



(12) SØKNAD

(19) NO

(21) 20121414

(13) A1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20121414	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2011.05.10 PCT/EP2011/057566
(22)	Inng.dag	2012.11.26	(85)	Videreføringssdag	2012.11.26
(24)	Løpedag	2011.05.10	(30)	Prioritet	2010.05.10, EP, 10162428
(41)	Alm.tilgj	2013.02.11			
(73)	Innehaver	Euro-Celtique SA, 2, avenue Charles de Gaulle, LU-1653 LUXEMBOURG, Luxembourg			
(72)	Oppfinner	Helen Kathleen Danagher, c/o Mundipharma Research Limited, 191 Cambridge Science Park, Milton Road, GB-CB40GW CAMBRIDGE, CAMBRIDGESHIRE, Storbritannia Hassan Mohammad, c/o Mundipharma Research Limited, 191 Cambridge Science Park, Milton Road, GB-CB40GW CAMBRIDGE, CAMBRIDGESHIRE, Storbritannia Malcolm Walden, c/o Mundipharma Research Limited, 191 Cambridge Science Park, Milton Road, GB-CB40GW CAMBRIDGE, CAMBRIDGESHIRE, Storbritannia Geoffrey Gerard Hayes, c/o Mundipharma Research Limited, 191 Cambridge Science Park, Milton Road, GB-CB40GW CAMBRIDGE, CAMBRIDGESHIRE, Storbritannia Jonathon Oliver Whitehouse, c/o Mundipharma Research Limited, 191 Cambridge Science Park, Milton Road, GB-CB40GW CAMBRIDGE, CAMBRIDGESHIRE, Storbritannia Thinnayam Naganathan Krishnamurthy, 168 Bonis Avenue, Apartment #711, CA-ONM1T3V6 SCARBOROUGH, Canada Ricardo Alberto Vargas Rincon, 6602 Harmony Hill, CA-ONL5W1S4 MISSISSAUGA, Canada			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Farmasøytiske sammensetninger omfattende hydromorfon og nalokson
(57)	Sammendrag	

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører farmasøytiske doseringsformer for forlenget frisetting, produksjonen derav og deres anvendelse til administrering til mennesker.

FARMASØYTISKE SAMMENSETNINGER OMFATTENDE HYDROMORFON OG NALAKSON

5 OPPFINNELSENS OMRÅDE

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører farmasøytiske doseringsformer for forlenget frisetting omfattende hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, produksjonen derav og deres anvendelse til administrering til mennesker.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Farmasøytiske doseringsformer for forlenget frisetting er et viktig hjelpemiddel for leger i behandlingen av sykdommer. Én av de generelle fordelene som generelt tilskrives de farmasøytiske doseringsformene for forlenget frisetting fremfor farmasøytiske doseringsformer for umiddelbar frisetting, inkluderer økt etterlevelse av behandlingen fra pasientens side som en konsekvens av redusert administreringshyppighet.

Det finnes forskjellige teknikker for oppnåelse av doseringsformer for forlenget frisetting. Egenskaper ved forlenget frisetting kan overføres ved hjelp av såkalte matrisesystemer for forlenget frisetting, overtrekk for forlenget frisetting, osmotiske doseringsformer, multisjikt-doseringsformer osv.

Ved utvikling av en formulering for forlenget frisetting er det generelt nødvendig å velge den respektive formuleringsteknologien med hensyn til de fysiske-kjemiske og fysiologiske egenskapene til det aktuelle farmasøytisk aktive middelet. Dette innebærer en betydelig mengde arbeid for formuleringsspesialisten. Dette er enda mer tilfelle når doseringsformen omfatter farmasøytisk aktive middel slik som opioide agonister som teoretisk kan misbrukes, dvs. ikke anvendes til medisinske formål.

Det er således en vedvarende interesse for farmasøytiske doseringsformer som omfatter opioide analgetika som farmasøytisk aktive middel, hvilke tilveiebringer

egenskaper for forlenget frisetting og representerer opioiders risiko for å bli misbrukt.

KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

5

Det er et formål med den foreliggende oppfinnelsen å tilveiebringe de farmasøytiske doseringsformene for forlenget frisetting og fremgangsmåter for produksjon derav.

10

Disse og andre formål oppnås, slik det vil fremgå av følgende beskrivelse, ved gjenstanden for de uavhengige kravene. Noen av de foretrukne utførelsesformene omtales ved henvisning til de avhengige kravene.

15

Den foreliggende oppfinnelsen er til en viss grad basert på funnet av at man kan produsere farmasøytiske doseringsformer for forlenget frisetting omfattende hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav som kombinerer forskjellige fordelaktige aspekter. Disse inkluderer stabilitet, alkoholtoleranse, inngrepssikkerhet og lignende.

20

I et første aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

25

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- c) den farmasøytiske sammensetningen tilveiebringer alkoholresistens.

30

I et andre aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

35

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller

derivat derav er til stede i den farmasøytiske sammensetningen med et vektforhold i et område på ca. 2 : 1 til ca. 1 : 3, foretrukket på ca. 2 : 1, ca. 1 : 1, ca. 1 : 2 eller ca. 1 : 3.

5 I en utførelsesform av dette andre aspektet kan sammensetningen omfatte en matrise for forlenget frisetting og/eller et overtrekk for forlenget frisetting.

I et tredje aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 10 a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
15 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under belastede betingelser frisetter de farmasøytisk aktive midlene med i hovedsak samme frisettingshastighet som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for belastede betingelser.

I et fjerde aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 20 a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
25 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under belastede betingelser har mindre enn 2,0 % av alle stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller relatert til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

30

I et femte aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller
35 derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor

- c) den farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting er varmebehandlet.

5 I en første variant av dette femte aspektet vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav,
- 10 c) hvor det minst ene materialet for forlenget frisetting og hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav er kombinert slik at det dannes en matrise for forlenget frisetting, og
- 15 d) hvor den farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting er varmebehandlet.

20 I en andre variant av dette femte aspektet vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav,
- 25 c) hvor det minst ene materialet for forlenget frisetting og hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav er kombinert slik at det dannes en matrise for forlenget frisetting, og
- 30 d) hvor den farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting er varmebehandlet.
- e) hvor minst ett materiale for forlenget frisetting er anvendt i form av et overtrekk for forlenget frisetting som er anbrakt på matrisen
- 35 f) hvor sammensetningen eventuelt er herdet.

5 Overtrekket for forlenget frisetting kan enten anbringes på hver matrise for forlenget frisetting hvis matrisen for forlenget frisetting er produsert i form av multipartikler slik som granulater, eller kan anbringes på formuleringen omfattende matrisen for forlenget frisetting hvis for eksempel matrisemultipartikler for forlenget frisetting, slik som granulater, er presset til en tablett. Overtrekket vil deretter bli anbrakt på den monolittiske formuleringen.

10 I en første utførelsesform av dette femte aspektet ved oppfinnelsen og dets første og andre variant er hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav til stede i den farmasøytiske sammensetningen med et vektforhold på ca. 2 : 1, ca. 1 : 1, ca. 1 : 2 eller ca. 1 : 3.

15 I tillegg eller alternativt til denne første utførelsesformen, i en andre utførelsesform av dette femte aspektet ved oppfinnelsen og dets første og andre variant kan den farmasøytiske sammensetningen være alkoholresistent.

20 I tillegg eller alternativt til denne første eller andre utførelsesformen, i en tredje utførelsesform av dette femte aspektet ved oppfinnelsen og dets første og andre variant kan den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under belastede betingelser frisette de farmasøytisk aktive midlene med i hovedsak samme frisettingshastighet som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for belastede betingelser.

25 I tillegg eller alternativt til denne første, andre eller tredje utførelsesformen, i en fjerde utførelsesform av dette femte aspektet ved oppfinnelsen og dets første og andre variant kan den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under belastede betingelser ha mindre enn 3,0 % av alle stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller relatert til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

30

35 Oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte for produksjon av en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst trinnene for:

- 5 a) produksjon av granulater omfattende minst ett materiale for forlenget frisetting, minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt derivatsalt derav og minst nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav,
- 5 b) eventuelt valg av granulater i trinn a) av i hovedsak ensartet størrelse,
- 10 c) eventuell pressing av granulatene i trinn a) eller trinn b) for å oppnå en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting i form av en tablett,
- 10 d) eventuell varmebehandling av de pressede granulatene i trinn c),
- e) eventuell anbringelse av et overtrekk for forlenget frisetting enten på granulatene i trinn b) som kan være varmebehandlet, eller på de pressede granulatene i trinn c) som kan være varmebehandlet,
- 15 f) eventuell herding av sammensetningen.

I en utførelsesform produseres granulater i trinn a) ved våt- eller tørrgranulering. I en annen utførelsesform oppnås granulatene ved våt- eller smelteekstrudering.

- 20 I en utførelsesform screenes eventuelt granulatene for å velge granulater av i hovedsak ensartet størrelse. Granulater kan for eksempel velges for å ha en gjennomsnittlig størrelse i området på ca. 100 µm til ca. 2 mm, mer foretrukket i området på ca. 100 µm til ca. 1 mm.

- 25 Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører farmasøytiske sammensetninger for forlenget frisetting slik de kan oppnås ved fremgangsmåter ifølge oppfinnelsen.

- 30 Slike farmasøytiske sammensetninger kan være alkoholresistente som beskrevet i det følgende. De kan også tilveiebringe fysisk og kjemisk stabilitet.

- 35 De farmasøytiske sammensetningene kan anvendes til behandling av moderat til alvorlig smerte, særlig kreftsmerte, neuropatisk smerte, smerte i innvollene eller bensmerte. Ved anvendelse til behandling av disse typene av smerte kan de farmasøytiske sammensetningene fordelaktig påvirke bivirkninger slik som forstoppelse, urinveisretensjon, åndedrettsdepresjon og tarmfunksjon, siden de

kan forekomme når bare hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav anvendes.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

5

Den foreliggende oppfinnelsen kan som illustrativt beskrevet i det følgende, passende utføres under fravær av eventuelle elementer eller begrensninger som ikke er spesifikt beskrevet heri.

10

Den foreliggende oppfinnelsen vil bli beskrevet med hensyn til særlige utførelsesformer og med henvisning til visse figurer, men oppfinnelsen er ikke begrenset dertil, bare av kravene. Betegnelser som angitt i det følgende skal generelt forstås i sin alminnelige betydning, med mindre noe annet er angitt.

15

Hvor betegnelsen "omfattende" anvendes i den foreliggende beskrivelsen og de foreliggende kravene, utelukker den ikke andre elementer. I sammenheng med den foreliggende oppfinnelsen anses betegnelsen "bestående av" for å være en foretrukket utførelsesform av betegnelsen "inneholdende". Hvis en gruppe i det følgende defineres til å omfatte minst et visst antall av utførelsesformer, skal dette også forstås som å beskrive en gruppe som foretrukket består bare av disse utførelsesformene.

20

Hvor en ubestemt eller bestemt artikkel anvendes med henvisning til ett enkelt substantiv, f.eks. "en" eller "et", inkluderer dette et flertall av det aktuelle substantivet, med mindre noe annet er spesifikt angitt.

25

I sammenheng med den foreliggende oppfinnelsen angir betegnelsen "ca." et nøyaktighetsintervall som en fagmann vil forstå for fortsatt å sikre den tekniske virkningen av det aktuelle trekket. Betegnelsen angir typisk avvik fra den angitte tallverdien på $\pm 10\%$, og foretrukket på $\pm 5\%$.

30

Betegnelsen "frisetting *in vitro*" og dens grammatiske varianter og lignende uttrykk betyr frisettingshastigheten hvorved et farmasøytisk aktivt middel, f.eks. hydromorfon HCl, frisettes fra den farmasøytiske sammensetningen når hastigheten for frisetting *in vitro* testes ved omrøringsmetoden ifølge European Pharmacopeia som beskrevet i Ph. Eur. 2.9.3 6. utgave. Omrøringshastigheten

35

er typisk fastsatt til 75 eller 100 o/min i 500 ml eller 900 ml oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (SGF, eng.: simulated gastric fluid) med pH 1,2. Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved HPLC med en C18-kolonne, elueres med 30 mM fosfatbuffer i acetonitril (70 : 70, pH 2,9) med en strømningshastighet på 1,0 ml/min og detekteres ved 220 nm. Det er spesifikt angitt hvis hastighetene for frisetting *in vitro* i sammenheng med den foreliggende oppfinnelsen bestemmes ved hjelp av en annen testmetode (slik som SGF med 40 volum-% etanol).

5

10

Mengden av oppløsningsvæske og omrøringsanordningens rotasjonshastighet kan avhenge av mengden av testet aktivt middel. Farmasøytiske sammensetninger omfattende opptil 16 mg hydromorfon HCl kan for eksempel testes ved 75 o/min i 500 ml oppløsningsvæske, mens høyere doseringsstyrker kan testes ved 100 o/min i 900 ml oppløsningsvæske.

15

Betegnelsen "simulert magevæske, pH 1,2" betyr 0,1 N HCl, pH 1,2.

20

I sammenheng med den foreliggende oppfinnelsen betyr betegnelsene "umiddelbar frisetting" eller "konvensjonell frisetting" farmasøytiske sammensetninger som viser en frisetting av det aktive stoffet som bevisst ikke er modifisert ved en spesiell formuleringskonstruksjon og/eller spesielle produksjonsmetoder. For orale doseringsformer betyr dette at oppløsningsprofilen for det aktive stoffet hovedsakelig avhenger av deres iboende egenskaper. Betegnelsene "umiddelbar frisetting" eller "konvensjonell frisetting" betyr typisk farmasøytiske sammensetninger som frisetter *in vitro* > 75 vekt-% av det farmasøytisk aktive middelet ved 45 min.

25

30

I sammenheng med den foreliggende oppfinnelsen anvendes betegnelsene "forlenget frisetting" og "kontrollert frisetting" om hverandre og betyr farmasøytiske sammensetninger som viser en saktere frisetting av det aktive stoffet enn en farmasøytisk sammensetning for konvensjonell frisetting som blir administrert samme vei. Forlenget eller kontrollert frisetting oppnås ved en spesiell formuleringskonstruksjon og/eller produksjonsmetode. Betegnelsene "forlenget frisetting" og "kontrollert frisetting" betyr farmasøytiske sammensetninger som frisetter *in vitro* ≤ 75 -vekt-% av det farmasøytisk aktive middelet ved 45 min.

35

Egenskaper for forlenget frisetting kan oppnås ved forskjellige midler slik som ved et overtrekk som deretter betegnes som et overtrekk for forlenget frisetting, en matrise som deretter betegnes som en matrise for forlenget frisetting eller for eksempel ved en osmotisk struktur av den farmasøytiske sammensetningen.

For å oppnå "egenskaper for forlenget eller kontrollert frisetting" anvendes typisk materialer som er kjent for å forlenge frisettingen fra en doseringsform omfattende for eksempel en matrise for forlenget frisetting og/eller et overtrekk for forlenget frisetting. Typiske eksempler på slike "materialer for forlenget eller kontrollert frisetting" er hydrofobe polymerer slik som etylcellulose, hydrofile polymerer slik som hydroksypropylcellulose og lignende. Arten av "materialet for forlenget eller kontrollert frisetting" kan avhenge av om frisettingsegenskapene oppnås ved en "matrise for forlenget frisetting" eller et "overtrekk for forlenget frisetting". Betegnelsen "materialer for forlenget frisetting" beskriver således begge materialtypene. Betegnelsen "matrisemateriale for forlenget frisetting" angir at et materiale anvendes for å oppnå en matrise for forlenget frisetting. Betegnelsen "overtrekkingsmateriale for forlenget frisetting" betegner likeledes at et materiale anvendes for å oppnå et overtrekk for forlenget frisetting.

Betegnelsene "matriseformulering for forlenget frisetting" eller "matriseformulering for kontrollert frisetting" betyr en farmasøytisk sammensetning, herunder minst ett materiale for forlenget frisetting eller materiale for kontrollert frisetting, og minst én hydromorfon og nalokson eller de farmasøytisk akseptable salter eller derivater derav. Betegnelsene "materiale for forlenget frisetting" og "materiale for kontrollert frisetting" kan anvendes om hverandre. I en "matriseformulering for forlenget frisetting" eller "matriseformulering for kontrollert frisetting" kombineres "materialet for forlenget frisetting" eller "materialet for kontrollert frisetting" med de farmasøytisk aktive midlene for å danne en blanding hvorfra det farmasøytisk aktive middelet frisettes over forlengede tidsperioder, slik som for eksempel 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 eller 24 timer.

Det er underforstått at et materiale vil anses for å fungere som materiale for forlenget eller kontrollert frisetting hvis oppløsningsprofilen for det farmasøytisk aktive middelet er bremset sammenlignet med en formulering for umiddelbar

eller konvensjonell frisetting. Hvis et materiale for forlenget eller kontrollert frisetting kan anvendes til produksjon av en matrise for forlenget eller kontrollert frisetting, vil det anses som et matrisemateriale for forlenget eller kontrollert frisetting.

5

Farmasøytisk akseptable eksipienter som anvendes til å justere en allerede forlenget eller kontrollert frisetting etter en spesifikk profil, anses ikke nødvendigvis for å være materialer for forlenget eller kontrollert frisetting.

10

Det er underforstått at en matrise for forlenget frisetting eller en matrise for kontrollert frisetting ikke nødvendigvis bare består av det farmasøytisk aktive middelet og materialet for forlenget eller kontrollert frisetting. Matrisen for forlenget eller kontrollert frisetting kan i tillegg omfatte farmasøytisk akseptable eksipienter slik som fyllstoffer, smøremidler, glidemidler osv.

15

Betegnelsene "overtrekkingsformulering for forlenget frisetting" eller "overtrekkingsformulering for kontrollert frisetting" betyr en farmasøytisk sammensetning, herunder minst ett materiale for forlenget frisetting eller materiale for kontrollert frisetting, og minst én hydromorfon og nalokson eller de farmasøytisk akseptable salter eller derivater derav. Betegnelsene "materiale for forlenget frisetting" og "materiale for kontrollert frisetting" kan anvendes om hverandre. I en "overtrekkingsformulering for forlenget frisetting" eller "overtrekkingsformulering for kontrollert frisetting" anbringes "materialet for forlenget frisetting" eller "materialet for kontrollert frisetting" på de farmasøytisk aktive midlene for å danne en diffusjonsbarriere. Bortsett fra i matriseformulering for forlenget frisetting blandes ikke de aktive stoffene intimt med materialet for forlenget frisetting, og overtrekket for forlenget frisetting danner ikke en tredimensjonal struktur hvor de aktive stoffene er fordelt. Som betegnelsen antyder, danner materialet for forlenget frisetting et sjikt ovenfor de aktive stoffene. Det farmasøytisk aktive middelet frisettes fra en overtrekkingsformulering for forlenget frisetting over forlengede tidsperioder, slik som for eksempel 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 eller 24 timer.

20

25

30

35

Det er underforstått at et materiale vil anses for å fungere som materiale for forlenget eller kontrollert frisetting hvis oppløsningsprofilen for det farmasøytisk aktive middelet er bremset sammenlignet med en formulering for umiddelbar

eller konvensjonell frisetting. Hvis et materiale for forlenget eller kontrollert frisetting kan anvendes til produksjon av et overtrekk for forlenget eller kontrollert frisetting, vil det anses som et overtrekkingsmateriale for forlenget eller kontrollert frisettingsovertrekk.

5

Farmasøytisk akseptable eksipienter som anvendes til å justere en allerede forlenget eller kontrollert frisetting etter en spesifikk profil, anses ikke nødvendigvis for å være materialer for forlenget eller kontrollert frisetting.

10

Når det nevnes at et overtrekk for forlenget frisetting anbringes på farmasøytisk aktive middel, skal det ikke tolkes til å bety at et slikt overtrekk nødvendigvis legger seg direkte i sjikt på slike farmasøytisk aktive middel. Hvis farmasøytisk aktive middel legger seg i sjikt på bærestoffer slik som nu-pareil-kuler, kan overtrekket anbringes direkte derpå. Men de farmasøytisk aktive midlene kan også først integreres i et polymert sjikt eller for eksempel en matrise for forlenget frisetting. Overtrekket for forlenget frisetting kan deretter anbringes på for eksempel granulater som omfatter en matrise for forlenget frisetting eller på tabletter som fremstilles fra slike granulater ved for eksempel pressing.

15

20

En farmasøytisk sammensetning med overtrekk for kontrollert eller forlenget frisetting kan oppnås ved kombinasjon av de farmasøytisk aktive midlene med bærestoffer slik som non-pareil-kuler og anbringelse av et overtrekk for forlenget frisetting på kombinasjonene. Slike overtrekk kan fremstilles fra polymerer, idet celluloseetere med etylcellulose er foretrukket, akrylharpikser, andre polymerer og blandinger derav. Slike overtrekk for kontrollert eller forlenget frisetting kan omfatte ytterligere eksipienter slik som poredannere, bindemidler og lignende.

25

30

Det er videre underforstått at betegnelsen "matriseformulering for forlenget frisetting" eller "matriseformulering for kontrollert frisetting" ikke utelukker at farmasøytiske sammensetninger med en matrise for forlenget eller kontrollert frisetting og et ytterligere overtrekk for forlenget eller kontrollert frisetting anbringes på matrisen. Betegnelsen "overtrekkingsformulering for forlenget frisetting" eller "overtrekkingsformulering for kontrollert frisetting" utelukker likeledes ikke farmasøytiske sammensetninger med et overtrekk for forlenget

35

eller kontrollert frisetting som er anbrakt på en matrise for forlenget frisetting eller en matrise for kontrollert frisetting.

5 Oppfinnelsen i forskjellige utførelsesformer behandler faktisk matriseformuleringer for forlenget frisetting som også omfatter et overtrekk for forlenget frisetting.

10 Betegnelsene "doseringsform for forlenget frisetting" og "doseringsform for kontrollert frisetting" kan anvendes om hverandre og betyr administreringsformen for en farmasøytisk sammensetning ifølge den foreliggende oppfinnelsen omfattende det minst ene farmasøytisk aktive middelet i form for forlenget frisetting som for eksempel i form av en "matriseformulering for forlenget frisetting", i form av en "overtrekkingsformulering for forlenget frisetting", kombinasjoner derav eller i 15 andre formuleringer for forlenget frisetting slik som osmotiske formuleringer. Betegnelsene "matriseformulering for forlenget frisetting" og "doseringsform for forlenget frisetting" kan anvendes om hverandre hvis doseringsformen for forlenget frisetting hovedsakelig består av matriseformuleringen for forlenget frisetting. Dette betyr at en doseringsform for forlenget frisetting i tillegg til 20 matrisen for forlenget frisetting for eksempel kan omfatte kosmetiske overtrekk og farmasøytisk akseptable eksipienter slik som fyllstoffer, smøremidler osv.

For noen utførelsesformer kan betegnelsen "matrisedoseringsform for forlenget frisetting" angi at doseringsformen omfatter en matrise for forlenget frisetting som den eneste strukturen som er ansvarlig for forlengelse av frisettingen. Dette 25 utelukker imidlertid ikke at doseringsformen kan omfatte en del for umiddelbar frisetting som beskrevet i det følgende.

For noen utførelsesformer kan betegnelsen "overtrekkingsdoseringsform for forlenget frisetting" angi at doseringsformen omfatter et overtrekk for forlenget 30 frisetting som den eneste strukturen som er ansvarlig for forlengelse av frisettingen. Dette utelukker imidlertid ikke at doseringsformen kan omfatte en del for umiddelbar frisetting som beskrevet i det følgende.

35 De angitte frissettingshastighetene betyr alltid formuleringen slik som en monolittisk tablett eller multipartikler. Frissettingshastighetene vil bli valgt slik at

en farmasøytisk sammensetning kan administreres for eksempel to eller én gang daglig, dvs. hver 12. time eller hver 24. time. Frisettingen vil typisk forekomme ved diffusjon gjennom matrisen og/eller overtrekket for forlenget eller kontrollert frisetting, erosjon av matrisen og/eller overtrekket for forlenget eller kontrollert frisetting eller kombinasjoner derav.

5

Orale faste doseringsformer finnes i form av tabletter, granulater, multipartikler, minitabletter og lignende. Minitabletter er doseringsformer som omfatter farmasøytisk aktive middel i en matrise for forlenget frisetting eventuelt med et overtrekk for forlenget frisetting anbrakt derpå. De har en rund form med en tykkelse på ca. 1 til ca. 5 mm og en diameter på ca. 1 til 5 mm. En tykkelse og diameter på ca. 1 til ca. 4 mm, på ca. 1 til ca. 3 mm og på ca. 2 mm vurderes også. Multipartikler og/eller minitabletter kan være fylt i for eksempel kapsler og integreres i andre eksipienter for å danne for eksempel en tablett eller for å fylles i kapsler.

10

15

I en foretrukket utførelsesform omfatter doseringsformene ifølge oppfinnelsen en matrise for forlenget frisetting med et overtrekk for kontrollert frisetting.

20

Betegnelsen "varmebehandling" anvendes i sammenheng med varmebehandling av en matriseformulering for forlenget frisetting. Betegnelsen "herding" anvendes i sammenheng med varmebehandling av en overtrekkingsformulering for forlenget frisetting og vedrører virkningene av varme på koaliseringen av overtrekket. Hvis en sammensetning omfatter en matrise for forlenget frisetting og et overtrekk for forlenget frisetting, angir betegnelsene "varmebehandling" eller "varmebehandlet" at matrisen for forlenget frisetting er varmebehandlet før overtrekket for forlenget frisetting ble påført.

25

Farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen, og særlig dem som er orale doseringsformer, kan være alkoholresistente.

30

Betegnelsen "alkoholresistens" og dens grammatiske varianter betyr den egenskapen til farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen som gir mulighet for frisetting av ca. samme eller en mindre mengde av de farmasøytisk aktive midlene in vitro, idet hastigheten for frisetting in vitro testes i 500 eller 900 ml simulert magevæske, pH 1,2 med opptil 40 volum-% etanol ved hjelp av

35

omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. P ved 100 o/min ved 37 °C, sammenlignet med hastigheten for frisetting *in vitro* som testes i 500 eller 900 ml simulert magevæske, pH 1,2 med opptil 0 volum-% etanol ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C. Mengden av oppløsningsvæske og omrøringsanordningens rotasjonshastighet kan avhenge av mengden av testet aktivt middel. Farmasøytiske sammensetninger omfattende opptil 16 mg hydromorfon HCl kan for eksempel testes ved 75 o/min i 500 ml oppløsningsvæske, mens høyere doseringsstyrker kan testes ved 100 o/min i 900 ml oppløsningsvæske.

5

10

Resistens overfor alkoholekstraksjon kan for eksempel testes ved utsettelse av formuleringen for simulert magevæske (SGF), pH 1,2 med 40 % etanol. En typisk måte å oppnå "500 ml simulert magevæske (SGF), pH 1,2 med 40 % etanol" på er å blande 600 ml SGF med 420 ml 95 % etanol/vann (hvilket tilveiebringer 400 ml 100 % etanol) og ta 500 ml av blandingen. Virkningen av ytterligere 20 ml vann fra 95 % etanol vil være minimal i prosentandel av SGF og etanol i blandingen på 500 ml.

15

20

En typisk måte å oppnå "900 ml simulert magevæske (SGF), pH 1,2 med 40 % etanol" på er å blande 600 ml SGF med 420 ml 95 % etanol/vann (hvilket tilveiebringer 400 ml 100 % etanol) og ta 900 ml av blandingen. Virkningen av ytterligere 20 ml vann fra 95 % etanol vil være minimal i prosentandel av SGF og etanol i blandingen på 100 ml.

25

I visse utførelsesformer vedrører den foreliggende oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst to farmasøytisk aktive middel, nemlig hydromorfon og nalokson eller deres farmasøytiske akseptable salter eller derivater og minst ett materiale for forlenget frisetting som kombineres for å danne en matrise for forlenget frisetting, hvor forholdet mellom mengden av hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav frisatt etter 0,5, 1 eller 2 timers oppløsning *in vitro* av doseringsformen i 500 eller 900 ml simulert magevæske, pH 1,2 med opptil 40 % etanol ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C, sammenlignet med mengden av hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav frisatt etter 0,5, 1 eller 2 timers oppløsning *in vitro* av doseringsformen i 500 eller 900 ml simulert magevæske, pH 1,2 med 0 % etanol

30

35

ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C, er høyst ca. 2 : 1, høyst ca. 1,5 : 1, høyst ca. 1 : 1, høyst ca. 1 : 1,2, høyst ca. 1 : 1,4, høyst ca. 1 : 1,6, høyst ca. 1 : 1,8, høyst ca. 1 : 2, høyst ca. 1 : 2,5, høyst ca. 1 : 3 eller høyst ca. 1 : 5, og hvor forholdet mellom mengden av nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav frisatt etter 0,5, 1 eller 2 timers oppløsning *in vitro* av doseringsformen i 500 eller 900 ml simulert magevæske, pH 1,2 med opptil 40 % etanol ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C, sammenlignet med mengden av nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav etter 0,5, 1 eller 2 timers oppløsning *in vitro* av doseringsformen i 500 eller 900 ml simulert magevæske, pH 1,2 med 0 % etanol ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C, er høyst ca. 2 : 1, høyst ca. 1,5 : 1, høyst ca. 1 : 1, høyst ca. 1 : 1,2, høyst ca. 1 : 1,4, høyst ca. 1 : 1,6, høyst ca. 1 : 1,8, høyst ca. 1 : 2, høyst ca. 1 : 2,5, høyst ca. 1 : 3 eller høyst ca. 1 : 5. Forholdet er foretrukket høyst ca. 1 : 1 slik som 1 : 1,5 eller 1 : 2 for hydromorfon og/eller nalokson.

Den foreliggende oppfinnelsen som beskrevet heri med hensyn til alle aspekter og utførelsesformer er ment å omfatte anvendelsen av et hvilket som helst farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat av hydromorfon og nalokson. En hvilken som helst utførelsesform av oppfinnelsen med henvisning til hydromorfon og nalokson er også ment å bety salter og foretrukket hydrokloridsaltene derav, med mindre noe annet er angitt.

Farmasøytisk akseptable salter inkluderer, men er ikke begrenset til uorganiske sure salter slik som hydroklorid, hydrobromid, sulfat, fosfat og lignende, organiske sure salter slik som format, acetat, trifluoracetat, maleat, tartrat og lignende, sulfonater slik som metansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat og lignende, aminosyresalter slik som arginat, asparginat, glutamat og lignende, og metallsalter slik som natriumsalt, kaliumsalt, cesiumsalt og lignende, jordalkalimetaller slik som kalsiumsalt, magnesiumsalt og lignende, organiskeaminsalter slik som trietylaminsalt, pyridinsalt, pikolinsalt, etanolaminsalt, trietanolaminsalt, disykloheksylaminsalt, N,N'-dibenzyletylendiaminsalt og lignende.

35

Farmasøytisk akseptable derivater av hydromorfon og nalokson inkluderer estere derav og modifiserte former slik som glykosylerte, pegylerte eller hesylerte former av hydromorfon og nalokson.

5 Hvis det i det følgende henvises til et farmasøytisk aktivt middel slik som hydromorfon, inkluderer dette også alltid henvisning til et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat av den frie basen av dette aktive middelet, med mindre det er spesifikt angitt at henvisningen til det farmasøytisk aktive middelet, slik som anvendelse av betegnelsen "hydromorfon", bare skal bety den
10 frie basen.

Anvendelse av hydrokloridsaltene av både hydromorfon og nalokson kan være foretrukket.

15 I en foretrukket utførelsesform omfatter de farmasøytiske doseringsformene hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav eller nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav som de eneste farmasøytisk aktive midlene.

20 De farmasøytiske sammensetningene kan omfatte ca. 1 til ca. 64 mg slik som ca. 1 mg, ca. 2 mg, ca. 4 mg, ca. 8 mg, ca. 12 mg, ca. 16 mg, ca. 24 mg, ca. 32 mg, ca. 40 mg, ca. 48 mg eller ca. 64 mg hydromorfonhydroklorid eller ekvimolare mengder av et hvilket som helst annet farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat, inkludert, men ikke begrenset til hydrater og solvater, eller av den
25 frie basen. Hvis det henvises til mengder av hydromorfonhydroklorid, vedrører dette vannfritt hydromorfonhydroklorid. Hvis det anvendes en hydratisert versjon av hydromorfonhydroklorid, vil denne bli anvendt i en mengde tilsvarende ovennevnte mengder av vannfritt hydromorfonhydroklorid.

30 De farmasøytiske sammensetningene kan omfatte ca. 1 til ca. 256 mg, slik som ca. 1 mg, ca. 2 mg, ca. 4 mg, ca. 8 mg, ca. 12 mg, ca. 16 mg, ca. 24 mg, ca. 32 mg, ca. 48 mg, ca. 64 mg, ca. 96 mg, ca. 128 eller ca. 256 mg naloksonhydroklorid eller ekvimolare mengder av et hvilket som helst annet farmasøytisk akseptabelt salt, derivat eller form, inkludert, men ikke begrenset
35 til hydrater og solvater, eller av den frie basen. Hvis det henvises til mengder av naloksonhydroklorid, vedrører dette vannfritt naloksonhydroklorid. Hvis det

anvendes en hydratisert versjon av naloksonhydroklorid, vil denne bli anvendt i en mengde tilsvarende ovennevnte mengder av vannfritt naloksonhydroklorid.

I noen utførelsesformer vedrører den foreliggende oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav eller nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og minst ett materiale for forlenget frisetting som foretrukket er kombinert med disse farmasøytisk aktive midlene for å danne en matrise for forlenget frisetting, hvor mengden av hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav som frisettes *in vitro* i 500 eller 900 ml simulert magevæske, pH 1,2 ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 100 o/min ved 37 °C er:

ved 1 t:	25 til 55 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 2 t:	45 til 75 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 3 t:	55 til 85 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 4 t:	60 til 90 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 6 t:	70 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 8 t:	mer enn 85 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 10 t:	mer enn 90 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

De farmasøytisk aktive midlene kan foretrukket være hydromorfon HCl, og nalokson HCl er foretrukket. Den farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting kan omfatte disse aktive stoffene i mengdene angitt ovenfor og et vektforhold på ca. 2 : 1, ca. 1 : 1, ca. 1 : 2 eller ca. 1 : 3. Sammensetningen kan være alkoholresistent som beskrevet i det følgende.

I noen utførelsesformer vedrører den foreliggende oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav eller nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og minst ett materiale for forlenget frisetting som foretrukket er kombinert med disse farmasøytisk aktive midlene for å danne en matrise for forlenget frisetting, hvor mengden av hydromorfon og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav eller nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav som frisettes

in vitro i 500 eller 900 ml simulert magevæske, pH 1,2 ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 100 o/min ved 37 °C, er:

	ved 1 t:	30 til 50 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 2 t:	50 til 70 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
5	ved 3 t:	60 til 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 4 t:	65 til 85 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 6 t:	75 til 95 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 8 t:	mer enn 90 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 10 t:	mer enn 95 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

10

De farmasøytisk aktive midlene kan foretrukket være hydromorfon HCl, og nalokson HCl er foretrukket. Den farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting kan omfatte disse aktive stoffene i mengdene angitt ovenfor og et vektforhold på ca. 2 : 1, ca. 1 : 1, ca. 1 : 2 eller ca. 1 : 3. Sammensetningen

15

I noen utførelsesformer vedrører den foreliggende oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav eller nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og minst ett materiale for forlenget frisetting som foretrukket er kombinert med disse farmasøytisk aktive midlene for å danne en matrise for forlenget frisetting, hvor mengden av hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav som frisettes

20

25

	ved 1 t:	10 til 30 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 2 t:	34 til 54 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 3 t:	53 til 73 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
30	ved 4 t:	65 til 85 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 6 t:	75 til 95 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 8 t:	80 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 10 t:	mer enn 90 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

35

De farmasøytisk aktive midlene kan foretrukket være hydromorfon HCl, og nalokson HCl er foretrukket. Den farmasøytiske sammensetningen for forlenget

frisetting kan omfatte disse aktive stoffene i mengdene angitt ovenfor og et vektforhold på ca. 2 : 1, ca. 1 : 1, ca. 1 : 2 eller ca. 1 : 3. Sammensetningen kan være alkoholresistent som beskrevet i det følgende.

- 5 I noen utførelsesformer vedrører den foreliggende oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav eller nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og minst ett materiale for forlenget frisetting som foretrukket er kombinert med disse farmasøytisk aktive midlene for å danne en matrise for forlenget frisetting, hvor mengden av hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav som frisettes *in vitro* i 500 eller 900 ml simulert magevæske, pH 1,2 ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 100 o/min ved 37 °C, er:
- 10
- 15 ved 1 t: 5 til 45 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
 ved 2 t: 15 til 55 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
 ved 3 t: 30 til 70 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
 ved 4 t: 35 til 75 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
 ved 6 t: 40 til 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
20 ved 8 t: 50 til 90 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
 ved 10 t: 60 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
 ved 12 t: 65 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

- De farmasøytisk aktive midlene kan foretrukket være hydromorfon HCl, og nalokson HCl er foretrukket. Den farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting kan omfatte disse aktive stoffene i mengdene angitt ovenfor og et vektforhold på ca. 2 : 1, ca. 1 : 1, ca. 1 : 2 eller ca. 1 : 3. Sammensetningen kan være alkoholresistent som beskrevet i det følgende.
- 25

- 30 Mengden av de farmasøytisk aktive midlene som frisettes *in vitro* i 500 eller 900 ml simulert magevæske, pH 1,2 ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 100 o/min ved 37 °C, er foretrukket:
- 35 ved 1 t: 8 til 42 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
 ved 2 t: 18 til 52 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
 ved 3 t: 33 til 67 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
 ved 4 t: 38 til 72 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,

ved 6 t:	43 til 77 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 8 t:	53 til 87 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 10 t:	63 til 97 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 12 t:	73 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

5

De farmasøytisk aktive midlene kan foretrukket være hydromorfon HCl, og nalokson HCl er foretrukket. Den farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting kan omfatte disse aktive stoffene i mengdene angitt ovenfor og et vektforhold på ca. 2 : 1, ca. 1 : 1, ca. 1 : 2 eller ca. 1 : 3. Sammensetningen kan være alkoholresistent som beskrevet i det følgende.

10

Mengden av de farmasøytisk aktive midlene som frisettes *in vitro* i 500 eller 900 ml simulert magevæske, pH 1,2 ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 100 o/min ved 37 °C, er mer foretrukket:

15

ved 1 t:	15 til 37 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 2 t:	25 til 47 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 3 t:	38 til 62 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 4 t:	42 til 66 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 6 t:	50 til 74 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 8 t:	60 til 84 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 10 t:	68 til 92 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 12 t:	78 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

20

De farmasøytisk aktive midlene kan foretrukket være hydromorfon HCl, og nalokson HCl er foretrukket. Den farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting kan omfatte disse aktive stoffene i mengdene angitt ovenfor og et vektforhold på ca. 2 : 1, ca. 1 : 1, ca. 1 : 2 eller ca. 1 : 3. Sammensetningen kan være alkoholresistent som beskrevet i det følgende.

25

Mengden av de farmasøytisk aktive midlene som frisettes *in vitro* i 500 eller 900 ml simulert magevæske, pH 1,2 ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 100 o/min ved 37 °C, er enda mer foretrukket:

30

ved 1 t:	19 til 33 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 2 t:	29 til 43 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 3 t:	43 til 47 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 4 t:	47 til 61 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,

35

- ved 6 t: 55 til 69 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
- ved 8 t: 65 til 79 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
- ved 10 t: 73 til 87 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
- ved 12 t: 83 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

5

De farmasøytisk aktive midlene kan foretrukket være hydromorfon HCl, og nalokson HCl er foretrukket. Den farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting kan omfatte disse aktive stoffene i mengdene angitt ovenfor og et vektforhold på ca. 2 : 1, ca. 1 : 1, ca. 1 : 2 eller ca. 1 : 3. Sammensetningen kan være alkoholresistent som beskrevet i det følgende.

10

Som nevnt ovenfor vedrører den foreliggende oppfinnelsen i et første aspekt en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- c) den farmasøytiske sammensetningen tilveiebringer alkoholresistens.

15

20

Det vil bli beskrevet nedenfor hvordan farmasøytiske sammensetninger for forlenget frisetting av hydromorfon og nalokson gir alkoholresistens og de ovennevnte frisettingsegenskapene kan produseres.

25

I et andre aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav er til stede i den farmasøytiske sammensetningen med et vektforhold i et område på ca. 2 : 1 til ca. 1 : 3, foretrukket på ca. 2 : 1, ca. 1 : 1, ca. 1 : 2 eller ca. 1 : 3.

30

35

Som nevnt ovenfor vedrører den foreliggende oppfinnelsen i et tredje aspekt en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- 5 b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- 10 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under belastede betingelser frisetter de farmasøytisk aktive midlene med i hovedsak samme frisettingshastighet som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for belastede betingelser.

Lagring under belastede betingelser i sammenheng med den foreliggende oppfinnelsen betyr at en farmasøytisk sammensetning utsettes for økt temperatur og/eller relativ fuktighet (RF) i forlengede tidsperioder. Typiske
15 belastede betingelser betyr for eksempel lagring over minst én, to, tre, fire, fem, seks, tolv eller atten måneder ved 25 °C og 60 % RF. Andre belastede betingelser betyr lagring over minst én, to, tre, fire, fem, seks eller tolv måneder ved 30 °C og 65 % RF. Andre belastede betingelser betyr lagring over minst én, to, tre, fire, fem eller seks måneder ved 40 °C og 75 % RF.

20 Det anvendes slike belastede lagringsbetingelser for å avgjøre om en farmasøytisk sammensetning har en holdbarhet som er tilstrekkelig til langtidslagring under slike betingelser som er vanlige i pasienters husholdninger uten negative virkninger på deres sikkerhet og virkning. Slike negative
25 virkninger kan inkludere at hastighetene for frisetting in vitro endres over tid slik at virkningen av sammensetningen blir berørt etter hvert som forskjellige mengder av aktive stoffer frisettes etter administrering. Negative virkninger kan likeledes også komme av nedbryting av de farmasøytisk aktive midlene som enten kan redusere den totale mengden av funksjonelt farmasøytisk aktivt
30 middel eller føre til dannelsen av toksiske biprodukter.

Hvis det observeres endringer i profilen for frisetting in vitro eller i mengden av den aktive agenten av en farmasøytisk sammensetning etter lagring under belastede betingelser, kan dette indikere stabilitetsproblemer. Hvis det ikke
35 observeres slike endringer, betyr det at den farmasøytiske sammensetningen er lagringsstabil.

De ovennevnte belastede lagringsbetingelsene kan anvendes til å estimere om en farmasøytisk dose vil ha en holdbarhet på minst ca. 12 måneder, minst ca. 18 måneder, minst ca. 24 måneder eller minst ca. 36 måneder. Vanligvis er en holdbarhet på minst 18 måneder ønskelig siden dette vanligvis er mer kompatibelt med for eksempel tilførsel av eksipienter, aktive stoffer osv. for produksjonsformål. Hvis en farmasøytisk sammensetning er lagringsstabil, dvs. har i hovedsak samme frisettingshastighet etter lagring over minst én, to, tre, fire, fem eller flere måneder ved 25 °C og 60 % RF, vil dette vanligvis indikere holdbarhet på minst ca. 12 måneder. Hvis en farmasøytisk sammensetning er lagringsstabil, dvs. har i hovedsak samme frisettingshastighet etter lagring over minst én, to, tre, fire, fem eller flere måneder ved 30 °C og 65 % RF, vil dette vanligvis indikere holdbarhet på minst ca. 18 måneder. Hvis en farmasøytisk sammensetning er lagringsstabil, dvs. har i hovedsak samme frisettingshastighet etter lagring over minst én, to, tre, fire, fem eller flere måneder ved 40 °C og 75 % RF, vil dette vanligvis indikere en holdbarhet på minst ca. 24 måneder, slik som 36 måneder.

Betegnelsen "i hovedsak samme frisettingshastighet" betyr situasjonen hvor hastigheten for frisetting in vitro for en farmasøytisk sammensetning som har vært utsatt for belastede betingelser, sammenlignes med en referansesammensetning. Referansesammensetningen er en identisk farmasøytisk sammensetning som imidlertid ikke har vært utsatt for belastede betingelser. Hvis profilen for frisetting in vitro for sammensetningen som er utsatt for belastede betingelser, ikke avviker med mer enn ca. 20 %, foretrukket ikke med mer enn ca. 15 %, mer foretrukket ikke med mer enn 10 % og enda mer foretrukket ikke med mer enn ca. 5 % fra profilen for frisetting in vitro for referansesammensetningen, anses hastigheten in vitro for å være i hovedsak den samme.

I en utførelsesform av dette tredje aspektet vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,

- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- 5 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 25 °C ved 60 % relativ fuktighet i minst én måned frisetter de farmasøytisk aktive midlene med i hovedsak samme frisettingshastighet som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for belastede betingelser.

10 I en utførelsesform av dette tredje aspektet vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- 15 b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 25 °C ved 20 60 % relativ fuktighet i minst to måneder frisetter de farmasøytisk aktive midlene med i hovedsak samme frisettingshastighet som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for belastede betingelser.

25 I en utførelsesform av dette tredje aspektet vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst ett matrisemateriale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- 30 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 25 °C ved 60 % relativ fuktighet i minst fem måneder frisetter de farmasøytisk aktive midlene med i hovedsak samme frisettingshastighet som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for belastede betingelser.

35

I en utførelsesform av dette tredje aspektet vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 5 a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- 10 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 30 °C ved 65 % relativ fuktighet i minst én måned frisetter de farmasøytisk aktive midlene med i hovedsak samme frisettingshastighet som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for belastede betingelser.

15 I en utførelsesform av dette tredje aspektet vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 20 a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- 25 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 30 °C ved 65 % relativ fuktighet i minst to måneder frisetter de farmasøytisk aktive midlene med i hovedsak samme frisettingshastighet som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for belastede betingelser.

I en utførelsesform av dette tredje aspektet vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 30 a) minst ett matrisemateriale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- 35 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 30 °C ved 65 % relativ fuktighet i minst fem måneder frisetter de farmasøytisk aktive midlene med i hovedsak samme

frisettingshastighet som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for belastede betingelser.

5 I en utførelsesform av dette tredje aspektet vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- 10 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 40 °C ved 75 % relativ fuktighet i minst én måned frisetter de farmasøytisk aktive midlene med i hovedsak samme frisettingshastighet som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for belastede
- 15 betingelser.

I en utførelsesform av dette tredje aspektet vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 20 a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- 25 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 40 °C ved 75 % relativ fuktighet i minst to måneder frisetter de farmasøytisk aktive midlene med i hovedsak samme frisettingshastighet som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for belastede
- betingelser.

30 I en utførelsesform av dette tredje aspektet vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 35 a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor

- 5 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 40 °C ved 75 % relativ fuktighet i minst fem måneder frisetter de farmasøytisk aktive midlene med i hovedsak samme frisettingshastighet som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for belastede betingelser.

I et fjerde aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 10 a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- 15 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under belastede betingelser, foretrukket ved 25 °C og 60 % relativ fuktighet i minst fem måneder, har mindre enn ca. 4,0 % slik som mindre enn ca. 3,0 %, foretrukket mindre enn ca. 2,0 % og mer foretrukket mindre enn ca. 1 %, mindre enn ca. 0,5 % eller til og med mindre enn ca. 0,2 % av alle stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller
- 20 relatert til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

De belastede betingelsene er de samme som nevnt ovenfor.

- 25 Betegnelsen "hydromorfon- og/eller naloksonrelaterte stoffer" eller lignende betyr stoffer som oppstår fra kjemiske reaksjoner av hydromorfon eller nalokson, farmasøytisk akseptable salter og derivater derav slik som for eksempel nedbryting. Disse stoffene kan karakteriseres som kjente hydromorfonrelaterte stoffer hvor stoffets identitet og dets opprinnelse er kjent,
- 30 som kjente naloksonrelaterte stoffer hvor stoffets identitet og dets opprinnelse er kjent, og som ukjente stoffer. For ukjente stoffer er ikke identiteten kjent. Det antas imidlertid at de oppstår fra hydromorfon og/eller nalokson, farmasøytisk akseptable salter og derivater derav. Det er underforstått at betegnelsen "hydromorfon- og naloksonrelaterte stoffer" inkluderer summen av kjente
- 35 hydromorfonrelaterte stoffer, kjente naloksonrelaterte stoffer og ukjente stoffer

og således tilsvarer betegnelsen "alle hydromorfon- og naloksonrelaterte stoffer".

5 Betegnelser som "mindre enn ca. 4 % av stoffer relatert til hydromorfon og nalokson eller til farmasøytisk akseptable salter eller derivater derav" eller "mindre enn ca. 3 % av stoffer relatert til hydromorfon og nalokson eller til farmasøytisk akseptable salter eller derivater derav" osv. indikerer at mengden av alle stoffer som beskrevet i foregående avsnitt er mindre enn for eksempel 4 vekt-% eller 3 vekt-% basert på den totale mengden av den aktive ingrediensen som er til stede i mindre mengder (dvs. hydromorfon eller 10 nalokson), eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav som er til stede i den farmasøytiske sammensetningen i mindre mengde. Hvis en farmasøytisk sammensetning således omfatter hydromorfon HCl og nalokson HCl i vektforholdet 1 : 2, beregnes mengden av alle stoffer fra summen av kjente 15 hydromorfon HCl-relaterte stoffer, kjente nalokson HCl-relaterte stoffer og ukjente stoffer som deretter knyttes til mengden av hydromorfon HCl. Hvis en farmasøytisk sammensetning omfatter hydromorfon HCl og nalokson HCl i vektforholdet 2 : 1, beregnes mengden av alle stoffer fra summen av kjente hydromorfon HCl-relaterte stoffer, kjente nalokson HCl-relaterte stoffer og 20 ukjente stoffer som deretter knyttes til mengden av nalokson HCl.

"Kjente hydromorfonrelaterte stoffer" inkluderer hydromorfon n-oksid, noroksymorfon og pseudohydromorfon.

25 "Kjente naloksonrelaterte stoffer" inkluderer noroksymorfon, 10a-hydroksynalokson, 7,8-didehydronalokson, pseudonalokson og 3-o-allylnalokson.

Betegnelser som "mindre enn 4 % av kjente stoffer relatert til hydromorfon eller til farmasøytisk akseptable salter eller derivater derav" eller "mindre enn 3 % av kjente stoffer relatert til hydromorfon eller til farmasøytisk akseptable salter eller derivater derav" osv. angir at mengden av kjente hydromorfonrelaterte stoffer er mindre enn for eksempel 4 vekt-% eller 3 vekt-% av kjent hydromorfonrelatert stoff basert på den totale mengden av hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i sammensetningen.

35

Betegnelser som "mindre enn 4 % av kjente stoffer relatert til nalokson eller til farmasøytisk akseptable salter eller derivater derav" eller "mindre enn 3 % av kjente stoffer relatert til nalokson eller til farmasøytisk akseptable salter eller derivater derav" osv. angir at mengden av kjente naloksonrelaterte stoffer er mindre enn for eksempel 4 vekt-% eller 3,0 vekt-% av kjent naloksonrelatert stoff basert på den totale mengden av nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i sammensetningen.

For å vurdere stabiliteten kan man utsette en farmasøytisk sammensetning for belastede betingelser som nevnt ovenfor og bestemme mengden av alle hydromorfon- og/eller naloksonrelaterte stoffer. Man bestemmer deretter mengden av alle hydromorfon- og/eller naloksonrelaterte stoffer for en identisk farmasøytisk sammensetning som ikke har vært utsatt for belastede betingelser. Denne sammensetningen anses for å være en referansesammensetning. Detekteringen av "alle hydromorfonrelaterte stoffer og/eller naloksonstoffer" utføres typisk ved HPLC-analyse ved hjelp av for eksempel CAT-kolonner. Mengden av stoffene, herunder mengden av ukjente stoffer, bestemmes deretter ved beregning av arealet under de respektive toppene i kromatogrammet. Stoffenes identitet kan bestemmes ved å utføre den samme analysen med rene, kjente referansestoffer. I et ytterligere aspekt har den foreliggende oppfinnelsen som mål å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring under belastede betingelser har mindre enn 4 %, mindre enn 3 %, mindre enn 2 %, mindre enn 1 %, mindre enn 0,5 %, mindre enn 0,2 % eller til og med mindre enn 0,1 % av alle stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller relatert til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

I et ytterligere aspekt har den foreliggende oppfinnelsen som mål å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring under belastede betingelser har mindre enn 1 % slik som mindre enn 0,5 %, mindre enn 0,4 %, mindre enn 0,3 %, mindre enn 0,2 %, mindre enn 0,1 % eller til og med mindre enn 0,05 % av kjente stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og mindre enn 1 % slik som mindre enn 0,5 % av kjente stoffer relatert til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

De belastede lagringsbetingelsene kan være de samme som nevnt ovenfor. Typiske belastede betingelser kan således bety lagring i minst én, to, tre, fire, fem eller seks måneder ved 25 °C og 60 % RF, ved 30 °C og 65 % RF eller ved 40 °C og 75 % RF.

5

En farmasøytisk sammensetning vil således anses for å være stabil hvis den etter utsettelse for belastede betingelser ikke har mer enn ca. 4 % slik som ikke mer enn ca. 3 %, foretrukket ikke mer enn ca. 2 %, mer foretrukket ikke mer enn ca. 1 % og enda mer foretrukket ikke mer enn ca. 0,5 % av hydromorfon- og/eller naloksonrelaterte stoffer.

10

I en utførelsesform av dette fjerde aspektet vedrører oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

a) minst ett materiale for forlenget frisetting,

15

b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor

c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 25 °C og 60 % relativ fuktighet i minst én måned, har mindre enn ca. 4,0 % slik som mindre enn ca. 3,0 %, foretrukket mindre enn ca. 2,0 % og mer foretrukket mindre enn ca. 1 %, mindre enn ca. 0,5 % eller til og med mindre enn ca. 0,2 % av alle stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

20

25

I en annen utførelsesform av dette fjerde aspektet vedrører oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

a) minst ett materiale for forlenget frisetting,

30

b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor

c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 25 °C og 60 % relativ fuktighet i minst to måneder har mindre enn ca. 4,0 % slik som mindre enn ca. 3,0 %, foretrukket mindre enn ca. 2,0 % og mer foretrukket mindre enn ca. 1 %, mindre enn ca.

35

0,5 % eller til og med mindre enn ca. 0,2 % av alle stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

5

I enda en annen utførelsesform av dette fjerde aspektet vedrører oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 25 °C og 60 % relativ fuktighet i minst fem måneder har mindre enn ca. 4,0 % slik som mindre enn ca. 3,0 %, foretrukket mindre enn ca. 2,0 % og mer foretrukket mindre enn ca. 1 %, mindre enn ca. 0,5 % eller til og med mindre enn ca. 0,2 % av alle stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

10

15

20

I en utførelsesform av dette fjerde aspektet vedrører oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 30 °C og 65 % relativ fuktighet i minst én måned, har mindre enn ca. 4,0 % slik som mindre enn ca. 3,0 %, foretrukket mindre enn ca. 2,0 % og mer foretrukket mindre enn ca. 1 %, mindre enn ca. 0,5 % eller til og med mindre enn ca. 0,2 % av alle stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

25

30

35

I en annen utførelsesform av dette fjerde aspektet vedrører oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 5 a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- 10 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 30 °C og 65 % relativ fuktighet i minst to måneder har mindre enn ca. 4,0 % slik som mindre enn ca. 3,0 %, foretrukket mindre enn ca. 2,0 % og mer foretrukket mindre enn ca. 1 %, mindre enn ca. 0,5 % eller til og med mindre enn ca. 0,2 % av alle stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

15

I enda en annen utførelsesform av dette fjerde aspektet vedrører oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 20 a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- 25 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 30 °C og 65 % relativ fuktighet i minst fem måneder har mindre enn ca. 4,0 % slik som mindre enn ca. 3,0 %, foretrukket mindre enn ca. 2,0 % og mer foretrukket mindre enn ca. 1 % av alle stoffer, mindre enn ca. 0,5 % eller til og med mindre enn ca. 0,2 % relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

30

I en ytterligere utførelsesform av dette fjerde aspektet vedrører oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 35 a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor

- 5 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 40 °C og 70 % relativ fuktighet i minst én måned, har mindre enn ca. 4,0 % slik som mindre enn ca. 3,0 %, foretrukket mindre enn ca. 2,0 % og mer foretrukket mindre enn ca. 1 %, mindre enn ca. 0,5 % eller til og med mindre enn ca. 0,2 % av alle stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.
- 10 I en utførelsesform av dette fjerde aspektet vedrører oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:
- 15 a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- 20 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 40 °C og 70 % relativ fuktighet i minst to måneder har mindre enn ca. 4,0 % slik som mindre enn ca. 3,0 %, foretrukket mindre enn ca. 2,0 % og mer foretrukket mindre enn ca. 1 %, mindre enn ca. 0,5 % eller til og med mindre enn ca. 0,2 % av alle stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.
- 25 I en utførelsesform av dette fjerde aspektet vedrører oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:
- 30 a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- 35 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 40 °C og 70 % relativ fuktighet i minst fem måneder har mindre enn ca. 4,0 % slik som mindre enn ca. 3,0 %, foretrukket mindre enn ca. 2,0 % og mer foretrukket mindre enn ca. 1 %, mindre enn ca. 0,5 % eller til og med mindre enn ca. 0,2 % av alle stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat

derav og/eller til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

I en utførelsesform av dette fjerde aspektet vedrører oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

5

- a. minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b. minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor

10

- c. den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 25 °C og 60 % relativ fuktighet i minst én måned har mindre enn ca. 1 % slik som mindre enn ca. 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % eller til og med mindre enn ca. 0,05 % av kjente stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat
- 15
- derav og mindre enn ca. 1 % slik som mindre enn ca. 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % eller til og med mindre enn ca. 0,05 % av kjente stoffer relatert til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

20

I en annen utførelsesform av dette fjerde aspektet vedrører oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor

25

- c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 25 °C og 60 % relativ fuktighet i minst to måneder har mindre enn ca. 1 % slik som mindre enn ca. 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % eller til og med mindre enn ca. 0,05 % av kjente stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat
- 30
- derav og mindre enn ca. 1 % slik som mindre enn ca. 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % eller til og med mindre enn ca. 0,05 % av kjente stoffer relatert til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

35

I enda en annen utførelsesform av dette fjerde aspektet vedrører oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 25 °C og 60 % relativ fuktighet i minst fem måneder har mindre enn ca. 1 % slik som mindre enn ca. 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % eller til og med mindre enn ca. 0,05 % av kjente stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og mindre enn ca. 1 % slik som mindre enn ca. 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % eller til og med mindre enn ca. 0,05 % av kjente stoffer relatert til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

I en utførelsesform av dette fjerde aspektet vedrører oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 30 °C og 65 % relativ fuktighet i minst én måned har mindre enn ca. 1 % slik som mindre enn ca. 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % eller til og med mindre enn ca. 0,05 % av kjente stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og mindre enn ca. 1 % slik som mindre enn ca. 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % eller til og med mindre enn ca. 0,05 % av kjente stoffer relatert til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

I en annen utførelsesform av dette fjerde aspektet vedrører oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,

- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- 5 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 30 °C og 65 % relativ fuktighet i minst to måneder har mindre enn ca. 1 % slik som mindre enn ca. 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % eller til og med mindre enn ca. 0,05 % av kjente stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat
- 10 derav og mindre enn ca. 1 % slik som mindre enn ca. 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % eller til og med mindre enn ca. 0,05 % av kjente stoffer relatert til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

I enda en annen utførelsesform av dette fjerde aspektet vedrører oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

15

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- 20 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 30 °C og 65 % relativ fuktighet i minst fem måneder har mindre enn ca. 1 % slik som mindre enn ca. 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % eller til og med mindre enn ca. 0,05 % av kjente stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat
- 25 derav og mindre enn ca. 1 % slik som mindre enn ca. 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % eller til og med mindre enn ca. 0,05 % av kjente stoffer relatert til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

30

I en ytterligere utførelsesform av dette fjerde aspektet vedrører oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor

35

- 5 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 40 °C og 70 % relativ fuktighet i minst én måned har mindre enn ca. 1 % slik som mindre enn ca. 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % eller til og med mindre enn ca. 0,05 % av kjente stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og mindre enn ca. 1 % slik som mindre enn ca. 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % eller til og med mindre enn ca. 0,05 % av kjente stoffer relatert til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

10

I en utførelsesform av dette fjerde aspektet vedrører oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 15 a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- 20 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 40 °C og 70 % relativ fuktighet i minst to måneder har mindre enn ca. 1 % slik som mindre enn ca. 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % eller til og med mindre enn ca. 0,05 % av kjente stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og mindre enn ca. 1 % slik som mindre enn ca. 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % eller til og med mindre enn ca. 0,05 % av kjente stoffer relatert til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

25

I en utførelsesform av dette fjerde aspektet vedrører oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 30 a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- 35 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring ved 40 °C og 70 % relativ fuktighet i minst fem måneder har mindre enn ca. 1 % slik som mindre enn ca. 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % eller til og med mindre enn ca. 0,05 % av kjente stoffer relatert til

5 hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og mindre enn ca. 1 % slik som mindre enn ca. 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % eller til og med mindre enn ca. 0,05 % av kjente stoffer relatert til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

10 Det vil bli beskrevet nedenfor hvordan det kan produseres farmasøytiske sammensetninger for forlenget frisetting av hydromorfon og nalokson som er stabile. Det vil være åpenlyst fra denne beskrivelsen at valg av vannfrie fortynningsmidler og valg av smøremiddel kan være et middel for å påvirke stabiliteten positivt. Varmebehandling kan forbedre fysisk stabilitet slik som soliditet og hardhet.

15 Som nevnt ovenfor vedrører den foreliggende oppfinnelsen i et femte aspekt en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 20 a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- 20 c) den farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting er varmebehandlet.

25 I en første variant av dette femte aspektet vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 30 a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav,
- 30 c) hvor det minst ene materialet for forlenget frisetting og hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav er kombinert slik at det dannes en matrise for forlenget frisetting, og
- 35 d) hvor den farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting er varmebehandlet.

I en andre variant av dette femte aspektet vedrører den foreliggende oppfinnelsen en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 5 a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
 b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav,
 10 c) hvor det minst ene materialet for forlenget frisetting, hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav er kombinert slik at det dannes en matrise for forlenget frisetting.
 d) hvor matrisen for forlenget frisetting er varmebehandlet.
 e) hvor minst ett materiale for forlenget frisetting er anvendt i form
 15 av et overtrekk for forlenget frisetting som er anbrakt på matrisen for forlenget frisetting, og
 f) hvor sammensetningen eventuelt er herdet.

20 Overtrekket for forlenget frisetting kan enten anbringes på hver matrise for forlenget frisetting hvis matrisen for forlenget frisetting er produsert i form av multipartikler slik som granulater, eller kan anbringes på formuleringen omfattende matrisen for forlenget frisetting hvis for eksempel matrisemultipartikler for forlenget frisetting slik som granulater er presset til en tablett. Overtrekket vil deretter bli anbrakt på den monolittiske formuleringen.

25

De varmebehandlede farmasøytiske sammensetningene ovenfor kan foretrukket tilveiebringes i form av multipartikler eller minitabletter som fylles i kapsler.

30 Varmebehandling kan utføres slik at hardheten/bruddstyrken til den farmasøytiske sammensetningen økes for den varmebehandlede, sammenlignet med den ikke-varmebehandlede sammensetningen. Ved varmebehandling av farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan man således oppnå sammensetninger med forbedret hardhet/bruddfasthet proporsjonalt med tablettens vekt, størrelse og form. Varmebehandling kan forbedre fysisk stabilitet
 35 slik som soliditet og hardhet og i enkelte tilfeller også påvirke den kjemiske stabiliteten positivt. Som det vil vises nedenfor, kan varmebehandling ha en

5 virkning på egenskapene for frisetting *in vitro*. Varmebehandling kan således videre redusere frisettingen *in vitro* sammenlignet med en ikke-varmebehandlet sammensetning. Etter varmebehandling over relativt korte tidsperioder (f.eks. 30 min ved 55 °C) vil imidlertid ikke hastigheten for frisetting *in vitro* endres mer ved ytterligere varmebehandling, dvs. den forblir i hovedsak den samme. Det er videre observert at når slike varmebehandlede sammensetninger utsettes for belastede betingelser, vil de ha i hovedsak samme hastighet for frisetting *in vitro* som den samme varmebehandlede sammensetningen som ikke utsettes for belastede betingelser. Slike varmebehandlede sammensetninger vil likeledes ha 10 mindre enn ca. 4 % av alle hydromorfon- og/eller naloksonrelaterte stoffer og mindre enn ca. 1 % av kjent hydromorfon- eller naloksonrelatert stoff ved lagring under belastede betingelser.

15 Varmebehandling vil påvirke den fysiske stabiliteten positivt, slik det kan utledes fra en redusert forekomst av for eksempel sprekker og forbedret intakthet av formuleringen. Dette bør bidra til å sikre en reproducerbar frisettingsatferd også i *in vivo*-scenarier, siden endringer på grunn av for eksempel en endret overflate som oppstår som en konsekvens av sprekker, vil bli begrenset. Varmebehandling forbedrer videre generelt formuleringens hardhet i tilfelle en matriseformulering for forlenget frisetting med vanligvis ca. 3 til ca. 7 kP slik som ca. 6 kP til en totalverdi på ca. 10 til ca. 15 kP slik som ca. 11 kP. Hardhet testes vanligvis ved 20 hjelp av et testapparat for mekanisk styrke slik som et Holland C50-testapparat for tablethardhet. 10 tabletter testes for å tilveiebringe en gjennomsnittsverdi hvert 15–20 minutt under komprimeringen.

25 Betegnelsen "varmebehandling" betyr en termisk behandling under enten økt temperatur eller økt temperatur over en forlenget tidsperiode. Varmebehandlingen foregår typisk ved en temperatur i området på ca. 30 °C til ca. 95 °C og over en tidsperiode i området på ca. 10 min til ca. 3 timer. Typiske 30 varmebehandlingsbetingelser kan således være behandling i minst ca. 15 min, minst ca. 30 min, minst ca. 45 min, minst ca. 60 min, minst ca. 75 min, minst ca. 90 min, minst ca. 120 min, minst ca. 150 min, minst ca. 180 min eller minst ca. 240 min ved minst ca. 30 °C, ved minst ca. 40 °C, ved minst ca. 50 °C, ved minst ca. 60 °C eller ved minst ca. 80 °C ved omgivelsesfuktighet. 35 Varmebehandlingsbetingelser kan velges ifølge de spesifikke matrisematerialene for forlenget frisetting som anvendes. Generelt vil temperaturen være rundt

- smelte- og/eller mykgjøringstemperatur for de matrisematerialene for forlenget frisetting som anvendes. Slike betingelser kan således sikre at matrisematerialene for forlenget frisetting er tilstrekkelig myke til å mobilisere og fylle porer i matrisen for forlenget frisetting og/eller for eksempel pressede granulater. Ved formuleringer som anvender for eksempel hydrofobe polymerer slik som etylcellulose og fettalkoholer slik som stearyl- eller cetostearylalkohol, kan en temperatur på ca. 55 °C være egnet. Varmebehandling i minst 30 min ved 55 °C kan generelt være tilstrekkelig til å sikre fysisk stabilitet.
- 5
- 10 Varmebehandling kan utføres i en konveksjonsovn, i en åpen ovn, under vakuum, i overtrekkingstrommelen ved hjelp av konveksjonell varme, mikrobølger og hvilke som helst andre varmekilder. Varmebehandling i en overtrekkingstrommel kan være foretrukket. Hvis de farmasøytiske sammensetningene omfatter et overtrekk for forlenget frisetting enten alene eller i tillegg til en matrise for kontrollert frisetting, betegnes varmebehandling av slike overtrekk for forlenget frisetting også som herding som bidrar til koalisering av for eksempel polymere overtrekk.
- 15
- 20 Farmasøytiske sammensetninger for forlenget frisetting ifølge noen aspekter av oppfinnelsen kan omfatte en matrise og/eller et overtrekk for forlenget frisetting som sikrer forlenget frisetting av de aktive ingrediensene, og/eller de kan alternativt avhenge av et overtrekk for å overføre egenskaper for kontrollert frisetting. Ved et overtrekk for forlenget frisetting kan de aktive ingrediensene anbringes på kulelignende strukturer slik som non pareil-kuler eller granulater, eller de kan inkorporeres i ekstruderte granulater eller sfæroider, hvilke som
- 25
- sådan ikke tilveiebringer forlenget frisetting. Overtrekket for forlenget frisetting legges deretter i sjikt derpå.
- 30 Hvis det anvendes et overtrekk for forlenget frisetting, kan det legges i sjikt på individuelle matriser for forlenget frisetting slik som granulater eller minitabletter, eller det kan legges i sjikt på en monolittisk formulering slik som tabletter eller minitabletter som er oppnådd ved pressing av matrisegrulater for forlenget frisetting.
- 35 Hvis det anvendes overtrekk for forlenget frisetting, kan sammensetningen for forlenget frisetting eventuelt herdes for å forsterke koaliseringen av overtrekket

og således forbedre overtrekkets stabilitet og intakthet. Herdingsbetingelsene kan være de samme som beskrevet ovenfor for overtrekk. Herding kan videre bremse frisettegenskapene. Et herdetrinn på ca. 20 minutter til 30 minutter ved ca. 50° til 100° kan være tilstrekkelig til å bremse frisettingen slik at den ikke vil bli vesentlig endret etter lagring under belastede betingelser siden overtrekkets egenskaper ikke lenger vil bli vesentlig endret.

Farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan også omfatte en matrise for forlenget frisetting med ett eller flere overtrekk for forlenget frisetting derpå.

I tillegg kan sammensetninger for forlenget frisetting omfattende en matrise for forlenget frisetting eller et overtrekk for forlenget frisetting omfatte for eksempel en fraksjon av minst ett eller begge de farmasøytisk aktive midlene i form for umiddelbar frisetting. En slik fase for umiddelbar frisetting som kan stå for opptil 30 % av den totale mengden av det farmasøytisk aktive middelet som er til stede i sammensetningen, kan sikre en tidlig forekomst av terapeutisk virkning.

Sammensetningene for forlenget frisetting ifølge oppfinnelsen kan formuleres til forskjellige doseringsformer. Sammensetninger for forlenget frisetting kan for eksempel forekomme i form av tablett eller minitabletter. Tablettene kan være en monolittisk tablett omfattende for eksempel en matrise for kontinuerlig, forlenget frisetting. Tablettene eller minitablettene kan imidlertid også fremstilles fra multipartikler som presses til tablett. Slike multipartikler kan for eksempel omfatte en matrise for forlenget frisetting eventuelt med en fase for umiddelbar frisetting eller aktivt lastede kuler med et overtrekk for forlenget frisetting og eventuelt en fase for umiddelbar frisetting derpå. Doseringsformen kan også forekomme i form av slike multipartikler, f.eks. granulater eller minitabletter som kan være fylt i en kapsel.

Hastighetene for frisetting *in vitro* for de farmasøytiske sammensetningene for forlenget frisetting vil bli valgt slik at det oppnås en terapeutisk virkning *in vivo* over foretrukket minst tolv timer og i noen tilfeller til og med opptil tjuefire timer. Slike sammensetninger kan beskrives som formuleringer som tas "to ganger per dag" eller "én gang per dag" siden de kan administreres i et slikt regime.

Ifølge en foretrukket utførelsesform av alle utførelsesformene og aspektene som beskrevet ovenfor (særlig av utførelsesformene av første, andre, tredje, fjerde og femte aspekt ved oppfinnelsen) kan de farmasøytiske sammensetningene omfatte en matrise for forlenget frisetting og et overtrekk for forlenget frisetting. Disse farmasøytiske sammensetningene ifølge det første til femte aspektet kan omfatte hydromorfon og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivater derav i ovennevnte forhold og mengder. I utførelsesformene av ovennevnte aspekter ved oppfinnelsen kan således hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med et materiale for forlenget frisetting slik at det dannes en matrise for forlenget frisetting hvorpå et overtrekk for forlenget frisetting deretter anbringes. Overtrekket for forlenget frisetting kan anbringes på individuelle matriseformuleringer for forlenget frisetting slik at det oppnås en multipartikkelformulering. Disse multipartiklene kan fylles direkte i kapsler eller blandes med andre eksipienter for å oppnå en doseringsform. I andre utførelsesformer kan matriseformuleringen for forlenget frisetting anta form av for eksempel granulater som presses til minitabletter eller en monolittisk dose fra slikt som tabletter hvorpå overtrekket for forlenget frisetting deretter anbringes. Produksjonen av matrisen for forlenget frisetting kan foretrukket utføres ved hjelp av en vannfri fremgangsmåte som beskrevet nedenfor. Produksjon av en matrise for forlenget frisetting på en vannfri måte vil ha en gunstig virkning på den kjemiske stabiliteten som for eksempel uttrykt ved en i hovedsak lik profil for frisetting in vitro etter lagring under belastede betingelser. Varmebehandling vil påvirke den fysiske stabiliteten fordelaktig. En multipartikkelart kan ha positive virkninger på matens virkninger ved administrering.

Materialet for forlenget frisetting kan være et hvilket som helst materiale som er kjent for å være i stand til å overføre egenskaper for kontrollert frisetting på det aktive middelet når det formuleres til en matrise for forlenget frisetting.

Slike materialer kan være hydrofile og/eller hydrofobe materialer slik som gummier, celluloseetere, akrylpolymerer, proteinavledede materialer osv.

Materialer for forlenget frisetting kan også inkludere fettsyrer, fettalkoholer, glyserylestere av fettsyrer, polyetylenglykoler, mineraler og oljer og voksmidler. Fettsyrer og fettalkoholer er foretrukket dem med en C₁₀- til C₃₀-kjede, foretrukket med en C₁₂- til C₂₄-kjede og mer foretrukket med en C₁₄- til C₂₀-kjede eller en C₁₆- til C₂₀-kjede. Materialer slik som stearylalkohol, cetostearylalkohol, cetylalkohol, myristylalkohol og polyalkylenglykoler kan være foretrukket. Voksmidler kan være valgt fra naturlige og syntetiske voksmidler slik som bivoks og karnaubavoks. Oljer kan være vegetabiliske oljer og inkluderer for eksempel ricinusolje.

5

10

Matrisematerialene for forlenget frisetting som kan betraktes i sammenheng med den foreliggende oppfinnelsen, kan også være valgt fra celluloseetere.

15

Betegnelsen "celluloseetere" omfatter celluloseavledede polymerer avledet med minst alkyl- og/eller hydroksyalkylgrupper som kan være hydrofile eller hydrofobe.

20

Matrisematerialet for forlenget frisetting kan for eksempel være en hydrofil hydroksyalkylcellulose slik som en hydroksy (C1-C6), alkylcelluloser slik som hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose og særlig foretrukket hydroksyetylcellulose.

25

Eksempler på hydrofobe celluloseetere inkluderer for eksempel etylcellulose. Anvendelsen av etylcellulose kan være foretrukket. Hydrofobe celluloseetere slik som etylcellulose kan særlig være egnet til å overføre alkoholresistens til farmasøytiske sammensetninger.

30

Et særlig egnet materiale for matriseformuleringer for forlenget frisetting ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan være valgt fra gruppen av akrylharpikser. Slike akrylharpikser kan fremstilles fra (met)akrylsyre(ko)polymerer.

35

Det finnes forskjellige typer av (met)akrylsyre(ko)polymerer som kan karakteriseres ifølge arten av restene deres slik som nøytrale (met)akrylsyre(ko)polymerer, (met)akrylsyre(ko)polymerer med anioniske rester eller (met)akrylsyreesterkopolymerer med kationiske rester.

Nøytrale (met)akrylsyre(ko)polymerer inkluderer polymerer med 95 til 100 vekt-% polymeriserte monomerer med nøytrale rester. Monomerer med nøytrale rester kan være C₁-C₄-alkylestere av akryl- eller metakrylsyre slik som metylmetakrylat, etylmetakrylat, butylmetakrylat, metylakrylat, etylakrylat og butylakrylat. Nøytrale (met)akrylsyre(ko)polymerer kan for eksempel omfatte 20 til 40 vekt-% etylakrylat og 60 til 80 vekt-% metylmetakrylat. Slike polymerer er for eksempel tilgjengelige under merkenavnet Eudragit[®] NE som er en kopolymer med 30 vekt-% etylakrylat og 70 vekt-% metylmetakrylat. Denne polymeren er vanligvis tilveiebrakt i form av en 30 % eller 40 % vandig dispersjon (Eudragit[®] NE 30 D, Eudragit[®] NE 40 D eller Eudragit[®] NM 30 D).

(Met)akrylsyre(ko)polymerer med funksjonelle anioniske rester kan være (met)akrylsyre(ko)polymerer med 25 til 95 vekt-% av radikalt polymeriserte C₁- til C₄-alkylestere av akryl- eller metakrylsyre og 5 til 75 vekt-% av metakrylatmonomerer med en anionisk gruppe i alkylresten. C₁- til C₄-alkylestere av akryl- eller metakrylsyre er igjen metylmetakrylat, etylmetakrylat, butylmetakrylat, metylakrylat, etylakrylat og butylakrylat. En (met)akrylatmonomer med en anionisk gruppe i alkylresten kan for eksempel være akrylsyre og foretrukket metakrylsyre. Slike metakrylsyrekopolymerer med en anionisk funksjonell gruppe kan omfatte for eksempel 40 til 60 vekt-% metakrylsyre og 60 til 40 vekt-% metylmetakrylat eller 60 til 40 vekt-% etylakrylat. Disse polymertypene er tilgjengelige som henholdsvis Eudragit[®] L100/Eudragit[®] L 12,5 eller Eudragit[®] L 100-55/Eudragit[®] L 30 D-55.

Eudragit[®] L 100 er for eksempel en kopolymer med 50 vekt-% metylmetakrylat og 50 vekt-% metakrylsyre. Det er også tilveiebrakt som en 12,5 % løsning (Eudragit[®] L 12,5). Eudragit[®] L 100-55 er en kopolymer med 50 vekt-% etylakrylat og 50 vekt-% metakrylsyre. Det er også tilveiebrakt som 30 % dispersjon (Eudragit[®] L 30 D-55).

(Met)akrylsyre(ko)polymerer med en anionisk funksjonell gruppe kan også omfatte 20 til 40 vekt-% metakrylsyre og 80 til 60 vekt-% metylmetakrylat. Disse polymertypene er vanligvis tilgjengelige under merkenavnet Eudragit[®] S. De er også tilveiebrakt som en 12,5 % løsning (Eudragit[®] S 12,5). En annen type av metakrylsyrekopolymerer med en anionisk funksjonell gruppe er tilgjengelig under merkenavnet Eudragit[®] FS som typisk omfatter 10 til 30 vekt-

% metylmetakrylat, 50 til 70 vekt-% metylakrylat og 5 til 15 vekt-% metakrylsyre. Eudragit®FS kan således være en polymer med 25 vekt-% metylmetakrylat, 65 vekt-% metylakrylat og 10 vekt-% metakrylsyre. Det er vanligvis tilveiebrakt som 30 % dispersjon (Eudragit® FS 30 D).

5

(Met)akrylsyre(ko)polymerer med funksjonelle kationiske grupper kan være metakrylsyrekopolymerer med tertiæraminogrupeer. Slike polymerer kan omfatte

10

30 % til 80 vekt-% av radikalt polymeriserte C₁-C₄-alkylestere av akrylsyre eller metakrylsyre og 70 til 20 vekt-% metakrylatmonomerer med en tertiæraminogruppe i alkylresten.

15

Egnede monomerer med en funksjonell tertiæraminogruppe er for eksempel beskrevet i US 4 705 695, kolonne 3, linje 64 til kolonne 4, linje 13. De inkluderer for eksempel dimetylaminoetylakrylat, 2-dimetylaminopropylakrylat, dimetylaminoethylmetakrylat, dimetylaminoethylakrylat, dimetylaminoethylmetakrylat, (3-dimetylamino-2,2-dimetyl)propylakrylat, dimetylamino-2,2-dimetylpropylmetakrylat, (3-dietylamino-2,2-dimetyl)propylakrylat og dietylamino-2,2-dimetylpropylmetakrylat. Særlig egnet

20

er dimetylaminoethylmetakrylat. Mengden av monomerer med en tertiæraminogruppe i kopolymeren kan variere mellom 20 og 70 %, mellom 40 og 60 %. Mengden av C₁- til C₄-alkylestere av akryl- eller metakrylsyre kan være innenfor 70 til 30 vekt-%. C₁- til C₄-alkoholestere av akryl- eller metakrylsyre inkluderer metylmetakrylat, etylmetakrylat, butylmetakrylat, metylakrylat, etylakrylat og butylakrylat. En vanlig (met)akrylsyre(ko)polymer med en tertiæraminogruppe kan omfatte 20 til 30 vekt-% metylmetakrylat, 20 til 30 vekt-% butylmetakrylat og 60 til 40 vekt-% dimetylaminoethylmetakrylat. Det kommersielt tilgjengelige Eudragit® E 100 omfatter for eksempel 25 vekt-% metylmetakrylat, 25 vekt-% butylmetakrylat og 50 vekt-% dimetylaminoethylmetakrylat. En annen vanlig kommersielt tilgjengelig polymer, Eudragit®E PO, omfatter kopolymerer av metylmetakrylat, butylmetakrylat og dimetylaminoethylmetakrylat i et forhold på 25 : 25 : 50.

30

35

En annen type av (met)akrylsyre(ko)polymerer med funksjonelle kationiske grupper er (met)akrylsyre(ko)polymerer med en kvaternær aminogruppe. Denne typen av (met)akrylsyre(ko)polymerer omfatter typisk 50 til 70 % radikalt

polymerisert metylmetakrylat, 20 til 40 vekt-% etylakrylat og 12 til 2 vekt-% 2-trimetylammoniummetylmakrylatklorid. Slike polymerer er for eksempel tilgjengelige under merkenavnene Eudragit®RS eller Eudragit®RL.

5 Eudragit®RS omfatter for eksempel radikalt polymeriserte enheter med 65 vekt-% metylmetakrylat, 30 vekt-% etylakrylat og 5 vekt-% 2-trimetylammoniummetylmakrylatklorid. Eudragit®RL omfatter radikalt polymeriserte enheter med 60 vekt-% metylmetakrylat, 30 vekt-% etylakrylat og 10 vekt-% 2-trimetylammoniummetylmakrylatklorid.

10

Matrisematerialer for forlenget frisetting som er særlig egnet for den foreliggende oppfinnelsen, er for eksempel de nøytrale (met)akrylsyre(ko)polymerene eller (met)akrylsyre(ko)polymerene med anioniske funksjonelle grupper. Man kan for eksempel anvende blandinger av disse polymertypene.

15

Man kan for eksempel anvende Eudragit®NE som en nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer og Eudragit®RSPO som en (met)akrylsyre(ko)polymer med en anionisk funksjonell gruppe. Man kan også anvende en blanding av disse polymertypene.

20

Man kan imidlertid også anvende en blanding av (met)akrylsyre(ko)polymerer og andre matrisematerialer for forlenget frisetting slik som celluloseetere. Man kan for eksempel anvende en blanding av en nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer og en hydrofob celluloseeter. Et særlig egnet eksempel er kombinasjonen av en Eudragit®NE sammen med etylcellulose. Et annet materiale for forlenget frisetting som kan anvendes til den foreliggende oppfinnelsen, kan være polymerer slik som polyetylenoksid.

25

30 Med hensyn til polyetylenoksider kan det særlig anvendes polyetylenoksider med en molekylvekt i området på $1 \times 10^5 - 5 \times 10^5$.

35

Materialer for forlenget frisetting som er særlig egnet for den foreliggende oppfinnelsen, er for eksempel de nøytrale (met)akrylsyre(ko)polymerene eller (met)akrylsyre(ko)polymerene med anioniske funksjonelle grupper. Man kan for eksempel anvende blandinger av disse polymertypene.

Man kan for eksempel anvende Eudragit®NE som en nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer og Eudragit®RSPO som en (met)akrylsyre(ko)polymer med en anionisk funksjonell gruppe. Man kan også anvende en blanding av disse polymertypene.

Anvendelsen av (met)akrylsyre(ko)polymerer kan være særlig egnet til å øke hardheten/bruddfastheten ved varmebehandling.

Man kan imidlertid også anvende en blanding av (met)akrylsyre(ko)polymerer og andre matrisematerialer for forlenget frisetting slik som celluloseeter. Man kan for eksempel anvende en blanding av en nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer og en hydrofob celluloseeter. Et særlig egnet eksempel er kombinasjonen av en Eudragit®NE sammen med etylcellulose. Et annet eksempel er en blanding av celluloseeter slik som hydrofobe celluloseeter (f.eks. etylcellulose) med en fettalkohol (f.eks. stearylalkohol). En blanding av (met)akrylsyre(ko)polymerer slik som nøytrale (met)akrylsyre(ko)polymer (f.eks. Eudragit®NE) og celluloseeter slik som hydrofobe celluloseeter (f.eks. etylcellulose) kan også omfatte en fettalkohol (slik som stearyl- eller cetostearylalkohol) som et ytterligere matrisemateriale for forlenget frisetting. Slike blandinger kan muliggjøre kombinasjon av gunstige karakteristikk slik som alkoholresistens og økt hardhet og forbedret stabilitet ved varmebehandling.

Mengden av materialet for forlenget frisetting i formuleringen for forlenget frisetting kan være på ca. 5 til 90 vekt-%, på ca. 10 til 70 vekt-%, på ca. 20 til 60 vekt-%, på ca. 20 til ca. 55 vekt-%, på ca. 25 til ca. 50 vekt-%, på ca. 25 til ca. 45 vekt-% og foretrukket på ca. 30 til ca. 40 vekt-% basert på vekten av den farmasøytiske sammensetningen. Mengden av materiale for forlenget frisetting som er inkorporert i sammensetningen, kan være én måte å justere egenskapene for forlenget frisetting på. Hvis mengden av materialet for forlenget frisetting for eksempel økes, kan frisettingen forlenges ytterligere. Mengdene betyr det totale innholdet av materialer for forlenget frisetting i en farmasøytisk sammensetning. Disse mengdene kan således bety en blanding av forskjellige materialer for forlenget frisetting slik som en nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer, en hydrofob celluloseeter og/eller en fettalkohol.

Hvis celluloseeter er blant materialene for forlenget frisetting, vil det typisk være til stede i en mengde på ca. 5 til ca. 50 vekt-%, på ca. 5 til ca. 45 vekt-%, på ca. 5 til ca. 40 vekt-%, på ca. 5 til ca. 35 vekt-%, på ca. 5 til ca. 30 vekt-%, på ca. 5 til ca. 25 vekt-%, på ca. 5 til ca. 20 vekt-% slik som på ca. 5 vekt-%, på ca. 7 vekt-%, på ca. 10 vekt-%, på ca. 15 vekt-%, på ca. 18 vekt-% eller på ca. 20 vekt-% basert på vekten av den farmasøytiske sammensetningen.

Hvis fettalkohol er blant materialene for forlenget frisetting, vil det typisk være til stede i en mengde på ca. 5 til ca. 50 vekt-%, på ca. 5 til ca. 45 vekt-%, på ca. 5 til ca. 40 vekt-%, på ca. 5 til ca. 35 vekt-%, på ca. 10 til ca. 30 vekt-%, på ca. 10 til ca. 25 vekt-% slik som på ca. 10 vekt-%, på ca. 15 vekt-%, på ca. 20 vekt-% eller ca. 25 vekt-% basert på vekten av den farmasøytiske sammensetningen.

Hvis (met)akrylsyre(ko)polymer er blant materialene for forlenget frisetting, vil det typisk være til stede i en mengde på ca. 5 til ca. 50 vekt-%, på ca. 5 til ca. 45 vekt-%, på ca. 5 til ca. 40 vekt-%, på ca. 5 til ca. 35 vekt-%, på ca. 10 til ca. 30 vekt-%, på ca. 10 til ca. 25 vekt-% slik som på ca. 10 vekt-%, på ca. 15 vekt-%, på ca. 20 vekt-% eller ca. 25 vekt-% basert på vekten av den farmasøytiske sammensetningen.

De farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan også inkludere farmasøytisk akseptable eksipienter slik som fyllstoffer, smøremidler, bindemidler, frisettingshastighetsmodifikatorer, antiklebemidler osv.

Fyllstoffer som også kan være konstruert som fortynningsmidler, kan inkludere for eksempel laktose, foretrukket vannfri laktose, glukose eller sakkarose, stivelse, deres hydrolysater, mikrokrySTALLINSK cellulose, cellatose, sukkeralkoholer slik som sorbitol eller mannitol, polyløselige kalsiumsalter som kalsiumhydrogenfosfat, dikalsium- eller trikalsiumfosfat og kombinasjoner av to eller flere av fyllstoffene ovenfor.

Det har vært observert at kombinasjonen av hydromorfon og nalokson kan være fuktighetssensitiv, særlig hvis celluloseetere anvendes som materiale for forlenget frisetting. I lys av denne situasjonen kan det være foretrukket å anvende fyllstoffer som ikke importerer fuktighet, f.eks. i form av vann. I

foretrukne utførelsesformer kan man således anvende vannfrie fyllstoffer slik som vannfri laktose.

5 Smøremidler kan inkludere svært dispergert silika, talkum, maisstivelse, magnesiumoksid og magnesium- eller kalsiumstearat, fett som hydratisert ricinusolje, natriumstearyl fumarat og kombinasjoner av to eller flere av smøremidlene ovenfor.

10 Det kan være foretrukket å anvende en kombinasjon av magnesiumstearat og talkum som smøremidler. Det er funnet at hvis egnede mengder av disse smøremidlene velges, kan man for eksempel forbedre strømningsegenskapene for granulater som anvendes til pressing.

15 Det kan således foretrukket anvendes en smøremiddelmengde på ca. 0,5 til ca. 4 vekt-%, på ca. 0,7 til ca. 3 vekt-%, på ca. 1 til ca. 2 vekt-% slik som på ca. 1,0 vekt-%, på ca. 1,1 vekt-%, på ca. 1,2 vekt-%, på ca. 1,3 %, på ca. 1,4 vekt-%, på ca. 1,5 vekt-%, på ca. 1,6 vekt-%, på ca. 1,7 vekt-%, på ca. 1,8 vekt-%, på ca. 1,9 vekt-% eller på ca. 2,0 vekt-% basert på vekten av den farmasøytiske sammensetningen. En mengde på ca. 0,75 til ca. 1,25 vekt-% basert på vekten av den farmasøytiske sammensetningen kan være foretrukket, særlig hvis det anvendes magnesiumstearat og talkum. De nevnte mengdene betyr mengden av alle smøremidler (dvs. herunder blandinger) i sammensetningen.

20

25 Bindemidler kan inkludere hydroksypropylcellulose (HPC), hydroksypropylmetylcellulose, polyvinylpyrrolidon, karbopol og kombinasjoner derav.

30 Det kan være foretrukket å anvende HPC som bindemiddel siden det kan påvirke tablettenes hardhet positivt.

35 Det kan således foretrukket anvendes en bindemiddelmengde på ca. 1 til ca. 10 vekt-%, på ca. 2 til ca. 9 vekt-%, på ca. 3 til ca. 7 vekt-%, på ca. 3 til ca. 6 vekt-%, på ca. 4 til ca. 5 vekt-% slik som på ca. 4,0 vekt-%, på ca. 4,1 vekt-%, på ca. 4,2 vekt-%, på ca. 4,3 vekt-%, på ca. 4,4 vekt-%, på ca. 4,5 vekt-%, på ca. 4,6 vekt-%, på ca. 4,7 vekt-%, på ca. 4,8 vekt-%, på ca. 4,9 vekt-% eller

på ca. 5,0 vekt-% basert på vekten av den farmasøytiske sammensetningen. En mengde på ca. 4,4 til ca. 5,0 vekt-% basert på vekten av den farmasøytiske sammensetningen kan være foretrukket, særlig hvis HPC anvendes som bindemiddel. De nevnte mengdene betyr mengden av alle bindemidler (dvs. herunder blandinger) i sammensetningen.

Det kan være foretrukket å ikke anvende povidon som bindemiddel.

Frisettingshastighetsmodifikatorer er farmasøytisk akseptable eksipienter som kan anvendes til å finjustere frisettingen som ellers ville oppnås ved hjelp av materialene for forlenget frisetting, f.eks. til å akselerere frisettingen eller bremse den ytterligere. Slike frissettingsmodifikatorer kan være hydrofile stoffer slik som polyetylenglykoler, hydroksypropylmetlycellulose, hydroksyetylcellulose og lignende eller hydrofobe stoffer slik som oljer, voksmidler og lignende. Andre frissettingsmodifikatorer kan inkludere noen av de tidligere nevnte (met)akrylsyre(ko)polymerene slik som polymerer av typen Eudragit® RLPO eller gummier slik som xantangummi.

Frisettingshastighetsmodifikatorer slik som polymerer av typen Eudragit/®RLPO, hydroksypropylmetlycellulose med lav molekylvekt slik som Hypromellose K100M eller xantangummi kan være foretrukket.

Slike frissettingshastighetsmodifikatorer kan være til stede i en mengde på ca. 1 til ca. 20 vekt-%, på ca. 2 til ca. 19 vekt-%, på ca. 3 til ca. 18 vekt-%, på ca. 4 til ca. 17 vekt-%, på ca. 5 til ca. 15 vekt-% slik som på ca. 5 vekt-%, på ca. 6 vekt-%, på ca. 7 vekt-%, på ca. 8 vekt-%, på ca. 9 vekt-%, på ca. 10 vekt-%, på ca. 11 vekt-%, på ca. 12 vekt-%, på ca. 13 vekt-%, på ca. 14 vekt-% eller på ca. 15 vekt-% basert på vekten av den farmasøytiske sammensetningen. De nevnte mengdene betyr mengden av alle frissettingshastighetsmodifikatorene (dvs. herunder blandinger) i sammensetningen.

Det er underforstått at de farmasøytisk akseptable eksipientenes funksjoner kan overlappe. Et sfæroniseringsmiddel (eng.: spheroning agent) slik som mikrokrySTALLINSK cellulose kan for eksempel også anvendes som fyllstoff hvis det velges egnede mengder. HPMC kan videre ikke bare fungere som

frisettingshastighetsmodifikator, men også som bindemiddel hvis det for eksempel anvendes i formulering for forlenget frisetting med et overtrekk.

5 Overtrekk for forlenget frisetting kan fremstilles fra materialer som er alminnelige i teknikken.

10 De kan således være valgt fra for eksempel materialer for forlenget frisetting valgt for eksempel fra (i) en alkylcellulose, (ii) en akrylpolymer, (iii) polyvinylalkohol eller (iv) blandinger derav. Hydrofobe representanter for gruppene nevnt ovenfor kan være foretrukket. Overtrekket kan anvendes i form av en organisk eller vandig løsning eller dispersjon.

15 I noen utførelsesformer er overtrekket for kontrollert frisetting avledet av en vandig dispersjon av det hydrofobe materialet for kontrollert frisetting. Den overtrukne sammensetningen kan deretter herdes.

I foretrukne utførelsesformer inkluderer overtrekkene for kontrollert frisetting et plastifiseringsmiddel slik som dem beskrevet heri nedenfor.

20 I visse utførelsesformer kan man overtrekke med en mengde av overtrekkingsmateriale som er tilstrekkelig til å oppnå et vektøkingsnivå på ca. 2 til ca. 20 %, f.eks. ca. 2 til ca. 15 % og foretrukket ca. 5 til ca. 10 %, slik som 6 %, 7 %, 8 % eller 9 % for å oppnå tilstrekkelig forlengelse av frisettingen fra formuleringen.

25 Cellulosematerialer og polymerer, herunder alkylcelluloser, er materialer for forlenget frisetting som er velegnet til å anvendes som overtrekk for substrater, f.eks. kuler, granulater, tabletter osv. ifølge oppfinnelsen. Eksempelvis er én foretrukket alkylcellulosepolymer etylcellulose.

30 En kommersielt tilgjengelig vandig dispersjon av etylcellulose er Aquacoat® slik som Aquacoat® ECD30 (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, USA). Aquacoat fremstilles ved oppløsning av etylcellulosen i et vann-blandbart organisk løsemiddel og deretter emulgering av samme i vann under nærvær av en surfaktant og en stabilisator. Etter homogenisering for å generere

35

submikrondråper fordampes det organiske løsemiddelet under vakuum for å danne en pseudo-lateks.

5 En annen vandig dispersjon av etylcellulose er kommersielt tilgjengelig som Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, USA). Dette produktet fremstilles ved inkorporering av plastifiseringsmiddel i dispersjonen under produksjonsprosessen. Et smeltelim av en polymer, et plastifiseringsmiddel (dibutylsebakat) og en stabilisator (oleinsyre) fremstilles som en homogen
10 blanding, som deretter fortynnes med en alkalisk løsning for å oppnå en vandig dispersjon som kan anvendes direkte på substrater.

I andre av den foreliggende oppfinnelsen er overtrekkingsmaterialet for forlenget frisetting en farmasøytisk akseptabel akrylpolymer, inkludert, men ikke begrenset til akrylsyre og metakrylsyrekopolymerer,
15 metylmetakrylatkopolymerer, etoksyetylmetakrylater, cyanoetylmetakrylat, poly(akrylsyre), poly(metakrylsyre), metakrylsyrealkylamidkopolymer, poly(metylmetakrylat), polymetakrylat, poly(metylmetakrylat)kopolymer, polyakrylamid, aminoalkylmetakrylatkopolymer, poly(metakrylsyreanhydrid) og glycidylmetakrylatkopolymerer.

20 I visse foretrukne utførelsesformer er akrylpolymerene omfattet av én eller flere ammoniummetakrylatkopolymerer. Ammoniummetakrylatkopolymerer er velkjent i teknikken og er beskrevet som fullstendig polymeriserte kopolymerer av akryl og metakrylsyreestere med et lavt innhold av kvaternære
25 ammoniumgrupper. Typiske eksempler inkluderer Eudragit® RS30D som er en ammoniummetakrylatpolymer med lav permeabilitet, og Eudragit®RL30D som er en ammoniummetakrylatpolymer med høy permeabilitet. Eudragit RL og Eudragit RS er vannsvellbare, og mengden av vann som absorberes av disse polymerene, er pH-avhengig, men doseringsformer overtrukket med Eudragit RL og RS er pH-uavhengige.
30

Akrylovertrekkene kan omfatte en blanding av to akrylresinlakker som er kommersielt tilgjengelige fra Rohm Pharma, henholdsvis under merkenavnene Eudragit®RL30D og Eudragit®RS30D. Eudragit®RL/RS-dispersjonene ifølge den
35 foreliggende oppfinnelsen kan blandes sammen i et hvilket som helst ønsket

forhold for til slutt å oppnå en formulering for forlenget frisetting med en ønskelig oppløsningsprofil.

5 Andre polymerer som kan anvendes som overtrekkingsmaterialer for forlenget frisetting hvis de anvendes i tilstrekkelige mengder, er for eksempel hydrofile polymerer slik som hydroksypropylmetylcellulose.

10 Ovennevnte overtrekk kan også anvendes i kombinasjon. Det er videre mulig å påvirke frisettingsegenskapene for en doseringsform ved å øke mengden av overtrekkingsmateriale og således overtrekkets tykkelse.

15 I utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelsen hvor overtrekket omfatter en vandig dispersjon av et hydrofobt materiale for kontrollert frisetting, kan inklusjonen av en virkningsfull mengde av et plastifiseringsmiddel i den vandige dispersjonen av hydrofobt materiale videre forbedre de fysiske egenskapene til overtrekket for forlenget frisetting. Siden etylcellulose har en relativt høy glassovergangstemperatur og ikke kan danne fleksible filmer under normale overtrekkingsbetingelser, kan det for eksempel være foretrukket å inkorporere et plastifiseringsmiddel i et etylcelluloseovertrekk inneholdende overtrekk for 20 forlenget frisetting før anvendelse av samme som overtrekkingsmateriale. Mengden av plastifiseringsmiddel som generelt er inkludert i en overtrekkingsløsning, er basert på konsentrasjonen av filmdanneren, f.eks. oftest fra ca. 1 til ca. 50 vekt-% av filmdanneren.

25 Eksempler på egnede plastifiseringsmidler for etylcellulose inkluderer ikke-vannløselige plastifiseringsmidler slik som dibutylsebakat, dietylftalat, trietylцитrat, tributylцитrat og triacetin, selv om det er mulig at det kan anvendes andre vannløselige plastifiseringsmidler (slik som acetylerede monoglyserider, ftalatestere, ricinusolje osv.). Trietylцитrat er et spesielt foretrukket 30 plastifiseringsmiddel for de vandige dispersjonene av etylcellulose ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

35 Eksempler på egnede plastifiseringsmidler for akrylpolymerene ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til sitronsyreestere slik som trietylцитrat NF XVI, tributylцитrat, dibutylftalat og eventuelt 1,2-propylen glykol. Andre plastifiseringsmidler som har vist seg å være egnet til å

forsterke elastisiteten til filmene dannet fra akrylfilmer, slik som Eudragit®RL/RS-lakkløsninger, inkluderer polyetylenglykoler, propylenglykol, dietylftalat, ricinusolje og triacetin.

5 I det følgende er det beskrevet hvordan en matrise for forlenget frisetting som kan anvendes til alle aspekter og varianter av oppfinnelsen, kan være sammensatt.

10 Oppfinnelsen for alle sine aspekter og varianter vurderer således som et første alternativ en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE som materiale for forlenget frisetting,

15 b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

20 c) hydromorfonet eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloksonet eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting

25 Oppfinnelsen for alle sine aspekter og varianter vurderer således som et andre alternativ en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

a) minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose som materiale for forlenget frisetting,

30 b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

c) hydromorfonet eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloksonet eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting

35

Oppfinnelsen for alle sine aspekter og varianter vurderer således som et tredje alternativ en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 5
- a) minst én fettalkohol som materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
 - c) hydromorfonet eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloksonet eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.
- 10

Oppfinnelsen for alle sine aspekter og varianter vurderer således som et fjerde alternativ en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 15
- a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE og minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose som materialer for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
 - c) hydromorfonet eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloksonet eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.
- 20
- 25

Oppfinnelsen for alle sine aspekter og varianter vurderer således som et femte alternativ en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 30
- a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
- 35

- c) hydromorfonet eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloksonet eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

5

Oppfinnelsen for alle sine aspekter og varianter vurderer således som et sjette alternativ, som kan være særlig foretrukket, en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,

10

- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

15

- c) hydromorfonet eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloksonet eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

20

Oppfinnelsen for alle sine aspekter og varianter vurderer således som et sjuende alternativ en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE, minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,

25

- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

30

- c) hydromorfonet eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloksonet eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

35

Materialene for forlenget frisetting kan anvendes i mengdene nevnt ovenfor.

I en første utførelsesform av det første til sjuende alternativet er den farmasøytiske sammensetningen varmebehandlet som beskrevet ovenfor.

5 I tillegg eller alternativt til denne første utførelsesformen av det første til sjuende alternativet kan den farmasøytiske sammensetningen omfatte et vannfritt fyllstoff slik som vannfri laktose.

10 I tillegg eller alternativt til denne første og andre utførelsesformen av det første til sjuende alternativet kan den farmasøytiske sammensetningen omfatte magnesiumstearat og/eller talkum i ovennevnte mengder.

15 I tillegg eller alternativt til denne første, andre og tredje utførelsesformen av det første til sjuende alternativet kan den farmasøytiske sammensetningen omfatte HPC i ovennevnte mengder.

20 I tillegg eller alternativt til denne første, andre, tredje og fjerde utførelsesformen av det første til sjuende alternativet kan den farmasøytiske sammensetningen omfatte HPC i ovennevnte mengder.

25 I tillegg eller alternativt til denne første, andre, tredje, fjerde og femte utførelsesformen av det første til sjuende alternativet kan den farmasøytiske sammensetningen omfatte et ytterligere overtrekk for forlenget frisetting. Et slikt overtrekk kan foretrukket omfatte etylcellulose som overtrekkingsmateriale for forlenget frisetting.

30 Disse farmasøytiske sammensetningene ifølge det første til sjuende alternativet kan omfatte hydromorfon og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivater derav i ovennevnte forhold og mengder. De kan videre tilveiebringe ovennevnte data for frisetting *in vitro* og alkoholresistensen som beskrevet ovenfor. Videre kan disse sammensetningene tilveiebringe lagringsstabilitet. De kan også være av en multipartikkelart. De kan videre tilveiebringe de farmakokinetiske parameterne som nevnt heri.

35 Av ett forsøk på å gjennomføre spesifikke hastigheter for frisetting *in vitro* kan man anvende kombinasjoner av ovennevnte mål. Hvis for eksempel frisettingen

fra en matrise for forlenget frisetting anses for å være for rask, kan man i tillegg anvende et overtrekk for forlenget frisetting. I tillegg eller alternativt kan man tilsette ytterligere matrisematerialer for forlenget frisetting, slik som hydrofobe polymerer, idet etylcellulose foretrekkes, og/eller fettalkoholer til granulater som allerede omfatter en matrise for forlenget frisetting og deretter presse disse granulatene sammen med de ytterligere matrisematerialene for forlenget frisetting til for eksempel tabletter. I en foretrukket utførelsesform overtrekkes slike matriseformuleringer for forlenget frisetting med slike matriseformuleringer for forlenget frisetting og anvendes deretter som en multipartikkelformulering.

10

De farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen som beskrevet heri kan formuleres for å tilveiebringe en gjennomsnittlig AUCt på ca. 1162 t*pg/ml til ca. 2241 t*pg/ml og foretrukket på ca. 1328 til ca. 2075 t*pg/ml per mg administrert mengde av hydromorfon og en gjennomsnittlig Cmax på ca. 122 pg/ml til ca. 234 pg/ml og foretrukket på ca. 139 til ca. 218 pg/ml per mg administrert mengde av hydromorfon og gjennomsnittlig tmax på ca. 1 t til ca. 4,5 t, foretrukket på ca. 1,5 t til ca. 4 t og mer foretrukket på ca. 1,5 t til ca. 3 t. Disse verdiene henviser foretrukket til enkeltdoseadministrering til friske pasienter. Administrering skjer foretrukket i fastende tilstand. De gjennomsnittlige verdiene av Cmax, AUCt og tmax henviser til det geometriske gjennomsnitt.

15

20

"Cmax-verdi" angir den høyeste konsentrasjonen for det aktive middelet hydromorfon i blodplasma.

25

"tmax-verdi" angir tidspunktet hvor Cmax-verdien nås. Med andre ord er tmax tidspunktet for den høyeste observerte konsentrasjonen i plasma.

30

"AUC-verdien" (området under kurven) tilsvarer arealet av konsentrasjonskurven. AUC-verdien er proporsjonal med den samlede mengden av det aktive middelet som er absorbert i blodsirkulasjonen og er således et mål på biotilgjengeligheten.

35

"AUCt-verdien" er verdien for arealet under plasmakonsentrasjon/tid-kurven fra tidspunktet for administrering til den siste målbare konsentrasjonen. AUCt-

verdier beregnes vanligvis ved hjelp av den lineære trapezoidale fremgangsmåten.

5 Hvis farmakokinetiske parametere slik som gjennomsnittlig t_{max} , C_{max} og AUCt måles for friske pasienter som kan være friske mennesker, oppnås de typisk ved måling av utviklingen av blodplasmaverdier over tid i en testpopulasjon på ca. 16 til 24 friske humane pasienter. Reguleringsmyndigheter slik som EMEA (Det europeiske kontor for legemiddelvurdering) eller FDA (Food and Drug Administration) vil vanligvis godta data oppnådd fra for eksempel 16 eller 24 10 testpersoner. Men initiale prøver som involverer færre deltagere, slik som 8 til 16 deltagere, kan også aksepteres.

Betegnelsen "friske" pasienter i denne sammenhengen betyr en typisk mann eller kvinne av vanligvis hvit opprinnelse med gjennomsnittlige verdier med 15 hensyn til høyde, vekt og fysiologiske parametere slik som blodtrykk osv. Friske humane pasienter i sammenheng med den foreliggende oppfinnelsen er valgt ifølge inklusjons- og eksklusjonskriterier som er basert på og i samsvar med anbefalinger fra ICH (International Conference for Harmonization of Clinical Trials). I sammenheng med den foreliggende oppfinnelsen kan friske pasienter 20 identifiseres ifølge inklusjons- og eksklusjonskriteriene som beskrevet i eksempel 7.

Inklusjonskriterier omfatter således for eksempel en alder mellom ≥ 18 og ≤ 45 år, en BMI innenfor området 19–29 kg/m² og innenfor vektområdet 60–100 kg 25 for menn og 55–90 kg for kvinner, at kvinner ikke ammer, ikke er gravide og avgir en negativ urin β -hCG-graviditetsprøve innen 24 timer før studielegemiddelet mottas, generelt god helse, understøttet av mangel på vesentlige abnormale funn i sykehistorien, fysiske undersøkelser, kliniske laboratorietester, livstegn og EKG osv.

30 Eksklusjonskriterier omfatter for eksempel eksponering for et hvilket som helst forskningslegemiddel eller placebo innen 3 måneder av første dose av studielegemiddelet, en hvilken som helst vesentlig sykdom innen 30 dager før den første dosen av studielegemiddelet, hvilke som helst klinisk vesentlige uregelmessigheter identifisert ved hjelp av screening for sykehistorie før studien, 35 fysisk undersøkelse eller laboratorieanalyser, anvendelse av et hvilket som helst

reseptbelagt legemiddel (unntatt HRT for postmenopausale kvinner og prevensjonsmidler) i 21 dager eller reseptfrie legemidler, herunder syreregulerende midler, vitaminer, urteprodukter og/eller mineralsupplementer i 7 dager, før første dose av studielegemiddelet, samtidige medisinske tilstander som er kjent for å forstyrre gastrointestinal legemiddelabsorpsjon (f.eks. 5 forsinket gastrisk tømming, syndromer på dårlig absorpsjon), distribusjon (f.eks. fedme), metabolisme eller ekskresjon (f.eks. hepatitt, glomerulonefritt), historie av eller samtidig medisinsk tilstand, som etter utprøvers mening ville kompromittere pasientens evne til på en sikker måte å fullføre studien, historie 10 av anfallsforstyrrelser som pasientene har fått farmakologisk behandling for, nåværende historie av røyking av mer enn 5 sigaretter per dag, pasienter med dokumentert aktiv eller tidligere historie av stoff- eller alkoholmisbruk ifølge DSM-IV-kriterier, pasienter som rapporterte regelmessig forbruk av 2 eller flere 15 alkoholholdige drikker per dag eller har blodalkoholnivåer på $\geq 0,5$ % ved screening, giving av mer enn 500 ml blod eller blodprodukter eller andre store blodtap i 3 måneder før første dose av studielegemiddelet, hvilke som helst positive resultater i screeningen før studien for etanol, opiater, barbiturater, 20 amfetaminer, kokainmetabolitter, metadon, propoksyfen, fensyklidin, benzodiazepiner og kannabinoider i urinprøven innhentet ved screening, kjent sensitivitet overfor hydromorfon, nalokson eller relaterte forbindelser osv.

De ovennevnte farmakokinetiske dataene kan foretrukket oppnås med en farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav eller 25 nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og minst ett materiale for forlenget frisetting som foretrukket er kombinert med disse farmasøytisk aktive midlene for å danne en matrise for forlenget frisetting, hvor mengden av hydromorfon og et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav eller nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav som 30 frisettes *in vitro* i 500 eller 900 ml simulert magevæske, pH 1,2 ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 100 o/min ved 37 °C, er:

ved 1 t:	25 til 55 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 2 t:	45 til 75 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 3 t:	55 til 85 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 4 t:	60 til 90 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
35 ved 6 t:	70 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 8 t:	mer enn 85 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,

ved 10 t: mer enn 90 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

De farmasøytisk aktive midlene kan foretrukket være hydromorfon HCl, og nalokson HCl er foretrukket. Den farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting kan omfatte disse aktive stoffene i mengdene angitt ovenfor og et vektforhold på ca. 2 : 1, ca. 1 : 1, ca. 1 : 2 eller ca. 1 : 3. Sammensetningen kan være alkoholresistent som beskrevet i det følgende.

De ovennevnte farmakokinetiske dataene kan enda mer foretrukket oppnås med en farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav eller nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og minst ett materiale for forlenget frisetting som foretrukket er kombinert med disse farmasøytisk aktive midlene for å danne en matrise for forlenget frisetting, hvor mengden av hydromorfon og et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav eller nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav som frisettes in vitro i 500 eller 900 ml simulert magevæske, pH 1,2 ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 100 o/min ved 37 °C, er:

ved 1 t:	30 til 50 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 2 t:	50 til 70 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 3 t:	60 til 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 4 t:	65 til 85 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 6 t:	75 til 95 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 8 t:	mer enn 90 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 10 t:	mer enn 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

De farmasøytisk aktive midlene kan foretrukket være hydromorfon HCl, og nalokson HCl er foretrukket. Den farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting kan omfatte disse aktive stoffene i mengdene angitt ovenfor og et vektforhold på ca. 2 : 1, ca. 1 : 1, ca. 1 : 2 eller ca. 1 : 3. Sammensetningen kan være alkoholresistent som beskrevet i det følgende.

Farmasøytiske sammensetninger for forlenget frisetting som nevnt i det følgende, kan oppnås ved hjelp av en fremgangsmåte for produksjon omfattende minst trinnene for:

- 5 a) produksjon av granulater omfattende minst ett materiale for forlenget frisetting, minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt derivatsalt derav og minst nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav,
- b) eventuelt valg av granulater i trinn a) av i hovedsak ensartet størrelse,
- c) eventuell tilsetning av ytterligere materialer for forlenget frisetting,
- 10 d) pressing av granulaterne i trinn a), trinn b) eller trinn c) for å oppnå en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting i form av en tablett,
- e) eventuell varmebehandling av de pressede granulaterne i trinn d),
- f) eventuell anbringelse av et overtrekk for forlenget frisetting enten på granulaterne i trinn a), b) eller c) eller på den monolittiske sammensetningen oppnådd i trinn d) eller e),
- 15 g) eventuell herding av den oppnådde sammensetningen.

20 Det er underforstått at minst pressetrinnet c) produserer en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting i form av en tablett som omfatter en matrise for forlenget frisetting. Men granulaterne oppnådd i trinn a) kan også allerede omfatte en matrise for forlenget frisetting.

Farmasøytiske sammensetninger for forlenget frisetting som nevnt i det følgende, kan også oppnås ved hjelp av en fremgangsmåte for produksjon omfattende minst trinnene for:

- 25 a) produksjon av granulater omfattende minst ett materiale for forlenget frisetting, minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt derivatsalt derav og minst nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav,
- b) eventuelt valg av granulater i trinn a) av i hovedsak ensartet størrelse,
- 30 c) eventuell varmebehandling av granulaterne i trinn a) eller trinn),
- d) eventuell anbringelse av overtrekk for forlenget frisetting enten på granulaterne i trinn a), b) eller c) eller
- e) eventuell herding av den oppnådde sammensetningen.
- 35

Fagpersoner er kjent med forskjellige midler og fremgangsmåter for produksjon av granulater ifølge trinn a).

5 I en utførelsesform kan slike granulater produseres ved våt- eller tørrgranulering. For produksjon av granulater kan således trinn a) omfatte følgende trinn:

- 10 aa) blanding av et materiale for forlenget frisetting med minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og minst nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og eventuelt med en farmasøytisk akseptabel eksipient,
- 15 ab) våt- eller tørrgranulering av blandingen i trinn aa) for å oppnå granulater, og eventuelt sfæronisering av dem,
- ac) tørking av granulatene i trinn ab).

15

De farmasøytisk akseptable eksipientene kan inkludere fyllstoffene, bindemidlene, smøremidlene, frisettingshastighetsmodifikatorene, sfæroniseringsmidlene, antiklebemidlene osv. som nevnt ovenfor. Noen av disse eksipientene slik som for eksempel smøremidler kan imidlertid tilsettes på et senere stadium (se nedenfor).

20

Forskjellig teknologi er tilgjengelig for å oppnå slike granulater. Man kan for eksempel anvende trommelgranulering eller fluidsjiktgranulering.

25 Alternativt og/eller i tillegg kan det produseres granulater ifølge trinn a) omfattende trinnene for:

- 30 aa) blanding av et matrisemateriale for forlenget frisetting med minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og minst nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og eventuelt med en farmasøytisk akseptabel eksipient,
- ab) ekstrudering av blandingen i trinn aa) for å oppnå granulater,
- ac) tørking av granulatene i trinn ab).

35

De farmasøytisk akseptable eksipientene kan inkludere fyllstoffene, bindemidlene, smøremidlene, frisettingshastighetsmodifikatorene,

sfæroniseringsmidlene, antiklebemidlene osv. som nevnt ovenfor. Noen av disse eksipientene slik som for eksempel smøremidler kan imidlertid tilsettes på et senere stadium (se nedenfor).

5 Forskjellig ekstruderingssteknologi er tilgjengelig for å oppnå ekstruderte granulater. Man kan for eksempel anvende en enkeltskrue- eller dobbeltskrueekstruder. For dobbeltskrueekstrudere kan man anvende enten med- eller motroterende skruer, og som eventuelt har omrøringsmidler.

10 Som nevnt ovenfor kan granulaterne som produseres ved våtgranuleringsekstrudering, tørkes før de blandes med det minst ene farmasøytisk aktive middelet.

15 Tørkingen finner typisk sted ved fuktighet i området på ca. 0,5 % til ca. 5,0 % ved en temperatur i området på ca. 20 °C til ca. 90 °C og over en tidsperiode i området på ca. 10 min til ca. 3 timer. Tørking ved omgivelsesfuktighet ved en temperatur i området på ca. 40 °C til ca. 90 °C og over en tidsperiode i området på ca. 15 min til ca. 2 timer kan være foretrukket.

20 Granulatene kan deretter eventuelt screenes for å velge granulater av i hovedsak lik størrelse. Valg av granulater av i hovedsak lik størrelse før de presses, kan forbedre egenskapene for forlenget frisetting for den farmasøytiske sluttsammensetningen for forlenget frisetting, siden virkemidlene og granulaterne da antas å være mer jevnt fordelt, hvilket kan forebygge uregelmessigheter i frisettingsprofilen. Granulater hvor minst ca. 70 %, foretrukket minst ca. 80 % og mer foretrukket minst ca. 90 % er av ca. samme gjennomsnittlig størrelse, vil typisk anses for å være av i hovedsak lik størrelse.

30 Granulater velges foretrukket med en gjennomsnittlig størrelse i området på ca. 100 µm til ca. 2 mm, mer foretrukket i området på ca. 100 µm til ca. 1 mm og enda mer foretrukket i området på ca. 100 µm til ca. 600 µm. Valg kan foretas ved hjelp av en sil med egnet maskestørrelse.

35 I noen utførelsesformer kan granulaterne males før de velges etter størrelse. Maling kan både øke utbyttet av valgrinnet og forbedre granulatenes egnethet

for det etterfølgende pressetrinnet. Til maling kan man for eksempel anvende en roterende hammermølle eller topp-/bunndrevet konisk mølle.

5 Selv om granulatene kan produseres ved våtgranulering, kan trinn og fremgangsmåter for vannfri produksjon slik som vannfri ekstrudering foretrekkes, i det minste der hvor hydromorfon og nalokson eller deres farmasøytisk akseptable salter eller derivater skal inkluderes i en matrise for forlenget frisetting. Preferansen for trinn og fremgangsmåter for vannfri produksjon når det fremstilles en matrise for forlenget frisetting, skyldes at dette har en gunstig innvirkning på den kjemiske stabiliteten til hydromorfon eller nalokson eller deres farmasøytisk akseptable salter eller derivater. Når de aktive midlene inkluderes i en slik matrise for forlenget frisetting, behøver ikke den alternative ytterligere anvendelsen av for eksempel et overtrekk for forlenget frisetting skje på en vannfri måte. Det er underforstått at betegnelsen "vannfri produksjon" angir at prosessen som fører til en matrise for forlenget frisetting, kan utføres under fravær av betydelige mengder av vann. Dette betyr ikke at komponentene som anvendes, ikke omfatter molekylært bundet vann. Selv om prosessen utføres på en vannfri måte slik som ekstrudering, kan således naloksonhydroklorid for eksempel tilveiebringes som et dihydrat, og fyllstoffer slik som laktose kan tilveiebringes som laktosemonohydrat selv om vannfri laktose kan være foretrukket.

10
15
20 For å presse det farmasøytisk aktive middelet med granulatene kan man anvende typisk tabletteringsutstyr slik som for eksempel Fette- eller Kilian-presse.

25 Når granulater og det aktive stoffet presses, kan man også inkludere farmasøytisk akseptable eksipienter siden de er alminnelig anvendt i teknikken. Man kan for eksempel tilsette smøremidler, antiklebemidler, bindemidler og lignende. For smøremidler kan anvendelsen av magnesiumstearat og/eller talkum i nevnte mengder være en fordel.

30 Som nevnt ovenfor kan de farmasøytiske doseringsformene for forlenget frisetting i samsvar med oppfinnelsen i tillegg utsettes for et varmebehandlingstrinn som har vært beskrevet ovenfor.

35

Overtrekket for forlenget frisetting kan produseres ved fremgangsmåter som er alminnelige i teknikken slik som fluidsjiktspraying.

5 Som beskrevet ovenfor vedrører oppfinnelsen i noen utførelsesformer orale farmasøytiske sammensetninger for forlenget frisetting omfattende hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt av derivat derav omfattende hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt av derivat derav i vektforhold i et område på ca. 10 2 : 1 til ca. 1 : 3, foretrukket på ca. 2 : 1, 1 : 1, 1 : 2 eller 1 : 3. Det er underforstått at særlig for disse utførelsesformene kan hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson av et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav omfattes av atskilte farmasøytiske sammensetninger som deretter kan administreres samtidig eller sekvensielt for å 15 tilveiebringe fordelene ved et slik fast forhold.

Oppfinnelsen belyses nå med hensyn til spesifikke eksempler. Disse eksemplene må imidlertid ikke tolkes som begrensende.

EKSEMPLER

Eksempel 1:

5

Det ble produsert tabletter av sammensetningen som vist i **tabell 1**.

Tabletter	F880/99	F880/105	F893/31
Ingrediens	Mengde (mg)	Mengde (mg)	Mengde (mg)
Hydromorfon HCl	2,0	2,0	2,0
Nalokson HCl	4,0	4,0	4,0
Stearylalkohol	25,0	25,0	25,0
Etylcellulose N45	20,0	20,0	---
Vannfri laktose	76,4	76,4	76,4
Eudragit RSPO*	---	---	20,0
Natriumstearylfumarat	2,6	2,6	2,6
Hypromellose K100M	20,0	---	20,0
Xantangummi "ekstra"	---	12,0	---
Totalt	150,0	142,0	150

*Den angitte mengden viser til mengden av anvendte faststoffer.

10 Hydromorfon HCl og nalokson HCl ble blandet med vannfri laktose, stearylalkohol og enten etylcellulose N45 eller Eudragit RSPO som en polymer for forlenget frisetting i en dobbeltkonblander i 10 min.

15 Deretter ble blandingen smelteekstrudert ved hjelp av en oppvarmet dobbeltskrueekstruder.

Temperaturprofilen for ekstruderen var som følger:

Ekstrudertype	dobbelskrue
Oppvarmingssone 1 (matesone)	25 °C
Oppvarmingssone 2	50–55 °C
Oppvarmingssone 3	73–83 °C
Oppvarmingssoner 5–10	70–80 °C
Presshode	50–55

- 5 Matehastigheten var 10–15 kg/t. Skruehastigheten ble fastsatt til 150–250 o/min. Pressplatens konstruksjon ga mulighet for ekstrudering av flere tråder. Det ble anvendt trykkluft til å kjøle de ekstruderte trådene på transportbånd.
- 10 Deretter ble trådene malt for å oppnå granulater. Det ble anvendt en Retsch-mølle med en 1,25 mm sikt til maling. Dette ga en i hovedsak unimodal størrelsesfordeling av granulaterne hovedsakelig i området fra 100 til 600 µm.
- 15 Granulatene ble deretter blandet med natriumstearylfumarat som ble inkludert som smøremiddel. Hypromellose K100M ble i tillegg inkludert som frisettingsmodifikator. Disse komponentene ble blandet i ytterligere 5 min. Granulatene ble deretter presset til tabletter ved hjelp av en Kilian-presse.
- 20 Tablettene F880/99, F880/105 og F893/31 ble deretter analysert med hensyn til atferd for frisetting in vitro ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 o/min i 500 ml oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl med pH 1,2). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 220 nm.
- 25 Frisettingen in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabell 2.

Tabell 2

Tabletter	F880/99		F880/105		F893/31	
Oppløsnings- medium	0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Testet aktivt stoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
0,5 t	25	24	29	28	25	23
1 t	37	35	41	40	36	33
2 t	55	53	59	56	53	49
3 t	68	66	71	68	65	62
4 t	78	77	79	77	75	71
5 t	88	86	86	83	83	79
6 t	94	92	91	88	89	85
7 t	97	96	93	91	92	89
8 t	99	97	96	94	95	92
9 t	99	98	97	96	97	95
10 t	99	98	98	97	97	96
11 t	99	98	99	98	97	96
12 t	99	98	99	98	97	96

Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl, 0,1 N HCl uten 40 % EtOH = 0,1 N HCl pH 1,2 uten 40 % etanol. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

- 5 Tablettene ble videre evaluert med hensyn til deres alkoholresistens. For dette formål ble hastighetene for frisetting in vitro bestemt ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 o/min i 500 oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl med pH 1,2) med 40 % EtOH. Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 220 nm.
- 10

Hastighetene for frisetting in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabell 3.

Tabell 3

Tablett	F880/99		F880/105		F893/31		
Oppløsnings- medium	0,1 N HCl med 40 % EtOH		0,1 N HCl med 40 % EtOH		0,1 N HCl med 40 % EtOH		
Testet stoff	aktivt	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
15 min		0	0	0	0	0	0
30 min		12	11	9	9	12	11
45 min		16	16	23	21	17	16
60 min		21	20	39	36	21	20
90 min		25	24	63	59	25	23
120 min		31	30	83	77	31	29

Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl, 0,1 N HCl med 40 % EtOH = 0,1 N HCl pH 1,2 med 40 % etanol. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

5

Eksempel 2

Det ble produsert tabletter av sammensetningen som vist i tabell 4.

10

Tabell 4

Tabletter	F880/77	F880/83	F893/89
Ingrediens	Mengde (mg)	Mengde (mg)	Mengde (mg)
Hydromorfon HCl	2,0	2,0	2,0
Nalokson HCl	4,0	4,0	4,0
Stearylalkohol	25,0	25,0	15,0
Etylcellulose N45	20,0	20,0	20
Vannfri laktose	76,4	76,4	76,4
Natriumstearylfumarat	2,6	2,6	2,6
Hypromellose K100M "ekstra"	20,0	7,5	12,5
Totalt	150	142,5	137,5

Hydromorfon HCl og nalokson HCl ble blandet med vannfri laktose, stearylalkohol og etylcellulose som polymer for forlenget frisetting i en dobbeltkonblander i 10 min.

5

Deretter ble blandingen smelteekstrudert ved hjelp av en oppvarmet dobbeltskrueekstruder.

Temperaturprofilen for ekstruderen var som følger:

10

Ekstrudertype	dobbeltskrue
Oppvarmingssone 1 (matesone)	25 °C
Oppvarmingssone 2	50–55 °C
Oppvarmingssone 3	73–83 °C
Oppvarmingssoner 5–10	70–80 °C
Presshode	50–55

Matehastigheten var 10–15 kg/t. Skruehastigheten ble fastsatt til 150–250 o/min. Pressplatens konstruksjon ga mulighet for ekstrudering av flere tråder. Trykkluft ble anvendt til å kjøle de ekstruderte trådene på et samleband.

15

Deretter ble trådene malt for å oppnå granulater. Det ble anvendt en Retsch-mølle med en 1,25 mm sikt til maling. Dette ga en i hovedsak unimodal størrelsesfordeling av granulaterne hovedsakelig i området fra 100 til 600 µm.

20

Granulatene ble deretter blandet med natriumstearylfumarat som ble inkludert som smøremiddel. Hypromellose K100M ble i tillegg inkludert som frisettingsmodifikator. Disse komponentene ble blandet i ytterligere 5 min. Granulatene ble deretter presset til tabletter ved hjelp av en Kilian-presse.

25

Tablettene F880/77, F880/83 og F880/89 ble deretter analysert med hensyn til atferd for frisetting in vitro ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 o/min i 500 ml oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl

med pH 1,2). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 220 nm.

5 Tablettene F880/77, F880/83 og F880/89 ble videre evaluert med hensyn til deres alkoholresistens. For dette formål ble hastighetene for frisetting in vitro bestemt ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 o/min i 500 ml oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl med pH 1,2) med 40 % EtOH. Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 220 nm.

10

Dataene for frisetting in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabellene 5–6.

Tabell 5

Tabletter	F880/77		F880/83		F880/89	
Oppløsnings- medium	0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Testet aktivt stoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
0,5 t	16	14	25	24	23	20
1 t	24	22	40	39	35	33
2 t	38	35	68	67	51	49
3 t	50	45	87	86	65	63
4 t	59	54	96	96	78	76
5 t	68	62	99	99	87	86
6 t	76	70	100	100	95	93
7 t	82	77	100	100	96	95
8 t	87	82	101	100	96	95
9 t	92	86	101	101	97	96
10 t	95	90	101	100	96	96
11 t	97	93	101	101	97	96
12 t	99	94	102	101	97	96

Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

5

Tabell 6

Tabletter	F880/77		F880/83		F880/89	
Oppløsnings- medium	0,1 N HCl med 40 % EtOH		0,1 N HCl med 40 % EtOH		0,1 N HCl med 40 % EtOH	
Testet aktivt stoff	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, NaI = nalokson HCl, 0,1 N HCl med 40 % EtOH = 0,1 N HCl pH 1,2 med 40 % etanol, n.d. = ikke bestemt. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

Eksempel 3:

Det ble produsert granulater av sammensetningen som vist i tabell 7.

5 **Tabell 7**

Tabletter	PN3450	PN3451	PN3452
Ingrediens	Mengde (mg)	Mengde (mg)	Mengde (mg)
Hydromorfon HCl	4,0	4,0	4,0
Nalokson HCl	8,0	8,0	8,0
Hydroksypropyl- cellulose	5,0	5,0	5,0
Stearylalkohol	17,5	25,0	25,0
Etylcellulose N45	7,5	10,0	15,0
Vannfri laktose	46,0	46,0	46,0
Magnesiumstearat	1,25	1,25	1,25
Talkum	0,75	0,75	0,75
Totalt	90	100	105

10 Hydromorfon HCl og nalokson HCl ble blandet med vannfri laktose, stearylalkohol, hydroksypropylcellulose og etylcellulose N45 som polymer for forlenget frisetting. Disse komponentene ble blandet i en dobbeltkonblander i 10 min.

15 Deretter ble blandingen smelteekstrudert ved hjelp av en oppvarmet dobbeltskrueekstruder.

Temperaturprofilen var som følger:

Ekstrudertype	dobbeltskrue
Oppvarmingssone 1 (matesone)	25 °C
Oppvarmingssone 2	50–55 °C
Oppvarmingssone 3	73–83 °C
Oppvarmingssoner 5–10	70–80 °C
Presshode	50–55

5 Matehastigheten var 10–15 kg/t. Skruehastigheten ble fastsatt til 150–250 o/min. Pressplatens konstruksjon ga mulighet for ekstrudering av flere tråder. Det ble anvendt trykkluft til å kjøle de ekstruderte trådene på et samlebånd.

10 Granulatene ble malt, og de malte granulatene ble blandet med magnesiumstearat og talkum i en omblander. De blandede granulatene ble deretter presset til tabletter og varmebehandlet i 30 minutter ved 55 °C.

15 Figur 1 viser for eksempel for PN3450 at varmebehandling av den forlengede matrisen forbedrer formuleringens fysiske stabilitet, f.eks. ved at forekomsten av sprekker reduseres, og tablettens intakthet forbedres. Det ble gjort lignende observasjoner for de andre varmebehandlede tablettene nevnt heri. Dette kan påvirke formuleringens egenskaper for frisetting in vitro positivt, særlig i et in vivo-scenario, ettersom sprekker for eksempel kan påvirke frisettingsegenskapene på en uberegnelig måte på grunn av for eksempel en plutselig endring i tablettens overflate. Tablettenes hardhet økes videre med vanligvis 6 kP til 10 til 11 kP.

25 Tablettene PN3450, PN3451 og PN3452 ble deretter analysert med hensyn til atferd for frisetting in vitro ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 o/min i 500 ml oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl med pH 1,2). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 220 nm.

Dataene for frisetting in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabell 9.

Tabell 9

Tabletter	PN3450		PN3451		PN3452	
Oppløsnings- medium	0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Testet aktivt stoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 t	51,50	50,80	40,54	39,69	33,22	32,31
2 t	68,10	67,60	54,82	53,92	45,89	45,04
3 t	78,50	78,30	64,22	63,54	54,80	54,05
4 t	85,50	85,60	71,72	71,11	61,85	61,21
5 t	90,50	90,70	77,74	77,28	67,57	67,06
6 t	93,90	94,30	82,11	81,72	72,22	71,97
7 t	95,90	96,60	85,82	85,65	76,29	75,94
8 t	96,90	97,90	89,19	89,24	79,75	79,63
9 t	97,50	98,50	91,82	91,93	82,81	82,73
10 t	97,50	98,60	93,71	94,04	85,24	85,59
11 t	97,00	98,30	95,19	95,72	87,60	87,83
12 t	97,20	98,40	96,54	97,26	89,43	89,91

5 Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

10 Tablettene PN350, PN3451 og PN3452 ble deretter plassert i PVC-gjennomtrykkspakninger (eng.: PVC blisters) og lagret i 3 måneder ved 25 °C og 60 % RF eller i 1, 2 og 3 måneder ved 40 °C og 75 % RF.

Alle tablettene ble testet enten initialt eller etter lagring for totale relaterte stoffer.

Resultatene er angitt i tabell 10.

Tabell 10

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

5

Eksempel 4:

Det ble produsert granulater av sammensetningen som vist i tabell 11.

10

Tabell 11

Tabletter	F923/16
Ingrediens	Mengde (mg)
Hydromorfon HCl	4,0
Nalokson HCl	8,0
Hydroksypropyl-cellulose	5,0
Stearylalkohol	25,0
Etylcellulose N45	10,0
Vannfri laktose	46,0
Totalt	98

Hydromorfon HCl og nalokson HCl ble blandet med vannfri laktose, stearylalkohol, hydroksypropylcellulose og etylcellulose N45 som polymer for forlenget frisetting. Disse komponentene ble blandet i en dobbeltkonblander i 10 min.

Deretter ble blandingen smelteekstrudert ved hjelp av en oppvarmet dobbeltskrueekstruder. Granulatene ble malt, og de malte granulatene ble blandet med magnesiumstearat og talkum i en omblander. De blandede granulatene ble deretter presset til tabletter.

Tablettene F923/16 ble varmebehandlet i 15 min ved 55 °C. De varmebehandlede tablettene ble merket F922/58A.

Tablettene F923/16 ble varmebehandlet i 30 min ved 55 °C. De varmebehandlede tablettene ble merket F922/58B.

Tablettene F923/16 ble varmebehandlet i 45 min ved 55 °C. De varmebehandlede tablettene ble merket F922/58C.

Tablettene F923/16 og deres varmebehandlede motstykker ble deretter analysert med hensyn til atferd for frisetting in vitro ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 o/min i 500 ml oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl med pH 1,2). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 220 nm.

Dataene for frisetting in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabell 12.

30

Tabell 12

Tabletter	F923/16		F923/58A		F923/58B		F923/58C	
Oppløsnings- medium	0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Testet aktivt stoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 t	48	47	40,06	39,10	39,12	38,17	38,31	37,54
2 t	64	64	53,93	52,15	53,47	52,68	52,43	51,04
3 t	75	74	63,75	62,68	63,79	62,34	62,19	61,07
4 t	82	82	71,05	70,47	70,74	69,86	69,53	68,41
5 t	86	87	78,03	77,01	76,58	75,71	75,37	76,35
6 t	91	92	81,42	81,27	81,27	80,61	79,94	79,05
7 t	94	94	84,75	84,56	85,59	82,89	83,97	83,26
8 t	95	96	87,70	87,62	88,74	88,42	87,17	86,71
9 t	96	97	91,27	90,97	90,86	90,71	89,67	88,92
10 t	96	97	92,80	92,86	92,88	92,73	92,80	92,34
11 t	96	97	94,14	94,45	94,32	94,42	93,73	91,82
12 t	98	97	95,16	95,46	96,33	95,58	94,60	94,55

Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

5

Eksempel 5:

Det ble fremstilt tabletter med en matrise for forlenget frisetting og av sammenlignbar sammensetning som i eksempel 3, men omfattende 20 mg etylcellulose. Disse tablettene ble deretter utsatt for forskjellige varmebehandlinger.

10

F922/70C: Varmebehandlet i 45 min ved 55 °C

F922/70D: Varmebehandlet i 60 min ved 55 °C

15

F922/70E: Varmebehandlet i 75 min ved 55 °C

Tablettene F922/70C, F922/70D og F922/70E ble deretter analysert med hensyn til atferd for frisetting in vitro ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 o/min i 500 ml oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl

med pH 1,2). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 220 nm.

Dataene for frisetting in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabell 13.

5

Tabell 13

Tabletter	F922/70C		F922/70BD		F922/70E	
Oppløsnings- medium	0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Testet aktivt stoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 t	23,09	21,44	22,56	20,95	21,89	20,37
2 t	33,32	31,48	31,65	29,87	31,24	29,27
3 t	41,16	38,85	38,90	36,71	38,24	36,14
4 t	47,38	45,14	44,50	42,18	44,05	41,80
5 t	52,37	49,95	49,65	47,36	49,11	46,87
6 t	57,11	54,79	53,72	51,77	53,39	51,11
7 t	60,75	59,23	57,67	55,57	57,25	55,11
8 t	65,12	62,84	61,13	59,31	60,78	58,65
9 t	68,15	66,50	64,27	62,44	63,93	61,81
10 t	71,75	69,40	67,47	65,21	66,76	64,95
11 t	74,02	72,26	70,10	68,42	69,53	67,72
12 t	76,49	75,01	72,82	70,86	71,83	70,16

Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

10

Eksempel 6

Tablettene F906/46 med en matrise for forlenget frisetting og av sammenlignbar sammensetning som i eksempel 3, men omfattende 20 mg etylcellulose ble fremstilt. Disse tablettene ble deretter utsatt for forskjellige varmebehandlinger.

15

F906/95B: F906/46 varmebehandlet i 15 min ved 55 °C

F906/95C: F906/46 varmebehandlet i 45 min ved 55 °C

5 Tablettene F906/46, F906/95B og F906/95C ble deretter analysert med hensyn til atferd for frisetting in vitro ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 o/min i 500 ml oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl med pH 1,2). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 220 nm.

Dataene for frisetting in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabell 14.

10

Tabell 14

Tabletter	F906/46		F9906/95B		F906/95C	
Oppløsnings- medium	0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Testet aktivt stoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 t	42,23	41,72	35,2	34,1	35,9	34,8
2 t	57,26	57,35	48,8	47,8	49,8	48,9
3 t	68,41	69,12	58,1	57,4	59,4	58,7
4 t	89,71	89,87	64,5	64,0	65,4	65,0
5 t	95,66	96,01	71,6	71,4	71,4	71,3
6 t	96,21	96,69	77,2	77,3	77,8	77,8
7 t	96,24	96,80	80,6	80,7	82,6	82,5
8 t	96,29	96,70	85,6	85,7	85,6	85,5
9 t	96,24	96,75	88,1	88,2	89,7	89,6
10 t	96,27	96,88	91,6	91,7	90,6	90,4
11 t	96,38	96,87	93,4	93,7	93,1	93,4
12 t	96,26	96,85	94,7	95,2	93,9	94,3

Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

15

Eksempel 7

Det ble produsert tabletter av sammensetningen som vist i tabell 15.

Tabell 15

Tabletter	933/67	F933/69	F933/71	F933/73
Ingrediens	Mengde (mg)	Mengde (mg)	Mengde (mg)	Mengde (mg)
Hydromorfon HCl	2,0	4,0	4,0	4,0
Nalokson HCl	4,0	2,0	4,0	12,0
Hydroksypropyl-cellulose	5,0	5,0	5,0	5,0
Stearylalkohol	25,0	25,0	25,0	25,0
Etylcellulose N45	10,0	10,0	10,0	10,0
Vannfri laktose	52,0	52,0	50,0	42,0
Talkum	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 og nalokson HCl ble blandet med vannfri laktose, stearylalkohol, hydroksypropylcellulose og etylcellulose N45 som polymer for forlenget frisetting. Disse komponentene ble blandet i en dobbeltkonblander i 10 min. Blandingen ble deretter smelteekstrudert ved hjelp av en oppvarmet dobbeltskrueekstruder som beskrevet ovenfor.

10 Granulatene ble malt, og de malte granulatene ble blandet med magnesiumstearat og talkum i en omblander. De blandede granulatene ble deretter presset til tabletter. Tablettene ble deretter varmebehandlet i 30 min ved 55 °C.

15 Tablettene F933/67, F933/69, F933/71 og F933/73 ble deretter analysert med hensyn til atferd for frisetting in vitro ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 o/min i 500 ml oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl med pH 1,2). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 220 nm.

Dataene for frisetting in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabell 16.

Tabell 16

5

Tabletter	F933/67		F933/69		F933/71		F933/73	
Oppløsnings- medium	0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Testet aktivt stoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 t	38,16	37,43	38,24	37,75	39,15	38,22	42,14	40,53
2 t	52,62	51,72	53,18	52,23	53,69	52,54	57,09	55,52
3 t	62,53	61,83	63,45	62,35	63,42	62,60	67,91	66,23
4 t	70,09	69,43	71,23	70,26	70,94	70,02	75,35	73,88
5 t	76,18	75,56	77,48	76,50	76,89	75,93	81,10	79,68
6 t	81,03	80,48	82,50	81,63	81,66	80,68	85,90	84,79
7 t	84,93	84,74	86,70	85,77	85,49	84,77	89,59	88,81
8 t	88,38	88,30	89,90	88,98	88,63	87,76	92,33	91,74
9 t	91,30	91,17	92,81	91,81	91,11	90,31	94,21	93,78
10 t	93,48	93,63	94,97	94,13	93,16	92,53	96,13	95,87
11 t	95,36	95,66	96,71	96,03	94,67	93,84	97,31	97,29
12 t	96,88	97,32	98,06	97,47	95,98	95,37	98,78	99,08

Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

Eksempel 8

10

Tablettene F918/109 med en lignende sammensetning som i eksemplene 1 til 7 ble produsert og herdet i 60 minutter ved 55 °C. De ble lagret i 1 måned ved 25 °C og 60 % relativ fuktighet (RF) eller i 1 måned ved 40 °C og 75 % RF.

15

Tablettene F919/77 med en lignende sammensetning som i eksemplene 1 til 7 ble produsert og herdet i 30 minutter ved 55 °C. De ble lagret i 1 eller 2 måneder ved 40 °C og 75 % RF.

Tablettene F918/109 og F919/77 ble deretter analysert enten initialt eller etter lagring med hensyn til atferd for frisetting in vitro ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 o/min i 500 oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl med pH 1,2). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 220 nm.

Dataene for frisetting in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabellene 17 og 18.

10

Tabell 17

Tabletter	F918/109		F918/109		F918/109		
Lagring	---		1 måned, 25 °C, 60 % RF		1 måned, 40 °C, 75 % RF		
Oppløsnings- medium	0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		
Testet stoff	aktivt	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 t		32,11	31,09	32,85	31,47	35,03	33,83
2 t		44,68	43,47	45,64	44,07	47,77	46,49
3 t		53,86	52,54	54,62	52,89	56,80	55,47
4 t		60,84	59,48	61,71	59,87	63,65	62,30
5 t		66,90	65,53	67,71	65,84	69,30	67,88
6 t		71,81	70,44	72,41	70,53	74,05	72,68
7 t		75,90	74,65	76,58	74,83	78,18	76,77
8 t		79,41	78,30	80,24	78,49	81,63	80,26
9 t		82,63	81,70	83,33	81,67	84,72	83,36
10 t		85,28	84,41	85,86	84,19	87,31	86,03
11 t		87,67	86,88	88,37	86,72	89,39	88,21
12 t		89,71	89,22	90,14	88,69	91,13	90,18

Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

15

Tabell 18

Tabletter	F919/77		F919/77		F919/77	
Lagring			1 måned, 40 °C, 75 % RF		1 måned, 40 °C, 75 % RF	
Oppløsnings-medium	0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Testet aktivt stoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 t	30,29	29,36	30,49	29,50	31,07	30,12
2 t	42,41	41,49	41,88	40,81	42,69	41,64
3 t	51,14	50,30	50,08	48,95	50,93	49,78
4 t	58,01	57,25	56,59	55,39	57,40	56,41
5 t	63,64	63,05	61,98	60,72	62,60	61,78
6 t	68,66	68,05	66,43	65,29	67,16	66,22
7 t	72,77	72,37	70,28	69,16	71,10	70,16
8 t	76,30	76,10	73,60	72,66	74,52	73,49
9 t	79,47	79,32	76,55	75,72	77,38	76,63
10 t	82,27	82,18	79,24	78,34	79,95	79,19
11 t	84,62	84,57	81,50	80,82	82,36	81,72
12 t	86,68	86,83	83,43	82,82	84,36	84,07

Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

5 Eksempel 9

Tablettene F899/29, F899/39 og F908/93 ble produsert på lignende måte som i eksemplene 1 til 8.

10 Tablettene F899/29 og F899/39 ble deretter plassert i Duma fos-beholdere og lagret i 1, 2 eller 5 måneder ved 25 °C og 60 % RF eller ved 40 °C og 75 % RF. Tablettene F908/93 ble plassert enten i PVC-beholdere eller i PVC-overtrukne PVdC-gjennomtrykkspakninger og lagret i 1, 2 eller 5 måneder ved 25 °C og 60 % RF eller ved 40 °C og 75 % RF.

15

Alle tablettene ble testet enten initialt eller etter lagring for totale relaterte stoffer.

Resultatene er angitt i tabellene 19 og 20.

Tabell 19

5

Tabletter	F899/29	F899/29	F899/39	F899/29
Beholder	Duma fos	Duma fos	Duma fos	Duma fos
Lagring	25 °C / 60 % RF	40 °C / 75 % RF	25 °C / 60 % RF	40 °C / 75 % RF
Initialt	0,05 %	0,05 %	0,16 %	0,16 %
1 måned	---	0,09 %	---	0,17 %
2 måneder	---	0,26 %	---	0,24 %
5 måneder	0,17 %	0,30 %	0,10 %	0,24 %

Tabell 20

Tablett	F908/93	F908/93	F908/93	F908/93
Beholder	PVC	PVC	PVS/PVdC	PVC/PVdC
Lagring	25 °C / 60 % RF	40 °C / 75 % RF	25 °C / 60 % RF	40 °C / 75 % RF
Initialt	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %
1 måned	0,21 %	0,24 %	0,40 %	0,31 %
2 måneder	0,25 %	0,30 %	0,65 %	0,46 %
5 måneder	---	0,49 %	---	0,64 %

10

Eksempel 10

Det ble produsert tabletter av sammensetningen som vist i tabell 21.

Tabell 21

Tabletter	933/107B	F929/73B	F929/85B	F929/79B
Ingrediens	Mengde (mg)	Mengde (mg)	Mengde (mg)	Mengde (mg)
Hydromorfon HCl	4,00	4,00	4,00	4,00
Nalokson HCl	8,00	8,00	8,00	8,00
Hydroksypropyl- cellulose	5,00	5,00	5,00	5,00
Etylcellulose N45	15,0	15,0	15,0	15,0
Stearylalkohol	25,0	25,0	25,0	25,0
Vannfri laktose	46,0	46,0	46,0	46,0
Magnesiumstearat	1,25	1,25	1,25	1,25
Talkum	0,75	0,75	0,75	0,75
Totalt	105	105	105	105
Surelease E7-7050*		7,00	5,00	3,75
Opadry II brown*		2,30	2,50	3,75
Renset vann**		28,0	20,0	15,0
Totalt	105	114,3	112,5	112,5

*Den angitte mengden viser til mengden av anvendte faststoffer.

** Fordampet under overtrekking

5

Hydromorfon HCl og nalokson HCl ble blandet med vannfri laktose, stearylalkohol, hydroksypropylcellulose og etylcellulose N45 som polymer for forlenget frisetting. Disse komponentene ble blandet i en dobbeltkonblander i 10 min. Blandingen ble deretter smelteekstrudert ved hjelp av en oppvarmet dobbeltskrueekstruder som beskrevet ovenfor. De malte granulatene ble blandet med magnesiumstearat og talkum i en omblander. De blandede granulatene ble deretter presset til tabletter. Tablettene ble deretter varmebehandlet i 45 min ved 55 °C. Overtrekkene ble deretter påført.

10

Tablettene F933/107B, F929/73B, F929/85B og F929/79B ble deretter analysert med hensyn til atferd for frisetting in vitro ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 o/min i 500 ml oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl med pH 1,2). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 220 nm.

Dataene for frisetting in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabell 22.

10 Tabell 22

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

Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

15 Eksempel 11

Det ble produsert tabletter av sammensetningen som vist i tabell 23.

Tabell 23

Tabletter	F941/07B	F929/91C	F929/97C
Ingrediens	Mengde (mg)	Mengde (mg)	Mengde (mg)
Hydromorfon HCl	4,00	4,00	4,00
Nalokson HCl	4,00	4,00	4,00
Hydroksypropyl- cellulose	5,00	5,00	5,00
Etylcellulose N45*	7,50	7,50	7,50
Stearylalkohol	17,5	17,5	17,5
Vannfri laktose	50,0	50,0	50,0
Magnesiumstearat	1,25	1,25	1,25
Talkum	0,75	0,75	0,75
Totalt	90	90	90
Surelease E7-7050*		7,50	10,0
Opadry II brown*		5,00	5,00
Renset vann**		30,0	40,0
Totalt	90	102,5	105

*Den angitte mengden viser til mengden av anvendte faststoffer.

** Fordampet under overtrekking

5

Hydromorfon HCl og nalokson HCl ble blandet med vannfri laktose, stearylalkohol, hydroksypropylcellulose og etylcellulose N45 som polymer for forlenget frisetting. Disse komponentene ble blandet i en dobbeltkonblander i 10 min. Blandingen ble deretter smelteekstrudert ved hjelp av en oppvarmet dobbeltskrueekstruder som beskrevet ovenfor. De malte granulatene ble blandet med magnesiumstearat og talkum i en omblander. De blandede granulatene ble deretter presset til tabletter. Tablettene ble deretter varmebehandlet i 45 min ved 55 °C. Overtrekkene ble deretter påført.

10

Tablettene F941/07B, F929/91C og F929/97C ble deretter analysert med hensyn til atferd for frisetting in vitro ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 o/min i 500 ml oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl med pH 1,2). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 220 nm.

Dataene for frisetting in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabell 24.

10 **Tabell 24**

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

Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

15 Tablettene F929/91C og F929/97C ble videre evaluert med hensyn til deres alkoholresistens. For dette formål ble hastighetene for frisetting in vitro bestemt ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 o/min i 500 ml oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl med pH 1,2) med

40 % EtOH. Alikvoter av oppløsningsmidlene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 220 nm.

Dataene for frisetting in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabell 25.

5

Tabell 25

Tabletter	F929/91C		F929/97C	
Oppløsnings- medium	0,1 N HCl med 40 % EtOH		0,1 N HCl med 40 % EtOH	
Testet aktivt stoff	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 = nalokson HCl, 0,1 N HCl med 40 % EtOH = 0,1 N HCl pH 1,2 med 40 % etanol, n.d. = ikke bestemt.

10

Eksempel 12

Det ble produsert tabletter av sammensetningen som vist i tabell 26.

15

Tabell 26

Tabletter	F941/60B	F945/06	F944/86	F945/30
Ingrediens	Mengde (mg)	Mengde (mg)	Mengde (mg)	Mengde (mg)
Hydromorfon HCl	4,00	4,00	4,00	4,00
Nalokson HCl	2,00	2,00	8,00	8,00
Hydroksypropyl-cellulose	5,00	5,00	5,00	5,00
Etylcellulose N45	15,0	15,0	10,00	10,00
Stearylalkohol	25,0	25,0	25,0	25,0
Vannfri laktose	52,0	52,0	46,0	46,0
Magnesiumstearat	1,25	1,25	1,25	1,25
Talkum	0,75	0,75	0,75	0,75
Totalt	105	105	100	100
Surelease E7-7050*		12,0		7,50
Opadry II brown*		0,0		5,00
Renset vann**		48,0		30,0
Totalt	105	117	100	112,5

*Den angitte mengden viser til mengden av anvendte faststoffer.

** Fordampet under overtrekking

5

Hydromorfon HCl og nalokson HCl ble blandet med vannfri laktose, stearylalkohol, hydroksypropylcellulose og etylcellulose N45 som polymer for forlenget frisetting. Disse komponentene ble blandet i en dobbeltkonblander i 10 min. Blandingen ble deretter smelteekstrudert ved hjelp av en oppvarmet dobbeltskrueekstruder som beskrevet ovenfor. De malte granulatene ble blandet med magnesiumstearat og talkum i en omblander. De blandede granulatene ble deretter presset til tabletter. Tablettene F941/60B ble varmebehandlet i 45 min ved 55 °C. Tablettene F944/86 ble varmebehandlet i 30 min ved 55 °C. Overtrekkene ble deretter påført.

10

5 Tablettene F941/60B, F945/06, F944/86 og F945/30 ble deretter analysert med hensyn til atferd for frisetting in vitro ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 o/min i 500 ml oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl med pH 1,2). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 220 nm.

Dataene for frisetting in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabell 27.

10

Tabell 27

Tabletter	F941/60B		F945/06		F944/86		F945/30	
Oppløsnings- medium	0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Testet aktivt stoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 t	31,91	31,30	0,07	0,24	42,34	41,05	10,12	8,50
2 t	44,71	44,11	0,00	0,00	57,27	55,66	22,45	20,0 8
3 t	53,54	52,76	0,00	0,15	67,40	65,71	31,05	28,4 0
4 t	60,84	59,92	0,00	0,00	75,13	73,49	37,72	34,8 7
5 t	66,54	65,73	0,00	0,00	80,39	79,05	43,69	40,7 0
6 t	71,65	70,74	0,00	0,45	85,16	83,78	49,07	45,9 0
7 t	75,81	74,88	0,00	0,86	88,91	87,48	53,65	50,4 7
8 t	79,32	78,62	0,00	1,15	91,74	90,58	58,14	54,8 2
9 t	82,63	81,74	0,00	1,31	94,30	93,04	61,81	58,6 9
10 t	85,47	84,67	0,00	1,50	96,59	95,76	65,50	62,3 6

11 t								65,7
	87,92	87,17	0,00	1,68	97,14	96,57	69,01	0
12 t								68,8
	89,64	88,92	0,00	1,87	97,82	97,39	72,00	9

Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

Eksempel 13

5

Det ble produsert tabletter av sammensetningen som vist i tabell 28.

Tabell 28

Tabletter	F941/07B	F944/49	F929/10 3
Ingrediens	Mengde (mg)	Mengde (mg)	Mengde (mg)
Hydromorfon HCl	4,00	4,00	4,00
Nalokson HCl	4,00	4,00	4,00
Hydroksypropyl- cellulose	5,00	5,00	5,00
Etylcellulose N45	7,50	7,50	7,50
Stearylalkohol	17,5	17,5	17,5
Vannfri laktose	50,0	50,0	50,0
Magnesiumstearat	1,25	1,25	1,25
Talkum	0,75	0,75	0,75
Totalt	90	90	90
Eudragit RL30D*		5,00	14,0
Eudragit RS30D*		5,00	0,00
Talkum		5,00	7,00
Trietylcitrat		2,00	2,80
Renset vann**		44,8	62,6
Totalt	90	107	113,8

*Den angitte mengden viser til mengden av anvendte faststoffer.

5 ** Fordampet under overtrekking

10 Hydromorfon HCl og nalokson HCl ble blandet med vannfri laktose, stearylalkohol, hydroksypropylcellulose og etylcellulose N45 som polymer for forlenget frisetting. Disse komponentene ble blandet i en dobbeltkonblander i 10 min. Blandingen ble deretter smelteekstrudert ved hjelp av en oppvarmet dobbeltskrueekstruder som beskrevet ovenfor. De malte granulatenes ble blandet med magnesiumstearat og talkum i en omblander. De blandede granulatenes ble

deretter presset til tabletter. Tablettene ble deretter varmebehandlet i 45 min ved 55 °C. Overtrekkene ble deretter påført.

5 Tablettene F941/07B, F944/49 og F929/103 ble deretter analysert med hensyn til atferd for frisetting in vitro ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 o/min i 500 ml oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl med pH 1,2). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 220 nm.

10 Dataene for frisetting in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabell 29.

Tabell 29

Tabletter	F941/07B		F944/49		F929/103	
Oppløsningsmedium	0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Testet aktivt stoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 t	48,75	47,97	6,04	4,60	14,54	12,42
2 t	65,20	64,34	24,83	21,75	39,00	35,75
3 t	75,96	75,05	49,18	46,69	57,55	54,52
4 t	83,03	82,25	61,94	59,94	70,09	67,76
5 t	88,29	87,64	71,03	69,11	78,89	77,01
6 t	92,21	91,60	78,22	76,31	85,20	83,57
7 t	94,81	94,48	83,60	81,83	89,78	88,43
8 t	96,53	96,01	87,96	86,66	93,23	92,16
9 t	97,31	97,11	91,56	90,05	95,60	94,58
10 t	97,54	97,46	93,89	92,84	97,08	96,33
11 t	97,75	97,82	95,84	95,06	98,16	97,36
12 t	97,70	97,71	97,07	96,61	98,46	98,01

15 Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

Eksempel 14

Det ble produsert tabletter av sammensetningen som vist i tabell 30.

Tabell 30

Tabletter	F944/90	F944/101 D
Ingrediens	Mengde (mg)	Mengde (mg)
Hydromorfon HCl	4,00	4,00
Nalokson HCl	8,00	8,00
Hydroksypropyl- cellulose	5,00	5,00
Etylcellulose N45	7,50	7,50
Stearylalkohol	17,5	17,5
Vannfri laktose	46,0	46,0
Magnesiumstearat	1,25	1,25
Talkum	0,75	0,75
Totalt	90	90
Surelease E7-7050*		7,50
Advantia Preferred* (Aquarius HPMC)		5,00
Renset vann**		30,0
Totalt	90	102,5

5 *Den angitte mengden viser til mengden av anvendte faststoffer.

** Fordampet under overtrekking

10 Hydromorfon HCl og nalokson HCl ble blandet med vannfri laktose, stearylalkohol, hydroksypropylcellulose og etylcellulose N45 som polymer for forlenget frisetting. Disse komponentene ble blandet i en dobbeltkonblander i 10 min. Blandingen ble deretter smelteekstrudert ved hjelp av en oppvarmet dobbeltskrueekstruder som beskrevet ovenfor. De malte granulatenes ble blandet

med magnesiumstearat og talkum i en omblander. De blandede granulatene ble deretter presset til tabletter. Tablettene ble deretter varmebehandlet i 30 min ved 55 °C. Overtrekkene ble deretter påført.

5 Tablettene F944/90 og F944/101D ble deretter analysert med hensyn til atferd for frisetting in vitro ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 o/min i 500 ml oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl med pH 1,2). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 220 nm.

10

Dataene for frisetting in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabell 31.

Tabell 31

15

Tabletter	F944/90		F944/101D	
Oppløsnings- medium	0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Testet aktivt stoff	Hm	Nal	Hm	Nal
1 t	51,08	49,95	21,88	20,12
2 t	68,55	67,18	38,23	36,15
3 t	79,32	77,97	50,93	48,65
4 t	86,47	85,26	60,36	58,15
5 t	91,63	90,53	67,82	65,77
6 t	94,86	94,04	74,74	72,72
7 t	96,95	96,34	79,32	77,41
8 t	97,90	97,48	83,90	82,14
9 t	98,56	98,27	87,03	85,47
10 t	98,97	98,72	90,14	88,73
11 t	98,86	98,71	92,32	91,10
12 t	98,87	98,76	94,09	93,11

Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

Det ble produsert tabletter som ligner F994/101D. I tablettene F994/101B var vektøkningen ved overtrekking ca. 5 mg. Tablettene F994/101E var de samme som tablettene F994/101D unntatt at de hadde vært herdet i 30 minutter ved 55 °C etter at overtrekket var påført. Disse tablettene ble også testet for deres frisetting in vitro.

5

Dataene for frisetting in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabell 32.

10

Tabell 32

Tabletter	F944/101B		F944/101D		F944/101E	
Oppløsnings- medium	0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Testet aktivt stoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 t	33,91	32,23	21,88	20,12	15,55	13,05
2 t	50,66	48,53	38,23	36,15	31,17	28,20
3 t	62,06	59,71	50,93	48,65	42,66	39,67
4 t	70,64	68,21	60,36	58,15	52,68	49,67
5 t	77,57	75,20	67,82	65,77	60,06	56,91
6 t	82,52	80,46	74,74	72,72	67,14	64,15
7 t	86,96	84,87	79,32	77,41	72,70	69,83
8 t	90,51	88,57	83,90	82,14	77,78	75,03
9 t	92,75	90,85	87,03	85,47	82,36	79,77
10 t	94,99	93,44	90,14	88,73	85,18	82,76
11 t	95,81	94,56	92,32	91,10	87,84	85,55
12 t	97,02	95,83	94,09	93,11	90,58	88,36

Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

15

Eksempel 15

Det ble produsert tabletter av sammensetningen som vist i tabell 33.

Tabell 33

Tabletter	PN3450	F944/78	PN3451	F944/82	F945/69
Ingrediens	Mengde (mg)	Mengde (mg)	Mengde (mg)	Mengde (mg)	Mengde (mg)
Hydromorfon HCl	4,0	4,00	4,0	4,00	4,00
Nalokson HCl	8,0	8,00	8,0	8,00	8,00
Hydroksypropyl-cellulose	5,0	5,00	5,0	5,00	5,00
Stearylalkohol	17,5	17,5	25,0	25,0	25,0
Etylcellulose N45	7,5	7,5	10,0	10,0	10,0
Vannfri laktose	46,0	46,0	46,0	46,0	46,0
Talkum	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Magnesiumstearat	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Totalt	90	90	100	100	100
Stearylalkohol (ekstragranulær)		15,00		15,00	0,00
Etylcellulose N45 (ekstragranulær)		0,00		0,00	15,00
Totalt	90	105	100	115	115

5 Hydromorfon HCl og nalokson HCl ble blandet med vannfri laktose, stearylalkohol, hydroksypropylcellulose og etylcellulose N45 som polymer for forlenget frisetting. Disse komponentene ble blandet i en dobbeltkonblander i 10 min. Blandingen ble deretter smelteekstrudert ved hjelp av en oppvarmet dobbeltskrueekstruder som beskrevet ovenfor.

10 De malte granulaterne ble blandet med magnesiumstearat og talkum og den ekstra mengden av ekstragranulær stearylalkohol eller etylcellulose i en omblander. De blandede granulaterne ble deretter presset til tabletter. Tablettene ble deretter varmebehandlet i 30 min ved 55 °C.

Tablettene PN3450, PN3451, F944/78, F944/82 og F945/69 ble deretter analysert med hensyn til atferd for frisetting in vitro ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 o/min i 500 ml oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl med pH 1,2). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 220 nm.

Dataene for frisetting in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabell 34.

10

Tabell 34

Tabletter	PN3450		F944/78		PN3451		F944/82		F945/69	
	0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Testet aktivt stoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 t	51,50	50,80	43,94	42,52	40,54	39,69	30,89	29,56	38,94	37,56
2 t	68,10	67,60	59,69	57,94	54,82	53,92	42,72	41,12	53,24	55,65
3 t	78,50	78,30	70,31	68,46	64,22	63,54	51,12	49,36	62,95	61,61
4 t	85,50	85,60	77,61	75,77	71,72	71,11	57,95	56,13	70,34	68,94
5 t	90,50	90,70	83,81	82,16	77,74	77,28	63,21	61,38	76,28	75,05
6 t	93,90	94,30	88,25	86,65	82,11	81,72	67,88	65,91	81,31	80,03
7 t	95,90	96,60	91,83	90,29	85,82	85,65	71,76	69,85	85,10	84,05
8 t	96,90	97,90	94,57	93,06	89,19	89,24	75,34	73,46	88,53	87,47
9 t	97,50	98,50	96,50	95,28	91,82	91,93	78,37	76,52	91,35	90,32
10 t	97,50	98,60	98,34	97,37	93,71	94,04	81,07	79,29	93,67	92,44
11 t	97,00	98,30	99,36	98,52	95,19	95,72	83,52	81,76	95,31	94,47
12 t	97,20	98,40	99,58	98,93	96,54	97,26	85,64	83,97	96,61	95,71

Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

15

Eksempel 16

Det ble produsert tabletter av sammensetningen som vist i tabell 35.

5 **Tabell 35**

Tabletter	PN3642	PN3643	PN3644	PN3645
Ingrediens	Mengde (mg)	Mengde (mg)	Mengde (mg)	Mengde (mg)
Hydromorfon HCl	4,00	4,00	4,00	4,00
Nalokson HCl	8,00	8,00	8,00	8,00
Hydroksypropyl- cellulose	5,00	5,00	5,00	5,00
Etylcellulose N45	7,50	7,50	15,0	15,0
Stearylalkohol	17,5	17,5	25,0	25,0
Vannfri laktose	52,0	52,0	46,0	46,0
Magnesiumstearat	0,75	0,75	0,75	0,75
Talkum	1,25	1,25	1,25	1,25
Totalt	90	90	105	105
Surelease E7-19030*	5,00	6,00	5,00	9,00
Opadry II brown*	5,00	4,00	5,00	6,00
Renset vann**	20,0	24,0	20,0	36,0
Totalt	100	100	115	120

*Den angitte mengden viser til mengden av anvendte faststoffer.

** Fordampet under overtrekking

- 10 Hydromorfon HCl og nalokson HCl ble blandet med vannfri laktose, stearylalkohol, hydroksypropylcellulose og etylcellulose N45 som polymer for forlenget frisetting. Disse komponentene ble blandet i en dobbeltkonblander i 10 min. Blandingen ble deretter smelteekstrudert ved hjelp av en oppvarmet dobbeltskrueekstruder som beskrevet ovenfor. De malte granulatenes ble blandet

med magnesiumstearat og talkum i en omblander. De blandede granulatene ble deretter presset til tabletter. Tablettene ble deretter varmebehandlet i 60 min ved 55 °C. Overtrekkene ble deretter påført med Manesty luftforstøvingspray påmontert en 1,2 mm dyse justert for å gi et jevnt spraymønster, og plassert ca. 15 cm fra tablettstjiktet.

5

Forstøvningslufttrykk 1,8 bar

Viftebreddelufttrykk 2,0 bar

Innløpslufttemperatur 52 °C

Utløpslufttemperatur 40–45 °C

10

Luftstrømning 350 m³/t

Trommelhastighet 20 o/min

Sprayhastighet ca. 6–10 g/min

Kabinettdepresjon -50

Veggtykkelse på silikonslange 1,6 mm

15

Diameter på silikonslange 4,8 mm

Tablettene PN3642, PN3643, PN 3644 og PN3645 ble deretter analysert med hensyn til atferd for frisetting in vitro ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 o/min i 500 ml oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl med pH 1,2). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 220 nm.

20

Dataene for frisetting in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabell 36.

25

Tabell 36

Tabletter	PN3642		PN3643		PN3644		PN3645	
Oppløsnings- medium	0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Testet aktivt stoff	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 t	30,14	28,16	16,15	13,62	23,29	21,81	12,70	10,7 5
2 t	49,65	47,91	35,51	32,66	38,00	36,72	26,59	24,4 5
3 t	63,09	61,54	48,58	45,95	48,11	46,87	36,40	34,2 5
4 t	72,95	71,53	58,85	56,36	55,98	54,76	44,48	42,3 7
5 t	80,56	79,42	67,19	64,83	62,40	61,34	51,12	49,1 3
6 t	86,32	85,32	74,14	71,99	68,00	67,04	56,94	54,8 6
7 t	90,74	89,90	79,91	77,93	72,67	71,84	62,26	60,1 6
8 t	93,79	93,27	84,68	82,84	76,69	76,04	66,72	64,8 5
9 t	95,94	95,81	88,57	87,10	80,26	79,73	70,73	68,9 2
10 t	97,59	97,63	91,68	90,47	83,28	82,73	74,08	72,6 2
11 t	98,31	98,63	94,10	93,30	86,00	85,59	77,48	75,8 2
12 t	98,77	99,28	96,05	95,31	88,08	87,94	80,30	78,7 0

Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

5 Tablettene PN3642, PN3643, PN3644 og PN3645 ble videre evaluert med hensyn til deres alkoholresistens. For dette formål ble hastighetene for frisetting in vitro bestemt ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 o/min i 500 ml oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl med pH 1,2) med 40 % EtOH. Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 220 nm.

10 Dataene for frisetting in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabell 37.

Tabell 37

Tabletter	PN3642		PN3643		PN3644		PN3645	
Oppløsningsmedium	0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Testet aktivt stoff	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
96,56 km	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

5 Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl, 0,1 N HCl med 40 % EtOH = 0,1 N HCl pH 1,2 med 40 % etanol, n.d. = ikke bestemt. Verdiene er gjennomsnittet av 6 målinger.

10 Tablettene PN3642, PN3643, PN3644 og PN3645 ble deretter plassert i PVC-gjennomtrykkspakninger og lagret i 1, 2 og 3 måneder ved 40 °C og 75 % RF.

Alle tablettene ble testet enten initialt eller etter lagring for totale relaterte stoffer.

15 Resultatene er angitt i tabell 38.

Tabell 38

Tabletter	PN3642	PN3643	PN3644	PN3645
Beholder	PVC	PVC	PVC	PVC
Lagring	40 °C / 75 % RF	40 °C / 75 % RF	40 °C / 75 % RF	40 °C / 75 % RF
Initialt	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,08 %
1 måned	0,00 %	0,05 %	0,05 %	0,00 %
2 måneder	0,05 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %

3 måned	0,05 %	0,05 %	0,00 %	0,05 %
------------	--------	--------	--------	--------

Alle tablettene ble også testet enten initialt eller etter lagring for kjente relaterte stoffer. Disse var noroksymorfon, hydromorfon N-oksid, pseudohydromorfon, nalokson N-oksid, pseudonalokson. Alle kjente stoffer var enten mindre enn 5 detekteringsgrensen eller mindre enn kvantifiseringsgrensen.

Eksempel 17

10 Tabletter tilsvarende tabletter av PN3462 ble testet i en åpen enkeltdosestudie hos 15 friske, fastende pasienter. Gjennomsnittlig AUC_t /t*pg/ml var 7675,9, gjennomsnittlig C_{max} (pg/ml) var 664,6, gjennomsnittlig t_{max} var 1,9 t.

Eksempel 18

15 Det ble produsert formuleringer med overtrekk for forlenget frisetting med sammensetningen i tabell 39.

Tabell 39

Formulering	A	B
Ingrediens	mengde per kapsel (mg)	mengde per kapsel (mg)
MCC-sfærer	44,89	44,83
Hydromorfon- hydroklorid	3,00	3,00
Naloksonhydroklorid- dihydrat	1,65	1,65
Hydroksypropylmetyl- cellulose, polyetylen glykol- filmovertrekkings- konsentrat (Opadry YS- 1-7006, Klar) HS	1,63	1,68

Vandig etylcellulosedispersjon (Surelease)	4,66	6,04
Polyvinylalkoholpolyetyl englykol- podingskopolymer (Kollicoat IR) HS	0,34	0,45
Silisiumdioksid NF (Syloid 244FP) NF	0,00	0,29
Renset vann USP	q.s.	q.s.
Totalt	~56	~58

For formulering A produseres en løsning fra hydromorfon og nalokson oppløst i vann, Opadry Clear ® YS-1-7006. Denne løsningen sprayes deretter på MXX-kuler i en fluidsjikttørker med Würster-kolonne. Dette produserer en kule for umiddelbar frisetting (IR). IR-kulen sprayes deretter med Surelease-dispersjon og Kollicoat IR i en fluidsjikttørker med Würster-kolonne, idet en kule for forlenget frisetting således dannes. Kulene for forlenget frisetting sprayes deretter med Opadry Clear ® YS-1-7006 vandig løsning. Opadry beskytter kulene mot agglomerering. Kulene innkapsles deretter.

For formulering B produseres en løsning fra hydromorfon og nalokson oppløst i vann, Opadry Clear ® YS-1-7006. Denne løsningen sprayes deretter på MXX-kule i en fluidsjikttørker med Würster-kolonne. Dette produserer en kule for umiddelbar frisetting (IR). IR-kulen sprayes deretter med Surelease-dispersjon og Kollicoat IR i en fluidsjikttørker med Würster-kolonne, idet en kule for forlenget frisetting således dannes. Kulene for forlenget frisetting sprayes deretter med Opadry Clear ® YS-1-7006 vandig løsning. Opadry beskytter kulene mot agglomerering. Kulene herdes deretter i en fluidsjikttørker ved en utløpstemperatur på 60 °C med vannspraying i 2 timer. De herdete kulene overtrekkes deretter med Opadry Clear-overtrekk og blandes med silisiumdioksid før innkapsling.

Formuleringene A og B ble deretter analysert med hensyn til atferd for frisetting in vitro ved hjelp av USP-kurvmetoden ved 100 o/min i 000 ml oppløsningsmedium av simulert magevæske (SGF) (0,1 N HCl med pH 1,2) uten

enzym. Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC/UV.

- 5 Dataene for frisetting in vitro er angitt som prosent (basert på innholdet ifølge etiketten til det testede aktive stoffet) i tabell 40. Verdiene i parentes angir området observert ved måling av seks tabletter.

Tabell 40

Formulering	A		B	
Oppløsningsmedium	0,1 N HCl pH 1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Testet aktivt stoff	Hm	Nal	Hm	Nal
1 t	3 (2-3)	4 (3-5)	14 (13-15)	15 (14-17)
2 t	6 (5-7)	7 (7-8)	40 (39-42)	42 (41-43)
4 t	20 (19-22)	12 (12-14)	68 (68-69)	69 (68-69)
8 t	67 (65-68)	65 (63-66)	90 (89-90)	89 (88-90)
12 t	87 (87-88)	85 (84-86)	97 (97-98)	97 (96-97)
16 t	96 (95-96)	94 (93-95)	100 (99-101)	100 (99-101)
24 t	102 (101-102)	101 (100-101)	103 (101-104)	103 (101-104)

- 10 Hm = hydromorfon HCl, Nal = nalokson HCl. Verdiene er gjennomsnitt av 6 målinger, verdiene i parentes angir de observerte områdene.

- 15 Kuledoseringsformene for kontrollert frisetting danner formulering A, og formulering B ble testet mot Hydromorph Contin™ i en enkeltdose-pK-studie utført under fastende betingelser. Et sammendrag av resultatene er vist på figur 2.

- 20 Resultatene viste at alle tre de formuleringene er bioekvivalente. Formulering A er foretrukket siden den resulterte i en t_{max} nærmest referanseformuleringens. Når doseringsformen ifølge oppfinnelsen er i form av en kuledoseringsform for kontrollert frisetting, kan det således være foretrukket at: (i) den ikke utsettes for et herdetrinn under produksjon og (ii) den inneholder et vektforhold mellom hydromorfon og nalokson på 2 : 1 (dette ble bekreftet i en randomisert,

dobbeltblind, placebokontrollert dosekrysstudie som evaluerer virkningen av nalokson på intravenøst potensielt hydromorfonmisbruk hos friske, ikke-avhengige, opioiderfarne brukere av rekreasjonsstoffer).

5 Eksempel 19

Dette eksempelet viser en vandig produksjonsmetode. Det ble produsert granulater av sammensetningen som vist i tabell 41.

10 Tabell 41

Granulater	F888/49	F888/55
Ingrediens	Mengde (mg)	Mengde (mg)
Hydromorfon HCl	2,0	
Nalokson HCl		4,0
Etylcellulose	32,0	32,0
Eudragit NE 40 D*	23,0	23,0
Vannfri laktose	29,7	29,7
Renset vann**	11,5	11,5
Glyserolmonostearat 40-55 %	2,3	2,3
Hypromellose 5,2 mPas***	0,23	0,23
Talkum	5,8	5,8
Totalt***	95,0	97,0

*Den angitte mengden viser til mengden av anvendte faststoffer

**Vann ble fjernet fra granulatene ved tørking

***Mengden viser til vekten av granulatene uten vann
Mengdene viser til hydromorfon HCl og nalokson HCl.

15

For å oppnå granulater ble hypromellose 5,2 mPas blandet med rensset vann til det ble fullstendig oppløst ved hjelp av en Silverson høyskjærblender. Under oppvarming til 60 °C og ved kontinuerlig omrøring ble det deretter tilsatt glyserolmonostearat 40-55 %. Da blandingen nådde 60 °C, ble oppvarmingen

20

avsluttet og blandingen kjølt til < 54 °C mens omrøringen fortsatte. Talkum ble tilsatt til Eudragit NE 40 D-dispersjonen under omrøring med et Heidolph-røreverk til det var fullstendig dispergert. Hypromellose/glyserolmonostearatdispersjonen ble deretter tilsatt til Eudragit NE 40 D / talkumdispersjonen med omrøring til det ble oppnådd en homogen blanding. Omrøringen ble opprettholdt.

Etylcellulose, laktose og hydromorfonhydroklorid eller naloksonhydroklorid ble plassert i en Aeromatic Fielder S2-fluidsjiktgranulator.

10

Betingelsene for fluidsiktgranulering var som følger:

Anordning: Aeromatic-Fielder S2-fluidsjiktgranulator

Dysediameter: 1,8 mm

15

Spraytrykk: filterkammer

Lufthastighet (m/s): 4–6

Innløpslufttemperatur (°C): 30–40

Sprayhastighet (g/minxkg): 30–50

Spraytid (min): 120

20

Produkttemperatur (°C): 24–26

Granulatene ble deretter tørket i fluidsiktgranulatoren ved < 28 °C i 20–30 minutter til fuktighetsinnholdet var under 2 volum-%. Granulatene ble deretter silt ved hjelp av en Demi Finex-silrister med en maskestørrelse på 1 mm. Granulatene ble deretter malt ved hjelp av en Quadro Comil 197S.

25

Granulatene ble deretter presset til tabletter (se tabell 42).

Tabell 42

30

Tabletter	F888/72	F888/83
Ingrediens	Mengde (mg)	Mengde (mg)
Hydromorfon HCl-granulater F888/49	95,0	

Nalokson HCl-granulater F888/55		97,0
Hydromorfon HCl		2,0
Nalokson HCl	4,0	
Magnesiumstearat	1,0	1,0
Totalt	100	100

Mengdene viser til hydromorfon HCl og nalokson HCl.

5 For å oppnå tablettene ble granulater blandet med hydromorfon HCl eller nalokson HCl og magnesiumstearat ved hjelp av en Apex-konblander. Tablettene ble oppnådd ved pressing av blandingen ved hjelp av en roterende Kilian-tablettpresse ved en tablethastighet på opptil 50 000 tabletter/t.

10 Tabletten F888/72 ble herdet i en konveksjonsovn ved 60 °C i 1 t. Den herdete tablett ble merket F892/15.

Tabletten F888/83 ble herdet ved 60 °C i 1 t. Den herdete tablett ble merket F892/16.

15 Tablettene F892/15 og F892/16 ble videre utsatt for forlenget lagring under ICH-belastede betingelser, nemlig lagring ved 25 °C / 60 % RF i 7 måneder.

For F892/15 var mengden av alle relaterte stoffer 0,28 %. Mengden av hydromorfon N-oxid var 0,18 %.

20 For F892/16 var mengden av alle relaterte stoffer 0,56 %. Mengden av hydromorfon N-oxid var 0,14 %. Mengden av noroksymorfon var 0,10 %. Mengde av nalokson N-oxid var 0,06 %.

Noen utførelsesformer av oppfinnelsen vedrører:

25

1. En oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

a) minst ett materiale for forlenget frisetting,

- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og
- c) hvor den farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting er varmebehandlet.

5

2. En farmasøytisk sammensetning ifølge 1, hvor det minst ene materialet for forlenget frisetting og hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav er kombinert slik at det dannes en matrise for forlenget frisetting.

10

3. En farmasøytisk sammensetning ifølge 1 eller 2, hvor et overtrekk for forlenget frisetting anbringes på de aktive ingrediensene hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

15

4. En farmasøytisk sammensetning ifølge 1, 2 eller 3, hvor hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav er til stede i den farmasøytiske sammensetningen i et vektforhold på ca. 2 : 1, ca. 1 : 1, ca. 1 : 2 eller ca. 1 : 3.

20

5. Farmasøytisk sammensetning ifølge 1, 2, 3 eller 4, hvor materialet for forlenget frisetting er valgt fra gruppen omfattende hydrofobe eller hydrofile polymerer, proteinavledet materiale, gummier, substituerte eller usubstituerte hydrokarboner, nedbrytbare karbohydrater, fettsyrer, fettalkoholer, glyserylestere av fettsyrer, naturlige og syntetiske oljer og naturlige og syntetiske voksmidler.

25

6. Farmasøytisk sammensetning ifølge 5, hvor materialet for forlenget frisetting er en celluloseeter, en (met)akrylbasert (ko)polymer og/eller en fettalkohol.

30

7. Farmasøytisk sammensetning ifølge 6, hvor materialet for forlenget frisetting er en nøytral (met)akrylbasert (ko)polymer, en hydrofob celluloseeter og/eller en fettalkohol.

35

8. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 7 omfattende minst:

- 5
- a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE som materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
 - 10 c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialet for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting

15 9. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 7 omfattende minst:

- a) minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose som materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
- 20 c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialet for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

25

10. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 7 omfattende minst:

- a) minst én fettalkohol som materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
 - 30 c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialet for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.
- 35

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 7 omfattende minst:

- 5
- a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE og minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose som materialer for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
 - 10 c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

15 12. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 7 omfattende minst:

- a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,
- 20 b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
- c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller
- 25 derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

13. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 7 omfattende minst:

- 30
- a) minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller
 - 35 derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

5

14. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 7 omfattende minst:

a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE, minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,

10

b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

15

c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

20

15. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 eller 14, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter ytterligere minst ett fyllstoff, minst ett smøremiddel, minst ett bindemiddel, minst én frissettingshastighetsmodifikator, minst ett sfæroniseringsmiddel og/eller minst ett antiklebemiddel.

25

16. Farmasøytisk sammensetning ifølge 15, hvor fyllstoffet er vannfri laktose.

17. Farmasøytisk sammensetning ifølge 15 eller 16, hvor magnesiumstearat og/eller talkum anvendes som smøremidler.

30

18. Farmasøytisk sammensetning ifølge 15, 16 eller 17, hvor hydroksypropylcellulose anvendes som bindemiddel.

35

19. Farmasøytisk sammensetning ifølge 15, 16, 17 eller 18, hvor hydroksypropylmetylcellulose, en anionisk (met)akrylsyre(ko)polymer slik som

Eudragit RSPO og/eller xantangummi er anvendte frisettingshastighetsmodifikatorer.

5 20. Farmasøytisk sammensetning ifølge 15, 16, 17, 18 eller 19, hvor mikrokrySTALLINSK cellulose anvendes som sfæroniseringsmiddel.

10 21. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 eller 20, hvor varmebehandling foregår ved en temperatur i området på ca. 30 °C til ca. 95 °C og over en tidsperiode i området på ca. 10 min til ca. 3 timer.

15 22. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 eller 21, hvor sammensetningen frisetter de farmasøytisk aktive midlene med følgende hastighet for frisetting in vitro når den måles ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. i 500 eller 900 ml simulert magevæske ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C:

	ved 1 t:	5 til 45 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 2 t:	15 til 55 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
20	ved 3 t:	30 til 70 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 4 t:	35 til 75 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 6 t:	40 til 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 8 t:	50 til 90 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 10 t:	60 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
25	ved 12 t:	65 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

30 23. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 eller 22, hvor forholdet mellom mengden av de farmasøytisk aktive midlene frisatt etter 0,5, 1 eller 2 timers oppløsning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml simulert magevæske med opptil 40 % etanol ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C, sammenlignet med mengden av de aktive midlene frisatt etter 0,5, 1 eller 2 timers oppløsning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml simulert magevæske med 0 % etanol ved
35 hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C, er høyst ca. 2 : 1, er høyst ca. 1,5 : 1, er høyst ca. 1 : 1, høyst ca. 1 : 1,2, høyst

ca. 1 : 1,4, høyst ca. 1 : 1,6, høyst ca. 1 : 1,8, høyst ca. 1 : 2, høyst ca. 1 : 2,5, høyst ca. 1 : 3 eller høyst ca. 1 : 5.

24. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst 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, omfattende minst:

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under belastede betingelser frisetter de farmasøytisk aktive midlene med i hovedsak samme frisettingshastighet som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for belastede betingelser.

25. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst 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 omfattende minst:

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
- c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under belastede betingelser har mindre enn 3 % av alle stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller relatert til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

26. En oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav med hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i den

farmasøytiske sammensetningen med et vektforhold i et område på ca. 2 : 1 til ca. 1 : 3, foretrukket på ca. 2 : 1, ca. 1 : 1, ca. 1 : 2 eller ca. 1 : 3.

- 5 27. Farmasøytisk sammensetning ifølge 26, hvor den farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting er varmebehandlet.
- 10 28. Farmasøytisk sammensetning ifølge 26 eller 27, hvor det minst ene materialet for forlenget frisetting og hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav er kombinert slik at det dannes en matrise for forlenget frisetting.
- 15 29. Farmasøytisk sammensetning ifølge 26, 27 eller 28, hvor et overtrekk for forlenget frisetting anbringes på de aktive ingrediensene hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.
- 20 30. Farmasøytisk sammensetning ifølge 26, 27, 28 eller 29, hvor materialet for forlenget frisetting er valgt fra gruppen omfattende hydrofobe eller hydrofile polymerer, proteinavledet materiale, gummier, substituerte eller usubstituerte hydrokarboner, nedbrytbare karbohydrater, fettsyrer, fettalkoholer, glyserylestere av fettsyrer, naturlige og syntetiske oljer og voksmidler.
- 25 31. Farmasøytisk sammensetning ifølge 30, hvor materialet for forlenget frisetting er en celluloseeter, en (met)akrylbasert (ko)polymer og/eller en fettalkohol.
- 30 32. Farmasøytisk sammensetning ifølge 31, hvor materialet for forlenget frisetting er en nøytral (met)akrylbasert (ko)polymer, en hydrofob celluloseeter og/eller en fettalkohol.
33. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 26, 27, 28, 29, 30, 31 eller 32 omfattende minst:

- 5
- a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE som materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
 - c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialet for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting
- 10

34. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 26, 27, 28, 29, 30, 31 eller 32 omfattende minst:

- 15
- a) minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose som materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
 - c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialet for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting
- 20

25

35. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 26, 27, 28, 29, 30, 31 eller 32 omfattende minst:

- a) minst én fettalkohol som materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
 - c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialet for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting
- 30

35

36. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 26, 27, 28, 29, 30, 31 eller 32 omfattende minst:

- 5
- a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE og minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose som materialer for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
- 10 c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

37. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 26, 27, 28, 29, 30, 31 eller 32 omfattende minst:

- 15 a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
- 20 c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

25

38. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 26, 27, 28, 29, 30, 31 eller 32 omfattende minst:

- 30 a) minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
- 35 c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller

derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

- 5 39. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 26, 27, 28, 29, 30, 31 eller 32 omfattende minst:
- 10 a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE, minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,
 - 15 b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
 - 15 c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.
- 20 40. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 eller 39, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter ytterligere minst ett fyllstoff, minst ett smøremiddel, minst ett bindemiddel, minst én frisettingshastighetsmodifikator, minst ett sfæroniseringsmiddel og/eller minst ett antiklebemiddel
- 25 41. Farmasøytisk sammensetning ifølge 40, hvor fyllstoffet er vannfri laktose.
42. Farmasøytisk sammensetning ifølge 40 eller 41, hvor magnesiumstearat og/eller talkum anvendes som smøremidler.
- 30 43. Farmasøytisk sammensetning ifølge 40, 41 eller 42, hvor hydroksypropylcellulose anvendes som bindemiddel.
- 35 44. Farmasøytisk sammensetning ifølge 40, 41, 42 eller 43, hvor hydroksypropylmetylcellulose, en anionisk (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit RSPO og/eller xantangummi er anvendte frisettingshastighetsmodifikatorer.

45. Farmasøytisk sammensetning ifølge 40, 41, 42, 43 eller 44, hvor mikrokrystallinsk cellulose anvendes som sfæroniseringsmiddel.

5 46. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 eller 45, hvor varmebehandling foregår ved en temperatur i området på ca. 30 °C til ca. 95 °C og over en tidsperiode i området på ca. 10 min til ca. 3 timer.

10 47. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45 eller 46, hvor sammensetningen frisetter de farmasøytisk aktive midlene med følgende hastighet for frisetting in vitro når den måles ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. i 500 eller 900 ml simulert magevæske ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C:

15	ved 1 t:	5 til 45 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 2 t:	15 til 55 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 3 t:	30 til 70 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 4 t:	35 til 75 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
20	ved 6 t:	40 til 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 8 t:	50 til 90 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 10 t:	60 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 12 t:	65 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

25 48. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46 eller 47, hvor forholdet mellom mengden av de farmasøytisk aktive midlene frisatt etter 0,5, 1 eller 2 timers oppløsning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml simulert magevæske med opptil 40 % etanol ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C, sammenlignet med mengden av de aktive midlene frisatt etter 0,5, 1 eller 2 timers oppløsning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml simulert magevæske med 0 % etanol ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C, er høyst ca. 2 : 1, er høyst ca. 1,5 : 1, er høyst ca. 1 : 1, høyst ca. 1 : 1,2, høyst ca. 1 : 1,4, høyst ca. 1 : 1,6, høyst ca. 1 : 1,8, høyst ca. 1 : 2, høyst ca. 1 : 2,5, høyst ca. 1 : 3 eller høyst ca. 1 : 5.

49. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 eller 48, omfattende minst:

- 5
- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
 - c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under belastede
- 10
- betingelser frisetter de farmasøytisk aktive midlene med i hovedsak samme frisettingshastighet som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for belastede betingelser.

50. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 eller 49, omfattende minst:

- 15
- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
 - c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under belastede
- 20
- betingelser har mindre enn 3 % av alle stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller relatert til nalokson eller et farmasøytisk
- 25
- akseptabelt salt eller derivat derav.

51. En oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 30
- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
 - c) det minst ene materialet for forlenget frisetting og hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og
- 35
- nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav er kombinert slik at det dannes en matrise for forlenget frisetting.

52. En farmasøytisk sammensetning ifølge 51, hvor den farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting er varmebehandlet.
- 5 53. En farmasøytisk sammensetning ifølge 51 eller 52, hvor et overtrekk for forlenget frisetting anbringes på de aktive ingrediensene hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.
- 10 54. En farmasøytisk sammensetning ifølge 51, 52 eller 53, hvor hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav er til stede i den farmasøytiske sammensetningen i et vektforhold på ca. 2 : 1, ca. 1 : 1, ca. 1 : 2 eller ca. 1 : 3.
- 15 55. Farmasøytisk sammensetning ifølge 51, 52, 53 eller 54, hvor materialet for forlenget frisetting er valgt fra gruppen omfattende hydrofobe eller hydrofile polymerer, proteinavledet materiale, gummier, substituerte eller usubstituerte hydrokarboner, nedbrytbare karbohydrater, fettsyrer, fettalkoholer, glyserylestere av fettsyrer, naturlige og syntetiske oljer og voksmidler.
- 20 56. Farmasøytisk sammensetning ifølge 55, hvor materialet for forlenget frisetting er en celluloseeter, en (met)akrylbasert (ko)polymer og/eller en fettalkohol.
- 25 57. Farmasøytisk sammensetning ifølge 56, hvor materialet for forlenget frisetting er en nøytral (met)akrylbasert (ko)polymer, en hydrofob celluloseeter og/eller en fettalkohol.
- 30 58. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 51, 52, 53, 54, 55, 56 eller 57 omfattende minst:
- a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE som materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller
- 35 derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

- c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialet for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting

5

59. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 eller 58 omfattende minst:

- a) minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose som materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
- c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialet for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

10

15

60. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 eller 58 omfattende minst:

- a) minst én fettalkohol som materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
- c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialet for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

20

25

61. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 eller 58 omfattende minst:

- a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE og minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose som materialer for forlenget frisetting,

30

b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

5

c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

62. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 eller 58 omfattende minst:

10

a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,

15

b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

20

63. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 49, 50, 51, 52, 53, 54 eller 55 omfattende minst:

25

a) minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,

b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

30

c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

35

64. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 eller 58 omfattende minst:

- 5 a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE, minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,
- 10 b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
- 10 c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.
- 15 65. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63 eller 64, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter ytterligere minst ett fyllstoff, minst ett smøremiddel, minst ett bindemiddel, minst én frisettingshastighetsmodifikator, minst ett sfæroniseringsmiddel og/eller minst ett antiklebemiddel
- 20 66. Farmasøytisk sammensetning ifølge 65, hvor fyllstoffet er vannfri laktose.
67. Farmasøytisk sammensetning ifølge 65 eller 66, hvor magnesiumstearat og/eller talkum anvendes som smøremidler.
- 25 68. Farmasøytisk sammensetning ifølge 65, 66 eller 67, hvor hydroksypropylcellulose anvendes som bindemiddel.
- 30 69. Farmasøytisk sammensetning ifølge 65, 66, 67 eller 68, hvor hydroksypropylmetylcellulose, en anionisk (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit RSPO og/eller xantangummi er anvendte frisettingshastighetsmodifikatorer.
- 35 70. Farmasøytisk sammensetning ifølge 65, 66, 67, 68 eller 69, hvor mikrokrySTALLinsk cellulose anvendes som sfæroniseringsmiddel.

71. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 eller 70, hvor varmebehandling foregår ved en temperatur i området på ca. 30 °C til ca. 95 °C og over en tidsperiode i området på ca. 10 min til ca. 3 timer.

5

72. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 eller 71, hvor sammensetningen frisetter de farmasøytisk aktive midlene med følgende hastighet for frisetting in vitro når den måles ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. i 500 eller 900 ml simulert magevæske ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C:

10

ved 1 t:	5 til 45 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 2 t:	15 til 55 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 3 t:	30 til 70 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 4 t:	35 til 75 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 6 t:	40 til 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 8 t:	50 til 90 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 10 t:	60 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 12 t:	65 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

15

20

73. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 eller 72, hvor forholdet mellom mengden av de farmasøytisk aktive midlene frisatt etter 0,5, 1 eller 2 timers oppløsning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml simulert magevæske med opptil 40 % etanol ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C, sammenlignet med mengden av de aktive midlene frisatt etter 0,5, 1 eller 2 timers oppløsning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml simulert magevæske med 0 % etanol ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C, er høyst ca. 2 : 1, er høyst ca. 1,5 : 1, er høyst ca. 1 : 1, høyst ca. 1 : 1,2, høyst ca. 1 : 1,4, høyst ca. 1 : 1,6, høyst ca. 1 : 1,8, høyst ca. 1 : 2, høyst ca. 1 : 2,5, høyst ca. 1 : 3 eller høyst ca. 1 : 5.

25

30

35

74. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst 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, omfattende minst:

- 5
- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
 - c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under belastede betingelser frisetter de farmasøytisk aktive midlene med i hovedsak samme frisettingshastighet som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for belastede betingelser.
- 10
75. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst 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 sammensetning omfattende minst:
- 15
- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
 - c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under belastede betingelser har mindre enn 3 % av alle stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat
- 20
- derav og/eller relatert til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.
- 25
76. En oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:
- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
 - c) den farmasøytiske sammensetningen tilveiebringer
- 30
- alkoholresistens.
- 35
77. En farmasøytisk sammensetning ifølge 76, hvor den farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting er varmebehandlet.
78. En farmasøytisk sammensetning ifølge 76 eller 77, hvor det minst ene materialet for forlenget frisetting og hydromorfon eller et farmasøytisk

akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav er kombinert slik at det dannes en matrise for forlenget frisetting.

- 5 79. En farmasøytisk sammensetning ifølge 76, 77 eller 78, hvor et overtrekk for forlenget frisetting anbringes på de aktive ingrediensene hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.
- 10 80. En farmasøytisk sammensetning ifølge 76, 77, 78 eller 79, hvor hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav er til stede i den farmasøytiske sammensetningen i et vektforhold på ca. 2 : 1, ca. 1 : 1, ca. 1 : 2 eller ca. 1 : 3.
- 15 81. Farmasøytisk sammensetning ifølge 76, 77, 78, 79 eller 80, hvor materialet for forlenget frisetting er valgt fra gruppen omfattende hydrofobe eller hydrofile polymerer, proteinavledet materiale, gummier, substituerte eller usubstituerte hydrokarboner, nedbrytbare karbohydrater, fettsyrer, fettalkoholer, glyserylestere av fettsyrer, naturlige og syntetiske oljer og voksmidler.
- 20 82. Farmasøytisk sammensetning ifølge 81, hvor materialet for forlenget frisetting er en celluloseeter, en (met)akrylbasert (ko)polymer og/eller en fettalkohol.
- 25 83. Farmasøytisk sammensetning ifølge 82, hvor materialet for forlenget frisetting er en nøytral (met)akrylbasert (ko)polymer, en hydrofob celluloseeter og/eller en fettalkohol.
- 30 84. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 eller 83, omfattende minst:
- a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE som materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller
- 35 derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

- c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialet for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting

5

85. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 eller 83, omfattende minst:

- a) minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose som materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
- c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialet for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

10

15

86. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 eller 83, omfattende minst:

- a) minst én fettalkohol som materiale for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
- c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialet for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

20

25

87. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 eller 83, omfattende minst:

- a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE og minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose som materialer for forlenget frisetting,

30

b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

5

c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

88. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 eller 83, omfattende minst:

10

a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,

15

b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

20

89. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 eller 83, omfattende minst:

25

a) minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,

b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

30

c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

35

90. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 eller 83, omfattende minst:

- 5 a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE, minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
- 10 c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

15 91. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 eller 90, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter ytterligere minst ett fyllstoff, minst ett smøremiddel, minst ett bindemiddel, minst én frisettingshastighetsmodifikator, minst ett sfæroniseringsmiddel og/eller minst ett antiklebemiddel.

20 92. Farmasøytisk sammensetning ifølge 91, hvor fyllstoffet er vannfri laktose.

93. Farmasøytisk sammensetning ifølge 91 eller 92, hvor magnesiumstearat og/eller talkum anvendes som smøremidler.

25 94. Farmasøytisk sammensetning ifølge 91, 92 eller 93, hvor hydroksypropylcellulose anvendes som bindemiddel.

30 95. Farmasøytisk sammensetning ifølge 91, 92, 93 eller 94, hvor hydroksypropylmetylcellulose, en anionisk (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit RSPO og/eller xantangummi er anvendte frisettingshastighetsmodifikatorer.

35 96. Farmasøytisk sammensetning ifølge 91, 92, 93, 94 eller 95, hvor mikrokrySTALLinsk cellulose anvendes som sfæroniseringsmiddel.

97. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95 eller 96, hvor varmebehandling foregår ved en temperatur i området på ca. 30 °C til ca. 95 °C og over en tidsperiode i området på ca. 10 min til ca. 3 timer.

5

98. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96 eller 97, hvor sammensetningen frisetter de farmasøytisk aktive midlene med følgende hastighet for frisetting in vitro når den måles ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. i 500 eller 900 ml simulert magevæske ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C:

10

ved 1 t:	5 til 45 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 2 t:	15 til 55 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 3 t:	30 til 70 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 4 t:	35 til 75 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 6 t:	40 til 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 8 t:	50 til 90 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 10 t:	60 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 12 t:	65 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

15

20

99. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97 eller 98, hvor forholdet mellom mengden av de farmasøytisk aktive midlene frisatt etter 0,5, 1 eller 2 timers oppløsning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml simulert magevæske med opptil 40 % etanol ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C, sammenlignet med mengden av de aktive midlene frisatt etter 0,5, 1 eller 2 timers oppløsning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml simulert magevæske med 0 % etanol ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C, er høyst ca. 2 : 1, er høyst ca. 1,5 : 1, er høyst ca. 1 : 1, høyst ca. 1 : 1,2, høyst ca. 1 : 1,4, høyst ca. 1 : 1,6, høyst ca. 1 : 1,8, høyst ca. 1 : 2, høyst ca. 1 : 2,5, høyst ca. 1 : 3 eller høyst ca. 1 : 5.

25

30

35

100. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst 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, omfattende minst:

- 5
- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
 - c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under belastede betingelser frisetter de farmasøytisk aktive midlene med i hovedsak samme frisettingshastighet som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for belastede betingelser.
- 10
101. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst 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, omfattende minst:
- 15
- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
 - c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under belastede betingelser har mindre enn 3 % av alle stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller relatert til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.
- 20
102. En oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:
- 25
- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
 - c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under belastede betingelser frisetter de farmasøytisk aktive midlene med i hovedsak samme frisettingshastighet som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for belastede betingelser.
- 30
103. En farmasøytisk sammensetning ifølge 102, hvor den farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting er varmebehandlet.
- 35

- 5 104. En farmasøytisk sammensetning ifølge 102 eller 103, hvor det minst ene materialet for forlenget frisetting og hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav er kombinert slik at det dannes en matrise for forlenget frisetting.
- 10 105. En farmasøytisk sammensetning ifølge 102, 103 eller 104, hvor et overtrekk for forlenget frisetting anbringes på de aktive ingrediensene hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.
- 15 106. En farmasøytisk sammensetning ifølge 102, 103, 104 eller 105, hvor hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav er til stede i den farmasøytiske sammensetningen i et vektforhold på ca. 2 : 1, ca. 1 : 1, ca. 1 : 2 eller ca. 1 : 3.
- 20 107. Farmasøytisk sammensetning ifølge 102, 103, 104, 105 eller 106, hvor materialet for forlenget frisetting er valgt fra gruppen omfattende hydrofobe eller hydrofile polymerer, proteinavledet materiale, gummier, substituerte eller usubstituerte hydrokarboner, nedbrytbare karbohydrater, fettsyrer, fettalkoholer, glyserylestere av fettsyrer, naturlige og syntetiske oljer og voksmidler.
- 25 108. Farmasøytisk sammensetning ifølge 107, hvor materialet for forlenget frisetting er en celluloseeter, en (met)akrylbasert (ko)polymer og/eller en fettalkohol.
- 30 109. Farmasøytisk sammensetning ifølge 108, hvor materialet for forlenget frisetting er en nøytral (met)akrylbasert (ko)polymer, en hydrofob celluloseeter og/eller en fettalkohol.
110. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 eller 109, omfattende minst:

- 5
- a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE som materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
 - c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialet for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting
- 10

111. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 eller 109, omfattende minst:

- 15
- a) minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose som materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
 - c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialet for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.
- 20

112. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 eller 109, omfattende minst:

- 25
- a) minst én fettalkohol som materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
 - c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialet for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.
- 30

113. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 eller 109, omfattende minst:

35

- 5
- a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE og minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose som materialer for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
- 10 c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

114. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 eller 109, omfattende minst:

- 15
- a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
- 20 c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

25

115. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 eller 109, omfattende minst:

- 30
- a) minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,
- b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor
- 35 c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller

derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

5 116. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 eller 109, omfattende minst:

a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE, minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose og minst én fettalkohol som matrisematerialer for forlenget frisetting,

10 b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

15 c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

20 117. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115 eller 116, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter ytterligere minst ett fyllstoff, minst ett smøremiddel, minst ett bindemiddel, minst én frisettingshastighetsmodifikator, minst ett sfæroniseringsmiddel og/eller minst ett antiklebemiddel.

25 118. Farmasøytisk sammensetning ifølge 117, hvor fyllstoffet er vannfri laktose.

119. Farmasøytisk sammensetning ifølge 117 eller 118, hvor magnesiumstearat og/eller talkum anvendes som smøremidler.

30 120. Farmasøytisk sammensetning ifølge 117, 118 eller 119, hvor hydroksypropylcellulose anvendes som bindemiddel.

35 121. Farmasøytisk sammensetning ifølge 117, 118, 119 eller 120, hvor hydroksypropylmetylcellulose, en anionisk (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit RSPO og/eller xantangummi er anvendte frisettingshastighetsmodifikatorer.

122. Farmasøytisk sammensetning ifølge 117, 118, 119, 120 eller 121, hvor mikrokrySTALLINSK cellulose anvendes som sfæroniseringsmiddel.

5 123. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121 eller 122, hvor varmebehandling foregår ved en temperatur i området på ca. 30 °C til ca. 95 °C og over en tidsperiode i området på ca. 10 min til ca. 3 timer.

10

124. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122 eller 123, hvor sammensetningen frisetter de farmasøytisk aktive midlene med følgende hastighet for frisetting in vitro når den måles ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. i 500 eller 900 ml simulert magevæske ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C:

15

ved 1 t:	5 til 45 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 2 t:	15 til 55 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 3 t:	30 til 70 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
20 ved 4 t:	35 til 75 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 6 t:	40 til 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 8 t:	50 til 90 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 10 t:	60 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 12 t:	65 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

25

125. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst 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, hvor forholdet mellom mengden av de farmasøytisk aktive midlene frisatt etter 0,5, 1 eller 2 timers oppløsning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml simulert magevæske med opptil 40 % etanol ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C, sammenlignet med mengden av de aktive midlene frisatt etter 0,5, 1 eller 2 timers oppløsning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml simulert magevæske med 0 % etanol ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C, er høyst ca. 2 : 1, er høyst ca. 1,5 : 1, er høyst

35

ca. 1 : 1, høyst ca. 1 : 1,2, høyst ca. 1 : 1,4, høyst ca. 1 : 1,6, høyst ca. 1 : 1,8, høyst ca. 1 : 2, høyst ca. 1 : 2,5, høyst ca. 1 : 3 eller høyst ca. 1 : 5.

5 126. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst 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, omfattende minst:

- 10 a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
15 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under belastede betingelser har mindre enn 3 % av alle stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller relatert til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

127. En oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:

- 20 a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
25 c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under belastede betingelser har mindre enn 3 % av alle stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller relatert til nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

30 128. Farmasøytisk sammensetning ifølge 127, hvor den farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting er varmebehandlet.

35 129. En farmasøytisk sammensetning ifølge 127 eller 128, hvor det minst ene matrisematerialet for forlenget frisetting og hydromorfon eller det minst ene materialet for forlenget frisetting og hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt

salt eller derivat derav er kombinert slik at det dannes en matrise for forlenget frisetting.

5 130. En farmasøytisk sammensetning ifølge 127, 128 eller 129, hvor et overtrekk for forlenget frisetting anbringes på de aktive ingrediensene hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

10 131. En farmasøytisk sammensetning ifølge 127, 128, 129 eller 130, hvor hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav er til stede i den farmasøytiske sammensetningen i et vektforhold på ca. 2 : 1, ca. 1 : 1, ca. 1 : 2 eller ca. 1 : 3.

15 132. Farmasøytisk sammensetning ifølge 127, 128, 129, 130 eller 131, hvor materialet for forlenget frisetting er valgt fra gruppen omfattende hydrofobe eller hydrofile polymerer, proteinavledet materiale, gummier, substituerte eller usubstituerte hydrokarboner, nedbrytbare karbohydrater, fettsyrer, fettalkoholer, glyserylestere av fettsyrer, naturlige og syntetiske oljer og voksmidler.

20

133. Farmasøytisk sammensetning ifølge 132, hvor materialet for forlenget frisetting er en celluloseeter, en (met)akrylbasert (ko)polymer og/eller en fettalkohol.

25

134. Farmasøytisk sammensetning ifølge 133, hvor materialet for forlenget frisetting er en nøytral (met)akrylbasert (ko)polymer, en hydrofob celluloseeter og/eller en fettalkohol.

30 135. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 eller 134, omfattende minst:

- a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE som materiale for forlenget frisetting,

b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

5

c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialet for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting

136. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 eller 134, omfattende minst:

10

a) minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose som materiale for forlenget frisetting,

15

b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialet for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

20

137. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 eller 134, omfattende minst:

25

a) minst én fettalkohol som materiale for forlenget frisetting,

b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

30

c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialet for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

138. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 eller 134, omfattende minst:

35

a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE og minst én

celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose som materialer for forlenget frisetting,

b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

5

c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

10

139. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 eller 134, omfattende minst:

a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,

15

b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

20

140. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 eller 134, omfattende minst:

25

a) minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,

b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

30

c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

35

141. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 eller 134, omfattende minst:

5 a) minst én (met)akrylsyre(ko)polymer, foretrukket minst én nøytral (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit®NE, minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose og minst én fettalkohol som materialer for forlenget frisetting,

10 b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, hvor

15 c) hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres med materialene for forlenget frisetting for å danne en matrise for forlenget frisetting.

20 142. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140 eller 141, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter ytterligere minst ett fyllstoff, minst ett smøremiddel, minst ett bindemiddel, minst én frisettingshastighetsmodifikator, minst ett sfæroniseringsmiddel og/eller minst ett antiklebemiddel.

143. Farmasøytisk sammensetning ifølge 142, hvor fyllstoffet er vannfri laktose.

25 144. Farmasøytisk sammensetning ifølge 142 eller 143, hvor magnesiumstearat og/eller talkum anvendes som smøremidler.

145. Farmasøytisk sammensetning ifølge 142, 143 eller 144, hvor hydroksypropylcellulose anvendes som bindemiddel.

30 146. Farmasøytisk sammensetning ifølge 142, 143, 144 eller 145, hvor hydroksypropylmetylcellulose, en anionisk (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit RSPO og/eller xantangummi er anvendte frisettingshastighetsmodifikatorer.

35 147. Farmasøytisk sammensetning ifølge 142, 143, 144, 145 eller 146, hvor mikrokrySTALLINSK cellulose anvendes som sfæroniseringsmiddel.

148. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146 eller 147, hvor varmebehandling foregår ved en temperatur i området på ca. 30 °C til ca. 95 °C og over en tidsperiode i området på ca. 10 min til ca. 3 timer.

149. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147 eller 148, hvor sammensetningen frisetter de farmasøytisk aktive midlene med følgende hastighet for frisetting in vitro når den måles ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. i 500 eller 900 ml simulert magevæske ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C:

	ved 1 t:	5 til 45 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
15	ved 2 t:	15 til 55 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 3 t:	30 til 70 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 4 t:	35 til 75 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 6 t:	40 til 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 8 t:	50 til 90 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
20	ved 10 t:	60 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	ved 12 t:	65 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

150. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst 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, hvor forholdet mellom mengden av de farmasøytisk aktive midlene frisatt etter 0,5, 1 eller 2 timers oppløsning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml simulert magevæske med opptil 40 % etanol ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C, sammenlignet med mengden av de aktive midlene frisatt etter 0,5, 1 eller 2 timers oppløsning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml simulert magevæske med 0 % etanol ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C, er høyst ca. 2 : 1, er høyst ca. 1,5 : 1, er høyst ca. 1 : 1, høyst ca. 1 : 1,2, høyst ca. 1 : 1,4, høyst ca. 1 : 1,6, høyst ca. 1 : 1,8, høyst ca. 1 : 2, høyst ca. 1 : 2,5, høyst ca. 1 : 3 eller høyst ca. 1 : 5.

35

151. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst 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, omfattende minst:

- 5
- a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
 - b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav, og hvor
 - c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under belastede betingelser frisetter de farmasøytisk aktive midlene med i
- 10
- hovedsak samme frisettingshastighet som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for belastede betingelser.

152. Farmasøytisk doseringsform ifølge et hvilket som helst av 1 til 151, hvor det anvendes hydromorfonhydroklorid og naloksonhydroklorid.

15

153. Farmasøytisk doseringsform ifølge et hvilket som helst av 1 til 152, hvor det anvendes ca. 1 mg, ca. 2 mg, ca. 4 mg, ca. 8 mg, ca. 12 mg, ca. 16 mg, ca. 24 mg, ca. 32 mg, ca. 40 mg, ca. 48 mg eller ca. 64 mg hydromorfonhydroklorid.

20

154. Farmasøytisk doseringsform ifølge et hvilket som helst av 1 til 153, hvor det anvendes ca. 1 mg, ca. 2 mg, ca. 4 mg, ca. 8 mg, ca. 12 mg, ca. 16 mg, ca. 24 mg, ca. 32 mg, ca. 48 mg, ca. 64 mg, ca. 96 mg, ca. 128 mg eller ca. 256 mg naloksonhydroklorid.

25

155. Fremgangsmåte for produksjon av en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting ifølge et hvilket som helst av 1 til 154 omfattende minst trinnene for:

- 30
- a) produksjon av granulater omfattende minst ett materiale for forlenget frisetting, minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og minst nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav,
 - b) eventuelt valg av granulater i trinn a) av i hovedsak ensartet størrelse,
 - c) eventuell tilsetning av ytterligere materiale for forlenget frisetting,
- 35

- d) pressing av granulaterne i trinn a), b) eller c) for å oppnå en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting i form av en tablett,
- e) eventuell varmebehandling av de pressede granulaterne,
- 5 f) eventuell anbringelse av et overtrekk for forlenget frisetting enten på granulaterne i trinn a), b) eller c) eller på den monolittiske sammensetningen oppnådd i trinn d) eller e),
- g) eventuell herding av den oppnådde sammensetningen.

- 10 156. Fremgangsmåte ifølge 155, hvor trinn a) omfatter følgende trinn:
- aa) blanding av et materiale for forlenget frisetting med minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og minst nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og eventuelt med et fyllstoff, et
- 15 smøremiddel, et bindemiddel, en frisettingshastighetsmodifikator, et sfæroniseringsmiddel og/eller et antiklebemiddel,
- ab) våt eller tørrgranulering av blandingen i trinn aa) for å oppnå granulater,
- 20 ac) tørking av granulaterne i trinn ab).

157. Fremgangsmåte ifølge 156, hvor minst trinn ab) utføres ved rotasjonsdigelgranulering eller fluidsjiktgranulering.

- 25 158. Fremgangsmåte ifølge 155, hvor trinn a) omfatter følgende trinn:
- aa) blanding av et materiale for forlenget frisetting med minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og minst nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og eventuelt med et sfæroniseringsmiddel,
- 30 et fyllstoff, et smøremiddel, et bindemiddel, en frisettingshastighetsmodifikator og/eller et antiklebemiddel,
- ab) ekstrudering av blandingen i trinn aa) for å oppnå granulater og eventuelt sfæronisering av granulaterne i trinn ab),
- ac) tørking av granulaterne i trinn ab).

35

159. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av 155 til 158, hvor tørking i trinn ac) finner sted ved fuktighet i området på ca. 0,5 % til ca. 5,0 % ved en temperatur i området på ca. 20 °C til ca. 90 °C og over en tidsperiode i området på ca. 10 min til ca. 3 timer.

5

160. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av 155 til 159, hvor granulater med en gjennomsnittsstørrelse i området på ca. 100 µm til ca. 2 mm velges i trinn b).

10

161. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av 155 eller 160, hvor varmebehandling foregår ved en temperatur i området på ca. 30 °C til ca. 95 °C og over en tidsperiode i området på ca. 10 min til ca. 3 min.

15

162. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av 155 til 160, hvor materialet for forlenget frisetting er valgt fra gruppen omfattende hydrofobe eller hydrofile polymerer, proteinavledet materiale, gummier, substituerte eller usubstituerte hydrokarboner, nedbrytbare karbohydrater, fettsyrer, fettalkoholer, glyserylestere av fettsyrer, naturlige og syntetiske oljer og voksmidler.

20

163. Fremgangsmåte ifølge 162, hvor materialet for forlenget frisetting er en celluloseeter, en (met)akrylbasert (ko)polymer og/eller en fettalkohol.

25

164. Fremgangsmåte ifølge 163, hvor materialet for forlenget frisetting er en nøytral (met)akrylbasert (ko)polymer, en hydrofob celluloseeter og/eller en fettalkohol.

30

165. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 155 til 164, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter ytterligere minst ett fyllstoff, minst ett smøremiddel, minst ett bindemiddel, minst én frisettingshastighetsmodifikator, minst ett sfæroniseringsmiddel og minst ett antiklebemiddel.

166. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av 155 til 165, hvor fyllstoffet er vannfri laktose.

35

167. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av 155 til 166, hvor magnesiumstearat og/eller talkum anvendes som smøremidler.

168. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av 155 til 167, hvor hydroksypropylcellulose anvendes som bindemiddel.

5 169. Fremgangsmåte ifølge 155 til 168, hvor hydroksypropylmetylcellulose, en anionisk (met)akrylsyre(ko)polymer slik som Eudragit RSPO og/eller xantangummi er anvendte frisettingshastighetsmodifikatorer.

10 170. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av 155 til 169, hvor mikrokrySTALLINSK cellulose anvendes som sfæroniseringsmiddel.

15 171. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av 155 til 170, hvor sammensetningen frisetter de farmasøytisk aktive midlene med følgende hastighet for frisetting in vitro når den måles ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. i 500 eller 900 ml simulert magevæske ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C:

ved 1 t:	5 til 45 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 2 t:	15 til 55 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 3 t:	30 til 70 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
20 ved 4 t:	35 til 75 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 6 t:	40 til 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 8 t:	50 til 90 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 10 t:	60 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 12 t:	65 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

25

172. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av 155 til 171, hvor forholdet mellom mengden av de farmasøytisk aktive midlene frisatt etter 0,5, 1 eller 2 timers oppløsning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml simulert magevæske med opptil 40 % etanol ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C, sammenlignet med mengden av de aktive midlene frisatt etter 0,5, 1 eller 2 timers oppløsning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml simulert magevæske med 0 % etanol ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C, er høyst ca. 2 : 1, er høyst ca. 1,5 : 1, er høyst ca. 1 : 1, høyst ca. 1 : 1,2, høyst ca. 1 : 1,4, høyst ca. 1 : 1,6, høyst ca. 1 : 1,8, høyst ca. 1 : 2, høyst ca. 1 : 2,5, høyst ca. 1 : 3 eller høyst ca. 1 : 5.

30

35

173. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av 155 til 172, hvor det anvendes hydromorfonhydroklorid og naloksonhydroklorid.

5 174. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av 155 til 172, hvor det anvendes ca. 1 mg, ca. 2 mg, ca. 4 mg, ca. 8 mg, ca. 12 mg, ca. 16 mg, ca. 24 mg, ca. 32 mg, ca. 40 mg, ca. 48 mg eller ca. 64 mg hydromorfonhydroklorid.

10 175. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av 155 til 172, hvor det anvendes ca. 1 mg, ca. 2 mg, ca. 4 mg, ca. 8 mg, ca. 12 mg, ca. 16 mg, ca. 24 mg, ca. 32 mg, ca. 48 mg, ca. 64 mg, ca. 96 mg, ca. 128 mg eller ca. 256 mg naloksonhydroklorid.

15 176. Farmasøytisk sammensetning som kan oppnås ved en fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 155 til 175.

P a t e n t k r a v

1. Oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting omfattende minst:
 - a) minst ett materiale for forlenget frisetting,
 - 5 b) minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav med hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav foreliggende i den farmasøytiske sammensetningen med et vektforhold på ca. 2 : 1, 10 ca. 1 : 1, ca. 1 : 2 eller ca. 1 : 3.

2. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvor det minst ene materialet for forlenget frisetting og hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav er kombinert slik at det dannes en matrise for forlenget frisetting. 15

3. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 2, hvor materialet for forlenget frisetting er valgt fra gruppen omfattende hydrofobe eller hydrofile polymerer, proteinavledet materiale, gummier, substituerte eller usubstituerte hydrokarboner, nedbrytbare karbohydrater, fettsyrer, fettalkoholer, glyserylestere av fettsyrer, naturlige og syntetiske oljer og naturlige og syntetiske voksmidler. 20

4. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 3, hvor materialet for forlenget frisetting er en celluloseeter, en (met)akrylbasert (ko)polymer og/eller en fettalkohol. 25

5. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 4, hvor materialet for forlenget frisetting er en nøytral (met)akrylbasert (ko)polymer, en hydrofob celluloseeter og/eller en fettalkohol. 30

6. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 2, 3, 4 eller 5, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter ytterligere minst ett fyllstoff, minst ett smøremiddel, minst ett bindemiddel, minst én 35

frisettingshastighetsmodifikator, minst ett sfæroniseringsmiddel og/eller minst ett antiklebemiddel.

5

7. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6, hvor fyllstoffet er vannfri laktose.

8. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6 eller 7, hvor magnesiumstearat og/eller talkum anvendes som smøremidler.

10

9. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6, 7 eller 8, hvor hydroksypropylcellulose anvendes som bindemiddel.

15

10. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 eller 9, hvor matrisen for forlenget frisetting er varmebehandlet.

20

11. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10, hvor varmebehandling foregår ved en temperatur i området på ca. 30 °C til ca. 95 °C og over en tidsperiode i området på ca. 10 min til ca. 3 timer.

25

12. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 eller 11, hvor et overtrekk for forlenget frisetting anbringes på matrisen for forlenget frisetting.

30

13. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12, hvor sammensetningen frisetter de farmasøytisk aktive midlene med følgende hastighet for frisetting in vitro når den måles ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. i 500 eller 900 ml simulert magevæske ved 75 eller 100 o/min ved 37 C° er:

ved 1 t: 25 til 55 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,

ved 2 t: 45 til 75 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,

ved 3 t: 55 til 85 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,

ved 4 t: 60 til 90 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,

35

ved 6 t: 70 til 100 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,

ved 8 t: mer enn 85 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
ved 10 t: mer enn 90 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

5 14. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av
kravene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 eller 13, hvor forholdet mellom
mengden av de farmasøytisk aktive midlene frisatt etter 0,5, 1 eller 2 timers
oppløsning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml simulert magevæske
med opptil 40 % etanol ved hjelp av omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75
10 eller 100 o/min ved 37 °C, sammenlignet med mengden av de aktive midlene
frisatt etter 0,5, 1 eller 2 timers oppløsning in vitro av doseringsformen i 500
eller 900 ml simulert magevæske med 0 % etanol ved hjelp av
omrøringsmetoden ifølge Ph. Eur. ved 75 eller 100 o/min ved 37 °C, er høyst ca.
2 : 1, er høyst ca. 1,5 : 1, er høyst ca. 1 : 1, høyst ca. 1 : 1,2, høyst ca. 1 : 1,4,
høyst ca. 1 : 1,6, høyst ca. 1 : 1,8, høyst ca. 1 : 2, høyst ca. 1 : 2,5, høyst ca.
15 1 : 3 eller høyst ca. 1 : 5.

20 15. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av
kravene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 eller 14, hvor den farmasøytiske
sammensetningen etter lagring under belastede betingelser frisetter de
farmasøytisk aktive midlene med i hovedsak samme frisettingshastighet som før
den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for belastede betingelser.

25 16. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av
kravene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 eller 15, hvor den
farmasøytiske sammensetningen etter lagring under belastede betingelser har
mindre enn 4 % av totale stoffer relatert til hydromorfon eller et farmasøytisk
akseptabelt salt eller derivat derav og/eller relatert til nalokson eller et
farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

30 17. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av
kravene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 eller 16, hvor den
farmasøytiske sammensetningen er en multipartikkelformulering.

35 18. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av
kravene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 eller 17, hvor det
anvendes hydromorfonhydroklorid og naloksonhydroklorid.

19. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 eller 18, hvor det anvendes hydromorfonhydroklorid i mengder tilsvarende ca. 1 mg, ca. 2 mg, ca. 4 mg, ca. 8 mg, ca. 12 mg, ca. 16 mg, ca. 24 mg, ca. 32 mg, ca. 40 mg, ca. 48 mg eller ca. 64 mg vannfri hydromorfonhydroklorid.

20. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 eller 19, hvor det anvendes naloksonhydroklorid i mengder tilsvarende ca. 1 mg, ca. 2 mg, ca. 4 mg, ca. 8 mg, ca. 12 mg, ca. 16 mg, ca. 24 mg, ca. 32 mg, ca. 48 mg, ca. 64 mg, ca. 96 mg, ca. 128 eller ca. 256 mg vannfri naloksonhydroklorid.

21. Fremgangsmåte for produksjon av en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20 omfattende minst trinnene for:

- a) produksjon av granulater omfattende minst ett materiale for forlenget frisetting, minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og minst nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav,
- b) eventuelt valg av granulater i trinn a) av i hovedsak ensartet størrelse,
- c) eventuell tilsetning av ytterligere materiale for forlenget frisetting,
- d) eventuell pressing av granulaterne i trinn a), b) eller c) for å oppnå en oral farmasøytisk sammensetning for forlenget frisetting i form av en tablett,
- e) eventuell varmebehandling av de pressede granulaterne i trinn a), b), c) eller d),
- f) eventuell overtrekking med et overtrekk for forlenget frisetting,
- g) eventuell herding av sammensetningen.

22. Fremgangsmåten ifølge krav 20, hvor trinn a) omfatter følgende trinn:

- aa) blanding av et materiale for forlenget frisetting med minst hydromorfon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og minst nalokson eller et farmasøytisk akseptabelt salt

eller derivat derav og eventuelt med minst ett fyllstoff, minst ett smøremiddel, minst ett bindemiddel, minst én frisettingshastighetsmodifikator, minst ett sfæroniseringsmiddel og/eller minst ett antiklebemiddel,

- 5 ab) tørrgranulering eller ekstrudering av blandingen i trinn aa) for å oppnå granulater,
 ac) eventuell tørking av granulatene i trinn ab).

10 23. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 21 eller 22, hvor varmebehandling foregår ved en omgivelsesfuktighet ved en temperatur i området på ca. 40 °C til ca. 90 °C og over en tidsperiode i området på ca. 15 min til ca. 90 min.

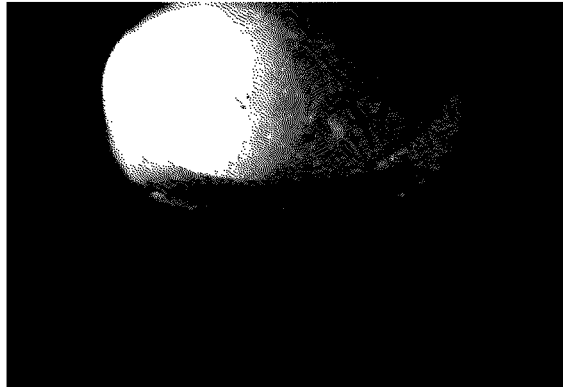
15 24. Den orale farmasøytiske sammensetningen for forlenget frisetting som kan oppnås ved en fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 21 til 23.

20

Figur 1

5

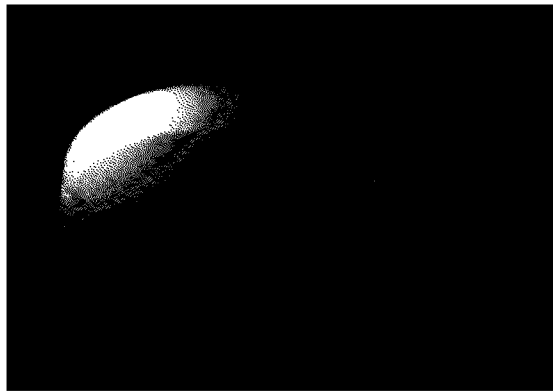
a)



Ubehandlet tablettkjerne

10

b)



Varmebehandlet tablettkjerne ved 55 °C i 30 min

Figur 2

**SAMMENDRAG AV
RESULTATER
N = 11**

Parameter	Test-1 (A) N = 11			Test-2 (B) N = 10			Reference (Hydromorph Confin (C)) N = 11		
	Gjennomsnitt	SD	CV (%)	Gjennomsnitt	SD	CV (%)	Gjennomsnitt	SD	CV (%)
AUC ₀₋₄ (pg/t ml)	6027.10	1602.27	26.58	5721.45	1850.89	32.35	5905.86	1749.06	29.82
AUC ₀₋₂₄ (pg/t ml)	7762.05	2923.79	37.67	7440.21	2831.42	38.06	7131.66	1723.95	24.17
AUC ₀₋₄₈ (%)	81.49	14.83	18.20	80.08	13.39	19.22	82.63	10.76	13.02
AUC ₀₋₇₂ (pg/t ml)	2898.57	654.85	23.32	2818.37	1056.88	37.50	2782.87	1018.48	36.60
AUC ₀₋₉₆ (%)	38.72	9.74	25.16	39.36	9.31	23.65	38.72	8.09	20.89
C _{max} (pg/t ml)	454.34	159.24	35.05	568.34	257.83	45.36	392.47	124.09	31.62
T _{max} ^a (t)	4.23	1.91	45.26	1.66	0.34	20.24	5.27	2.53	48.00
T _{1/2} ^a (t)	5.00	2.49	-	1.51	0.50	-	5.00	0.99	-
K _e (t ⁻¹)	0.0594	0.0262	44.06	0.0530	0.0206	38.70	0.0587	0.0218	37.11
T _{1/2} ^b (t)	14.92	9.80	64.37	16.78	12.41	73.93	13.60	5.73	42.11

^aMedianser og interkvartils områder er angitt