller 5 månader vid 25°C och 60% RH eller vid 40°C och 75% RH.

Alla tabletter testades antingen initialt eller efter lagring för totala relaterade substanser.

Resultaten visas i tabeller 19 och 20.

**Tabell 19**

Tablett	F899/29	F899/29	F899/39	F899/29
Behållare	Duma fos	Duma fos	Duma fos	Duma fos
Lagring	25°C/60% RH	40°C/75% RH	25°C/60% RH	40°C/75% RH
Initialt	0,05%	0,05%	0,16%	0,16%
1 månad	---	0,09%	---	0,17%
2 månader	---	0,26%	---	0,24%
5 månader	0,17%	0,30%	0,10%	0,24%

5

**Tabell 20**

Tablett	F908/93	F908/93	F908/93	F908/93
Behållare	PVC	PVC	PVS/PVdC	PVC/PVdC
Lagring	25°C/60% RH	40°C/75% RH	25°C/60% RH	40°C/75% RH
Initialt	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%
1 månad	0,21%	0,24%	0,40%	0,31%
2 månader	0,25%	0,30%	0,65%	0,46%
5 månader	---	0,49%	---	0,64%

Exempel 10

10

Tabletter av kompositionen enligt Tabell 21 tillverkades.

15

20

Tabell 21

Tabletter	933/107B	F929/73B	F929/85B	F929/79B
Ingrediens	Mängd (mg)	Mängd (mg)	Mängd (mg)	Mängd (mg)
Hydromorfon-HCl	4,00	4,00	4,00	4,00
Naloxon-HCl	8,00	8,00	8,00	8,00
Hydroxipropylcellulosa	5,00	5,00	5,00	5,00
Etylcellulosa N45	15,0	15,0	15,0	15,0
Stearylalkohol	25,0	25,0	25,0	25,0
Laktos vattenfri	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
Totalt	105	105	105	105
Surelease E7-7050*		7,00	5,00	3,75
Opadry II brun*		2,30	2,50	3,75
Renat vatten**		28,0	20,0	15,0
Totalt	105	114,3	112,5	112,5

5 \*Mängden som indikeras refererar till mängden fasta ämnen som använts.

\*\* Evaporerat under beläggning

Hydromorfon-HCl och naloxon-HCl blandades med laktos vattenfri, stearylalkohol, hydroxipropylcellulosa och etylcellulosa N45 som en polymer för förlängd frisättning.

- 10 Dessa komponenter blandades i en dubbelkonblandare under 10 min. Därefter smältextruderades blandningen genom att använda en uppvärmd tvillingskruvextruder som beskrivet ovan. De malda granulaten blandades med magnesiumstearat och talk i en tummelblandare. Därefter komprimerades de blandade granulaten till tabletter.
- Tabletterna värmebehandlades sedan under 45 minuter vid 55°C. Därefter applicerades
- 15 beläggningarna.

Tabletter F933/107B, F929/73B, F929/85B och F929/79B analyserades sedan med avseende på frisättningsbeteende in vitro genom att använda F. Europeiska

paddelmetoden vid 75 rpm i 500 ml simulerad gastrisk vätska (SGF) lösningsmedium (0,1 N HCl med pH 1,2). Alikvoter av lösningsmediumet tas vid de respektive tidpunkterna och analyseras genom HPLC vid 220 nm.

- 5 Frisättningsdata in vitro indikeras som procenttal (baserat på etikettinnehållet för aktivt medel som testats) i tabell 22.

**Tabell 22**

Tabletter	F933/107B		F929/73B		F929/85B		F929/79B	
Lösnings- 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	
Aktivt medel testat	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

- 10 Hm = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl; Värden är medeltal av 6 mätningar

#### Exempel 11

Tabletter av kompositionen som visas i tabell 23 tillverkades.

15

20

Tabell 23

Tabletter	F941/07B	F929/91C	F929/97C
Ingredienser	Mängd (mg)	Mängd (mg)	Mängd (mg)
Hydromorfon-HCl	4,00	4,00	4,00
Naloxon-HCl	4,00	4,00	4,00
Hydroxipropylcellulosa	5,00	5,00	5,00
Etylcellulosa N45*	7,50	7,50	7,50
Stearylalkohol	17,5	17,5	17,5
Laktos vattenfri	50,0	50,0	50,0
Magnesiumstearat	1,25	1,25	1,25
Talk	0,75	0,75	0,75
Totalt	90	90	90
Surelease E7-7050*		7.50	10.0
Opadry II brun*		5.00	5.00
Renat vatten**		30.0	40.0
Totalt	90	102.5	105

\*Mängden som indikeras refererar till mängden fasta ämnen som använts.

\*\* Evaporerat under beläggning

5

Hydromorfon-HCl och naloxon-HCl blandades med laktos vattenfri, stearylalkohol, hydroxipropylcellulosa och etylcellulosa N45 som en polymer för förlängd frisättning.

Dessa komponenter blandades i en dubbelkonblandare under 10 min. Därefter smältextruderades blandningen genom att använda en uppvärmd tvillingskruvextruder

10 som beskrivet ovan. De malda granulaten blandades med magnesiumstearat och talk i en tummelblandare. Därefter komprimerades de blandade granulaten till tabletter.

Tabletterna värmebehandlades under 45 minuter vid 55°C. Därefter applicerades beläggningarna.

15 Tabletter F941/07B, F929/91C, och F929/97C analyserades sedan med avseende på frisättningsbeteende in vitro genom att använda F. Europeiska paddelmetoden vid 75 rpm i 500 ml simulerad gastrisk vätska (SGF) lösningsmedium (0,1 N HCl med pH 1,2). Alikvoter av lösningsmedium tas vid de respektive tidpunkterna och analyseras genom HPLC vid 220 nm.

Frisättningsdata in vitro indikeras som procenttal (baserat på etikettinnehållet för aktivt medel som testats) i tabell 24.

## 5 Tabell 24

Tabletter	F941/07B,		F929/91C		F929/97C	
Lösningsmedium	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Aktivt medel testat	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 = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl; Värden är medeltal av 6 mätningar

- 10 Tabletter F929/91C och F929/97C utvärderades ytterligare med avseende på deras alkoholresistens. För detta ändamål bestämdes frisättningshastigheter in vitro genom att använda F. Europeiska paddelmetoden vid 75 rpm i 500 ml simulerad gastrisk vätska (SGF) lösningsmedium (0,1 N HCl med pH 1,2) med 40% EtOH. Alikvoter av lösningsmedium tas vid de respektive tidpunkterna och analyserades genom HPLC vid 15 220 nm.

Frisättningsdata in vitro indikeras som procenttal (baserat på etikettinnehållet för aktivt medel som testats) i tabell 25.

Tabell 25

Tabletter	F929/91C		F929/97C	
Lösningsmedium	0,1 N HCl w 40% EtOH		0,1 N HCl w 40% EtOH	
Aktivt medel testat	Hm	Nal	Hm	Nal
15 min	1,16	0,78	0,00	0,00
30 min	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
45 min	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
60 min	12,07	11,02	1,30	0,97
90 min	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
120 min	25,71	24,46	4,46	3,51

Hm = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl, 0,1 N HCl w 40% EtOH = 0,1 N HCl pH 1,2 med 40% etanol, n.d.  
5 = ej bestämt

## Exempel 12

Tabletter av kompositionen som visas i Tabell 26 tillverkades.

10

15

20

25



Tabell 26

5

Tablets	F941/60B	F945/06	F944/86	F945/30
Ingredienser	Mängd (mg)	Mängd (mg)	Mängd (mg)	Mängd (mg)
Hydromorfon-HCl	4,00	4,00	4,00	4,00
Naloxon-HCl	2,00	2,00	8,00	8,00
Hydroxipropylcellulosa	5,00	5,00	5,00	5,00
Etylcellulosa N45	15,0	15,0	10,00	10,00
Stearylalkohol	25,0	25,0	25,0	25,0
Laktos vattenfri	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
Totalt	105	105	100	100
Surelease E7-7050*		12,0		7,50
Opadry II brun*		0,0		5,00
Renat vatten**		48,0		30,0
Totalt	105	117	100	112.5

\*Mängden som indikeras refererar till mängden fasta ämnen som använts

\*\*Evaporerat under beläggning

- Hydromorfon-HCl och naloxon-HCl blandades med laktos vattenfri, stearylalkohol, hydroxipropylcellulosa och etylcellulosa N45 som en polymer för förlängd frisättning. Dessa komponenter blandades i en dubbelkonblandare under 10 min. Därefter smältextruderades blandningen genom att använda en uppvärmd tvillingskruvextruder som beskrivet ovan. Det malda granulatet blandades med magnesiumstearat och talk i en tummelblandare. Därefter komprimerades det blandade granulatet till tabletter. Tabletter F941/60B värmebehandlades under 45 min vid 55°C. Tabletter F944/86 värmebehandlades under 30 min vid 55°C. Därefter applicerades beläggningarna.

- Tabletter F941/60B, F945/06, F944/86 och F945/30 analyserades sedan med avseende på frisättningsbeteende in vitro genom att använda F.Europeiska paddelmetoden vid 75 rpm i 500 ml simulerad gastrisk vätska (SGF) lösningsmedium (0,1N HCl med pH 1,2).

Alikvoter av lösningsmedium tas vid de respektive tidpunkterna och analyserades genom HPLC vid 220 nm.

Frisättningsdata in vitro indikeras som procenttal (baserat på etikettinnehållet för aktivt 5 medel som testats) i tabell 27.

**Tabell 27**

Tabletter	F941/60B		F945/06		F944/86		F945/30	
Lösningsmedium	0,1 N HCl pH1.2		0,1 N HCl pH1.2		0,1 N HCl pH1.2		0,1 N HCl pH1.2	
Aktivt medel testat	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 = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl; Värden är medeltal av 6 mätningar.

10

Exempel 13

Tabletter med kompositionen som visas i tabell 28 tillverkades.

15

20

Tabell 28

Tabletter	F941/07B	F944/49	F929/103
Ingredienser	Mängd (mg)	Mängd (mg)	Mängd (mg)
Hydromorfon-HCl	4,00	4,00	4,00
Naloxon-HCl	4,00	4,00	4,00
Hydroxipropylcellulosa	5,00	5,00	5,00
Etylcellulosa N45	7,50	7,50	7,50
Stearylalkohol	17,5	17,5	17,5
Laktos vattenfri	50,0	50,0	50,0
Magnesiumstearat	1,25	1,25	1,25
Talk	0,75	0,75	0,75
Totalt	90	90	90
Eudragit RL30D*		5,00	14,0
Eudragit RS30D*		5,00	0,00
Talk		5,00	7,00
Trietylцитrat		2,00	2,80
Renat vatten**		44,8	62,6
Totalt	90	107	113,8

5 \*Mängden som indikeras refererar till mängden fasta ämnen som använts

\*\* Evaporerat under beläggning

Hydromorfon-HCl och naloxon-HCl blandades med laktos vattenfri, stearylalkohol, hydroxipropylcellulosa och etylcellulosa N45 som en polymer för förlängd frisättning.

- 10 Dessa komponenter blandades i en dubbelkonblandare under 10 min. Därefter smältextruderades blandningen genom att använda en uppvärmd tvillingskruvextruder som beskrivet ovan. Det malda granulatet blandades med magnesiumstearat och talk i en tummelblandare. Därefter komprimerades det blandade granulatet till tabletter. Tabletter värmebehandlades sedan under 45 min vid 55°C. Därefter applicerades beläggningarna.

15

Tabletter F941/07B, F944/49, och F929/103 analyserades sedan med avseende på frisättningsbeteende in vitro genom att använda F. Europeiska paddelmetoden vid 75 rpm i 500 ml simulerad gastrisk vätska (SGF) lösningsmedium (0,1N HCl med pH 1,2).

Alikvoter av lösningsmedium tas vid de respektive tidpunkterna och analyserades genom

- 20 HPLC vid 220 nm.

Frisättningsdata in vitro indikeras som procenttal (baserat på etikettinnehållet för aktivt medel som testats) i tabell 29.

## 5 Tabell 29

Tabletter	F941/07B		F944/49		F929/103	
Lösningsmedium	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Aktivt medel testat	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 = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl; Värden är medeltal av 6 mätningar.

## 10 Exempel 14

Tabletter av kompositonen som visas i tabell 30 tillverkades.

15

20

Tabell 30

Tabletter	F944/90	F944/101D
Ingredienser	Mängd (mg)	Mängd (mg)
Hydromorfon-HCl	4,00	4,00
Naloxon-HCl	8,00	8,00
Hydroxipropylcellulosa	5,00	5,00
Etylcellulosa N45	7,50	7,50
Stearylalkohol	17,5	17,5
Laktos vattenfri	46,0	46,0
Magnesiumstearat	1,25	1,25
Talk	0,75	0,75
Totalt	90	90
Surelease E7-7050*		7,50
Advantia Preferred* (Akvatisk HPMC)		5,00
Renat vatten**		30,0
Totalt	90	102,5

\*Mängden som indikeras refererar till mängden fasta ämnen som använts

\*\* Evaporerat under beläggning

5

- Hydromorfon-HCl och naloxon-HCl blandades med laktos vattenfri, stearylalkohol, hydroxipropylcellulosa och etylcellulosa N45 som en polymer för förlängd frisättning. Dessa komponenter blandades i en dubbelkonblandare under 10 min. Därefter
- 10 smältextruderades blandningen genom att använda en uppvärmd tvillingskruvextruder som beskrivet ovan. Det malda granulatet blandades med magnesiumstearat och talk i en tummelblandare. Därefter komprimerades det blandade granulatet till tabletter. Tabletter värmebehandlades sedan under 30 min vid 55°C. Därefter applicerades beläggningarna.
- 15 Tabletter F944/90 och F944/101D analyserades sedan med avseende på frisättningsbeteende in vitro genom att använda F. Europeiska paddelmetoden vid 75 rpm i 500 ml simulerad gastrisk vätska (SGF) lösningsmedium (0,1N HCl med pH 1,2). Alikvoter av lösningsmediumet tas vid de respektive tidpunkterna och analyserades genom HPLC vid 220 nm.

20

Frisättningsdata in vitro indikeras som procenttal (baserat på etikettinnehållet för aktivt medel som testats) i tabell 31.

**Tabell 31**

5

Tabletter	F944/90		F944/101D	
Lösningsmedium	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Aktivt medel testat	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 = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl; Värden är medeltal av 6 mätningar.

Tabletter liknande F994/101D tillverkades. I tabletter F944/101B så var viktökningen genom beläggning omkring 5 mg. Tabletter F994/101E var desamma som tabletter F994/101D förutom att de hade härdats 30 minuter vid 55°C efter att beläggningen hade applicerats. Dessa tabletter testades även för deras frisättning in vitro.

Frisättningsdata in vitro indikerades som procenttal (baserat på etikettinnehållet för aktivt medel som testats) i tabell 32.

Tabell 32

5

Tabletter	F944/101B		F944/101D		F944/101E	
Lösningsmedium	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Aktivt medel testat	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 = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl; Värden är medeltal av 6 mätningar.

## Exempel 15

10 Tabletter av kompositionen som visas i tabell 33 tillverkades.

15

20

Tabell 33

Tabletter	PN3450	F944/78	PN3451	F944/82	F945/69
Ingrediens	Mängd (mg)	Mängd (mg)	Mängd (mg)	Mängd (mg)	Mängd (mg)
Hydromorfon-HCl	4,0	4,00	4,0	4,00	4,00
Naloxon-HCl	8,0	8,00	8,0	8,00	8,00
Hydroxipropylcellulosa	5,0	5,00	5,0	5,00	5,00
Stearylalkohol	17,5	17,5	25,0	25,0	25,0
Etylcellulosa N45	7,5	7,5	10,0	10,0	10,0
Laktos vattenfritt	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
Total	90	90	100	100	100
Stearylalkohol (extragranulär)		15,00		15,00	0,00
Etylcellulosa N45 (extragranulär)		0,00		0,00	15,00
Totalt	90	105	100	115	115

5

Hydromorfon-HCl och naloxon-HCl blandades med laktos vattenfri, stearylalkohol, hydroxipropylcellulosa och etylcellulosa N45 som en polymer för förlängd frisättning. Dessa komponenter blandades i en dubbelkonblandare under 10 min. Därefter smältextruderades blandningen genom att använda en uppvärmd tvillingskruvextruder som beskrivet ovan.

Det malda granulatet blandades med magnesiumstearat och talk och den ytterligare mängden av extragranulär stearylalkohol eller etylcellulosa i en tummelblandare. Därefter komprimerades det blandade granulatet till tabletter. Tabletterna värmebehandlades sedan under 30 min vid 55°C.

Tabletter PN3450, PN3451, F944/78, F944/82 och F945/69 analyserades sedan med avseende på frisättningsbeteende in vitro genom att använda F. Europeiska paddelmetoden vid 75 rpm i 500 ml simulerad gastrisk vätska (SGF) lösningsmedium



(0,1N HCl med pH 1,2). Alikvoter av lösningsmedium tas vid de respektive tidpunkterna och analyserades genom HPLC vid 220 nm.

Frisättningsdata in vitro indikeras som procenttal (baserat på etikettinnehållet för aktivt 5 medel som testats) i tabell 34.

**Tabell 34**

Tabletter	PN3450		F944/78		PN3451		F944/82		F945/69	
Lösningsmedium	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	
Aktivt medel testat	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

10 Hm = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl; Värden är medeltal av 6 mätningar.

**Exempel 16**

Tabletter av kompositionen som visas i Tabell 35 tillverkades.

15

20

25

Tabell 35

Tabletter	PN3642	PN3643	PN3644	PN3645
Ingredienser	Mängd (mg)	Mängd (mg)	Mängd (mg)	Mängd (mg)
Hydromorfon-HCl	4,00	4,00	4,00	4,00
Naloxon-HCl	8,00	8,00	8,00	8,00
Hydroxypropylcellulosa	5,00	5,00	5,00	5,00
Etylcellulosa N45	7,50	7,50	15,0	15,0
Stearylalkohol	17,5	17,5	25,0	25,0
Laktos vattenfritt	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
Total	90	90	105	105
Surelease E7-19030*	5,00	6,00	5,00	9,00
Opadry II brun*	5,00	4,00	5,00	6,00
Renat vatten**	20,0	24,0	20,0	36,0
Total	100	100	115	120

\*Mängden som indikeras refererar till mängden fasta ämnen som använts

\*\* Evaporerat under beläggning

5

Hydromorfon-HCl och naloxon-HCl blandades med laktos vattenfri, stearylalkohol, hydroxypropylcellulosa och etylcellulosa N45 som en polymer för förlängd frisättning. Dessa komponenter blandades i en dubbelkonblandare under 10 min. Därefter

10 smältextruderades blandningen genom att använda en uppvärmd tvillingskruvextruder som beskrivet ovan.

Det malda granulatet blandades med magnesiumstearat och talk i en tummelblandare. Därefter komprimerades det blandade granulatet till tabletter. Tabletterna

15 värmebehandlades sedan under 60 min vid 55°C. Därefter applicerades beläggningarna med Manesty luftdriven finfördelningsspray anpassad med ett 1,2 mm munstycke justerat att ge ett jämnt spraymönster och lokaliserat ungefär 15 cm från tabletbädd.

Finfördelat lufttryck 1,8 bar

Fläktbredd lufttryck 2,0 bar

20 Inlopp lufttemperatur 52°C

Utlopp lufttemperatur 40-45°C

Luftflöde 350 m<sup>3</sup>/h

Trumhastighet 20 rpm

Sprayhastighet ca. 6-10 g/min

- 5 Skåpundertryck (cabinet depression) -50

Vägg tjocklek för silikonrör 1,6 mm

Hål i silikonrör 4,8 mm

- Tabletter PN3642, PN3643, PN3644 och PN3645 analyserades sedan med avseende på
- 10 frisättningsbeteende in vitro genom att använda F. Europeiska paddelmetoden vid 75 rpm i 500 ml simulerad gastrisk vätska (SGF) lösningsmedium (0,1N HCl med pH 1,2). Alikvoter av lösningsmedium tas vid de respektive tidpunkterna och analyserades genom HPLC vid 220 nm.
- 15 Frisättningsdata in vitro indikeras som procenttal (baserat på etikettinnehållet för aktivt medel som testats) i tabell 36.

**Tabell 36**

Tabletter	PN3642		PN3643		PN3644		PN3645	
Lösningsmedium	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Aktivt medel testat	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

- 20 Hm = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl. Värderna är medeltal av 6 mätningar.

Tabletter PN3642, PN3643, PN3644, PN3645 utvärderades ytterligare med avseende på deras alkoholresistens. För detta ändamål så bestämdes frisättningshastigheter in vitro

genom att använda F. Europeiska paddelmetoden vid 75 rpm i 500 ml simulerad gastrisk vätska (SGF) lösningsmedium (0,1N HCl med pH 1,2) med 40% EtOH. Alikvoter av lösningsmediumet tas vid de respektive tidpunkterna och analyserades genom HPLC vid 220 nm.

5

Frisättningsdata in vitro indikeras som procenttal (baserat på etikettinnehållet för aktivt medel som testats) i tabell 37.

**Tabell 37**

10

Tabletter	PN3642		PN3643		PN3644		PN3645	
Lösningsmedium	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Aktivt medel testat	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 mi	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 = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon HCl, 0,1 N HCl w 40% EtOH = 0,1 N HCl pH 1,2 med 40% etanol, n.d. = ej bestämt; Värden är medeltal av 6 mätningar.

Därefter, placerades tabletter PN3642, PN3643, PN3644 och PN3645 i PVC-blister och  
15 lagrades under 1, 2 och 3 månader vid 40°C och 75% RH.

Alla tabletter testades antingen initialt eller efter lagring för totala relaterade substanser.

Resultaten visas i tabell 38.

20

**Tabell 38**

Tabletter	PN3642	PN3643	PN3644	PN3645
Behållare	PVC	PVC	PVC	PVC
Lagring	40°C/75% RH	40°C/75% % RH	40°C/75% RH	40°C/75% % RH
Initialt	0,00%	0,00%	0,00%	0,08%
1 månad	0,00%	0,05%	0,05%	0,00%
2 månader	0,05%	0,00%	0,00%	0,00%
3 månader	0,05%	0,05%	0,00%	0,05%

Alla tabletter testades antingen initial eller efter lagring även för kända relaterade substanser. Dessa var noroximorfon, hydromorfon-N-oxid, pseudohydromorfon, naloxon-N-oxid, pseudonaloxon. Alla kända substanser var antingen mindre än detektionsgränsen 5 eller mindre än kvantifieringsgränsen.

#### Exempel 17

Tabletter motsvarande tabletter PN3462 testades i en öppen (open label)-, 10 enkeldosstudie i 15 friska individer i fastande tillstånd. Medel AUC<sub>t/h</sub>\* pg/ml var 7675,9, medel C<sub>max</sub> (pg/ml) var 664,6, medel t<sub>max</sub> var 1,9h.

#### Exempel 18

15 Formuleringar med en beläggning för förlängd frisättning producerades som har kompositionen enligt Tabell 39.

20

25

30

35

Tabell 39

Formulering	A	B
Ingrediens	Mängd per kapsel (mg)	Mängd per kapsel (mg)
Mikrokristallina cellulosa (MCC)-sfärer	44,89	44,83
Hydromorfonhydroklorid	3,00	3,00
Naloxonhydrokloriddihydrat	1,65	1,65
Hydroxipropylmetylcellulosa, polyetylen glykolfilmbeläggingskoncentrat (Opadry YS-1-7006, Clear) HS	1,63	1,68
Vattenhaltig etylcellulosadispersion (Surelease)	4.66	6.04
Polyvinylalkohol-polyetylen glykolfraftkopolymer (Kollicoat IR) HS	0.34	0.45
Silikondioxid NF (Syloid 244FP) NF	0.00	0.29
Renat vatten USP	q.s.	q.s.
Totalt	~56	~58

För Formulering A, så produceras en lösning från hydromorfon och naloxon upplöst i vatten, Opadry Clear® YS-1-7006. Denna lösning sprayas sedan på pärlor av mikrokristallin cellulosa (MXX) i en fluidiserad bädd-tork med en Wurster-kolonn. Detta producerar en pärla för direkt frisättning (IR). IR-bädden sprayas sedan med Surelease-dispersion och Kollicoat IR i en fluidiserad bädd-tork med en Wurster-kolonn, en pärla för förlängd frisättning bildas på så sätt. Pärlorna för förlängd frisättning sprayas sedan med Opadry Clear® YS-1-7006 vattenhaltig lösning. Opadry skyddar nämnda pärlor från agglomerering. Pärlorna inkapslas sedan.

För formulering B så produceras en lösning från hydromorfon och naloxon upplöst i vatten, Opadry Clear® YS-1-7006. Denna lösning sprayas sedan på pärlor av mikrokristallin cellulosa (MXX) i en fluidiserad bädd-tork med en Wurster-kolonn. Detta producerar en pärla för direkt frisättning (IR). IR-bädden sprayas sedan med Surelease-dispersion och Kollicoat IR i en fluidiserad bädd-tork med en Wurster-kolonn, en pärla för

förlängd frisättning bildas sedan. Nämnda pärlor för förlängd frisättning sprayas sedan med Opadry Clear® YS-1-7006 vattenhaltig lösning. Opadry skyddar nämnda pärlor från agglomerering. Pärlorna härdas sedan i en fluidiserad bädd-tork vid 60°C utloppstemperatur med vattensprayning under 2 timmar. De härdade pärlorna beläggs sedan med beläggning av Opadry Clear och blandas med kiseldioxid före inkapsling.

Formuleringar A och B analyserades sedan med avseende på beteende in vitro genom att använda USP-korgmetoden (eng. basket method) vid 100 rpm i 000 ml simulerad gastrisk vätska (SGF) lösningsmedium (0,1 N HCl med pH 1,2) utan enzym. Alikvoter av lösningssmedium tas vid de respektive tidpunkterna och analyserades genom HPLC/UV.

Frisättningsdata in vitro indikeras som procenttal (baserat på etikettinnehållet för aktivt medel som testats) i tabell 40. Värdena inom parentes indikerar intervallet som observerats när man mäter sex tabletter.

15

**Tabell 40**

Formulering	A		B	
Lösningssmedium	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Aktivt medel testat	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 = hydromorfon-HCl, Nal = naloxon-HCl; värden är medeltal av 6 mätningar, värden inom parentes indikerar de observerade intervallen.

20

Pärladoseringsformerna för kontrollerad frisättning Formulering A och Formulering B testades mot Hydromorph Contin™ i en enkeldos pK-studie utförd under fastande tillstånd. En sammanfattning av resultaten visas i Figur 2.

25

Resultaten visade att alla tre formuleringarna är bioekvivalenta. Formulering A är föredragen eftersom den resulterade i ett tmax närmast referensformuleringen.

- Följaktligen, när doseringsformen i enlighet med uppfinningen är i formen av en
- 5 pärl-doseringsform för kontrollerad frisättning, så kan det vara föredraget att: (i) den inte utsätts för ett härdningssteg under tillverkning, och (ii) den innehåller ett viktförhållande av hydromorfon till naloxon på 2:1 (detta bekräftades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, dostäckande crossover-studie som utvärderar effekten av naloxon på intravenös hydromorfonmissbrukspotential i friska, icke-beroende, opioiderfarna
- 10 festmissbrukare).

#### Exempel 19

- 15 Detta exempel visar en vattenhaltig tillverkningsmetod. Granulat av kompositionen som visas i Tabell 41 tillverkades.

**Tabell 41**

Granulat	F888/49	F888/55
Ingrediens	Mängd (mg)	Mängd (mg)
Hydromorfon-HCl	2,0	
Naloxon-HCl		4,0
Etylcellulosa	32,0	32,0
Eudragit NE 40 D*	23,0	23,0
Laktos vattenfri	29,7	29,7
Renat vatten**	11,5	11,5
Glycerolmonostearat 40-55%	2,3	2,3
Hypromellos 5,2 mPas***	0,23	0,23
Talk	5,8	5,8
Totalt***	95,0	97,0

\*Mängden som indikeras refererar till mängden fasta ämnen som använts

\*\*Vatten avlägsnades från granulat genom torkning

\*\*\*Mängden refererar till granulatens vikt utan vatten

Mängderna refererar till Hydromorfon-HCl och Naloxon-HCl.

20

- För att erhålla granulat, så blandades Hypromellos 5,2 mPas med renat vatten tills det var
- 25 fullständigt upplöst genom att använda en Silverson blandare med hög skjuvning.

Följaktligen, under uppvärmning till 60°C och bibehållen blandning, så tillsattes



glycerolmonostearat 40-55%. När blandningen nådde 60°C, så avslutades uppvärmningen och blandningen kylades till <54°C under bibehållen blandning. Talk sattes till dispersionen med Eudragit NE 40 D under omrörning med en Heidolph paddelomrörare till fullständig dispergering. Sedan sattes

- 5 hypromellos/glycerolmonostearatdispersionen till dispersionen med Eudragit NE 40 D/talk under paddelomrörning tills dess att en homogen blandning erhöles. Omrörning bibehölls.

Etylcellulosa, laktos och hydromorfonhydroklorid eller naloxonhydroklorid placerades i en Aeromatic Fielder S2 fluidiserad bädd-granulator.

10

Förhållandena för fluidiserad bädd-granulering var som följer:

Apparat: Aeromatic-Fielder S2 fluidiserad bädd-granulator

Munstyckediameter: 1,8 mm

- 15 Spraytryck: filterkammare

Lufthastighet (m/s): 4-6

Inloppslufttemperatur (°C): 30-40

Sprayhastighet (g/minxkg): 30-50

Spraytid (min): 120

- 20 Produkttemperatur (°C): 24-26

Granulaten torkades sedan i den fluidiserade bäddgranulatorn vid <28°C under 20-30 minuter till dess att fukttinnehållet var under 2% v/v. Granulaten silades sedan genom att använda en Demi Finex silskakare med en nätstorlek på 1 mm. Därefter maldes

- 25 granulaten genom att använda en Quadro Comil 197S.

Granulat komprimerades sedan till tabletter (se Tabell 42).

30

35

Tabell 42

Tabletter	F888/72	F888/83
Ingredienser	Mängd (mg)	Mängd (mg)
Hydromorfon-HCl Granulat F888/49	95,0	
Naloxon-HCl Granulat F888/55		97,0
Hydromorfon-HCl		2,0
Naloxon-HCl	4,0	
Magnesiumstearat	1,0	1,0
<b>Totalt</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Mängderna refererar till Hydromorfon-HCl och Naloxon-HCl.

- 5 För att erhålla tablettarna, så blandades granulaten med hydromorfon-HCl, eller naloxon-HCl och magnesiumstearat genom att använda en Apex konblandare. Tabletter erhöles genom att komprimera blandningen genom att använda en Kilian rotationstablettpress vid en tablethastighet på upp till 50,000 tabletter/h.
- 10 Tablett F888/72 härdades i en konvektionsugn vid 60°C under 1h. Den härdade tablettens märktes F892/15.

Tabletten F888/83 härdades vid 60°C under 1h. Den härdade tablettens märktes F892/16.

- 15 Tabletter F892/15 och F892/16 utsattes vidare för förlängd lagring under ICH-stressade förhållanden, nämligen lagring vid 25°C/60%RH under 7 månader.

För F892/15 så var mängden av totala relaterade substanser 0,28%. Mängden hydromorfon N-oxid var 0,18%.

20

För F892/16 så var mängden av totala relaterade substanser 0,56%. Mängden hydromorfon N-oxid var 0,14%. Mängden noroximorfon var 0,10%. Mängden naloxon-N-oxid var 0,06%.

25

Vissa utföringsformer av uppfinningen hänför sig till:

1. Oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:
  - a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
  - 5 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och
  - c) vari den farmaceutiska kompositionen för förlängd frisättning är värmebehandlad.
- 10 2. Farmaceutisk komposition i enlighet med 1, vari nämnda åtminstone ett material för förlängd frisättning och hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras så att en matris för förlängd frisättning bildas.
- 15 3. Farmaceutisk komposition i enlighet med 1 eller 2, vari en beläggning för förlängd frisättning disponeras på de aktiva ingredienserna hydromorfon eller ett eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.
- 20 4. Farmaceutisk komposition i enlighet med 1, 2, eller 3, vari hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav är närvarande i den farmaceutiska kompositionen i ett viktförhållande på omkring 2:1, omkring 1:1, omkring 1:2 eller omkring 1:3.
- 25 5. Farmaceutisk komposition i enlighet med 1, 2, 3, eller 4, vari nämnda material för förlängd frisättning väljs från gruppen innefattande hydrofoba eller hydrofila polymerer, protein-härstammande material, gummin, substituerade eller icke-substituerade kolväten, smältbara kolhydrater, fettsyror, fettalkoholer, glycerylestrar av fettsyror, naturliga och syntetiska oljor och vaxer.
- 30 6. Farmaceutisk komposition i enlighet med 5, vari nämnda material för förlängd frisättning är en celluloaeter, en (met)akrylsyrabaserad(ko)polymer och/eller en fettalkohol.
- 35 7. Farmaceutisk komposition i enlighet med 6, vari nämnda material för förlängd frisättning är en neutral(met)akrylbaserad(ko)polymer, en hydrofob celluloaeter och/eller en fettalkohol.
8. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 1, 2, 3, 4, 5, 6, eller 7 innefattande åtminstone:

- a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE som material för förlängd frisättning;
- 5 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 10 9. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 1, 2, 3, 4, 5, 6, eller 7 innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en cellulosaeater, företrädesvis åtminstone en hydrofob cellulosaeater såsom etylcellulosa som material för förlängd frisättning;
- 15 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 20 10. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 1, 2, 3, 4, 5, 6, eller 7, innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- 25 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 30 11. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 1, 2, 3, 4, 5, 6, eller 7, innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE och åtminstone en
- 35

- cellulosaeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob cellulosaeter såsom etylcellulosa som material för förlängd frisättning;
- 5 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 10 12. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 1, 2, 3, 4, 5, 6, eller 7, innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE och åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- 15 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, kombineras
- 20 med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
13. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 1, 2, 3, 4, 5, 6, eller 7, innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en cellulosaeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob
- 25 cellulosaeter såsom etylcellulosa och åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- 30 c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
14. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 1, 2, 3, 4, 5, 6, eller 7,
- 35 innefattande åtminstone:

- a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE och åtminstone en celluloaeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob celluloaeter såsom etylcellulosa och åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- 5 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, kombineras
- 10 med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
15. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 eller 14, vari nämnda farmaceutiska komposition dessutom innefattar åtminstone ett fyllnadsmedel, åtminstone ett smörjmedel, åtminstone ett
- 15 bindemedel, åtminstone en modifierare av frisättningshastighet, åtminstone ett sfäroniserande medel och/eller åtminstone ett anti-klibbmedel.
16. Farmaceutisk komposition i enlighet med 15, vari nämnda fyllnadsmedel är vattenfri laktos.
17. Farmaceutisk komposition i enlighet med 15 eller 16, vari magnesiumstearat
- 20 och/eller talk används som smörjmedel.
18. Farmaceutisk komposition i enlighet med 15, 16 eller 17, vari hydroxipropylcellulosa används som ett bindemedel.
19. Farmaceutisk komposition i enlighet med 15, 16, 17 eller 18, vari hydroxipropylmetylcellulosa, en anjonisk (met)akrylsyra(ko)polymer såsom
- 25 Eudragit RSPO och/eller Xantangummi används modifierare av frisättningshastighet.
20. Farmaceutisk komposition i enlighet med 15, 16, 17, 18 eller 19, vari mikrokristallin cellulosa används som sfäroniserande medel.
21. Farmaceutisk komposition i enlighet med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,
- 30 15, 16, 17, 18, 19 eller 20, vari värmebehandling sker vid en temperatur från omkring 30°C till omkring 95°C och under en tidsperiod från omkring 10 min till omkring 3 timmar.
22. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 eller 21, vari kompositionen frisätter de
- 35 farmaceutiskt aktiva medlen med den följande frisättningshastigheten in vitro när

den mäts genom att använda F. Eur. paddelmetoden i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C°:

	vid 1 h:	5 till 45% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 2 h:	15 till 55% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
5	vid 3 h :	30 till 70% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 4 h :	35 till 75% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 6 h:	40 till 80% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 8 h:	50 till 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
	vid 10 h:	60 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,
10	vid 12 h:	65 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen.

23. Farmaceutisk komposition i enlighet med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 eller 22, vari förhållandet mellan mängden av de farmaceutiskt aktiva medlen som frisätts efter 0,5, 1 eller 2 timmar av upplösning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska med upp till 40% etanol genom att använda F. Eur. Paddelmetoden vid 100 rpm vid 37 grader C° jämfört med mängden av de aktiva medlen som frisätts efter 0,5, 1 eller 2 timmar av upplösning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska med 0% etanol genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C° är omkring 2:1 eller mindre, är omkring 1,5:1 eller mindre, är omkring 1:1 eller mindre, omkring 1:1,2 eller mindre, omkring 1:1,4 eller mindre, omkring 1:1,6 eller mindre, omkring 1:1,8 eller mindre, omkring 1:2 eller mindre, omkring 1:2,5 eller mindre omkring 1:3 eller mindre eller omkring 1:5 eller mindre.
24. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 eller 23, innefattande åtminstone:
- åtminstone ett material för förlängd frisättning,
  - åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari
  - den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med väsentligen samma frisättningshastighet som före den farmaceutiska kompositionen utsätts för stressade förhållanden.
25. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 eller 24, innefattande åtminstone:

- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning,  
b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari
- 5 c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden har mindre än 3% av totala substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.
26. Oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:
- 10 a) åtminstone ett material för förlängd frisättning,  
b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav där hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav är närvarande
- 15 i den farmaceutiska kompositionen i ett viktförhållande från omkring 2:1 till omkring 1:3, företrädesvis på omkring 2:1, omkring 1:1, omkring 1:2 eller omkring 1:3.
27. Farmaceutisk komposition i enlighet med 26, vari den farmaceutiska kompositionen för förlängd frisättning värmebehandlas.
- 20 28. Farmaceutisk komposition i enlighet med 26 eller 27, vari nämnda åtminstone ett material för förlängd frisättning och hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras så att en matris för förlängd frisättning bildas.
- 25 29. Farmaceutisk komposition i enlighet med 26, 27 eller 28, vari en beläggning för förlängd frisättning disponeras på de aktiva ingredienserna hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.
- 30 30. Farmaceutisk komposition i enlighet med patentkrav 26, 27, 28 eller 29, vari nämnda material för förlängd frisättning väljs från gruppen innefattande hydrofoba eller hydrofila polymerer, protein-härstammande material, gummin, substituerade eller icke-substituerade kolväten, smältbara kolhydrater, fettsyror, fettalkoholer, glycerylestrar av fettsyror, naturliga och syntetiska oljor och vaxer.
- 35 31. Farmaceutisk komposition i enlighet med 30, vari nämnda material för förlängd frisättning är en celluloaeter, en (met)akrylbaserad(ko)polymer och/eller en fettalkohol.



32. Farmaceutisk komposition i enlighet med 31, vari nämnda material för förlängd frisättning är en neutral (met)akrylbaserad(ko)polymer, en hydrofob celluloaeter och/eller en fettalkohol.
33. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 26, 27, 28, 29, 30, 31 eller 32, innefattande åtminstone:
- 5
- a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE som material för förlängd frisättning;
  - b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat 10 därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari
  - c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd 15 frisättning.
34. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 26, 27, 28, 29, 30, 31 eller 32, innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en celluloaeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob celluloaeter såsom etylcellulosa som material för förlängd frisättning;
  - 20 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
  - c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras 25 med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
35. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 26, 27, 28, 29, 30, 31 eller 32, innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
  - 30 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
  - c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras

med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.

36. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 26, 27, 28, 29, 30, 31 eller 32, innefattande åtminstone:

- 5 a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE och åtminstone en celluloaeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob celluloaeter såsom etylcellulosa som material för förlängd frisättning;
- 10 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 15

37. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 26, 27, 28, 29, 30, 31 eller 32, innefattande åtminstone:

- 20 a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE och åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- 25 c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.

38. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 26, 27, 28, 29, 30, 31 eller 32, innefattande åtminstone:

- 30 a) åtminstone en celluloaeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob celluloaeter såsom etylcellulosa och åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- 35

- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 5 39. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 26, 27, 28, 29, 30, 31 eller 32, innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE, åtminstone en cellulosaeeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob cellulosaeeter såsom etylcellulosa och
- 10 åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och
- 15 naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
40. Farmaceutiska kompositioner i enlighet med något av 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 eller 39, vari nämnda farmaceutiska komposition dessutom
- 20 innefattar åtminstone ett fyllnadsmedel, åtminstone ett smörjmedel, åtminstone ett bindemedel, åtminstone en modifierare av frisättningshastighet, åtminstone ett sfäroniserande medel och/eller åtminstone ett anti-klubbmedel.
41. Farmaceutisk komposition i enlighet med 40, vari nämnda fyllnadsmedel är vattenfri laktos.
- 25 42. Farmaceutisk komposition i enlighet med 40 eller 41, vari magnesiumstearat och/eller talk används som smörjmedel.
43. Farmaceutisk komposition i enlighet med 40, 41 eller 42, vari hydroxipropylcellulosa används som bindemedel.
44. Farmaceutisk komposition i enlighet med 40, 41, 42 eller 43, vari
- 30 hydroxipropylmetylcellulosa, en anjonisk (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit RSPO och/eller Xantangummi används modifierare av frisättningshastighet.
45. Farmaceutisk komposition i enlighet med 40, 41, 42, 43 eller 44, vari mikrokristallin cellulosa används som sfäroniserande medel.

46. Farmaceutisk komposition i enlighet med 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 eller 45 vari värmebehandling sker vid en temperatur från omkring 30°C till omkring 95°C och under en tidsperiod från omkring 10 min till omkring 3 timmar.
- 5 47. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45 eller 46, vari kompositionen frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med den följande frisättningshastigheten in vitro när den mäts genom att använda F. Eur. paddelmetoden i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C°:
- 10            vid 1 h:            5 till 45% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
              vid 2 h:            15 till 55% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
              vid 3 h:            30 till 70% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
              vid 4 h:            35 till 75% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
              vid 6 h:            40 till 80% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
15            vid 8 h:            50 till 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
              vid 10 h:            60 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
              vid 12 h:            65 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen.
48. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46 eller 47, vari förhållandet mellan
- 20            mängden av de farmaceutiskt aktiva medlen som frisätts efter 0,5, 1 eller 2 timmar av upplösning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska med upp till 40% etanol genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C° jämfört med mängden av de aktiva medlen som
- 25            frisätts efter 0,5, 1 eller 2 timmar av upplösning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska med 0% etanol genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C° är omkring 2:1 eller
- 30            mindre, är omkring 1,5:1 eller mindre, är omkring 1:1 eller mindre, omkring 1:1,2 eller mindre, omkring 1:1,4 eller mindre, omkring 1:1,6 eller mindre, omkring 1:1,8 eller mindre, omkring 1:2 eller mindre, omkring 1:2,5 eller mindre omkring 1:3 eller mindre eller omkring 1:5 eller mindre.
49. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 eller 48 innefattande åtminstone:
- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;

- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari
- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med väsentligen samma frisättningshastighet som före den farmaceutiska kompositionen utsätts för stressade förhållanden.
50. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 eller 49 innefattande åtminstone:
- 10 a) åtminstone ett material för förlängd frisättning,
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari
- 15 c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden har mindre än 3% av totala substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.
51. Oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:
- 20 a) åtminstone ett material för förlängd frisättning,
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari
- c) nämnda åtminstone ett material för förlängd frisättning och hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras så att en matris för förlängd frisättning bildas.
- 25
52. Farmaceutisk komposition i enlighet med 51, vari nämnda farmaceutiska komposition för förlängd frisättning är värmebehandlad.
- 30
53. Farmaceutisk komposition i enlighet med 51 eller 52, vari en beläggning för förlängd frisättning disponeras på de aktiva ingredienserna hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.
54. Farmaceutisk komposition i enlighet med 51, 52 eller 53, vari hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt
- 35

godtagbart salt eller derivat därav är närvarande i den farmaceutiska kompositionen i ett viktförhållande på omkring 2:1, omkring 1:1, omkring 1:2 eller omkring 1:3.

55. Farmaceutisk komposition i enlighet med 51, 52, 53 eller 54, vari nämnda material  
5 för förlängd frisättning väljs från gruppen innefattande hydrofoba eller hydrofila polymerer, protein-härstammande material, gummin, substituerade eller icke-substituerade kolväten, smältbara kolhydrater, fettsyror, fettalkoholer, glycerylestrar av fettsyror, naturliga och syntetiska oljor och vaxer.
56. Farmaceutisk komposition i enlighet med 55, vari nämnda material för förlängd  
10 frisättning är en celluloaeter, en (met)akrylbaserad(ko)polymer och/eller en fettalkohol.
57. Farmaceutisk komposition i enlighet med 56, vari nämnda material för förlängd frisättning är en neutral (met)akrylbaserad(ko)polymer, en hydrofob celluloaeter och/eller en fettalkohol.
- 15 58. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 51, 52, 53, 54, 55, 56 eller 57, innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE som material för förlängd frisättning;
  - 20 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
  - c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras  
25 med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
59. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 eller 58, innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en celluloaeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob celluloaeter såsom etylcellulosa som material för förlängd frisättning;
  - 30 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
  - c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras  
35

med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.

60. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, eller 58, innefattande åtminstone:

- 5 a) åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- 10 c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.

61. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, eller 58, innefattande åtminstone:

- 15 a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE och åtminstone en celluloaeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob celluloaeter såsom etylcellulosa som material för förlängd frisättning;
- 20 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 25

62. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, eller 58, innefattande åtminstone:

- 30 a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE och åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- 35 c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras

med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.

63. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 49, 50, 51, 52, 53, 54, eller 55, innefattande åtminstone:

- 5 a) åtminstone en cellulosaeeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob cellulosaeeter såsom etylcellulosa och åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- 10 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.

15 64. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, eller 58, innefattande åtminstone:

- 20 a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE, åtminstone en cellulosaeeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob cellulosaeeter såsom etylcellulosa och åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- 25 c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.

30 65. Farmaceutiska kompositioner i enlighet med något av 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, eller 64, vari den farmaceutiska kompositionen dessutom innefattar åtminstone ett fyllnadsmedel, åtminstone ett smörjmedel, åtminstone ett bindemedel, åtminstone en modifierare av frisättningshastighet, åtminstone ett sfäroniserande medel och/eller åtminstone ett anti-klibbmedel.

66. Farmaceutisk komposition i enlighet med 65, vari nämnda fyllnadsmedel är vattenfri laktos.



67. Farmaceutisk komposition i enlighet med 65 eller 66, vari magnesiumstearat och/eller talk används som smörjmedel.
68. Farmaceutisk komposition i enlighet med 65, 66 eller 67, vari hydroxipropylcellulosa används som bindemedel.
- 5 69. Farmaceutisk komposition i enlighet med 65, 66, 67 eller 68, vari hydroxipropylmetylcellulosa, en anjonisk (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit RSPO och/eller Xantangummi används modifierare av frisättningshastighet.
- 10 70. Farmaceutisk komposition i enlighet med 65, 66, 67, 68 eller 69, vari mikrokristallin cellulosa används som sfäroniserande medel.
71. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 eller 70, vari värmebehandling sker vid en temperatur från omkring 30°C till omkring 95°C och under en tid från omkring 10 min till omkring 3 timmar.
- 15 72. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 eller 71, vari kompositionen frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med den följande frisättningshastigheten in vitro när den mäts genom att använda F. Eur. paddelmetoden i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C°:
- 20            vid 1 h:            5 till 45% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
              vid 2 h:            15 till 55% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
              vid 3 h:            30 till 70% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
              vid 4 h:            35 till 75% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
              vid 6 h:            40 till 80% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
25            vid 8 h:            50 till 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
              vid 10 h:           60 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
              vid 12 h:           65 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen.
- 30 73. Farmaceutisk komposition i enlighet med 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 eller 72 vari förhållandet mellan mängden av de farmaceutiskt aktiva medlen som frisätts efter 0,5, 1 eller 2 timmar av upplösning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska med upp till 40% etanol genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C° jämfört med mängden av de aktiva medlen som frisätts efter 0,5, 1 eller 2 timmar av upplösning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska med 0% etanol genom att använda F.
- 35

- 5 Eur. paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C° är omkring 2:1 eller mindre, är omkring 1,5:1 eller mindre, är omkring 1:1 eller mindre, omkring 1:1,2 eller mindre, omkring 1:1,4 eller mindre, omkring 1:1,6 eller mindre, omkring 1:1,8 eller mindre, omkring 1:2 eller mindre, omkring 1:2,5 eller mindre omkring 1:3 eller mindre eller omkring 1:5 eller mindre.
74. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72 eller 73 innefattande åtminstone:
- 10 a) åtminstone ett material för förlängd frisättning,  
b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari  
c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med väsentligen samma
- 15 frisättningshastighet som före den farmaceutiska kompositionen utsätts för stressade förhållanden.
75. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 eller 74, kompositionen innefattande åtminstone:
- 20 a) åtminstone ett material för förlängd frisättning,  
b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari  
c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden
- 25 har mindre än 3% av totala substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.
76. Oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:
- 30 a) åtminstone ett material för förlängd frisättning,  
b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari  
c) den farmaceutiska kompositionen tillhandahåller alkoholresistens.
- 35 77. Farmaceutisk komposition i enlighet med 76, vari nämnda farmaceutiska komposition för förlängd frisättning är värmebehandlad.

78. Farmaceutisk komposition i enlighet med 76 eller 77, vari nämnda åtminstone ett material för förlängd frisättning och hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras så att en matris för förlängd frisättning bildas.
- 5 79. Farmaceutisk komposition i enlighet med 76, 77 eller 78, vari en beläggning för förlängd frisättning disponeras på de aktiva ingredienserna hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.
- 10 80. Farmaceutisk komposition i enlighet med 76, 77, 78 eller 79, vari hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav är närvarande i nämnda farmaceutiska komposition i ett viktförhållande på omkring 2:1, omkring 1:1, omkring 1:2 eller omkring 1:3.
- 15 81. Farmaceutisk komposition i enlighet med 76, 77, 78, 79 eller 80, vari nämnda material för förlängd frisättning väljs från gruppen innefattande hydrofoba eller hydrofila polymerer, protein-härstammande material, gummin, substituerade eller icke-substituerade kolväten, smältbara kolhydrater, fettsyror, fettalkoholer, glycerylestrar av fettsyror, naturliga och syntetiska oljor och vaxer.
- 20 82. Farmaceutisk komposition i enlighet med 81, vari nämnda material för förlängd frisättning är en celluloaeter, en (met)akrylbaserad(ko)polymer och/eller en fettalkohol.
83. Farmaceutisk komposition i enlighet med 82, vari nämnda material för förlängd frisättning är en neutral (met)akrylbaserad(ko)polymer, en hydrofob celluloaeter och/eller en fettalkohol.
- 25 84. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 eller 83, innefattande åtminstone:
- 30 a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras

med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.

85. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 eller 83, innefattande åtminstone:
- 5 a) åtminstone en cellulosaeeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob cellulosaeeter såsom etylcellulosa som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- 10 c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
86. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 eller 83, innefattande åtminstone:
- 15 a) åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- 20 c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
87. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 eller 83, innefattande åtminstone:
- 25 a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE och åtminstone en cellulosaeeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob cellulosaeeter såsom etylcellulosa som material för förlängd frisättning;
- 30 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras

med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.

88. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 eller 83, innefattande åtminstone:
- 5 a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE och åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav;
- 10 vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 15 89. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 eller 83, innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en cellulosaeater, företrädesvis åtminstone en hydrofob cellulosaeater såsom etylcellulosa och åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- 20 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras
- 25 med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
90. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 eller 83, innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral
- 30 (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE, åtminstone en cellulosaeater, företrädesvis åtminstone en hydrofob cellulosaeater såsom etylcellulosa och åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav,
- 35 vari

- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 5 91. Farmaceutiska komposition i enlighet med något av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 eller 90, vari den farmaceutiska kompositionen dessutom innefattar åtminstone ett fyllnadsmedel, åtminstone ett smörjmedel, åtminstone ett bindemedel, åtminstone en modifierare av frisättningshastighet, åtminstone ett sfäroniserande medel och/eller åtminstone ett anti-klibbmedel.
- 10 92. Farmaceutisk komposition i enlighet med 91, vari nämnda fyllnadsmedel är vattenfri laktos.
93. Farmaceutisk komposition i enlighet med 91 eller 92, vari magnesiumstearat och/eller talk används som smörjmedel.
94. Farmaceutisk komposition i enlighet med 91, 92 eller 93, vari
- 15 hydroxipropylcellulosa används som bindemedel.
95. Farmaceutisk komposition i enlighet med 91, 92, 93, eller 94, vari hydroxipropylmetylcellulosa, en anjonisk (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit RSPO och/eller Xantangummi används modifierare av frisättningshastighet.
- 20 96. Farmaceutisk komposition i enlighet med 91, 92, 93, 94 eller 95, vari mikrokristallin cellulosa används som sfäroniserande medel.
97. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95 eller 96, vari värmebehandling sker vid en temperatur från omkring 30°C till omkring 95°C och under en tidsperiod från
- 25 omkring 10 min till omkring 3 timmar.
98. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96 eller 97, vari kompositionen frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med den följande frisättningshastigheten in vitro när den mäts genom att använda F. Eur. paddelmetoden i 500 eller 900 ml
- 30 av Simulerad Gastrisk Vätska vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C°:
- |             |  |
|-------------|--|
| vid 1 h:    | 5 till 45% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
| vid 2 h:    | 15 till 55% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen, |
| vid 3 h:    | 30 till 70% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen, |
| vid 4 h:    | 35 till 75% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen, |
| 35 vid 6 h: | 40 till 80% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen, |

- vid 8 h: 50 till 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
vid 10 h: 60 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
vid 12 h: 65 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen.

- 5 99. Farmaceutisk komposition i enlighet med 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86,  
87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97 eller 98, vari förhållandet mellan  
mängden av de farmaceutiskt aktiva medlen som frisätts efter 0,5, 1 eller 2 timmar  
av upplösning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml Simulerad Gastrisk  
Vätska med upp till 40% etanol genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 75  
10 eller 100 rpm vid 37 grader C° jämfört med mängden av de aktiva medlen som  
frisätts efter 0,5, 1 eller 2 timmar av upplösning in vitro av doseringsformen i 500  
eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska med 0% etanol genom att använda F.  
Eur. paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C° är omkring 2:1 eller  
mindre, är omkring 1,5:1 eller mindre, är omkring 1:1 eller mindre, omkring 1:1,2  
15 eller mindre, omkring 1:1,4 eller mindre, omkring 1:1,6 eller mindre, omkring 1:1,8  
eller mindre, omkring 1:2 eller mindre, omkring 1:2,5 eller mindre omkring 1:3 eller  
mindre eller omkring 1:5 eller mindre.
100. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 76, 77, 78, 79, 80, 81,  
82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 eller 99,  
innefattande åtminstone:
- 20 a) åtminstone ett material för förlängd frisättning,  
b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat  
därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav;  
och vari  
c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden
- 25 frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med väsentligen samma  
frisättningshastighet som före den farmaceutiska kompositionen utsätts för  
stressade förhållanden.
101. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 76, 77, 78, 79, 80, 81,  
82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 eller 100,  
30 innefattande åtminstone:
- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning,  
b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat  
därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav;  
och vari

- c) den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden har mindre än 3% av totala substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.
- 5 102. Oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:
- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning,
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav;
- 10 och vari den
- c) farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med väsentligen samma frisättningshastighet som före den farmaceutiska kompositionen utsätts för stressade förhållanden.
- 15 103. Farmaceutisk komposition i enlighet med 102, vari nämnda farmaceutiska komposition för förlängd frisättning är värmebehandlad.
104. Farmaceutisk komposition i enlighet med 102 eller 103, vari nämnda åtminstone ett material för förlängd frisättning och hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt
- 20 godtagbart salt eller derivat därav kombineras så att en matris för förlängd frisättning bildas.
105. Farmaceutisk komposition i enlighet med 102, 103 eller 104, vari en beläggning för förlängd frisättning disponeras på de aktiva ingredienserna hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon
- 25 eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.
106. Farmaceutisk komposition i enlighet med 102, 103, 104 eller 105, vari hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav är närvarande i den farmaceutiska kompositionen i ett viktförhållande på omkring 2:1, omkring 1:1,
- 30 omkring 1:2 eller omkring 1:3.
107. Farmaceutisk komposition i enlighet med 102, 103, 104, 105 eller 106, vari nämnda material för förlängd frisättning väljs från gruppen innefattande hydrofoba eller hydrofila polymerer, protein-härstammande material, gummi, substituerade eller icke-substituerade kolväten, smältbara kolhydrater, fettsyror, fettalkoholer,
- 35 glycerylestrar av fettsyror, naturliga och syntetiska oljor och vaxer.



108. Farmaceutisk komposition i enlighet med 107, vari nämnda material för förlängd frisättning är en cellulosäeter, en (met)akrylbaserad(ko)polymer och/eller en fettalkohol.
109. Farmaceutisk komposition i enlighet med 108, vari nämnda material för förlängd frisättning är en neutral (met)akrylbaserad(ko)polymer, en hydrofob cellulosäeter och/eller en fettalkohol.
110. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 eller 109, innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE som material för förlängd frisättning;
  - b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
  - c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
111. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 eller 109 innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en cellulosäeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob cellulosäeter såsom etylcellulosa som material för förlängd frisättning;
  - b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
  - c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
112. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 eller 109 innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
  - b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari

- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 5 113. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 eller 109 innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE och åtminstone en cellulosaeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob cellulosaeter såsom
- 10 etylcellulosa som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och
- 15 naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
114. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 eller 109 innefattande åtminstone:
- 20 a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE och åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav,
- 25 vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 30 115. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 eller 109 innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en cellulosaeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob cellulosaeter såsom etylcellulosa och åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;

- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- 5 c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
116. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 eller 109 innefattande åtminstone:
- 10 a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE, åtminstone en celluloaeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob celluloaeter såsom etylcellulosa och åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- 15 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 20 117. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115 eller 116 vari den farmaceutiska kompositionen dessutom innefattar åtminstone ett fyllnadsmedel, åtminstone ett smörjmedel, åtminstone ett bindemedel, åtminstone en modifierare av
- 25 frisättningshastighet, åtminstone ett sfäroniserande medel och/eller åtminstone ett anti-klibbmedel.
118. Farmaceutisk komposition i enlighet med 117, vari nämnda fyllnadsmedel är vattenfri laktos.
119. Farmaceutisk komposition i enlighet med 117 eller 118, vari
- 30 magnesiumstearat och/eller talk används som smörjmedel.
120. Farmaceutisk komposition i enlighet med 117, 118 eller 119, vari hydroxipropylcellulosa används som bindemedel.
121. Farmaceutisk komposition i enlighet med 117, 118, 119 eller 120, vari hydroxipropylmetylcellulosa, en anjonisk (met)akrylsyra(ko)polymer såsom

Eudragit RSPO och/eller Xantangummi används modifierare av frisättningshastighet.

122. Farmaceutisk komposition i enlighet med 117, 118, 119, 120 eller 121, vari mikrokristallin cellulosa används som sfäroniserande medel.
- 5 123. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121 eller 122, vari värmebehandling sker vid en temperatur från omkring 30°C till omkring 95°C och under en tidsperiod från omkring 10 min till omkring 3 timmar.
- 10 124. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122 eller 123, vari kompositionen frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med den följande frisättningshastigheten in vitro när den mäts genom att använda F. Eur. paddelmetoden i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C°:
- 15                    vid 1 h:            5 till 45% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
                          vid 2 h:            15 till 55% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
                          vid 3 h:            30 till 70% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
                          vid 4 h:            35 till 75% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
                          vid 6 h:            40 till 80% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
20                    vid 8 h:            50 till 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
                          vid 10 h:           60 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
                          vid 12 h:           65 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen.
- 25 125. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 eller 124, vari förhållandet mellan mängden av de farmaceutiskt aktiva medlen som frisätts efter 0,5, 1 eller 2 timmar av upplösning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska med upp till 40% etanol genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C° jämfört med mängden av de aktiva medlen som frisätts efter 0,5, 1 eller
- 30 2 timmar av upplösning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska med 0% etanol genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C° är omkring 2:1 eller mindre, är omkring 1,5:1 eller mindre, är omkring 1:1 eller mindre, omkring 1:1,2 eller mindre, omkring 1:1,4 eller mindre, omkring 1:1,6 eller mindre, omkring 1:1,8 eller

mindre, omkring 1:2 eller mindre, omkring 1:2,5 eller mindre omkring 1:3 eller mindre eller omkring 1:5 eller mindre.

126. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124 eller 125 innefattande åtminstone:
- 5
- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning,
  - b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari den
  - 10 c) farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden har mindre än 3% av totala substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.
127. Oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande
- 15
- åtminstone:
- a) åtminstone ett material för förlängd frisättning,
  - b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, och vari den
  - 20 c) farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden har mindre än 3% av totala substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.
128. Farmaceutisk komposition i enlighet med 127, vari nämnda farmaceutiska
- 25
- komposition för förlängd frisättning är värmebehandlad.
129. Farmaceutisk komposition i enlighet med 127 eller 128, vari nämnda
- 30
- åtminstone ett matrismaterial för förlängd frisättning och hydromorfon eller det åtminstone ett material för förlängd frisättning och hydromorfon ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras så att en matris för förlängd frisättning bildas.
130. Farmaceutisk komposition i enlighet med 127, 128 eller 129, vari en
- beläggning för förlängd frisättning disponeras på de aktiva ingredienserna hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.

131. Farmaceutisk komposition i enlighet med 127, 128, 129 eller 130 vari hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav är närvarande i den farmaceutiska kompositionen i ett viktförhållande på omkring 2:1, omkring 1:1, omkring 1:2 eller omkring 1:3.
132. Farmaceutisk komposition i enlighet med 127, 128, 129, 130 eller 131, vari nämnda material för förlängd frisättning väljs från gruppen innefattande hydrofoba eller hydrofila polymerer, protein-härstammande material, gummin, substituerade eller icke-substituerade kolväten, smältbara kolhydrater, fettsyror, fettalkoholer, glycerylestrar av fettsyror, naturliga och syntetiska oljor och vaxer.
133. Farmaceutisk komposition i enlighet med 132, vari nämnda material för förlängd frisättning är en cellulosäeter, en (met)akrylbaserad(ko)polymer och/eller en fettalkohol.
134. Farmaceutisk komposition i enlighet med 133, vari nämnda material för förlängd frisättning är en neutral (met)akrylbaserad(ko)polymer, en hydrofob cellulosäeter och/eller en fettalkohol.
135. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 eller 134, innefattande åtminstone:
- åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE som material för förlängd frisättning;
  - åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
  - hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
136. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 eller 134 innefattande åtminstone:
- åtminstone en cellulosäeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob cellulosäeter såsom etylcellulosa som material för förlängd frisättning;
  - åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari

- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 5 137. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 eller 134 innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav,  
10 vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 15 138. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 eller 134 innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE och åtminstone en  
20 celluloaeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob celluloaeter såsom etylcellulosa som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav,  
vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och  
25 naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
139. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 eller 134 innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE och åtminstone en fettalkohol  
30 som material för förlängd frisättning;
- b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav;  
35 vari

- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 5 140. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 eller 134 innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en celluloaeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob celluloaeter såsom etylcellulosa och åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- 10 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 15 141. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, eller 134 innefattande åtminstone:
- a) åtminstone en (met)akrylsyra(ko)polymer, företrädesvis åtminstone en neutral (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit®NE, åtminstone en celluloaeter, företrädesvis åtminstone en hydrofob celluloaeter såsom etylcellulosa och åtminstone en fettalkohol som material för förlängd frisättning;
- 20 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav, vari
- 25 c) hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras med nämnda material för förlängd frisättning för att bilda en matris för förlängd frisättning.
- 30 142. Farmaceutiska kompositioner i enlighet med något av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, eller 141 vari nämnda farmaceutiska komposition dessutom innefattar åtminstone ett fyllnadsmedel, åtminstone ett smörjmedel, åtminstone ett bindemedel, åtminstone en modifierare av frisättningshastighet, åtminstone ett sfäroniserande medel och/eller åtminstone ett anti-klibbmedel.
- 35



143. Farmaceutisk komposition i enlighet med 142, vari nämnda fyllnadsmedel är vattenfri laktos.
144. Farmaceutisk komposition i enlighet med 142 eller 143, vari magnesiumstearat och/eller talk används som smörjmedel.
- 5 145. Farmaceutisk komposition i enlighet med 142, 143 eller 144, vari hydroxipropylcellulosa används som bindemedel.
146. Farmaceutisk komposition i enlighet med 142, 143, 144 eller 145, vari hydroxipropylmetylcellulosa, en anjonisk (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit RSPO och/eller Xantangummi används modifierare av
- 10 frisättningshastighet.
147. Farmaceutisk komposition i enlighet med 142, 143, 144, 145 eller 146, vari mikrokristallin cellulosa används som sfäroniserande medel.
148. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146,
- 15 eller 147 vari värmebehandling sker vid en temperatur från omkring 30°C till omkring 95°C och under en tidsperiod från omkring 10 min till omkring 3 timmar.
149. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147 eller 148, vari kompositionen frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med den
- 20 följande frisättningshastigheten in vitro när den mäts genom att använda F. Eur. paddelmetoden i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C°:
- |              |   |
|--------------|---|
| vid 1 h:     | 5 till 45% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,   |
| vid 2 h:     | 15 till 55% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
| 25 vid 3 h:  | 30 till 70% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
| vid 4 h:     | 35 till 75% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
| vid 6 h:     | 40 till 80% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
| vid 8 h:     | 50 till 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
| vid 10 h:    | 60 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen, |
| 30 vid 12 h: | 65 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen. |
150. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 eller 149, vari förhållandet mellan mängden av de farmaceutiskt aktiva medlen som frisätts efter 0,5, 1 eller 2 timmar av upplösning in vitro av
- 35 doseringsformen i 500 eller 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska med upp till 40%

- 5 etanol genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C° jämfört med mängden av de aktiva medlen som frisätts efter 0,5, 1 eller 2 timmar av upplösning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska med 0% etanol genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C° är omkring 2:1 eller mindre, är omkring 1,5:1 eller mindre, är omkring 1:1 eller mindre, omkring 1:1,2 eller mindre, omkring 1:1,4 eller mindre, omkring 1:1,6 eller mindre, omkring 1:1,8 eller mindre, omkring 1:2 eller mindre, omkring 1:2,5 eller mindre omkring 1:3 eller mindre eller omkring 1:5 eller mindre.
- 10 151. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149 eller 150, innefattande åtminstone:
- 15 a) åtminstone ett material för förlängd frisättning,  
b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav; och vari den
- 20 c) farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med väsentligen samma frisättningshastighet som före den farmaceutiska kompositionen utsätts för stressade förhållanden.
152. Farmaceutisk doseringsform i enlighet med något av 1 till 151, vari hydromorfonhydroklorid och naloxonhydroklorid används.
153. Farmaceutisk doseringsform i enlighet med något av 1 till 152, vari omkring 25 1 mg, omkring 2 mg, omkring 4 mg, omkring 8 mg, omkring 12 mg, omkring 16 mg, omkring 24 mg, omkring 32 mg, omkring 40 mg, omkring 48 mg, eller omkring 64 mg hydromorfonhydroklorid används.
154. Farmaceutisk doseringsform i enlighet med något av 1 till 153 vari omkring 30 1 mg, omkring 2 mg, omkring 4 mg, omkring 8 mg, omkring 12 mg, omkring 16 mg, omkring 24 mg, omkring 32 mg, omkring 48 mg, omkring 64 mg, omkring 96 mg, omkring 128 mg, eller omkring 256 mg naloxonhydroklorid används.
155. Metod för att tillverka en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning i enlighet med något av 1 till 154 innefattande åtminstone stegen att:
- a) producera granulat innefattande åtminstone ett material för förlängd frisättning, åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat

- därav och åtminstone naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav,
- b) valfritt välja granulat från steg a) av väsentligen enhetlig storlek;
  - c) valfritt tillsätta ytterligare material för förlängd frisättning,
  - 5 d) komprimera nämnda granulat från steg a), b), eller c) för att erhålla en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning i formen av en tablett;
  - e) valfritt värmebehandla nämnda komprimerade granulat;
  - f) valfritt disponera beläggningar för förlängd frisättning antingen på granulaten från steg a), b), eller c) eller på den monolitiska kompositionen erhållen i steg
  - 10 d) eller e);
  - g) valfritt härda den erhållna kompositionen.
156. Metod i enlighet med 155, vari steg a) innefattar de följande stegen:
- aa) blanda ett material för förlängd frisättning med åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och åtminstone naloxon eller
  - 15 ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och valfritt med ett fyllnadsmedel, ett smörjmedel, ett bindemedel, en modifierare av frisättningshastighet, ett sfäroniserande medel och/eller ett anti-klibbmedel
  - ab) våt- eller torrgranulera nämnda blandning från steg aa) för att erhålla granulat;
  - ac) torka nämnda granulat från steg ab).
- 20 157. Metod i enlighet med 156, vari åtminstone steg ab) utförs genom roterande tråg-granulering eller fluidiserad bädd-granulering.
158. Metod i enlighet med 155, vari steg a) innefattar de följande stegen:
- aa) blanda ett material för förlängd frisättning med åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och åtminstone naloxon eller
  - 25 ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och valfritt med ett sfäroniserande medel, ett fyllnadsmedel, ett smörjmedel, ett bindemedel, en modifierare av frisättningshastighet, och/eller ett anti-klibbmedel;
  - ab) extrudera nämnda blandning från steg aa) för att erhålla granulat; och valfritt sfäronisera nämnda granulat från steg ab);
  - 30 ac) torka nämnda granulat från steg ab).
159. Metod i enlighet med något av 155 till 158, vari torkning i steg ac) sker vid fuktighet från omkring 0,5% till omkring 5,0% vid en temperatur från omkring 20°C till omkring 90°C och under en tid från omkring 10 min till omkring 3 timmar.
160. Metod i enlighet med något av 155 till 159, vari granulat med en
- 35 medelstorlek från omkring 100 µg till omkring 2 mm väljs i steg b).

161. Metod i enlighet med något av 155 till 160, vari värmebehandling sker vid en temperatur från omkring 30°C till omkring 95°C och under en tid från omkring 10 min till omkring 3 timmar.
162. Metod i enlighet med något av 155 till 160, vari materialet för förlängd frisättning väljs från gruppen innefattande hydrofoba eller hydrofila polymerer, protein-härstammande material, gummin, substituerade eller icke-substituerade kolväten, smältbara kolhydrater, fettsyror, fettalkoholer, glycerylestrar av fettsyror, naturliga och syntetiska oljor och vaxer.
163. Metod i enlighet med 162, vari materialet för förlängd frisättning är en celluloaeter, en (met)akrylbaserad(ko)polymer och/eller en fettalkohol.
164. Metod i enlighet med 163, vari materialet för förlängd frisättning är en neutral (met)akrylbaserad(ko)polymer, en hydrofob celluloaeter och/eller en fettalkohol.
165. Metod i enlighet med något av patentkrav 155 till 164, vari den farmaceutiska kompositionen dessutom innefattar åtminstone ett fyllnadsmedel, åtminstone ett smörjmedel, åtminstone ett bindemedel, åtminstone en modifierare av frisättningshastighet, åtminstone ett sfäroniserande och åtminstone ett anti-klibbmedel.
166. Metod i enlighet med något av 155 till 165, vari nämnda fyllnadsmedel är vattenfri laktos.
167. Metod i enlighet med något av 155 till 166, vari magnesiumstearat och/eller talk används som smörjmedel.
168. Metod i enlighet med något av 155 till 167, vari hydroxipropylcellulosa används som bindemedel.
169. Metod i enlighet med något av 155 till 168, vari hydroxipropylmetylcellulosa, en anjonisk (met)akrylsyra(ko)polymer såsom Eudragit RSPO och/eller Xantangummi används som modifierare av frisättningshastighet.
170. Metod i enlighet med något av 155 till 169, vari mikrokristallin cellulosa används som sfäroniserande medel.
171. Metod i enlighet med något av 155 till 170, var kompositionen frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med den följande frisättningshastigheten in vitro när de mäts genom att använda F. Eur. paddelmetoden i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C°:
- vid 1h: 5 till 45% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,

- vid 2 h: 15 till 55% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
vid 3 h: 30 till 70% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
vid 4 h: 35 till 75% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
vid 6 h: 40 till 80% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
5 vid 8 h: 50 till 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
vid 10 h: 60 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  
vid 12 h: 65 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen.
172. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av 155 till 171, vari  
förhållandet mellan mängden av de farmaceutiskt aktiva medlen som frisätts efter  
10 0,5, 1 eller 2 timmar av upplösning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml  
Simulerad Gastrisk Vätska med upp till 40% etanol genom att använda F. Eur.  
paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C° jämfört med mängden av de  
aktiva medlen som frisätts efter 0,5, 1 eller 2 timmar av upplösning in vitro av  
15 doseringsformen i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska med 0% etanol  
genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 100 rpm vid 37 grader C° är  
omkring 2:1 eller mindre, är omkring 1,5:1 eller mindre, är omkring 1:1 eller  
mindre, omkring 1:1,2 eller mindre, omkring 1:1,4 eller mindre, omkring 1:1,6 eller  
mindre, omkring 1:1,8 eller mindre, omkring 1:2 eller mindre, omkring 1:2,5 eller  
mindre omkring 1:3 eller mindre eller omkring 1:5 eller mindre.
- 20 173. Metod i enlighet med något av 155 till 172, vari hydromorfonhydroklorid  
och naloxonhydroklorid används.
174. Metod i enlighet med något av 155 till 172, vari omkring 1 mg, omkring 2  
mg, omkring 4 mg, omkring 8 mg, omkring 12 mg, omkring 16 mg, omkring 24 mg,  
omkring 32 mg, omkring 40 mg, omkring 48 mg, eller omkring 64 mg  
25 hydromorfonhydroklorid används.
175. Metod i enlighet med något av 155 till 172, vari omkring 1 mg, omkring 2  
mg, omkring 4 mg, omkring 8 mg, omkring 12 mg, omkring 16 mg, omkring 24 mg,  
omkring 32 mg, omkring 48 mg, omkring 64 mg, omkring 96 mg, omkring 128 mg,  
eller omkring 256 mg av naloxonhydroklorid används.
- 30 176. Farmaceutisk komposition som är möjlig att erhålla genom en metod i  
enlighet med något av patentkrav 155 till 175.

## PATENTKRAV

1. Oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:
  - a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
  - b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat
- 5 därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav där hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav är närvarande i den farmaceutiska kompositionen i ett viktförhållande på omkring 2:1, omkring 1:1, omkring 1:2 eller omkring 1:3.
- 10 2. Farmaceutisk komposition i enlighet med patentkrav 1, vari nämnda åtminstone ett material för förlängd frisättning och hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav kombineras så att en matris för förlängd frisättning bildas.
3. Farmaceutisk komposition i enlighet med patentkrav 2, vari nämnda material för
- 15 förlängd frisättning väljs från gruppen innefattande hydrofoba eller hydrofila polymerer, protein-härstammande material, gummin, substituerade eller icke-substituerade kolväten, smältbara kolhydrater, fettsyror, fettalkoholer, glycerylestrar av fettsyror, naturliga och syntetiska oljor och naturliga och syntetiska vaxer.
- 20 4. Farmaceutisk komposition i enlighet med patentkrav 3, vari nämnda material för förlängd frisättning är en cellulosaeater, en (met)akrylbaserad (ko)polymer och/eller en fettalkohol.
5. Farmaceutisk komposition i enlighet med patentkrav 4, vari material för förlängd frisättning är en neutral (met)akrylbaserad(ko)polymer, en hydrofob cellulosaeater
- 25 och/eller en fettalkohol.
6. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av patentkrav 2, 3, 4, eller 5, vari den farmaceutiska kompositionen dessutom innefattar åtminstone ett fyllnadsmedel, åtminstone ett smörjmedel, åtminstone ett bindemedel, åtminstone en modifierare av frisättningshastighet, åtminstone ett sfäroniserade medel
- 30 och/eller åtminstone ett anti-klibbmedel.
7. Farmaceutisk komposition i enlighet med patentkrav 6, vari nämnda fyllnadsmedel är vattenfri laktos.
8. Farmaceutisk komposition i enlighet med patentkrav 6 eller 7, vari magnesiumstearat och/eller talk används som smörjmedel.

9. Farmaceutisk komposition i enlighet med patentkrav 6, 7, eller 8, vari hydroxipropylcellulosa används som bindemedel.
10. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av patentkrav 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, eller 9 vari nämnda matris för förlängd frisättning är värmebehandlad.
- 5 11. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av patentkrav 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10, vari värmebehandling sker vid en temperatur från omkring 30°C till omkring 95°C under en tid från omkring 10 min till omkring 3 timmar.
12. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av patentkrav 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 eller 11, vari en beläggning för förlängd frisättning disponeras på matrisen för
- 10 förlängd frisättning.
13. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av patentkrav 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12, vari kompositionen frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med den följande frisättningshastigheten in vitro när den mäts genom att använda F. Eur. paddelmetoden i 500 eller 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska vid 75 eller 100
- 15 rpm vid 37 grader C° är:
- |             |   |
|-------------|---|
| vid 1 h:    | 25 till 55% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
| vid 2 h:    | 45 till 75% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
| vid 3 h:    | 55 till 85% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
| vid 4 h:    | 60 till 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,  |
| 20 vid 6 h: | 70 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen, |
| vid 8 h:    | mer än 85% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen,   |
| vid 10 h:   | mer än 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen.   |
14. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av patentkrav 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 eller 13, vari förhållandet mellan mängden av de farmaceutiskt aktiva
- 25 medlen som frisätts efter 0,5, 1 eller 2 timmar av upplösning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska med upp till 40% etanol genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C° jämfört med mängden av de aktiva medlen som frisätts efter 0,5, 1 eller 2 timmar av upplösning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml av
- 30 Simulerad Gastrisk Vätska med 0% etanol genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C° är omkring 2:1 eller mindre, är omkring 1,5:1 eller mindre, är omkring 1:1 eller mindre, omkring 1:1,2 eller mindre, omkring 1:1,4 eller mindre, omkring 1:1,6 eller mindre, omkring 1:1,8 eller mindre, omkring 1:2 eller mindre, omkring 1:2,5 eller mindre omkring 1:3 eller
- 35 mindre eller omkring 1:5 eller mindre.

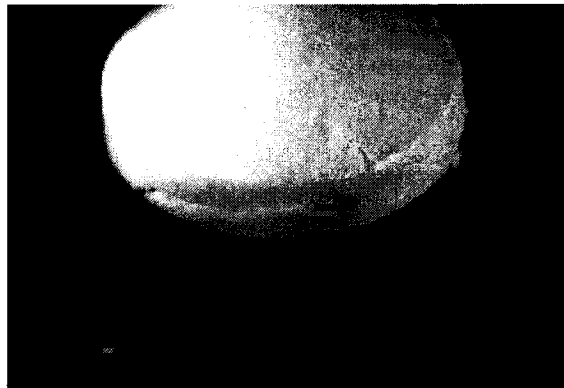
15. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av patentkrav 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 eller 14, vari den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med väsentligen samma frisättningshastighet som före den farmaceutiska kompositionen utsätts för stressade förhållanden.
16. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av patentkrav 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 eller 15, vari den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden har mindre än 4% av totala substanser relaterade till hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och/eller relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav.
17. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av patentkrav 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 eller 16, vari den farmaceutiska kompositionen är en multipartikulat-formulering.
18. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av patentkrav 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 eller 17, vari hydromorfonhydroklorid och naloxonhydroklorid används.
19. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av patentkrav 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 eller 18, vari hydromorfonhydroklorid används i mängder som är ekvivalenta till omkring 1 mg, omkring 2 mg, omkring 4 mg, omkring 8 mg, omkring 12 mg, omkring 16 mg, omkring 24 mg, omkring 32 mg, omkring 40 mg, omkring 48 mg, eller omkring 64 mg av vattenfri hydromorfonhydroklorid.
20. Farmaceutisk komposition i enlighet med något av patentkrav 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 eller 19, vari naloxonhydroklorid används i mängder som är ekvivalenta till omkring 1 mg, omkring 2 mg, omkring 4 mg, omkring 8 mg, omkring 12 mg, omkring 16 mg, omkring 24 mg, omkring 32 mg, omkring 48 mg, omkring 64 mg, omkring 96 mg, omkring 128 eller omkring 256 mg av vattenfri naloxonhydroklorid.
21. Metod för att tillverka en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning i enlighet med något av patentkrav 1 till 20 innefattande åtminstone stegen att:
- producera granulat innefattande åtminstone ett material för förlängd frisättning, åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och åtminstone naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav,
  - valfritt välja granulat från steg a) av väsentligen enhetlig storlek;



- c) valfritt tillsätta ytterligare material för förlängd frisättning;
- d) valfritt komprimera nämnda granulat från steg a), b), eller c) för att erhålla en oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning i formen av en tablett;
- 5 e) valfritt värmebehandla nämnda komprimerade granulat från steg a), b), c) eller d);
- f) valfritt belägga med en beläggning för förlängd frisättning;
- g) valfritt härda kompositionen.
22. Metod i enlighet med patentkrav 20, vari steg a) innefattar de följande stegen:
- 10 aa) blanda ett material för förlängd frisättning med åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och åtminstone naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller derivat därav och valfritt med åtminstone ett fyllnadsmedel, åtminstone ett smörjmedel, åtminstone ett bindemedel, åtminstone en modifierare för frisättningshastighet, åtminstone ett sfäroniserande medel och/eller åtminstone ett anti-klibbmedel;
- 15 ab) torrgranulera eller extrudera nämnda blandning från steg aa) för att erhålla granulat;
- ac) valfritt torka nämnda granulat från steg ab).
23. Metod i enlighet med något av patentkrav 21 eller 22, vari värmebehandling sker vid en omgivande fuktighet vid en temperatur från omkring 40°C till omkring 90°C
- 20 och under en tid från omkring 15 min till omkring 90 min.
24. Oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning som är möjlig att erhålla genom en metod i enlighet med något av patentkrav 21 till 23.

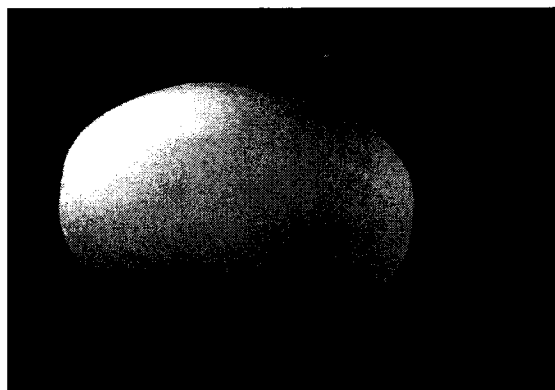
Figur 1

a)



Obehandlad tablettkärna

b)



Värmebehandlad tablettkärna @ 55C under 30 min

Figur 2

SAMMANFATTNING AV RESULTAT  
HYDROMORFON  
N = 11

Parametrar	Test (Hydromorfon-Naloxon)						Referens (Hydromorf Contin (C))		
	Test-1 (A) N = 11		Test-2 (B) N = 10		N = 11		Medel	SD	CV (%)
	Medel	SD	CV (%)	Medel	SD	CV (%)			
AUC <sub>0-1</sub> (pg·h/mL)	6027,10	1602,27	26,58	5721,45	1850,89	32,35	5905,86	1749,06	29,62
AUC <sub>0-12h</sub> (pg·h/mL)	7762,05	2923,79	37,67	7440,21	2831,42	38,06	7131,66	1723,95	24,17
AUC <sub>0-12h</sub> (%)	81,49	14,83	18,20	80,08	15,39	19,22	82,63	10,76	13,02
AUC <sub>0-12h</sub> (pg·h/mL)	2808,57	654,85	23,32	2818,37	1056,88	37,50	2782,87	1018,48	36,60
AUC <sub>0-12h</sub> (%)	38,72	9,74	25,16	39,36	9,31	23,65	38,72	8,09	20,89
C <sub>max</sub> (pg/mL)	454,34	159,24	35,05	568,34	257,83	45,36	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
T <sub>max</sub> (h)	5,00	2,49	-	1,51	0,50	-	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
T <sub>1/2t</sub> (h)	14,92	9,60	64,37	16,78	12,41	73,93	13,60	5,73	42,11

\* Medelvärden och interkvartila intervall presenteras