



(12) SØKNAD

(19) NO

(21) 20130366

(13) A1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20130366	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2011.08.11 PCT/EP2011/063864
(22)	Inng.dag	2013.03.12	(85)	Videreføringsdag	2013.03.12
(24)	Løpedag	2011.08.11	(30)	Prioritet	2010.08.13, EP, 010172759 2010.08.13, US, 61/373,344
(41)	Alm.tilgj	2013.04.29			
(73)	Innehaver	Euro-Celtique SA, 2, avenue Charles de Gaulle, LU-1653 LUXEMBOURG, Luxembourg Derek Allan Prater, 28 Pearson Close, GB-CB46YS MILTON, CAMBRIDGE, CAMBRIDGESHIRE, Storbritannia Udo Hahn, Nordstrasse 1, DE-56412 NENTERSHAUSEN, Tyskland Christof Spitzley, Am Linsengraben 2, DE-65627 ELBTAL, Tyskland Gerhard Josef Heun, Limburgerstrasse 80, DE-65611 BRECHEN, Tyskland Alexander Schütz, Oranienstrasse 6A, DE-65597 HÜNFELDEN NAUHEIM, Tyskland Christian Leuner, Blauwiesenweg 65, DE-60439 FRANKFURT, Tyskland			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vikå, 0125 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Bruk av bindemidler for fremstilling av lagringsstabile formuleringer
(57)	Sammendrag	

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører lagringsstabile farmasøytiske forlenget frigivelse-doseringsformer omfattende oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstillingen derav så vel som deres anvendelse for administrering til mennesker.

ANVENDELSE AV BINDEMIDLER FOR FREMSTILLING AV LAGRINGSSTABILE FORMULERINGER

5 OPPFINNELSENS OMRÅDE

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører anvendelsen av bindemidler til fremstilling av farmasøytiske doseringsformer omfattende oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt som er lagringsstabile over lengre tidsperioder.

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

I fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger har det vært fokusert på ulike aspekter.

Farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetninger skal frigi de(n) farmasøytisk aktive ingrediensen(e) på en reproducerbar måte. Samtidig skal frigivelsesprofilen kunne bibeholdes over lengre tidsperioder for å sikre at en pasient kan nyte godt av den terapeutiske effekten til farmasøytiske sammensetninger i hele holdbarhetstiden til slike sammensetninger.

Det er et konstant behov for å forstå hvordan stabiliteten til farmasøytiske doseringsformer influeres og hvordan den kan påvirkes positivt.

25 KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Det er et formål med den foreliggende oppfinnelsen å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger omfattende de farmasøytisk aktive ingrediensene oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt som er lagringsstabile over lengre tidsperioder.

Disse og andre formål slik de vil bli tydeliggjort i den påfølgende beskrivelsen, oppnås ved gjenstanden for de selvstendige kravene. Det henvises til noen av de foretrukne utførelsesformene i de uselvstendige kravene.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en oral farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende minst:

- a) minst ett forlenget frigivelse-materiale;
- 5 b) minst oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav; og hvor den
- c) farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede betingelser har mindre enn 4 % av totale stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med
- 10 naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

I noen utførelsesformer har sammensetningen lik eller mer enn 0,05 % og foretrukket lik eller mer enn 0,1 % av totale stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med

15 naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også en oral farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende minst:

- a) minst ett forlenget frigivelse-materiale;
- 20 b) minst oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav; og hvor den
- c) farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede betingelser har mindre enn 0,5 % av kjente stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med
- 25 naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

I noen utførelsesformer har sammensetningen lik eller mer enn 0,01 % og foretrukket lik eller mer enn 0,05 % av kjente stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med

30 naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også en oral farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende minst:

- 35 a) minst ett forlenget frigivelse-materiale;

- b) minst oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav; og hvor den
- 5 c) farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede betingelser har mindre enn 0,5 % av et kjent stoff beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 I noen utførelsesformer har sammensetningen lik eller mer enn 0,01 % og foretrukket lik eller mer enn 0,05 % av et kjent stoff beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. Disse verdiene vedrører foretrukket det kjente beslektede stoffet noroksymorfon.

15 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også en oral farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende minst:

- a) minst ett forlenget frigivelse-materiale;
- b) minst oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav; og hvor
- 20 c) farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede betingelser frigir de farmasøytisk aktive midlene med i det vesentlige den samme frigivelsesraten som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for stressede betingelser.

25

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en oral farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende minst:

- a) minst ett forlenget frigivelse-materiale;
- b) minst oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og
- 30 c) minst ett bindemiddel, som foretrukket er HPC.

Farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning kan omfatte oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 1 til 15 mg, foretrukket 1 til 9 mg oksykodon HCl og naloxon eller et farmasøytisk

35

akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 0,5 til 7,5 mg, foretrukket 0,5 til 4,5 mg naloxon HCl.

5 Disse sammensetningene kan foretrukket omfatte de aktive ingrediensene i vektforholdet 2 : 1.

De aktive ingrediensene kan foretrukket være oksykodon HCl og naloxon HCl.

10 De farmasøytiske sammensetningene kan omfatte disse aktive ingrediensene i forlenget frigivelse-matriks. I én utførelsesform anvender den farmasøytiske sammensetningen hydroksypropylcellulose som et bindemiddel. I en annen utførelsesform omfatter ikke den farmasøytiske sammensetningen hydroksypropylcellulose og/eller povidon som et bindemiddel.

15 Alternativt kan farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetninger omfatte oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 10 til 160 mg, foretrukket 16 til 160 mg oksykodon HCl og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 5 til 80 mg, foretrukket 9 til 80 mg naloxon HCl.

20 Disse sammensetningene kan foretrukket omfatte de aktive ingrediensene i vektforholdet 2 : 1.

25 De aktive ingrediensene kan foretrukket være oksykodon HCl og naloxon HCl eller solvatene derav.

30 De farmasøytiske sammensetningene kan omfatte disse aktive ingrediensene i forlenget frigivelse-matriks. I én utførelsesform anvender den farmasøytiske sammensetningen povidon som et bindemiddel. I en annen utførelsesform omfatter ikke den farmasøytiske sammensetningen povidon som et bindemiddel.

35 I en annen utførelsesform vedrører den foreliggende oppfinnelsen anvendelsen av et bindemiddel for fremstilling av en farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede betingelser har

mindre enn 4 % av totale stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. I noen utførelsesformer har

5 0,1 % av totale stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

I en annen utførelsesform vedrører den foreliggende oppfinnelsen anvendelsen

10 av et bindemiddel for fremstilling av en farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede betingelser har

15 mindre enn 0,5 % av kjente stoffer eller et kjent stoff beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. I noen utførelsesformer har sammensetningen lik eller mer enn 0,01 % og foretrukket lik eller mer enn

20 0,07 % av kjente stoffer eller et kjent stoff beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. Disse verdiene vedrører foretrukket det kjente beslektede stoffet noroksymorfon.

I enda en annen utførelsesform vedrører den foreliggende oppfinnelsen anvendelsen av et bindemiddel for fremstilling av en farmasøytisk forlenget

25 frigivelse-sammensetning omfattende oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede betingelser frigir de farmasøytisk aktive midlene med i det vesentlige den samme frigivelsesraten som før den farmasøytiske sammensetningen utsettes

30 for stressede betingelser.

I enda en annen utførelsesform vedrører den foreliggende oppfinnelsen anvendelsen av et bindemiddel for fremstilling av en farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende oksykodon eller et farmasøytisk

35 akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Bindemiddelet kan foretrukket være HPC.

I en ytterligere utførelsesform vedrører den foreliggende oppfinnelsen anvendelsen av et bindemiddel, foretrukket HPC for å stabilisere en farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

I en ytterligere utførelsesform vedrører den foreliggende oppfinnelsen anvendelsen av HPC for stabilisering av en farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

I disse utførelsesformene kan de farmasøytiske sammensetningene omfatte oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 1 til 15, foretrukket 1 til 9 mg oksykodon HCl og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 0,5 til 7,5, foretrukket 0,5 til 4,5 mg naloxon HCl.

Disse sammensetningene kan foretrukket omfatte de aktive ingrediensene i vektforholdet 2 : 1.

De aktive ingrediensene kan foretrukket være oksykodon HCl og naloxon HCl.

De farmasøytiske sammensetningene kan omfatte disse aktive ingrediensene i forlenget frigivelse-matriks. I noen utførelsesformer kan matriksen muligens ikke omfatte etylcellulose og/eller stearylalkohol som forlenget frigivelse-matriksmaterialer. I én utførelsesform anvender den farmasøytiske sammensetningen hydroksypropylcellulose som et bindemiddel. I en annen utførelsesform omfatter ikke den farmasøytiske sammensetningen hydroksypropylcellulose og/eller povidon som et bindemiddel.

I disse utførelsesformene kan de farmasøytiske sammensetningene alternativt omfatte oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 10 til 160 mg, foretrukket 16 til 160 mg oksykodon HCl og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 5 til 80 mg, foretrukket 8 til 80 mg naloxon HCl.

Disse sammensetningene kan foretrukket omfatte de aktive ingrediensene i vektforholdet 2 : 1.

De aktive ingrediensene kan foretrukket være oksykodon HCl og naloxon HCl.

5

De farmasøytiske sammensetningene kan omfatte disse aktive ingrediensene i forlenget frigivelse-matriks. I noen utførelsesformer kan matriksen muligens ikke omfatte etylcellulose og/eller stearylalkohol som forlenget frigivelse-matriksmateriale. I én utførelsesform anvender den farmasøytiske sammensetningen povidon som et bindemiddel. I en annen utførelsesform omfatter ikke den farmasøytiske sammensetningen povidon som et bindemiddel.

10

I en ytterligere utførelsesform vedrører den foreliggende oppfinnelsen anvendelsen av hydroksypropylcellulose for fremstilling av en farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede betingelser har mindre enn 4 % av totale stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15

20

I enda en annen utførelsesform vedrører den foreliggende oppfinnelsen anvendelsen av hydroksypropylcellulose som et bindemiddel for fremstilling av en farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede betingelser frigir de farmasøytisk aktive midlene med i det vesentlige den samme frigivelsesraten som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for stressede betingelser.

25

30

I enda en annen utførelsesform vedrører den foreliggende oppfinnelsen anvendelsen av hydroksypropylcellulose som et bindemiddel i fremstilling av en farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

35

I disse utførelsesformene kan de farmasøytiske sammensetningene omfatte oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 1 til 15 mg, foretrukket 1 til 9 mg oksykodon HCl og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 0,5 til 7,5 mg, foretrukket 0,5 til 4,5 mg naloxon HCl.

Disse sammensetningene kan foretrukket omfatte de aktive ingrediensene i vektforholdet 2 : 1

De aktive ingrediensene kan foretrukket være oksykodon HCl og naloxon HCl.

De farmasøytiske sammensetningene kan omfatte disse aktive ingrediensene i forlenget frigivelse-matriks. I én utførelsesform omfatter ikke den farmasøytiske sammensetningen povidon som et bindemiddel.

I en ytterligere utførelsesform vedrører den foreliggende oppfinnelsen anvendelsen av povidon for fremstilling av en farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede betingelser har mindre enn 4 % av totale stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. I noen utførelsesformer har sammensetningen lik eller mer enn 0,05 % og foretrukket lik eller mer enn 0,1 % av totale stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

I enda en annen utførelsesform vedrører den foreliggende oppfinnelsen anvendelsen av povidon for fremstilling av en farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede betingelser frigir de farmasøytisk aktive midlene med i det vesentlige den samme frigivelsesraten som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for stressede betingelser.

I disse utførelsesformene kan de farmasøytiske sammensetningene omfatte oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 10 til 160 mg, foretrukket 16 til 160 mg oksykodon HCl og naloxon eller et

5 farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 5 til 80 mg, foretrukket 8 til 80 mg naloxon HCl.

Disse sammensetningene kan foretrukket omfatte de aktive ingrediensene i vektforholdet 2 : 1

10

De aktive ingrediensene kan foretrukket være oksykodon HCl og naloxon HCl. De farmasøytiske sammensetningene kan omfatte disse aktive ingrediensene i forlenget frigivelse-matriks.

15

Oppfinnelsen vedrører videre en fremgangsmåte for behandling av smerte hos et menneske eller dyr ved å administrere de farmasøytiske sammensetningene beskrevet heri. Oppfinnelsen vedrører videre fremgangsmåter for å behandle kronisk obstruktiv lungesykdom, rastløse ben, Chrohns sykdom, forstoppelse eller urinveisretensjon hos et menneske eller dyr ved å administrere de

20 farmasøytiske sammensetningene beskrevet heri. Behandling av forstoppelse eller urinveisretensjon kan spesielt vurderes for pasient som på grunn av forstoppelse eller urinveisretensjon indusert av opioidterapi ellers måtte ha avsluttet behandlingen.

25

Oppfinnelsen vedrører også de ovennevnte farmasøytiske sammensetningene, anvendelser og fremgangsmåter der de farmasøytiske sammensetninger omfatter minst oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav eller naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

30

FIGURER

Figur 1 skildrer eksipienters innvirkning på urenheter.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

35

Den foreliggende oppfinnelsen som illustrerende beskrevet i det følgende kan hensiktsmessig praktiseres i fravær av ethvert element eller elementer, begrensning eller begrensninger som ikke spesifikt er beskrevet heri.

5 Den foreliggende oppfinnelsen vil bli beskrevet med hensyn til særskilte utførelsesformer og med henvisning til bestemte figurer, men oppfinnelsen er ikke begrenset dertil, men kun av kravene. Begreper som fremsatt i det følgende skal generelt forstås i sin vanlige forstand med mindre annet er angitt.

10 Der betegnelsen "omfatter" er anvendt i den foreliggende beskrivelsen og kravene utelukker den ikke andre elementer. For den foreliggende oppfinnelsens formål anses betegnelsen "består av" som å være en foretrukket utførelsesform av betegnelsen "omfattende". Hvis en gruppe i det følgende er definert som å omfatte minst et bestemt antall utførelsesformer, skal dette også forstås som å
15 beskrive en gruppe som foretrukket består av kun disse utførelsesformene.

Der en ubestemt eller bestemt artikkel anvendes ved henvisning til et substantiv i entall, f.eks. "en", "et" eller "...en", "...et", inkluderer det en flertallsform av dette substantivet med mindre noe annet er spesifikt angitt.

20 I den foreliggende oppfinnelsens kontekst angir betegnelsen "cirka" eller "omtrent" et nøyaktighetsintervall som fagmannen vil forstå som å fortsatt sikre den tekniske effekten av det aktuelle trekket. Betegnelsen indikerer typisk avvik fra den indikerte tallverdien på $\pm 10\%$, og foretrukket på $\pm 5\%$.

25 Betegnelsen "*in vitro*-frigivelse" og dens grammatiske variasjoner så vel som lignede uttrykk henviser til frigivelsesraten med hvilken et farmasøytisk aktivt middel, f.eks. oksykodon HCl, frigis fra den farmasøytiske sammensetningen når *in vitro*-frigivelsesraten testes med paddle-metoden ifølge European
30 Pharmacopeia som beskrevet i Ph. Eur. 4. utgave (2002). Paddle-hastigheten settes typisk til 50 rpm i 900 ml simulert magesaft uten oppløsningsmediet pepsin (SGF_{sp}) med pH 1,2. Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut på de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC med en
35 MerckLiCrospher 60, RP select B, 5 μ m, 125 x 4 mm kolonne, eluert med 75 mM KCl-buffer med 15 % (volum/volum) metanol (pH 2,0) og detektert ved 230 nm. Det er spesifikt angitt hvis *in vitro*-frigivelsesrater i den foreliggende

oppfinnelsens kontekst bestemmes ved bruk av en annen testmetode (slik som SGF_{sp} med 40 % (volum/volum) etanol).

5 Betegnelsen "simulert magesaft, pH 1,2" henviser til 0,1 N HCl, pH 1,2 pluss 2 g natriumklorid per liter.

10 I den foreliggende oppfinnelsens kontekst henviser betegnelsene "umiddelbar frigivelse" eller "tradisjonell frigivelse" til farmasøytiske sammensetninger som viser en frigivelse av det/de stoffet/stoffene som ikke er tilsiktet modifisert med en spesiell formuleringsdesign og/eller fremstillingsfremgangsmåter. For orale doseringsformer betyr dette at oppløsningsprofilen til det/de aktive stoffet/stoffene hovedsakelig avhenger av dets/deres iboende egenskaper. Typisk henviser betegnelsene "umiddelbar frigivelse" eller "tradisjonell frigivelse" til farmasøytiske sammensetninger som frigir *in vitro* > 75 % (vekt-%) av
15 det/de farmasøytisk aktive middelet/midlene etter 45 min.

I den foreliggende konteksten anvendes betegnelsene "forlenget frigivelse" og "kontrollert frigivelse" om hverandre og henviser til farmasøytiske sammensetninger som viser en langsommere frigivelse av det/de aktive middelet/midlene enn ved en tradisjonell frigivelse av en farmasøytisk sammensetning administrert via samme vei. Forlenget eller kontrollert frigivelse oppnås ved en spesiell formuleringsdesign og/eller fremstillingsfremgangsmåte. Betegnelsene "forlenget frigivelse" og "kontrollert frigivelse" henviser typisk til farmasøytiske sammensetninger som frigir *in vitro* ≤ 75 % (vekt-%) av det farmasøytisk aktive middelet ved 45 min.

25 Forlenget frigivelse-egenskaper kan oppnås ved ulike midler, slik som ved et belegg som deretter spesifiseres som et forlenget frigivelse-belegg, en matriks som deretter spesifiseres som en forlenget frigivelse-matriks eller f.eks. ved en osmotisk struktur av den farmasøytiske sammensetningen.

30 For å oppnå "forlenget eller kontrollert frigivelse"-egenskaper anvendes typisk materialer som er kjent for å forlenge frigivelsen fra en doseringsform omfattende f.eks. en forlenget frigivelse-matriks og/eller et forlenget frigivelse-belegg. Typiske eksempler på slike "forlenget eller kontrollert frigivelse-materialer" er hydrofobiske polymerer slik som etylcellulose, hydrofile polymerer
35 slik som hydroksypropylcellulose og lignende. Egenskapene til "forlenget eller

kontrollert frigivelse-materialet" kan avhenge av hvorvidt frigivelsesegenskapene oppnås ved en "forlenget frigivelse-matriks" eller et "forlenget frigivelse-belegg". Betegnelsen "forlenget frigivelse-materialer" beskriver således begge typer materiale. Betegnelsen "forlenget frigivelse-matriksmateriale" indikerer at et materiale anvendes for å oppnå en forlenget frigivelse-matriks. Likeledes indikerer betegnelsen "forlenget frigivelse-beleggmateriale" at et materiale anvendes for å oppnå et forlenget frigivelse-belegg.

Betegnelsene "forlenget frigivelse-matriksformulering" og "kontrollert frigivelse-matriksformulering" henviser til en farmasøytisk sammensetning som inkluderer minst ett forlenget frigivelse-materiale eller kontrollert frigivelse-materiale, og minst ett oksykodon og naloxon eller de farmasøytisk akseptable saltene eller derivatene derav. Betegnelsene "forlenget frigivelse-materiale" og "kontrollert frigivelse-materiale" kan anvendes om hverandre. I en "forlenget frigivelse-matriksformulering" eller "kontrollert frigivelse-matriksformulering" kombineres "forlenget frigivelse-materialet" eller "kontrollert frigivelse-materialet" med de farmasøytisk aktive midlene for å danne en blanding fra hvilken de farmasøytisk aktive midlene frigis over forlengede tidsperioder, slik som f.eks. 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 eller 24 timer.

Det skal forstås at et materiale vil anses som å fungere som forlenget eller kontrollert frigivelse-materiale hvis det/de farmasøytisk aktive middelets/midlenes oppløsningsprofil bremses sammenlignet med en formulering for umiddelbar eller tradisjonell frigivelse. Hvis et forlenget eller kontrollert frigivelse-materiale kan anvendes til fremstilling av en forlenget eller kontrollert frigivelse-matriks, vil det anses som et forlenget eller kontrollert frigivelse-matriksmateriale.

Farmasøytisk akseptable eksipienter som anvendes til å tilpasse en allerede forlenget eller kontrollert frigivelse til en spesifikk profil, vil ikke nødvendigvis anses for å være forlenget eller kontrollert frigivelse-materialer.

Det skal forstås at en forlenget frigivelse-matriks eller en kontrollert frigivelse-matriks ikke nødvendigvis kun består av det/de farmasøytisk aktive middelet/midlene og forlenget eller kontrollert frigivelse-materialet. Forlenget

eller kontrollert frigivelse-matriksen kan i tillegg omfatte farmasøytisk akseptable eksipienter slik som fyllstoffer, smøremidler, glidemidler osv.

5 Betegnelsene "forlenget frigivelse-beleggformulering" eller "kontrollert frigivelse-beleggformulering" henviser til en farmasøytisk sammensetning som inkluderer minst ett forlenget frigivelse-materiale eller kontrollert frigivelse-materiale, og minst ett oksykodon og naloxon eller de farmasøytisk akseptable saltene eller derivatene derav. Betegnelsene "forlenget frigivelse-materiale" og "kontrollert frigivelse-materiale" kan anvendes om hverandre. I en "forlenget frigivelse-
10 beleggformulering" eller "kontrollert frigivelse-beleggformulering" er "forlenget frigivelse-materialet" eller "kontrollert frigivelse-materialet" lagt på de farmasøytisk aktive midlene for å danne en diffusjonsbarriere. Bortsett fra i forlenget frigivelse-matriksformulering blandes de aktive midlene ikke intimt med forlenget frigivelse-materialet, og forlenget frigivelse-belegget danner ikke
15 en tredimensjonal struktur i hvilken de aktive midlene distribueres. Som betegnelsen antyder danner forlenget frigivelse-materialet et lag over de aktive midlene. Det farmasøytisk aktive middelet frigis fra en forlenget frigivelse-beleggformulering over forlengede tidsperioder, slik som f.eks. e.g. 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 eller 24 timer.

20 Det skal forstås at et materiale skal anses som å fungere som forlenget eller kontrollert frigivelse-materiale hvis oppløsningsprofilen av det/de farmasøytisk aktive middelet/midlene saktnes ned sammenlignet med en formulering for umiddelbar eller tradisjonell frigivelse. Hvis et forlenget eller kontrollert
25 frigivelse-materiale kan anvendes til å fremstille et forlenget eller kontrollert frigivelse-belegg, vil det anses som et forlenget eller kontrollert frigivelse-beleggmateriale.

30 Farmasøytisk akseptable eksipienter som anvendes til å tilpasse en allerede forlenget eller kontrollert frigivelse til en spesifikk profil, anses ikke nødvendigvis som å være forlenget eller kontrollert frigivelse-materialer.

Når det er nevnt at et forlenget frigivelse-belegg er lagt på farmasøytisk aktive midler, skal dette ikke tolkes som å bety at et slikt belegg nødvendigvis vil bli
35 lagt i lag direkte på slike farmasøytisk aktive midler. Hvis farmasøytisk aktive midler legges på et bærestoff slik som nu-pareil-kuler, kan belegget selvfølgelig

legges direkte på dette. De farmasøytisk aktive midlene kan imidlertid også først legges i et polymerlag eller f.eks. en forlenget frigivelse-matriks. Deretter kan forlenget frigivelse-belegget legges på f.eks. granuler som omfatter en forlenget frigivelse-matriks, eller på tabletter som er dannet fra slike granuler ved for eksempel pressing.

En farmasøytisk sammensetning med et kontrollert eller forlenget frigivelse-belegg kan oppnås ved å kombinere de farmasøytisk aktive midlene med et bærestoff slik som non-pareil-kuler og legge et forlenget frigivelse-belegg på kombinasjonene. Et slikt belegg kan være dannet av polymerer som celluloseetere der etylcellulose er foretrukket, akrylharpikser, andre polymerer og blandinger derav. Slike kontrollert eller forlenget frigivelse-belegg kan omfatte ytterligere eksipienter slik som poredannere, bindemidler og lignende.

Det skal videre forstås at betegnelsen "forlenget frigivelse-matriksformulering" eller "kontrollert frigivelse-matriksformulering" ikke utelukker farmasøytiske sammensetninger med en forlenget eller kontrollert frigivelse-matriks og et ytterligere forlenget eller kontrollert frigivelse-belegg som legges på matriksen. Likeledes utelukker ikke betegnelsen "forlenget frigivelse-beleggformulering" eller "kontrollert frigivelse-beleggformulering" farmasøytiske sammensetninger med et forlenget eller kontrollert frigivelse-belegg som er lagt på forlenget frigivelse-matriks eller kontrollert frigivelse-matriks.

I alle sine utførelsesformer vedrører oppfinnelsen foretrukket forlenget frigivelse-matriksformuleringer. Disse formuleringene kan i noen utførelsesformer muligens ikke omfatte et forlenget frigivelse-belegg.

Betegnelsene "forlenget frigivelse-doseringsform" og "kontrollert frigivelse-doseringsform" kan anvendes om hverandre og henviser til administreringsformen for en farmasøytisk sammensetning ifølge den foreliggende oppfinnelsen omfattende minst ett farmasøytisk aktivt middel i forlenget frigivelsesform som f.eks. i form av en "forlenget frigivelse-matriksformulering", i form av en "forlenget frigivelse-beleggformulering", kombinasjoner derav eller i andre forlenget frigivelse-formuleringer slik som osmotiske formuleringer. Betegnelsene "forlenget frigivelse-matriksformulering" og forlenget frigivelse-doseringsform" kan anvendes om hverandre hvis forlenget

frigivelse-doseringsformen hovedsakelig består av forlenget frigivelse-matriksformuleringen. Dette betyr at en forlenget frigivelse-doseringsform kan omfatte i tillegg til forlenget frigivelse-matriksen f.eks. kosmetiske belegg og farmasøytisk akseptable eksipienter som fyllstoffer, smøremidler osv.

5

For noen utførelsesformer kan betegnelsen "forlenget frigivelse-matriksdoseringsform" indikere at doseringsformen omfatter en forlenget frigivelse-matriks som den eneste strukturen som er ansvarlig for å forlenge frigivelsen. Dette utelukker imidlertid ikke at doseringsformen kan omfatte en del for umiddelbar frigivelse.

10

For noen utførelsesformer kan betegnelsen "forlenget frigivelse-beleggdoseringsform" indikere at doseringsformen omfatter et forlenget frigivelse-belegg som den eneste strukturen som er ansvarlig for å forlenge frigivelsen. Dette utelukker imidlertid ikke at doseringsformen kan omfatte en umiddelbar frigivelse.

15

De indikerte frigivelsesratene henviser alltid til formuleringen slik som en monolittisk tablett eller multipartikulater. Frigivelsesratene velges slik at en farmasøytisk sammensetning kan administreres f.eks. to ganger om dagen eller én gang om dagen, dvs. hver 12. time eller hver 24. time. Slike formuleringer vil følgelig foretrukket være terapeutisk effektive i opptil 12 timer eller opptil 14 timer. Frigivelsen vil typisk inntreffe ved diffusjon gjennom forlenget eller kontrollert frigivelse-belegget og/eller -matriksen, erosjon av den/det forlengede eller kontrollerte matriksen og/eller belegget eller kombinasjoner derav.

20

25

Orale faststoffdoseringsformer kan ta form av tabletter, granuler, multipartikulater og lignende.

30

Den foreliggende oppfinnelsen som beskrevet heri med hensyn til alle aspekter og utførelsesformer er ment å innbefatte anvendelsen av ethvert farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat av oksykodon og naloxon. Enhver utførelsesform av oppfinnelsen som henviser til oksykodon og naloxon er også ment å referere til salter og foretrukket hydrokloridsaltene derav, med mindre annet er angitt.

35

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, metylpyridinsalt, etanolaminsalt, trietanolaminsalt, disykloheksylaminsalt, N,N'-dibenzyletylendiaminsalt og lignende.

Farmasøytisk akseptable derivater av oksykodon og naloxon inkluderer estere derav så vel som modifiserte former slik som glykosylerte, pegylerte eller hesylerte former av oksykodon og naloxon.

Hvis det i det følgende henvises til et farmasøytisk aktivt middel slik som oksykodon, inkluderer dette alltid også referansen til et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat av den frie basen av dette farmasøytisk aktive middelet, med mindre det er spesifikt angitt at henvisningen til det farmasøytisk aktive middelet, slik som anvendelse av betegnelsen "oksykodon", kun skal henvise til den frie basen.

Anvendelsen av hydrokloridsaltene til både oksykodon og naloxon kan være foretrukket.

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

De farmasøytiske sammensetningene kan omfatte cirka 1 til cirka 160 mg slik som cirka 1 mg, cirka 5 mg, cirka 10 mg, cirka 15 mg, cirka 16 mg, cirka 20 mg, cirka 30 mg, cirka 40 mg, cirka 60 mg, cirka 80 mg, cirka 100 mg, cirka 120 mg, cirka 140 mg eller cirka 160 mg oksykodonhydroklorid eller ekvimolare mengder av ethvert annet farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat inkludert, men ikke begrenset til, hydrater og solvater eller av den frie basen.

De farmasøytiske sammensetningene kan omfatte cirka 0,5 til cirka 80 mg, slik som cirka 1 mg, cirka 1,25 mg, cirka 2 mg, cirka 2,5 mg, cirka 3 mg, cirka 3,5 mg, cirka 3,75 mg, cirka 4 mg, cirka 4,5 mg, cirka 5 mg, cirka 6 mg, cirka 7 mg, cirka 7,5 mg, cirka 8 mg, cirka 9 mg, cirka 10 mg, cirka 15 mg, cirka 20 mg, cirka 30 mg, cirka 40 mg, cirka 50 mg, cirka 60 mg, cirka 70 mg eller cirka 80 mg naloxonhydroklorid eller ekvimolare mengder av ethvert annet farmasøytisk akseptabelt salt, derivat eller form, inkludert, men ikke begrenset til, hydrater og solvater eller av den frie basen.

I noen utførelsesformer omfatter sammensetningen oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 1 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 0,5 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 2,5 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 1,25 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 5 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 2,5 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 7,5 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 3,75 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 10 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 5 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 12,5 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 6,25 mg naloxon HCl, eller oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 15 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 7,5 mg naloxon HCl.

I andre utførelsesformer omfatter den farmasøytiske sammensetningen oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 10 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt

- salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 5 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 15 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 7,5 mg naloxon HCl, oksykodon
- 5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 20 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 10 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 30 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt
- 10 eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 15 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 40 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 20 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 60 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt
- 15 eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 30 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 80 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 40 mg naloxon HCl, og oksykodon
- 20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 160 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 80 mg naloxon HCl.

- I noen utførelsesformer omfatter de farmasøytiske forlenget frigivelse-
- 25 sammensetningene ifølge oppfinnelsen minst oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav på en måte som beskrevet ovenfor, hvor mengden oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav frigitt *in vitro* i 500 ml
- 30 simulert magesaft, pH 1,2 ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm ved 37 °C er:
- | | |
|-----------------|--|
| etter 15 min: | 10 til 30 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene, |
| etter 2 timer: | 40 til 60 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene, |
| etter 10 timer: | mer enn 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene. |

- 5 Frigivelsesratene ovenfor kan gjelde farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetninger som omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer mindre enn 10 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer mindre enn 5 mg naloxon HCl. Videre kan frigivelsesratene ovenfor
- 10 gjelde farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetninger som omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer lik eller mer enn 40 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer lik eller mer enn 20 mg naloxon HCl. Den farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetningen kan omfatte disse virkestoffene i de ovenfor angitte mengdene og vektforhold på cirka 2 : 1. De farmasøytisk aktive midlene kan foretrukket være oksykodon HCl og naloxon HCl som foretrekkes.
- 15 Foretrukket er mengdene av de farmasøytisk aktive midlene frigitt *in vitro* i 900 ml simulert magesaft, pH 1,2 ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm ved 37 °C:
- | | |
|-------------------|--|
| etter 15 min: | 10 til 30 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene, |
| etter 1 time: | 25 til 45 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene, |
| 20 etter 2 timer: | 40 til 60 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene, |
| etter 4 timer: | 55 til 75 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene, |
| etter 7 timer: | 70 til 90 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene, |
| etter 10 timer: | mer enn 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene. |
- 25 Frigivelsesratene ovenfor kan gjelde farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetninger som omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer mindre enn 10 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer mindre enn 5 mg naloxon HCl. Videre kan frigivelsesratene gjelde
- 30 farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetninger som omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer lik eller mer enn 40 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer lik eller mer enn 20 mg naloxon HCl. De farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetningene kan omfatte disse
- 35 virkestoffene i de ovenfor angitte mengdene og vektforhold på cirka 2 : 1. De

farmasøytisk aktive midlene kan foretrukket være oksykodon HCl og naloxon HCl som foretrekkes.

5 Mer foretrukket er mengden av de farmasøytisk aktive midlene frigitt *in vitro* i 900 ml simulert magesaft, pH 1,2 ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm ved 37 °C:

etter 15 min:	15 til 25 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
etter 1 time:	30 til 40 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
etter 2 timer:	45 til 55 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
10 etter 4 timer:	60 til 70 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
etter 7 timer:	75 til 85 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
etter 10 timer:	mer enn 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

15 Frigivelsesratene ovenfor kan gjelde farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetninger som omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer mindre enn 10 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer mindre enn 5 mg naloxon HCl. Videre kan frigivelsesratene ovenfor

20 gjelde farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetninger som omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer lik eller mer enn 40 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer lik eller mer enn 20 mg naloxon HCl. De farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetningene kan omfatte disse virkestoffene i de ovenfor angitte mengdene og vektforhold på

25 cirka 2 : 1. De farmasøytisk aktive midlene kan foretrukket være oksykodon HCl og naloxon HCl som foretrekkes.

I noen utførelsesformer omfatter de farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetningene ifølge oppfinnelsen minst oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav på en måte som beskrevet ovenfor, hvor mengden oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav frigitt *in vitro* i 900 ml simulert magesaft, pH 1.2 ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm ved

30 37 °C er:

35 etter 15 min: 10 til 30 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,

etter 2 timer: 45 til 65 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
etter 10 timer: mer enn 80 vekt.% av de farmasøytisk aktive midlene.

5 Frigivelsesratene ovenfor kan gjelde farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetninger som omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer lik eller mer enn 10 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer lik eller mer enn 5 mg naloxon HCl. Videre kan frigivelsesratene ovenfor
10 gjelde farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetninger som omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer mindre enn 40 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer mindre enn 20 mg naloxon HCl. De farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetningene kan omfatte disse
15 virkestoffene i de ovenfor angitte mengdene og vektforhold på cirka 2 : 1. De farmasøytisk aktive midlene kan foretrukket være oksykodon HCl og naloxon HCl som foretrekkes.

Foretrukket er mengden av de farmasøytisk aktive midlene frigitt *in vitro* i
20 900 ml simulert magesaft, pH 1,2 ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm ved 37 °C:
etter 15 min: 10 til 30 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
etter 1 time: 30 til 50 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
etter 2 timer: 45 til 65 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
etter 4 timer: 65 til 85 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
25 etter 7 timer: 75 til 95 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
etter 10 timer: mer enn 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

30 Frigivelsesratene ovenfor kan gjelde farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetninger som omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer lik eller mer enn 10 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer lik eller mer enn 5 mg naloxon HCl. Videre kan frigivelsesratene ovenfor
35 gjelde farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetninger som omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer mindre enn 40 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer mindre enn 20 mg naloxon HCl.

De farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetningene kan omfatte disse virkestoffene i de ovenfor angitte mengdene og vektforhold på cirka 2 : 1. De farmasøytisk aktive midlene kan foretrukket være oksykodon HCl og naloxon HCl som foretrekkes.

5

Mer foretrukket er mengden av de farmasøytisk aktive midlene frigitt *in vitro* i 900 ml simulert magesaft, pH 1,2 ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm ved 37 °C:

10	etter 15 min:	15 til 25 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	etter 1 time:	35 til 45 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	etter 2 timer:	50 til 60 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	etter 4 timer:	70 til 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	etter 7 timer:	80 til 90 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
	etter 10 timer:	mer enn 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

15

Frigivelsesratene ovenfor kan gjelde farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetninger som omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer lik eller mer enn 10 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer lik eller mer enn 5 mg naloxon HCl. Videre kan frigivelsesratene ovenfor gjelde farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetninger som omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer mindre enn 40 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer mindre enn 20 mg naloxon HCl.

20

25

De farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetningene kan omfatte disse virkestoffene i de ovenfor angitte mengdene og vektforhold på cirka 2 : 1. De farmasøytisk aktive midlene kan foretrukket være oksykodon HCl og naloxon HCl som foretrekkes.

30

Som nevnt ovenfor sikter den foreliggende oppfinnelsen mot å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring under stressede betingelser frigir de farmasøytisk aktive midlene med i det vesentlige den samme frigivelsesraten som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for stressede betingelser.

35

Lagring under stressede betingelser i den foreliggende oppfinnelsens kontekst betyr at en farmasøytisk sammensetning utsettes for økt temperatur og/eller relativ fuktighet (RH) i lengre tidsperioder. Typiske stressede betingelser henviser for eksempel til lagring i minst én, to, tre, fire, fem eller seks måneder ved 25 °C og 60 % RH, ved 30 °C og 65 % RH, ved 30 °C og 75 % RH, ved 40 °C og 60 % RH eller ved 40 °C og 75 % RH. Disse betingelsene er i noen grad anvendt i eksemplene beskrevet heri. Lagring under stressede betingelser er f.eks. utført i 3 måneder ved 25 °C og 60 % RH, i 3 måneder ved 30 °C og 65 % RH, i 3 måneder ved 40 °C og 60 % RH, i 6 måneder ved 25 °C og 60 % RH, i 3 måneder ved 30 °C og 75 % RH, eller i 3 måneder ved 40 °C og 75 % RH.

Slike stressede lagringsbetingelser anvendes for å fastslå hvorvidt en farmasøytisk sammensetning har en lagringsbestandighet som er tilstrekkelig for langtidslagring under betingelser som er vanlige i pasienters husstander, uten negative virkninger på dens sikkerhet og virkeevne. Slike negative virkninger kan inkludere at in vitro-frigivelsesratene endres over tid, slik at sammensetningens virkeevne påvirkes når ulike mengder virkestoff frigis etter administrasjon. Likeledes kan negative virkninger også komme av degraderinger av de farmasøytisk aktive midlene som enten kan redusere den totale mengden funksjonelt farmasøytisk aktivt middel eller føre til dannelse av giftige biprodukter.

Hvis det observeres endringer i in vitro-frigivelsesprofilen eller med hensyn til mengden av en farmasøytisk sammensetnings aktive middel/midler etter lagring under stressede betingelser, kan dette indikere stabilitetsproblemer. Hvis det ikke observeres slike endringer, betyr dette vice versa at den farmasøytiske sammensetningen er lagringsstabil.

Betegnelsen "i det vesentlige den samme frigivelsesraten" henviser til situasjonen der in vitro-frigivelsesraten for en farmasøytisk sammensetning som er utsatt for stressede betingelser, sammenlignes med en referansesammensetning. Referansesammensetningen er en identisk farmasøytisk sammensetning som imidlertid ikke er utsatt for stressede betingelser. Hvis in vitro-frigivelsesprofilen til sammensetningen som er utsatt for stressede betingelser, ikke avviker med mer enn cirka 25 %, foretrukket med

maksimalt cirka 20 %, mer foretrukket med maksimalt 15 % og enda mer foretrukket med maksimalt cirka 10 % eller 5 % fra referansesammensetningens in vitro-frigivelsesprofil, anses in vitro-frigivelsesraten for å være i det vesentlige den samme.

5

I én utførelsesform sikter den foreliggende oppfinnelsen følgelig mot å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring i 3, 6, 9 eller 12 måneder ved 25 °C og 60 % RH frigir de farmasøytisk aktive midlene med i det vesentlige den samme frigivelsesraten som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for stressede betingelser.

10

I en annen utførelsesform sikter den foreliggende oppfinnelsen følgelig mot å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring i 3, 6, 9 eller 12 måneder ved 30 °C og 65 % RH frigir de farmasøytisk aktive midlene med i det vesentlige den samme frigivelsesraten som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for stressede betingelser.

15

I en annen utførelsesform sikter den foreliggende oppfinnelsen følgelig mot å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring i 3, 6, 9 eller 12 måneder ved 30 °C og 75 % RH frigir de farmasøytisk aktive midlene med i det vesentlige den samme frigivelsesraten som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for stressede betingelser.

20

I enda en annen utførelsesform sikter den foreliggende oppfinnelsen følgelig mot å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring i 3, 6, 9 eller 12 måneder ved 40 °C og 60 % RH frigir de farmasøytisk aktive midlene med i det vesentlige den samme frigivelsesraten som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for stressede betingelser.

25

I enda en annen utførelsesform sikter den foreliggende oppfinnelsen følgelig mot å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring i 3, 6, 9 eller 12 måneder ved 40 °C og 75 % RH frigir de farmasøytisk aktive midlene med i det vesentlige den samme frigivelsesraten som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for stressede betingelser.

30

35

I et ytterligere aspekt sikter den foreliggende oppfinnelsen mot å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring under stressede betingelser har mindre enn 4 % av totale stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. I noen utførelsesformer har sammensetningen lik eller mer enn 0,05 % og foretrukket lik eller mer enn 0,1 % av totale stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

I et ytterligere aspekt sikter den foreliggende oppfinnelsen mot å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring under stressede betingelser har mindre enn 0,5 % av kjente stoffer eller et kjent stoff beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og mindre enn 0,5 % av kjente stoffer beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. I noen utførelsesformer har sammensetningen lik eller mer enn 0,01 % og foretrukket lik eller mer enn 0,07 % av kjente stoffer eller et kjent stoff beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. Disse verdiene vedrører foretrukket det kjente beslektede stoffet noroksymorfon.

Betegnelsen "totale oksykodon- og naloxon-beslektede stoffer" eller lignende henviser til stoffer som oppstår fra kjemiske reaksjoner av oksykodon eller naloxon, farmasøytisk akseptable salter eller derivater derav slik som f.eks. degradering. Disse stoffene kan kjennetegnes som kjente oksykodon-beslektede stoffer der stoffets identitet og opprinnelse er kjent, som kjente naloxon-beslektede stoffer der stoffets identitet og opprinnelse er kjent, og som ukjente stoffer. For ukjente stoffer er identiteten ikke kjent. Det antas imidlertid at de oppstår fra oksykodon og/eller naloxon, farmasøytisk akseptable salter og derivater derav. Det skal forstås at betegnelsen "totale oksykodon- og naloxon-beslektede stoffer" inkluderer summen av kjente oksykodon-beslektede stoffer, kjente naloxon-beslektede stoffer og ukjente stoffer.

Betegnelser som "mindre enn 4 % av totale stoffer beslektet med oksykodon og naloxon, eller med farmasøytisk akseptable salter eller derivater derav" eller

"mindre enn 3,5 % av totale stoffer beslektet med oksykodon og naloxon eller med farmasøytisk akseptable salter eller derivater derav" osv. angir at mengden totale stoffer som beskrevet i det foregående avsnittet er mindre enn f.eks.

5 4 vekt-% eller 3,5 vekt-% basert på den totale mengden av den aktive ingrediensen (dvs. oksykodon eller naloxon) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav som er nærværende i den farmasøytiske sammensetningen i den mindre mengden. Følgelig, hvis en farmasøytisk sammensetning omfatter oksykodon HCl og naloxon HCl i forholdet 2 : 1 vekt/vekt, beregnes mengden totale stoffer fra summen av kjente oksykodon HCl-beslektede stoffer, kjente naloxon HCl-beslektede stoffer og ukjente stoffer
10 som da er sett i forhold til mengden naloxon HCl.

"Kjente oksykodon-beslektede stoffer" inkluderer f.eks. 6-a oksykodol, noroksykodon, 14-hydroksykodeinon, oksykodon-N-oksidi og hydrokodonbase.

15 "Kjente naloxon-beslektede stoffer" inkluderer noroksymorfon, 10a-hydroksynalokson, 7,8-didehydronaloxon, pseudonaloxon, 3-o-allylnaloxon.

Betegnelser som "mindre enn 4 % av kjente stoffer beslektet med oksykodon eller med farmasøytisk akseptable salter eller derivater derav" eller "mindre enn
20 3,5 % av kjente stoffer beslektet med oksykodon eller med farmasøytisk akseptable salter eller derivater derav" osv. indikerer at mengden kjente oksykodon-beslektede stoffer er mindre enn f.eks. 4 vekt-% eller 3,5 vekt-% per kjent oksykodon-beslektet stoff basert på den totale mengden oksykodon, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i sammensetningen.

25

Betegnelser som "mindre enn 4 % av kjente stoffer beslektet med naloxon eller med farmasøytisk akseptable salter eller derivater derav" eller "mindre enn
30 3,5 % av kjente stoffer beslektet med naloxon eller med farmasøytisk akseptable salter eller derivater derav" osv. indikerer at mengden kjente naloxon-beslektede stoffer er mindre enn f.eks. 4 vekt-% eller 3,5 vekt-% per kjente naloxon-beslektede stoff basert på den totale mengden naloxon, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i sammensetningen.

35 Betegnelsen "stoff beslektet med oksykodon eller med farmasøytisk akseptable salter eller derivater derav" henviser til en enhet som er forskjellig fra

oksykodonet eller de farmasøytisk akseptable saltene eller derivatene derav som anvendes som farmasøytisk aktive midler i sammensetningen.

5 Betegnelsen "stoff beslektet med naloxon eller med farmasøytisk akseptable salter eller derivater derav" henviser til en enhet som er forskjellig fra naloxonet eller de farmasøytisk akseptable saltene eller derivatene derav som anvendes som farmasøytisk aktive midler i sammensetningen.

10 For å vurdere stabilitet kan man utsette en farmasøytisk sammensetning for stressede betingelser som nevnt over, og deretter fastsette mengden totale oksykodon- og/eller naloxon-beslektede stoffer. Fastsettelse av mengden "totale oksykodon- og/eller naloxon-beslektede stoffer" utføres typisk ved HPLC-analyse. For eksempel kan man knuse en farmasøytisk sammensetning slik som en tablett omfattende oksykodon HCl og naloxon HCl og trekke ut de aktive
15 ingrediensene inkludert beslektede stoffer og separere dem ved HPCL ved bruk av f.eks. Hypersil BDS C18, 3 µm 3,0*100 mm kolonne fra Thermo Finigan ved 210 nm. Oksykodon HCl og naloxon HCl så vel som kjente beslektede stoffer identifiseres ved bruk av tilsvarende rene stoffer som standarder. Mengden av stoffene inkludert mengden av ukjente stoffer fastsettes deretter ved å beregne
20 området under de respektive toppene i kromatogrammet.

Stressede lagringsbetingelser kan være de samme som nevnt over. Følgelig kan typiske stressede betingelser henvise til lagring over minst én, to, tre, fire, fem eller seks måneder ved 25 °C og 60 % RH, ved 30 °C og 65 % RH, ved 30 °C og
25 75 % RH, ved 40 °C og 60 % RH ved 40 °C og 75 %.

Mengden totale stoffer er foretrukket mindre enn 4 %, foretrukket mindre enn 3,5 %, mer foretrukket mindre enn 3 %, enda mer foretrukket mindre enn 2 % eller mest foretrukket mindre enn 1 % eller til og med lik eller mindre enn
30 0,5 %. I noen utførelsesformer har sammensetningen lik eller mer enn 0,05 % og foretrukket lik eller mer enn 0,1 % av totale stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

35 Mengden kjente oksykodon-beslektede stoffer eller kjente naloxon-beslektede stoffer er mindre enn 0,5 %, foretrukket mindre 0,4 %, mer foretrukket mindre

enn 0,3 %, enda mer foretrukket mindre enn 0,2 % og mest foretrukket mindre enn 0,1 %. I noen utførelsesformer har sammensetningen lik eller mer enn 0,01 % og foretrukket lik eller mer enn 0,07 % av kjente stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller
 5 beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. Disse verdiene vedrører foretrukket det kjente beslektede stoffet noroksymorfon.

Etter lagring under stressede betingelser har de farmasøytiske sammensetningene mindre enn 0,5 % kjente beslektede enkeltstoffer beslektet
 10 med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. I noen utførelsesformer har sammensetningen lik eller mer enn 0,01 % og foretrukket lik eller mer enn 0,07 % av et kjent stoff beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med
 15 naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. Disse verdiene vedrører foretrukket det kjente beslektede stoffet noroksymorfon.

I én utførelsesform sikter den foreliggende oppfinnelsen følgelig mot sammensetninger som etter lagring i 3, 6, 9 eller 12 måneder ved 25 °C og
 20 60 % RH har mindre enn 4 %, mindre enn 3,5 %, mindre enn 3 %, mindre enn 2 % eller til og med mindre enn 1 % eller til og med lik eller mindre enn 0,5 % av totale stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. De lavere grensene kan være som beskrevet ovenfor.

25 I en annen utførelsesform sikter den foreliggende oppfinnelsen følgelig mot å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring i 3, 6, 9 eller 12 måneder ved 30 °C og 65 % RH har mindre enn 4 %, mindre enn 3,5 %, mindre enn 3 %, mindre enn 2 % eller til og med mindre enn 1 % eller til og med lik
 30 eller mindre enn 0,5 % av totale stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. De lavere grensene kan være som beskrevet ovenfor.

35 I en annen utførelsesform sikter den foreliggende oppfinnelsen følgelig mot å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring i 3, 6, 9 eller 12

måneder ved 30 °C og 75 % RH har mindre enn 4 %, mindre enn 3,5 %, mindre enn 3 %, mindre enn 2 % eller til og med mindre enn 1 % eller til og med lik eller mindre enn 0,5 % av totale stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. De lavere grensene kan være som beskrevet ovenfor.

I enda en annen utførelsesform sikter den foreliggende oppfinnelsen følgelig mot å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring i 3, 6, 9 eller 12 måneder ved 40 °C og 60 % RH har mindre enn 4 %, mindre enn 3,5 %, mindre enn 3 %, mindre enn 2 % eller til og med mindre enn 1 % eller til og med lik eller mindre enn 0,5 % av totale stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. De lavere grensene kan være som beskrevet ovenfor.

I enda en annen utførelsesform sikter den foreliggende oppfinnelsen følgelig mot å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring i 3, 6, 9 eller 12 måneder ved 40 °C og 75 % RH har mindre enn 4 %, mindre enn 3,5 %, mindre enn 3 %, mindre enn 2 % eller til og med mindre enn 1 % eller til og med lik eller mindre enn 0,5 % av totale stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. De lavere grensene kan være som beskrevet ovenfor.

I én utførelsesform sikter den foreliggende oppfinnelsen følgelig mot sammensetninger som etter lagring i 3, 6, 9, eller 12 måneder ved 25 °C og 60 % RH har mindre enn 0,5 %, mindre enn 0,4 %, mindre enn 0,3 %, mindre enn 0,2 % eller mindre enn 0,1 % av kjente stoffer eller et kjent stoff beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og mindre enn 0,5 %, mindre enn 0,4 %, mindre enn 0,3 %, mindre enn 0,2 % eller mindre enn 0,1 % av kjente stoffer eller et kjent stoff beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. De lavere grensene kan være som beskrevet ovenfor. Et foretrukket kjent oksykodon-beslektet stoff kan være noroksymorfon.

I en annen utførelsesform sikter den foreliggende oppfinnelsen følgelig mot å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring i 3, 6, 9 eller 12 måneder ved 30 °C og 65 % RH har mindre enn 0,5 %, mindre enn 0,4 %, mindre enn 0,3 %, mindre enn 0,2 % eller mindre enn 0,1 % av kjente stoffer eller et kjent stoff beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og mindre enn 0,5 %, mindre enn 0,4 %, mindre enn 0,3 %, mindre enn 0,2 % eller mindre enn 0,1 % av kjente stoffer eller et kjent stoff beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. De lavere grensene kan være som beskrevet ovenfor. Et foretrukket kjent oksykodon-beslektet stoff kan være noroksymorfon.

I en annen utførelsesform sikter den foreliggende oppfinnelsen følgelig mot å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring i 3, 6, 9 eller 12 måneder ved 30 °C og 75 % RH har mindre enn 0,5 %, mindre enn 0,4 %, mindre enn 0,3 %, mindre enn 0,2 % eller mindre enn 0,1 % av kjente stoffer eller et kjent stoff beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og mindre enn 0,5 %, mindre enn 0,4 %, mindre enn 0,3 %, mindre enn 0,2 % eller mindre enn 0,1 % av kjente stoffer eller et kjent stoff beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. De lavere grensene kan være som beskrevet ovenfor. Et foretrukket kjent oksykodon-beslektet stoff kan være noroksymorfon.

I en annen utførelsesform sikter den foreliggende oppfinnelsen følgelig mot å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring i 3, 6, 9 eller 12 måneder ved 40 °C og 60 % RH har mindre enn 0,5 %, mindre enn 0,4 %, mindre enn 0,3 %, mindre enn 0,2 % eller mindre enn 0,1 % av kjente stoffer eller et kjent stoff beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og mindre enn 0,5 %, mindre enn 0,4 %, mindre enn 0,3 %, mindre enn 0,2 % eller mindre enn 0,1 % av kjente stoffer eller et kjent stoff beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. De lavere grensene kan være som beskrevet ovenfor. Et foretrukket kjent oksykodon-beslektet stoff kan være noroksymorfon.

I en annen utførelsesform sikter den foreliggende oppfinnelsen følgelig mot å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring i 3, 6, 9 eller 12 måneder ved 40 °C og 75 % RH har mindre enn 0,5 %, mindre enn 0,4 %, mindre enn 0,3 %, mindre enn 0,2 % eller mindre enn 0,1 % av kjente stoffer eller et kjent stoff beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og mindre enn 0,5 %, mindre enn 0,4 %, mindre enn 0,3 %, mindre enn 0,2 % eller mindre enn 0,1 % av kjente stoffer eller et kjent stoff beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. De lavere grensene kan være som beskrevet ovenfor. Et foretrukket kjent oksykodon-beslektet stoff kan være noroksymorfon.

mindre enn 0,3 %, mindre enn 0,2 % eller mindre enn 0,1 % av kjente stoffer eller et kjent stoff beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og mindre enn 0,5 %, mindre enn 0,4 %, mindre enn 0,3 %, mindre enn 0,2 % eller mindre enn 0,1 % av kjente stoffer eller et kjent stoff beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. De lavere grensene kan være som beskrevet ovenfor. Et foretrukket kjent oksykodon-beslektet stoff kan være noroksymorfon.

I enda en annen utførelsesform sikter den foreliggende oppfinnelsen følgelig mot å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring i 3, 6, 9 eller 12 måneder ved 40 °C og 60 % RH har mindre enn 0,5 %, mindre enn 0,4 %, mindre enn 0,3 %, mindre enn 0,2 % eller mindre enn 0,1 % av kjente stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og mindre enn 0,5 %, mindre enn 0,4 %, mindre enn 0,3 %, mindre enn 0,2 % eller mindre enn 0,1 % av et kjent enkeltstoff beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. De lavere grensene kan være som beskrevet ovenfor. Et foretrukket kjent oksykodon-beslektet stoff kan være noroksymorfon.

I enda en annen utførelsesform sikter den foreliggende oppfinnelsen følgelig mot å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som etter lagring i 3, 6, 9 eller 12 måneder ved 40 °C og 75 % har mindre enn 0,5 %, mindre enn 0,4 %, mindre enn 0,3 %, mindre enn 0,2 % eller mindre enn 0,1 % av kjente stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og mindre enn 0,5 %, mindre enn 0,4 %, mindre enn 0,3 %, mindre enn 0,2 % eller mindre enn 0,1 % av et kjent enkeltstoff beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav. De lavere grensene kan være som beskrevet ovenfor. Et foretrukket kjent oksykodon-beslektet stoff kan være noroksymorfon.

Det blir beskrevet nedenfor hvordan stabile farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetninger av oksykodon og naloxon kan fremstilles. Det vil gå klart frem av denne beskrivelsen at valg av f.eks. bindemidler kan være et middel for å påvirke stabiliteten positivt. Varmebehandling kan også forbedre fysisk stabilitet slik som robusthet og hardhet og også påvirke kjemisk stabilitet positivt.

Varmebehandling kan utføres slik at hardheten/bruddstyrken til den farmasøytiske sammensetningen økes for den varmebehandlede versus den ikke varmebehandlede sammensetningen. Ved å varmebehandle farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan det oppnås sammensetninger med forbedret hardhet/bruddstyrke i forhold til tablettvekten, -størrelsen og -formen. Varmerbehandling kan forbedre fysisk stabilitet slik som robusthet og hardhet og også påvirke kjemisk stabilitet positivt.

Etter varmebehandling i relativt korte tidsperioder (f.eks. 30 min ved 55 °C) vil *in vitro*-frigivelsesraten muligens ikke endres ytterligere ved ytterligere varmebehandling, dvs. forblir i det vesentlige den samme. Det er videre observert at slike varmebehandlede sammensetninger når de utsettes for stressede betingelser, kan ha i det vesentlige den samme *in vitro*-frigivelsesraten som den samme varmebehandlede sammensetningen som ikke er utsatt for stressede betingelser.

Betegnelsen "varmebehandling" henviser til en termisk behandling under en eller begge av økt temperatur i en lengre tidsperiode. Varmerbehandling finner typisk sted ved en temperatur i området cirka 30 °C til cirka 95 °C og i en tidsperiode i området cirka 10 min til cirka 3 timer. Følgelig kan varmebehandlingsbetingelsene typisk være behandling i minst cirka 15 min, minst cirka 30 min, minst cirka 45 min, minst cirka 60 min, minst cirka 75 min, minst cirka 90 min, minst cirka 120 min, minst cirka 150 min, minst cirka 180 min eller minst cirka 240 min ved cirka minst 30 °C, ved cirka minst 40 °C, ved cirka minst 50 °C, ved cirka minst 60 °C eller ved cirka minst 80 °C ved omgivelsesfuktighet.

Varmerbehandling kan utføres i en konveksjonsovn, i en åpen ovn, under vakuum, i beleggtrommelen ved bruk av konvensjonell varme, mikrobølge og enhver annen varmekilde. Varmerbehandling i en beleggtrommel kan være foretrukket

Som nevnt ovenfor kan farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen omfatte et forlenget frigivelse-belegg og/eller en forlenget frigivelse-matriks. Anvendelse av en forlenget frigivelse-matriks kan være foretrukket. Til

fremstilling av en forlenget frigivelse-matriks kan forlenget frigivelse-matriksmaterialer anvendes.

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

10 Forlengede materialer kan også inkludere fettsyrer, fettalkoholer, glycerylestere av fettsyrer, polyetylenglykoler, oljer og voks. Fettsyrer og fettalkoholer er foretrukket de 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 som stearylalkohol, cetostearylalkohol, cetylalkohol, myristylalkohol og polyalkylenglykoler kan være foretrukket. Voks kan velges fra naturlig og syntetisk voks slik som bivoks, karnaubavoks. Oljer kan inkludere mineraloljer eller vegetabilske oljer slik som lakserolje eller hydrogenert lakserolje.

15 Forlenget frigivelse-matriksmaterialene som kan vurderes i den foreliggende oppfinnelsens kontekst, kan også velges fra celluloseetere.

20 Betegnelsen "celluloseetere" omfatter cellulose-avledede polymerer derivatisert med minst alkyl og/eller hydroksyalkylgrupper som kan være hydrofile eller hydrofobe.

25 For eksempel kan forlenget frigivelse-materialet være en hydrofil hydroksyalkylcellulose slik som en hydroksy (C1-C6) alkylcelluloser slik som hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose og spesielt foretrukket hydroksyetylcellulose.

30 Eksempler på hydrofobe celluloseetere inkluderer f.eks. etylcellulose. Anvendelsen av etylcellulose kan være foretrukket. Hydrofobe celluloseetere slik som etylcellulose kan være spesielt egnet for å bibringe alkoholresistens til farmasøytiske sammensetninger.

35 Et spesielt egnet materiale for forlenget frigivelse-matriksformuleringer ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan velges fra gruppen av akrylharpikser. Slike akrylharpikser kan dannes av (met)akrylsyre-(ko)polymerer.

Det finnes ulike typer (met)akrylsyre-(ko)polymerer tilgjengelig som kan karakteriseres i henhold til egenskapene til restene deres, slik som nøytrale (met)akrylsyre-(ko)polymerer, (met)akrylsyre-(ko)polymerer med anioniske rester eller (met)akrylsyreester-kopolymerer med kationiske rester.

5

Nøytrale (met)akrylsyre-(ko)polymerer inkluderer polymerer som har 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 f.eks. tilgjengelige under handelsnavnet Eudragit[®] NE, som er en kopolymer med 30 vekt-% etylakrylat og 70 vekt-% metylmetakrylat. Denne polymeren tilveiebringes vanligvis i form av en 30 % eller 40 % vandig dispersjon (Eudragit[®] NE 30 D, Eudragit[®] NE 40 D eller Eudragit[®] NM 30 D).

10

15

(Met)akrylsyre-(ko)polymerer med funksjonelle anioniske rester kan være (met)akrylsyre-(ko)polymerer med 25 til 95 vekt-% radikalt polymeriserte C₁- til C₄-alkylestere av akryl- eller metakrylsyre og 5 til 75 vekt-% 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 metakrylsyre-kopolymerer med en anionisk funksjonell gruppe kan omfatte f.eks. 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.

20

25

Eudragit[®] L 100 er for eksempel en kopolymer av 50 vekt-% metylmetakrylat og 50 vekt-% metakrylsyre. Det tilveiebringes også som en 12,5 % løsning (Eudragit[®] L 12.5). Eudragit[®] L 100-55 er en kopolymer av 50 vekt-% etylakrylat og 50 vekt-% metakrylsyre. Det tilveiebringes også som 30 % dispersjon (Eudragit[®] L 30 D-55).

30

35

(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 handelsnavnet Eudragit® S. Det tilveiebringes også som en 12,5 % løsning (Eudragit® S 12.5). En annen type metakrylsyrekopolymerer med en anionisk funksjonell gruppe er tilgjengelig under handelsnavnet Eudragit® FS som typisk omfatter 10 til 30 vekt-% metylmetakrylat, 50 til 70 vekt-% metylakrylat og 5 til 15 vekt-% metakrylsyre. Følgelig kan Eudragit®FS være en polymer av 25 vekt-% metylmetakrylat, 65 vekt-% metylakrylat og 10 vekt-% metakrylsyre. Det tilveiebringes vanligvis som 30 % dispersjon (Eudragit® FS 30 D).

(Met)akrylsyre-(ko)polymerer med funksjonelle kationiske grupper kan være metakrylsyrekopolymerer med tertiære aminogrupeer. Slike polymerer kan omfatte 30 til 80 vekt-% radikalt polymeriserte C₁-C₄-alkylestere av akrylsyre eller metakrylsyre og 70 til 20 vekt-% metakrylatmonomerer med en tertiær aminogruppe i alkylresten.

Egnede monomerer med en funksjonell tertiær aminogruppe beskrives f.eks. i US 4,705,695, kolonne 3, linje 64 til kolonne 4, linje 13. De inkluderer for eksempel dimetylaminoetylakrylat, 2-dimetylaminoethylakrylat, dimetylaminoethylmetakrylat, dimetylaminoethylakrylat, dimetylaminoethylmetakrylat, (3-dimetylamino-2,2-dimetyl)propylakrylat, dimetylamino-2,2-dimetylpropylmetakrylat, (3-dietylamino-2,2-dimetyl)propylakrylat og dietylamino-2,2-dimetylpropylmetakrylat. Spesielt egnet er dimetylaminoetylmakrylat. Mengden monomerer med en tertiær aminogruppe i kopolymeren kan variere mellom 20 til 70 %, mellom 40 til 60 %. Mengden 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 tertiær aminogruppe kan omfatte 20 til 30 vekt-% metylmetakrylat, 20 til 30 vekt-% butylmetakrylat og 60 til 40 vekt-% dimetylaminoetylmakrylat. For eksempel omfatter det kommersielt tilgjengelige Eudragit® E 100 25 vekt-% metylmetakrylat, 25 vekt-% butylmetakrylat og 50 vekt-% dimetylaminoetylmakrylat. En annen vanlig kommersielt tilgjengelig polymer, Eudragit®E PO, omfatter kopolymerer av

metylmetakrylat, butylmetakrylat og dimetylaminoetylmakrylat i et forhold på 25 : 25 : 50.

5 En annen type (met)akrylsyre-(ko)polymerer med funksjonelle kationegrupper er (met)akrylsyre-(ko)polymerer med en kvartær aminogruppe. Denne typen (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 f.eks. tilgjengelige under handelsnavnene Eudragit®RS eller Eudragit®RL.

10

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

15

Forlengt frigivelse-matriksmaterialer som er spesielt egnet for den foreliggende oppfinnelsen, er f.eks. de nøytrale (met)akrylsyre-(ko)polymerene eller (met)akrylsyre-(ko)polymerene med anioniske funksjonelle grupper. For eksempel kan blandinger av disse polymertypene anvendes.

20

For eksempel kan Eudragit®NE anvendes som en nøytral (met)akrylsyre-(ko)polymer og Eudragit®RSPO som en (met)akrylsyre-(ko)polymer med en anionisk funksjonell gruppe. Blandinger av disse polymertypene kan også anvendes.

25

Imidlertid kan en blanding av (met)akrylsyre-(ko)polymerer og andre forlengt frigivelse-matriksmaterialer, slik som celluloseetere, også anvendes. For eksempel kan en blanding av en nøytral (met)akrylsyre-(ko)polymer og en hydrofob celluloseeter anvendes. Et spesielt egnet eksempel er kombinasjonen av en Eudragit®NE sammen med etylcellulose. Et annet forlengt frigivelse-materiale som kan anvendes for den foreliggende oppfinnelsen, kan være polymerer slik som polyetylenoksid.

30

35

Når det gjelder polyetylenoksider, kan spesielt de polyetylenoksidene med en molekylvekt i området $1 \times 10^5 - 5 \times 10^5$ anvendes.

Forlenget frigivelse-materialer som er spesielt egnet for den foreliggende oppfinnelsen, er f.eks. de nøytrale (met)akrylsyre-(ko)polymerene eller (met)akrylsyre-(ko)polymerene med anioniske funksjonelle grupper. For eksempel kan blandinger av disse polymertypene anvendes.

For eksempel kan Eudragit®NE anvendes som en nøytral (met)akrylsyre-(ko)polymer og Eudragit®RSPO som en (met)akrylsyre-(ko)polymer med en anionisk funksjonell gruppe. En blanding av disse polymertypene kan også anvendes.

Anvendelsen av (met)akrylsyre-(ko)polymerer kan være spesielt egnet for å øke hardheten/bruddstyrken etter varmebehandling.

Imidlertid kan en blanding av (met)akrylsyre-(ko)polymerer og andre forlenget frigivelse-matriksmaterialer, slik som celluloseetere, også anvendes. For eksempel kan en blanding av en nøytral (met)akrylsyre-(ko)polymer og en hydrofob celluloseeter anvendes. Et spesielt egnet eksempel er kombinasjonen av en Eudragit®NE sammen med etylcellulose. Et annet eksempel er en blanding av celluloseeter, slik som hydrofobe celluloseetere (f.eks. etylcellulose), med en fettalkohol (f.eks. stearylalkohol). En blanding av (met)akrylsyre-(ko)polymerer slik som nøytral (met)akrylsyre-(ko)polymer (f.eks. Eudragit®NE) og celluloseetere slik som hydrofobe celluloseetere (f.eks. etylcellulose) kan også omfatte en fettalkohol (slik som stearyl- eller cetostearylalkohol) som et ytterligere forlenget frigivelse-matriksmateriale. Slike blandinger kan tillate kombinasjon av fordelaktige egenskaper som alkoholresistens og økt hardhet og forbedret stabilitet etter varmebehandling.

Mengden forlenget frigivelse-materiale(r) i forlenget frigivelse-formuleringen kan være på cirka 5 til 90 vekt-%, på cirka 10 til 70 vekt-%, på cirka 20 til 60 vekt-%, på cirka 20 til cirka 55 vekt-%, på cirka 25 til cirka 50 vekt-%, på cirka 25 til cirka 45 vekt-% og foretrukket på cirka 25 til cirka 35 vekt-% basert på vekten til den farmasøytiske sammensetningen. Mengden forlenget frigivelse-materiale som er inkorporert i sammensetningen, kan være en måte å tilpasse forlenget frigivelse-egenskapene på. Hvis for eksempel mengden forlenget frigivelse-materiale økes, kan frigivelsen forlenges ytterligere. De tidligere nevnte

mengdene henviser til det totale innholdet av forlenget frigivelse-materialer i en farmasøytisk sammensetning. Disse mengdene kan følgelig henvise til en blanding av ulike forlenget frigivelse-materialer, slik som en nøytral (met)akrylsyre-(ko)polymer, en hydrofob celluloseeter og/eller en fettalkohol.

5

Hvis celluloseeter er blant forlenget frigivelse-materialene, vil den typisk finnes i en mengde på cirka 5 til cirka 50 vekt-%, på cirka 5 til cirka 45 vekt-%, på cirka 5 til cirka 40 vekt-%, på cirka 5 til cirka 35 vekt-%, på cirka 5 til cirka 30 vekt-%, på cirka 5 til cirka 25 vekt-%, på cirka 5 til cirka 20 vekt-% slik som på cirka 5 vekt-%, på cirka 7 vekt-%, på cirka 10 vekt-%, på cirka 15 vekt-%, på cirka 18 vekt-% eller på cirka 20 vekt-% basert på vekten til den farmasøytiske sammensetningen. En mengde på 13 til 18 vekt-% kan være foretrukket.

10

Hvis fettalkohol er blant forlenget frigivelse-materialene, vil den typisk finnes i en mengde på cirka 5 til cirka 50 vekt-%, på cirka 5 til cirka 45 vekt-%, på cirka 5 til cirka 40 vekt-%, på cirka 5 til cirka 35 vekt-%, på cirka 10 til cirka 30 vekt-%, på cirka 10 til cirka 25 vekt-% slik som på cirka 10 vekt-%, på cirka 15 vekt-%, på cirka 20 vekt-% eller cirka 25 vekt-% basert på vekten til den farmasøytiske sammensetningen. En mengde på 15 til 20 vekt-% kan være foretrukket.

15

20

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

25

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

30

Fyllstoffer som også kan være spesifisert som fortynningsmidler, kan inkludere f.eks. laktose, foretrukket laktosemonohydrat, glukose eller sakkarose, stivelser, deres hydrolysater, mikrokrystallincellulose, cellatose, sukkeralkoholer slik som sorbitol eller mannitol, polyløselige kalsiumsalter som kalsiumhydrogenfosfat,

35

dikalsium- eller trikalsiumfosfat og kombinasjoner av to eller flere av fyllstoffene ovenfor.

Smøremidler kan inkludere sterkt dispergert silika, talkum, maisstivelse, magnesiumoksid og magnesium- eller kalsiumstearat, fett som hydrert lakserolje, natriumstearyl fumarat og kombinasjoner av to eller flere av smøremidlene ovenfor.

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 f.eks. strømningssegenskapene til granuler anvendt til pressing forbedres.

Følgelig kan det være foretrukket å anvende en smøremiddelmengde på cirka 0,5 til cirka 4 vekt-%, på cirka 0,7 til cirka 3 vekt-%, på cirka 1 til cirka 2 vekt-% slik som på cirka 1,0 vekt-%, på cirka 1,1 vekt-%, på cirka 1,2 vekt-%, på cirka 1,3 vekt-%, på cirka 1,4 vekt-%, på cirka 1,5 vekt-%, på cirka 1,6 vekt-%, på cirka 1,7 vekt-%, på cirka 1,8 vekt-%, på cirka 1,9 vekt-% eller på cirka 2,0 vekt-% basert på vekten til den farmasøytiske sammensetningen. En mengde på cirka 0,75 til cirka 1,25 vekt-% basert på vekten til den farmasøytiske sammensetningen kan være foretrukket, spesielt hvis magnesiumstearat og talkum anvendes. De ovennevnte mengdene henviser til mengden av alle smøremidler (dvs. inkludert blandinger) i sammensetningen.

Bindemidler kan inkludere hydroksypropylcellulose (HPC), hydroksypropylmetylcellulose, povidon, kopovidon, polyvinylpyrrolidonvinylalkohol (PVPVA), mikrokrySTALLINcellulose, polyetylenglykoler (PEG-er), gelatin, stivelse eller glyserolestere av fettsyrer som glyserolmonobehenat, glyserolpalmitostearat, glyserolmonostearat og kombinasjoner derav.

Det kan være foretrukket å anvende HPC som et bindemiddel, siden dette kan ha positiv innflytelse på tablettenes stabilitet. Anvendelsen av HPC kan spesielt vurderes hvis sammensetningen omfatter 1 til 15 mg, foretrukket 1 til 9 mg oksykodon HCl eller en ekvimolar mengde av et annet farmasøytisk akseptabelt salt eller av den frie basen og 0,5 til 7,5 mg, foretrukket 0,5 til 4,5 mg naloxon HCl eller en ekvimolar mengde av et annet farmasøytisk akseptabelt salt eller av

den frie basen. Anvendelsen av oksykodon og naloxon i vektforholdet 2 : 1 kan være enda mer foretrukket i denne konteksten. I noen utførelsesformer omfatter sammensetningen oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 1 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 0,5 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 2,5 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 1,25 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 5 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 2,5 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 7,5 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 3,75 mg naloxon HCl. Selv om disse sistnevnte dosestyrkene kan være foretrukket i noen tilfeller, kan HPC også anvendes i høyere dosestyrker. Sammensetningen kan følgelig omfatte oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 10 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 5 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 12,5 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 6,25 mg naloxon HCl, eller oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 15 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 7,5 mg naloxon HCl. Disse farmasøytiske sammensetningene kan omfatte minst en del av de farmasøytiske aktive midlene i en forlenget frigivelse-matriks. En slik forlenget frigivelse-matriks kan foretrukket omfatte etylcellulose og/eller en fettalkohol som forlenget frigivelse-matriksmaterialer. I noen utførelsesformer omfatter imidlertid kanskje ikke forlenget frigivelse-matriksen etylcellulose og/eller stearylalkohol som et forlenget frigivelse-matriksmateriale. Den ovennevnte farmasøytiske sammensetningen kan ha mindre enn 5 % av totale stoffer beslektet med oksykodon og naloxon etter lagring under stressede betingelser. Videre kan den ovennevnte farmasøytiske sammensetningen ha mindre enn 0,5 % av kjente oksykodon- eller naloxonbeslektede stoffer etter lagring under stressede betingelser. Disse farmasøytiske sammensetningene kan også tilveiebringe i det vesentlige den samme in vitro-oppløsningsraten etter lagring under stressede betingelser. Videre kan den farmasøytiske sammensetningen

tilveiebringe de ovennevnte in vitro-oppløsningsratene. I disse farmasøytiske sammensetningene kan HPC anvendes for å stabilisere formuleringen.

- 5 I ett foretrukket aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelsen anvendelsen av HPC for å stabilisere en farmasøytisk sammensetning. Slike farmasøytiske sammensetninger omfatter minst del av oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav slik som oksykodon HCl, og av naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav slik som naloxon HCl, i en forlenget frigivelse-matriks. Slik farmasøytisk sammensetning omfatter oksykodon eller et
- 10 farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 1 til 15 mg, foretrukket 1 til 9 mg av oksykodon HCl og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 0,5 til 7,5 mg, foretrukket 0,5 til 4,5 mg av naloxon HCl. Disse sammensetningene kan foretrukket omfatte de aktive ingrediensene i vektforholdet 2 : 1. Videre omfatter disse
- 15 sammensetningene foretrukket en celluloseeter slik som etylcellulose og/eller en fettalkohol som forlenget frigivelse-matriksmaterialer. Disse farmasøytiske sammensetningene kan ha mindre enn 5 % av totale stoffer beslektet med oksykodon og naloxon etter lagring under stressede betingelser. Videre kan disse farmasøytiske sammensetningene ha mindre enn 0,5 % av kjente
- 20 oksykodon- eller naloxonbeslektede stoffer etter lagring under stressede betingelser. Disse farmasøytiske sammensetningene kan også tilveiebringe i det vesentlige den samme in vitro-oppløsningsraten etter lagring under stressede betingelser.
- 25 Videre kan den farmasøytiske sammensetningen tilveiebringe de ovennevnte in vitro-oppløsningsratene.

- 30 Det kan være foretrukket å anvende povidon som et bindemiddel siden dette kan ha positiv innflytelse på tablettenes stabilitet. Anvendelsen av povidon kan spesielt vurderes hvis sammensetningen omfatter 10 til 160 mg, foretrukket 16 til 160 mg oksykodon HCl eller en ekvimolar mengde av et forskjellig farmasøytisk akseptabelt salt eller av den frie basen og 5 til 80 mg, foretrukket 8 til 80 mg naloxon HCl eller en ekvimolar mengde av et forskjellig farmasøytisk akseptabelt salt eller av den frie basen. Anvendelsen av oksykodon og naloxon i
- 35 vektforholdet 2 : 1 kan være enda mer foretrukket i denne konteksten. I andre utførelsesformer omfatter den farmasøytiske sammensetningen oksykodon eller

et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 10 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 5 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 20 mg oksykodon HCl, og

5 naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 10 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 30 mg oksykodon HCl og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 15 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 40 mg

10 oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 20 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 60 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 30 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 80 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 40 mg naloxon HCl, og

15 oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 160 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 80 mg naloxon HCl. Forlenget frigivelse-matriksen kan i

20 noen utførelsesformer muligens ikke omfatte etylcellulose og/eller stearylalkohol som et forlenget frigivelse-matriksmateriale.

Det kan følgelig være foretrukket å anvende en bindemiddelmengde på cirka 1 til cirka 10 vekt-%, på cirka 2 til cirka 9 vekt-%, på cirka 3 til cirka 7 vekt-%, på

25 cirka 3 til cirka 6 vekt-%, på cirka 3 til cirka 5 vekt-% eller på cirka 3 til cirka 4 vekt-% slik som på cirka 3,0 vekt-%, på cirka 3,1 vekt-%, på cirka 3,2 vekt-%, på cirka 3,3 vekt-%, på cirka 3,4 vekt-%, på cirka 3,5 vekt-%, på cirka 3,6 vekt-%, på cirka 3,7 vekt-%, på cirka 3,8 vekt-%, på cirka 3,9 vekt-% eller på cirka 3,0 vekt-% basert på vekten av den farmasøytiske sammensetningen.

30 En mengde på cirka 3,0 til cirka 4,0 vekt-% basert på vekten av den farmasøytiske sammensetningen kan være foretrukket, spesielt hvis HPC anvendes som bindemiddel. De ovennevnte mengdene henviser til mengden av alle bindemidler (dvs. inkludert blandinger) i sammensetningen.

35 Det skal forstås at funksjonene til farmasøytisk akseptable eksipienter kan være overlappende. For eksempel kan et sfæredannende middel slik som

mikrokrystallincellulose også anvendes som et fyllstoff hvis egnede mengder velges. Videre kan HPMC ikke bare virke som et frigivelseshastighetsmodifiserende middel, men også som bindemiddel hvis det f.eks. anvendes i en forlenget frigivelse-formulering med et belegg.

5

Forlenget frigivelse-belegg kan dannes av materialer slik de er vanlige i teknikken.

10

De kan følgelig velges fra f.eks. hydrofobe forlenget frigivelse-materialer valgt fra (i) en alkylcellulose, (ii) en akrylpolymer eller (iii) blandinger derav. Belegget kan påføres i form av en organisk eller vandig løsning eller dispersjon.

15

I noen utførelsesformer utledes kontrollert frigivelse-belegget fra en vandig dispersjon av det hydrofobe kontrollert frigivelse-materialet.

Beleggsammensetningen kan deretter herdes.

I foretrukne utførelsesformer inkluderer kontrollert frigivelse-beleggene et plastiseringsmiddel slik som de beskrevet nedenfor heri.

20

I visse utførelsesformer kan det belegges med en mengde beleggmateriale som er tilstrekkelig for å oppnå et vektøkingsnivå fra cirka 2 til cirka 20 %, f.eks. cirka 2 til cirka 15 % og foretrukket cirka 5 til cirka 10 % slik som 6 %, 7 %, 8 % eller 9 % for å oppnå tilstrekkelig forlengelse av frigivelsen fra formuleringen.

25

Cellulosematerialer og -polymerer, inkludert alkylcelluloser er forlenget frigivelse-materialer som er velegnet for beleggsubstrater, f.eks. kuler, granuler, tabletter osv. ifølge oppfinnelsen. Kun som eksempel er én foretrukket alkylcellulospolymer etylcellulose.

30

Én kommersielt tilgjengelig vandig dispersjon av etylcellulose er Aquacoat® slik som Aquacoat® ECD30 (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, USA). Aquacoat fremstilles ved å løse opp etylcellulosen i et organisk løsemiddel som ikke er blandbart med vann, og deretter emulgere det samme i vann i nærvær av en surfaktant og en stabilisator. Etter homogenisering for å danne

35

submikroskopiske dråper fordampes det organiske løsemiddelet under vakuum for å danne en pseudolateks.

5 En annen vandig dispersjon av etylcellulose er kommersielt tilgjengelig som Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, USA). Dette produktet fremstilles ved å inkorporere plastiseringsmidler i dispersjonen under produksjonsprosessen. En varm smelte av en polymer, plastiseringsmiddel (dibutylsebacat) og stabilisator (oljesyre) fremstilles som en homogen blanding, som deretter tynnes med en alkalisk løsning for å oppnå en vandig dispersjon
10 som kan anvendes direkte på substrater.

I andre utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelsen er forlenget frigivelse-beleggmaterialet 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 omfattes akrylpolymeren av én eller flere ammoniummetakrylatkopolymerer. Ammoniummetakrylatkopolymerer er velkjent i teknikken og beskrives som fullt polymeriserte kopolymerer av akryl- og metakrylsyreestere med et lavt innhold av kvartære ammoniumgrupper.
25 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 vann som absorberes av disse polymerene er pH-avhengig, men doseringsformer belagt med Eudragit RL og RS
30 er pH-uavhengige.

Akrylbeleggene kan omfatte en blanding av akrylresinlakker kommersielt tilgjengelige fra Rohm Pharma under handelsnavnene Eudragit®RL30D og Eudragit®RS30D. Eudragit®RL/RS-dispersjonene av den foreliggende
35 oppfinnelsen kan blandes sammen i en hvilken som helst ønsket rasjon for å til slutt oppnå en forlenget frigivelse-formulering med en ønskelig oppløsningsprofil.

Andre polymerer som kan anvendes som beleggmateriale for en forlenget frigivelse hvis de påføres i tilstrekkelige mengder, er f.eks. hydrofile polymerer slik som hydroksypropylmetylcellulose.

5

De ovennevnte beleggene kan også påføres i kombinasjon. Videre er det mulig å påvirke frigivelsesegenskapene til en doseringsform ved å øke mengden beleggmateriale og følgelig tykkelsen på belegget.

10

I utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelsen der belegget omfatter en vandig dispersjon av et hydrofobt kontrollert frigivelse-materiale, kan inkluderingen av en effektiv mengde av et plastiseringsmiddel i den vandige dispersjonen av hydrofobt materiale ytterligere forbedre de fysiske egenskapene til forlenget frigivelse-belegget. For eksempel, fordi etylcellulose har en relativt høy glassomvandlingstemperatur og kanskje ikke danner fleksible filmer under normale beleggbedingungen, kan det være foretrukket å inkorporere et plastiseringsmiddel i et etylcellulosebelegg som inneholdende forlenget frigivelse-belegg før anvendelse av det samme som et beleggmateriale. Generelt er mengden plastiseringsmiddel inkludert i en beleggløsning basert på konsentrasjonen av filmdanneren, f.eks. som oftest fra cirka 1 til cirka 50 vekt-% av filmdanneren.

15

20

25

Eksempler på egnede plastiseringsmidler for etylcellulose inkluderer plastiseringsmidler som ikke er vannoppløselige, slik som dibutylsebakat, dietylftalat, trietylcitrat, tributylcitrat og triacetin, selv om det er mulig at andre plastiseringsmidler som ikke er vannoppløselige (slik som acetylerede monoglycerider, ftalatestere, lakserolje osv.), kan anvendes. Trietylcitrat er et spesielt foretrukket plastiseringsmiddel for de vandige dispersjonene av etylcellulose ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

30

Eksempler på egnede plastiseringsmidler for akrylpolymerene ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, sitronsyreestere slik som trietylcitrat NF XVI, tributylcitrat, dibutylftalat og muligens 1,2-propylenglykol. Andre plastiseringsmidler som har vist seg å være egnet for å forbedre elastisiteten til filmene dannet av akrylfilmer slik som Eudragit®RL/RS-

35

lakk-løsninger, inkluderer polyetylenglykoler, propylenglykol, dietylftalat, lakserolje og triacetin.

5 Et spesielt foretrukket aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører farmasøytiske sammensetninger omfattende minst en del av oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav slik som oksykodon HCl og av naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav slik som naloxon HCl i en forlenget frigivelse-matriks. Den farmasøytiske sammensetningen omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 1 til 10 15 mg, foretrukket 1 til 9 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 0,5 til 7,5 mg, foretrukket 0,5 til 4,5 mg naloxon HCl. Videre omfatter den farmasøytiske sammensetningen HPC som et bindemiddel og/eller et stabiliseringsmiddel.

15 Disse sammensetningene kan foretrukket omfatte de aktive ingrediensene i vektforholdet 2 : 1. Videre omfatter disse sammensetningene foretrukket en celluloseeter slik som etylcellulose og/eller en fettalkohol som forlenget frigivelse-matriksmaterialer. Disse farmasøytiske sammensetningene kan ha mindre enn 5 % av totale stoffer beslektet med oksykodon og naloxon etter 20 lagring under stressede betingelser. Videre kan disse farmasøytiske sammensetningene ha mindre enn 0,5 % av kjente oksykodon- eller naloxonbeslektede stoffer etter lagring under stressede betingelser. Disse farmasøytiske sammensetningene kan også tilveiebringe i det vesentlige den samme in vitro-oppløsningsraten etter lagring under stressede betingelser. 25 Videre kan den farmasøytiske sammensetningen tilveiebringe de ovennevnte in vitro-oppløsningsratene.

De farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved å blande de farmasøytisk aktive midlene med de farmasøytisk akseptable 30 eksipientene og spesielt forlenget frigivelse-materialet/-materialene, bindemiddelet, fyllstoffet osv.

Denne blandingen kan deretter smelteekstruderes for å oppnå monolittiske sammensetninger eller multipartikulater. Multipartikulatene kan anvendes 35 direkte som multipartikulater, fylt i kapsler eller videre presset til tabletter.

Alternativt kan blandingen granuleres, f.eks. ved granulering i fluidisert sjikt, og granulene kan anvendes direkte som granuler, fylt på kapsler eller ytterligere presset til tabletter.

- 5 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også slike fremgangsmåter for fremstilling.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også anvendelsen av HPC til fremstilling og/eller stabilisering av de farmasøytiske sammensetningene over.

10

Oppfinnelsen illustreres nå med hensyn til spesifikke eksempler. Disse eksemplene skal imidlertid ikke tolkes som begrensende.

EKSEMPLER

Eksempel 1:

- 5 Tabletter med sammensetningen som vist i tabell 1 ble fremstilt.

Tablett	OXN 219/06	OXN 10/5
Ingrediens	Mengde (mg)	Mengde (mg)
Oksykodon HCl	5,00	10,00
Naloxon HCl	2,50	5,00
Povidon K30	5,00	5,00
Laktosemonohydrat	71,75	64,25
Etylcellulose	10,00	10,00
Stearylalkohol	25,00	25,00
Talkum	2,50	2,50
Mg-stearat	1,25	1,25
Kjernevekt	123,0	114,0
Vanninnhold	0,5	

De angitte mengdene henviser til de anvendte mengdene faststoffer.

- 10 Oksykodonhydroklorid, naloxonhydroklorid, povidon K30, etylcellulose N45, stearylalkohol og laktosemonohydrat ble blandet i en trommelblander.

Deretter ble blandingen ekstrudert i en Leistritz Micro 18- eller Leistritz Micro 27-dobbeltskrueekstruder uten paddle-midler og med en formplate (eng: die plate).

- 15 Temperaturprofilene er tilveiebrakt i tabellen nedenfor.

Tabell 2 Temperaturprofil for en Leistritz Micro 18 og Micro 27

Ekstrudertype:	Micro 18	Micro 27
Varmesone 1 (matesone)	25 °C	25 °C
Varmesone 2	55 °C	55 °C

Varmesone 3	63 °C	83 °C
Varmesone 4	63 °C	83 °C
Varmesone 5	60 °C	80 °C
Varmesone 6	60 °C	80 °C
Varmesone 7	60 °C	80 °C
Varmesone 8	60 °C	80 °C
Varmesone 9	i.a.	80 °C
Varmesone 10	i.a.	80 °C
Formhode (eng: die head)	60 °C	60 °C

Deretter ble ekstrudatet avkjølt og knust for å oppnå granuler.

Granulene ble deretter blandet i en trommelblander med magnesiumstearat og talkum og presset til tabletter ved bruk av en rotasjonspresse.

5

Tablettene OXN 219/06 ble deretter analysert med hensyn til *in vitro*-frigivelsesatferd ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm i 500 ml av oppløsningsmediet simulert magesaft (SGF_{sp}) (0,1 N HCl med pH 1,2 og 2 g natriumklorid per liter). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut ved de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 230 nm.

10

In vitro-frigivelsesdataene er angitt som prosent (basert på etikettinnholdet til det testede virkestoffet) i tabell 3. De øvre og nedre grensene av det ønskede *in vitro*-frigivelsesområdet er angitt.

15

Tabell 3

			Tabletter	PN3450	
			Oppløsningsmedium	SGF _{sp}	
tid (min)	min.- grense	maks.- grense		Oxy	Nal
15	10 %	30 %		18 %	18 %
120	40 %	60 %		50 %	50 %
600	80 %			94 %	94 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

20

Denne formuleringen viste gode resultater med hensyn til den ønskede oppløsningsprofilen. Deretter ble tablettene lagret i 1 måned ved 60 °C og 80 % relativ fuktighet (rH), og mengden totale beslektede stoffer ble målt. Dette ble gjort ved å male tablettene og trekke ut oksykodon HCl og naloxon HCl. For dette formål ble pulveret lagt i en beholder, og 1 ml 1 % Na₂EDTA og 10 ml metanol ble tilsatt. Deretter ble prøven behandlet med ultralyd i 30 min. Så ble 0,002 M H₂SO₄ tilsatt opp til 100 ml. Løsningen ble filtrert og analysert ved HPLC ved bruk av Hypersil BDS C18, 3 µ, 3,0*100 mm fra Thermo Finigan ved 210 nm.

Totale beslektede stoffer for denne batchen: 5,98 %
Noroksymorfon (N1): 1,14 %.

I et neste trinn ble stoffene som var ansvarlige for urenhetene, identifisert. For dette formål ble tabletter med sammenlignbar sammensetning fremstilt bortsett fra nærværet av en av eksipientene. Disse tablettene ble lagret i 1 måned ved 60 °C og 80 % relativ fuktighet (rH), og mengden av totale beslektede stoffer ble målt som beskrevet over. Resultatene er fremstilt i figur 1. Disse resultatene antydte at urenhetene var forårsaket av bindemiddelet povidon.

Eksempel 2:

Tabletter med sammensetningen som vist i tabell 4 ble fremstilt.

Tabell 4

Tablett	OXN 226/06	OXN 231/06
Ingrediens	Mengde (mg)	Mengde (mg)
Oksykodon HCl	5,00 mg	5,00 mg
Naloxon HCl	2,50 mg	2,50 mg
Hydroksypropyl-cellulose	5,00 mg	5,00 mg
Laktose-monohydrat	71,75 mg	71,75 mg
Etylcellulose	20,00 mg	20,00 mg

Stearylalkohol	25,00 mg	25,00 mg
Talkum	2,50 mg	2,50 mg
Mg-stearat	1,25 mg	1,25 mg
Kjernevekt	133,0 mg	133,0 mg
Vanninnhold	0,5 mg	0,5 mg

Tablettene ble fremstilt som beskrevet i eksempel 1.

5 Tablettene OXN 226/06 og 231/06 ble deretter analysert med hensyn til in vitro-frigivelsesatferd ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm i 500 ml av oppløsningsmediet simulert magesaft (SGF_{sp}). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut ved de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 230 nm.

10 In vitro-frigivelsesdataene er angitt som prosent (basert på etikettinnholdet til det testede virkestoffet) i tabell 5. De øvre og nedre grensene av det ønskede *in vitro*-frigivelsesområdet er angitt.

Tabell 5

			Tabletter	OXN 226/06		OXN231/06	
			Oppløsnings-medium	SGF_{sp}		SGF_{sp}	
tid (min)	min.-grense	maks.-grense		Oxy	Nal	Oxy	Nal
15	10 %	30 %		21 %	21 %	22 %	23 %
120	40 %	60 %		56 %	56 %	59 %	60 %
600	80 %			96 %	96 %	95 %	94 %

15 Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

20 Tablettene 231/06 ble deretter filmbelagt med Opadry blue 85F30569 som beskrevet i tabell 6 nedenfor:

Tabell 6

Hovedparametre for belegg	OXN 231/06
Mengde filmbelegg (mål)	3 % av kjernevekt
Luftvolum ved innløp	360 m ³ /h
rpm for beleggpanne	25
Sprayrate	15 g/min.
Spraytrykk	1,2 bar
Lufttemperatur ved utløp	33 °C

5 De filmbelagte tablettene OXN 231/06 ble deretter analysert med hensyn til in vitro-frigivelsesatferd ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm i 500 ml av oppløsningsmediet simulert magesaft (SGF_{sp}). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut ved de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 230 nm.

10 In vitro-frigivelsesdataene er angitt som prosent (basert på etikettinnholdet til det testede virkestoffet) i tabell 7. De øvre og nedre grensene av det ønskede *in vitro*-frigivelsesområdet er angitt.

Tabell 7

			Tabletter	OXN231/06	
			Oppløsningsmedium	SGF _{sp}	
tid (min)	min.-grense	maks.-grense		Oxy	Nal
15	10 %	30 %		19 %	19 %
120	40 %	60 %		53 %	53 %
600	80 %			94 %	96 %

15 Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

Deretter ble tablettene lagret i 1 måned ved 40 °C og 75 % relativ fuktighet (rH), og mengden totale beslektede stoffer ble målt som beskrevet i eksempel 1.

Totalt beslektet stoff for denne batchen: 0,5 %

5

Eksempel 3:

Tabletter med sammensetningen som vist i tabell 8 ble fremstilt.

10

Tabell 8

Tablett	OXN 250/07	OXN 261/07
Ingrediens	Mengde (mg)	Mengde (mg)
Oksykodon HCI	5,00	5,00
Naloxon HCI	2,50	2,50
Hydroksypropyl-cellulose	5,00	5,00
Laktose-monohydrat	71,75	71,75
Etylcellulose	20,00	20,00
Stearylalkohol	25,00	25,00
Talkum	2,50	2,50
Mg-stearat	1,25	1,25
Vanninnhold i API	0,50	0,50
Kjernevekt	133,50	133,5
Opadry blue 85F30569	4,00	4,00
Talkum	0,10	0,10
Endelig tablettvekt	137,6	137,6

De angitte mengdene henviser til mengdene faststoffer som er anvendt.

API = aktiv farmasøytisk ingrediens

Tablettene ble fremstilt som beskrevet i eksempel 1.

Tablettene ble deretter belagt med Opadry blue 85F30569. Beleggparameterne var som i tabell 9.

5 Tabell 9

Hovedparametere for belegg	
Mengde filmbelegg (mål)	3 % av kjernevekt
Luftvolum ved innløp	360 m ³ /h
rpm for beleggpanne	15
Initiell sprayrate	15 ml/min.
Hovedsprayrate	20 ml/min.
Spraytrykk	1,5 bar
Lufttemperatur ved utløp	38 °C

10 Tablettene OXN 250/07 og 261/07 ble deretter analysert med hensyn til *in vitro*-frigivelsesatferd ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm i 500 ml av oppløsningsmediet simulert magesaft (SGF_{sp}). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut ved de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 230 nm.

15 *In vitro*-frigivelsesdataene er angitt som prosent (basert på etikettinnholdet til det testede virkestoffet) i tabell 10. De øvre og nedre grensene av det ønskede *in vitro*-frigivelsesområdet er angitt.

Tabell 10

			Tabletter	OXN 250/07		OXN261/07	
			Oppløsnings-medium	SGF _{sp}		SGF _{sp}	
tid (min)	min.-grense	maks.-grense		Oxy	Nal	Oxy	Nal
15	10 %	30 %		18 %	18 %	19 %	19 %
120	40 %	60 %		52 %	51 %	54 %	54 %
600	80 %			97 %	96 %	99 %	97 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

5

Tablettene OXN 250/07 ble deretter lagret i 3 måneder ved 25 °C og 60 % rH, i 3 måneder ved 30 °C og 65 % rH eller i 3 måneder ved 40 °C og 60 % rH.

10

Deretter ble OXN 250/07 analysert med hensyn til in vitro-frigivelsesatferd ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm i 500 ml av oppløsningsmediet simulert magesaft (SGF_{sp}). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut ved de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 230 nm.

15

In vitro-frigivelsesdataene er angitt som prosent (basert på etikettinnholdet til det testede virkestoffet) i tabell 11 og 12. De øvre og nedre grensene av det ønskede *in vitro*-frigivelsesområdet er angitt.

Tabell 11

			Tabletter	OXN 250/07		OXN 250/07	
			Oppløsnings-medium	SGF _{sp}		SGF _{sp}	
			Lagringsbetingelser	start		3 måneder ved 35 °C, 60 % rH	
tid (min)	min.-grense	maks.-grense		Oxy	Nal	Oxy	Nal
15	10 %	30 %		18 %	17 %	19 %	14 %
120	40 %	60 %		52 %	50 %	52 %	48 %
600	80 %			97 %	94 %	97 %	94 %

20

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

Tabell 12

Tabletter	OXN 250/07	OXN 250/07
Oppløsnings-	SGF _{sp}	SGF _{sp}

			medium				
			Lagrings- betingelser	3 måneder ved 30 °C, 65 % rH		3 måneder ved 40 °C, 60 % rH	
tid (min)	min.- grense	maks.- grense		Oxy	Nal	Oxy	Nal
15	10 %	30 %		17 %	16 %	16 %	12 %
120	40 %	60 %		50 %	49 %	49 %	44 %
600	80 %			96 %	93 %	93 %	88 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

5

Mengden totale beslektede stoffer ble målt som beskrevet i eksempel 1. Resultatene vises i tabell 13.

Tabell 13

Tablett	OXN250/07	OXN250/07	OXN250/07	OXN250/07
Lagrings- betingelser	Start	3 måneder ved 25 °C / 60 % rH	3 måneder ved 30 °C / 65 % rH	3 måneder ved 40 °C / 60 % rH
Noroksymorfon	0,06 %	0,13 %	0,12 %	0,16%
Urenheter totalt	0,35 %	0,77 %	0,56 %	0,73%

10

Eksempel 8

Tabletter med sammensetningen som vist i tabell 14 ble fremstilt.

15

Tabell 14

Tablett	OXN10/5	OXN20/10	OXN40/20
Ingrediens	Mengde (mg)	Mengde (mg)	Mengde (mg)
Oksykodon HCl	10,5 mg	21,00 mg	42,00 mg
Naloxon HCl	5,45 mg	10,9 mg	21,8 mg

Povidon K30	5,0 mg	7,25 mg	14,5 mg
Etylcellulose N45	10,0 mg	12,0 mg	24,0 mg
Stearylalkohol	25,0 mg	29,5 mg	59,0 mg
Laktosemonohydrat	64,25 mg	54,5 mg	109,0 mg
Talkum	2,5 mg	2,5 mg	5,0 mg
Mg-stearat	1,25 mg	1,25 mg	2,5 mg
Total kjerne	123 mg	138 mg	277 mg

De angitte mengdene henviser til mengdene faststoffer som er anvendt.

5 Først ble oksykodon HCl, naloxon HCl, povidon K30, etylcellulose N45, stearylalkohol og laktosemonohydrat blandet i en trommelblander. Deretter ble blandingen ekstrudert ved bruk av en Leistritz Micro 18- eller Leistritz Micro 27-dobbeltskrueekstruder (ikke en planetgirvalseekstruder) uten paddle-midler og med en formplate.

Temperaturprofilen er tilveiebrakt i tabell 15 nedenfor.

10

Tabell 15

Ekstrudertype:	Micro 18	Micro 27
Varmesone 1 (matesone)	25 °C	25 °C
Varmesone 2	55 °C	55 °C
Varmesone 3	63 °C	83 °C
Varmesone 4	63 °C	83 °C
Varmesone 5	60 °C	80 °C
Varmesone 6	60 °C	80 °C
Varmesone 7	60 °C	80 °C
Varmesone 8	60 °C	80 °C
Varmesone 9	i.a.	80 °C
Varmesone 10	i.a.	80 °C
Formhode	60 °C	60 °C

Ekstrudatet ble avkjølt, knust og blandet med Mg-stearat og talkum i en trommelblander. Deretter ble granulene presset i en rotasjonspresse for å danne tabletter.

15

Eksempel 9:

Tabletter med sammensetningen som vist i tabell 16 ble fremstilt.

Tabell 16

Tablett	OXN 315/10
Ingrediens	Mengde (mg)
Oksykodon HCl	2,50
Naloxon HCl	1,25
Hydroksypropylcellulose	2,50
Laktosemonohydrat	35,88
Etylcellulose	10,00
Stearylalkohol	12,50
Talkum	1,25
Mg-stearat	0,63
Vanninnhold i API	0,24
Kjernevekt	66,75
Opadry II yellow 85F2200026	2,00
Talkum	0,07
Endelig tablettvekt	68,82

- 5 De angitte mengdene henviser til mengdene faststoffer som er anvendt.
API = aktiv farmasøytisk ingrediens

Tablettene ble fremstilt som beskrevet i eksempel 1 og belagt som beskrevet i eksempel 3.

10

Tablettene OXN 315/10 ble deretter analysert med hensyn til in vitro-frigivelsesatferd ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm i 500 ml av oppløsningsmediet simulert magesaft (SGF_{sp}). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut ved de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 230 nm.

15

In vitro-frigivelsesdataene er angitt som prosent (basert på etikettinnholdet til det testede virkestoffet) i tabell 17. De øvre og nedre grensene av det ønskede *in vitro*-frigivelsesområdet er angitt.

5 Tabell 17

			Tabletter	OXN 315/10	
			Oppløsnings- medium	SGF _{sp}	
tid (min)	min.- grense	maks.- grense		Oxy	Nal
15	10 %	30 %		22 %	22 %
120	40 %	60 %		61 %	60 %
600	80 %			101 %	101 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

10

Tablettene OXN 315/10 ble deretter lagret i 3, 6 og 9 måneder ved 25 °C og 60 % rH, i 3, 6 og 9 måneder ved 30 °C og 75 % rH eller i 3 og 6 måneder ved 40 °C og 75 % rH. Deretter ble OXN 315/10 analysert med hensyn til *in vitro*-frigivelsesatferd ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm i 500 ml av oppløsningsmediet simulert magesaft (SGF_{sp}). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut ved de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 230 nm.

15

20

In vitro-frigivelsesdataene er angitt som prosent (basert på etikettinnholdet til det testede virkestoffet) i tabell 18, 19 og 20 for 6 måneders lagring for å legge til rette for en sammenligning. De øvre og nedre grensene av det ønskede *in vitro*-frigivelsesområdet er angitt.

Tabell 18

Tabell 10

			Tabletter	OXN 315/10		OXN 315/10	
			Oppløsnings-medium	SGF _{sp}		SGF _{sp}	
			Lagringsbetingelse	Start		6 måneder ved 25 °C, 60 % rH	
tid (min)	min.-grense	maks.-grense		Oxy	Nal	Oxy	Nal
15	10 %	30 %		22 %	22 %	20 %	20 %
120	40 %	60 %		61 %	60 %	60 %	59 %
600	80 %			101 %	101 %	101 %	101 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

Tabell 19

Tabell 15

			Tabletter	OXN 315/10		OXN 315/10	
			Oppløsnings- medium	SGF _{sp}		SGF _{sp}	
			Lagrings- betingelse	Start		6 måneder ved 30 °C, 75 % rH	
tid (min)	min.- grense	maks.- grense		Oxy	Nal	Oxy	Nal
15	10 %	30 %		22 %	22 %	20 %	20 %
120	40 %	60 %		61 %	60 %	58 %	58 %
600	80 %			101 %	101 %	102 %	102 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

Tabell 20

			Tabletter	OXN 315/10		OXN 315/10	
			Oppløsnings- medium	SGF _{sp}		SGF _{sp}	
			Lagrings- betingelse	Start		6 måneder ved 40 °C, 75 % rH	
tid (min)	min.- grense	maks.- grense		Oxy	Nal	Oxy	Nal
15	10 %	30 %		22 %	22 %	20 %	18 %
120	40 %	60 %		61 %	60 %	56 %	54 %
600	80 %			101 %	101 %	97 %	96 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

Mengden totale beslektede stoffer ble målt som beskrevet i eksempel 1. Resultatene vises i tabell 21. Igjen vises sammenligningen for 6 måneders lagring.

Tabell 21

Tablett	OXN315/10	OXN315/10	OXN315/10	OXN315/10
Lagrings- betingelse	Start	6 måneder ved 25 °C / 60 % rH	6 måneder ved 30 °C / 75 % rH	6 måneder ved 40 °C / 75 % rH
Noroksymorfon	0,08 %	0,11 %	0,11 %	0,24 %
Urenheter totalt	0,3 %	0,5 %	0,5 %	1,2 %

Mengden noroksymorfon var den høyeste av alle kjente beslektede stoffer og under 0,24 % under enhver testet lagringsbetingelse.

Mengden urenheter totalt var under 1,2 % under enhver testet lagringsbetingelse.

Eksempel 10:

Tabletter med sammensetningen som vist i tabell 22 ble fremstilt.

5

Tabell 22

Tablett	OXN 333/10
Ingrediens	Mengde (mg)
Oksykodon HCl	15,00
Naloxon HCl	7,50
Hydroksypropylcellulose	5,00
Laktosemonohydrat	55,80
Etylcellulose	20,00
Stearylalkohol	25,00
Talkum	2,50
Mg-stearat	1,25
Vanninnhold i API	1,48
Kjernevekt	133,48
Opadry II grey 85F275005	4,00
Talkum	0,15
Endelig tablettvekt	137,63

De angitte mengdene henviser til mengdene faststoffer som er anvendt.

API = aktiv farmasøytisk ingrediens

10

Tablettene ble fremstilt som beskrevet i eksempel 1 og belagt som beskrevet i eksempel 3.

15

Tablettene OXN 333/10 ble deretter analysert med hensyn til in vitro-frigivelsesatferd ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm i 500 ml av oppløsningsmediet simulert magesaft (SGF_{sp}). Alikvoter av oppløsningsmediene

trekkes ut ved de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 230 nm.

- 5 In vitro-frigivelsesdataene er angitt som prosent (basert på etikettinnholdet til det testede virkestoffet) i tabell 23. De øvre og nedre grensene av det ønskede *in vitro*-frigivelsesområdet er angitt.

Tabell 23

			Tabletter	OXN 333/10	
			Oppløsnings- medium	SGF _{sp}	
tid (min)	min.- grense	maks.- grense		Oxy	Nal
15	10 %	30 %		20 %	21 %
120	45 %	65 %		57 %	58 %
600	80 %			99 %	99 %

- 10 Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

- 15 Tablettene OXN 333/10 ble deretter lagret i 3 og 6 måneder ved 25 °C og 60 % rH, i 3 og 6 måneder ved 30 °C og 75 % rH eller i 3 og 6 måneder ved 40 °C og 75 % rH. OXN 333/10 ble deretter analysert med hensyn til *in vitro*-frigivelsesatferd ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm i 500 ml av oppløsningsmediet simulert magesaft (SGF_{sp}). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut ved de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved
- 20 230 nm.

- 25 In vitro-frigivelsesdataene er angitt som prosent (basert på etikettinnholdet til det testede virkestoffet) i tabell 24, 25 og 26 for 6 måneders lagring for å legge til rette for en sammenligning. De øvre og nedre grensene av det ønskede *in vitro*-frigivelsesområdet er angitt.

Tabell 24

			Tabletter	OXN 333/10		OXN 333/10	
			Oppløsnings- medium	SGF _{sp}		SGF _{sp}	
			Lagringsbetingelse	Start		6 måneder ved 25 °C, 60 % rH	
tid (min)	min.- grense	maks.- grense		Oxy	Nal	Oxy	Nal
15	10 %	30 %		20 %	21 %	20 %	19 %
120	45 %	65 %		57 %	58 %	57 %	56 %
600	80 %			99 %	99 %	98 %	98 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

5

Tabell 25

			Tabletter	OXN 333/10		OXN 333/10	
			Oppløsnings- medium	SGF _{sp}		SGF _{sp}	
			Lagrings- betingelse	Start		6 måneder ved 30 °C, 75 % rH	
tid (min)	min.- grense	maks.- grense		Oxy	Nal	Oxy	Nal
15	10 %	30 %		20 %	21 %	19 %	19 %
120	45 %	65 %		57 %	58 %	56 %	55 %
600	80 %			99 %	99 %	99 %	98 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

10

Tabell 26

			Tabletter	OXN 333/10		OXN 333/10	
			Oppløsnings- medium	SGF _{sp}		SGF _{sp}	
			Lagrings- betingelse	Start		6 måneder ved 40 °C, 75 % rH	
tid (min)	min.- grense	maks.- grense		Oxy	Nal	Oxy	Nal
15	10 %	30 %		20 %	21 %	18 %	18 %
120	45 %	65 %		57 %	58 %	53 %	52 %
600	80 %			99 %	99 %	96 %	94 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

Mengden totale beslektede stoffer ble målt som beskrevet i eksempel 1. Resultatene vises i tabell 27. Igjen vises sammenligningen for 6 måneders lagring.

Tabell 27

Tablet	OXN 333/10	OXN 333/10	OXN 333/10	OXN 333/10
Lagrings- betingelse	Start	6 måneder ved 25 °C / 60 % rH	6 måneder ved 30 °C / 75 % rH	6 måneder ved 40 °C / 75 % rH
Noroksymorfon	0,04 %	0,07 %	0,07 %	0,10 %
Urenheter totalt	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,4 %

Mengden noroksymorfon var den høyeste av alle kjente beslektede stoffer og under 0,10 % under enhver testet lagringsbetingelse.

Mengden urenheter totalt var under 0,4 % under enhver testet lagringsbetingelse.

Eksempel 11:

5

Tabletter med sammensetningen som vist i tabell 28 ble fremstilt.

Tabell 28

Tablett	OXN 335/10
Ingrediens	Mengde (mg)
Oksykodon HCl	30,00
Naloxon HCl	15,00
Polyvinylpovidon	7,25
Laktosemonohydrat	38,55
Etylcellulose	12,00
Stearylalkohol	29,50
Talkum	2,50
Mg-stearat	1,25
Vanninnhold i API	2,85
Kjernevekt	138,90
Opadry II brown 85F265210	4,00
Talkum	0,31
Endelig tablettvekt	143,21

10 De angitte mengdene henviser til mengdene faststoffer som er anvendt.
API = aktiv farmasøytisk ingrediens

Tablettene ble fremstilt som beskrevet i eksempel 8 og belagt som beskrevet i eksempel 3.

15

Tablettene OXN 335/10 ble deretter analysert med hensyn til *in vitro*-frigivelsesatferd ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm i 500 ml av oppløsningsmediet simulert magesaft (SGF_{sp}). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut ved de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 230 nm.

In vitro-frigivelsesdataene er angitt som prosent (basert på etikettinnholdet til det testede virkestoffet) i tabell 29. De øvre og nedre grensene av det ønskede *in vitro*-frigivelsesområdet er angitt.

Tabell 29

			Tabletter	OXN 335/10	
			Oppløsnings-medium	SGF _{sp}	
tid (min)	min.-grense	maks.-grense		Oxy	Nal
15	10 %	30 %		19 %	19 %
120	45 %	65 %		55 %	56 %
600	80 %			97 %	97 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

Tablettene OXN 335/10 ble deretter lagret i 3 og 6 måneder ved 25 °C og 60 % rH, i 3 og 6 måneder ved 30 °C og 75 % rH eller i 3 og 6 måneder ved 40 °C og 75 % rH. Deretter ble OXN 335/10 analysert med hensyn til *in vitro*-frigivelsesatferd ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm i 500 ml av oppløsningsmediet simulert magesaft (SGF_{sp}). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut ved de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 230 nm.

In vitro-frigivelsesdataene er angitt som prosent (basert på etikettinnholdet til det testede virkestoffet) i tabell 30, 31 og 32 for 6 måneders lagring for å legge til rette for en sammenligning. De øvre og nedre grensene av det ønskede *in vitro*-frigivelsesområdet er angitt.

Tabell 30

			Tabletter	OXN 335/10		OXN 335/10	
			Oppløsnings- medium	SGF _{sp}		SGF _{sp}	
			Lagringsbetingelse	Start		6 måneder ved 25 °C, 60 % rH	
tid (min)	min.- grense	maks.- grense		Oxy	Nal	Oxy	Nal
15	10 %	30 %		19 %	19 %	21 %	21 %
120	45 %	65 %		55 %	56 %	57 %	58 %
600	80 %			97 %	97 %	98 %	98 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

5

Tabell 31

			Tabletter	OXN 335/10		OXN 335/10	
			Oppløsnings- medium	SGF _{sp}		SGF _{sp}	
			Lagrings- betingelse	Start		6 måneder ved 30 °C, 75 % rH	
tid (min)	min.- grense	maks.- grense		Oxy	Nal	Oxy	Nal
15	10 %	30 %		19 %	19 %	21 %	20 %
120	45 %	65 %		55 %	56 %	49 %	59 %
600	80 %			97 %	97 %	99 %	99 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

10

Tabell 32

			Tabletter	OXN 335/10		OXN 335/10	
			Oppløsnings- medium	SGF _{sp}		SGF _{sp}	
			Lagrings- betingelse	Start		6 måneder ved 40 °C, 75 % rH	
tid (min)	min.- grense	maks.- grense		Oxy	Nal	Oxy	Nal
15	10 %	30 %		19 %	19 %	23 %	22 %
120	45 %	65 %		55 %	56 %	64 %	63 %
600	80 %			97 %	97 %	99 %	98 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

5

Mengden totale beslektede stoffer ble målt som beskrevet i eksempel 1. Resultatene vises i tabell 33. Igjen vises sammenligningen for 6 måneders lagring.

10

Tabell 33

Tablett	OXN 335/10	OXN 335/10	OXN 335/10	OXN 335/10
Lagrings- betingelse	Start	6 måneder ved 25 °C / 60 % rH	6 måneder ved 30 °C / 75 % rH	6 måneder ved 40 °C / 75 % rH
Noroksy- morfon	0,04 %	0,10 %	0,13 %	0,22 %
Urenheter totalt	0,1 %	0,2 %	0,5 %	1,5 %

Mengden noroksymorfon var den høyeste av alle kjente beslektede stoffer og under 0,22 % under enhver testet lagringsbetingelse.

5 Mengden urenheter totalt var under 1,5 % under enhver testet lagringsbetingelse.

Eksempel 12:

Tabletter med sammensetningen som vist i tabell 34 ble fremstilt.

10

Tabell 34

Tablett	OXN 336/10
Ingrediens	Mengde (mg)
Oksykodon HCl	60,00
Naloxon HCl	30,00
Polyvinylpovidon	14,50
Laktosemonohydrat	77,10
Etylcellulose	24,00
Stearylalkohol	59,00
Talkum	5,00
Mg-stearat	2,50
Vanninnhold i API	5,7
Kjernevekt	277,80
Opadry II red 85F250018	8,00
Talkum	0,61
Endelig tablettvekt	286,41

De angitte mengdene henviser til mengdene faststoffer som er anvendt.

API = aktiv farmasøytisk ingrediens

15

Tablettene ble fremstilt som beskrevet i eksempel 8 og belagt som beskrevet i eksempel 3.

Tablettene OXN 336/10 ble deretter analysert med hensyn til *in vitro*-frigivelsesatferd ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm i 500 ml av oppløsningsmediet simulert magesaft (SGF_{sp}). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut ved de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 230 nm.

In vitro-frigivelsesdataene er angitt som prosent (basert på basert på etikettinnholdet til det testede virkestoffet) i tabell 35. De øvre og nedre grensene av det ønskede *in vitro*-frigivelsesområdet er angitt.

Tabell 35

			Tabletter	OXN 336/10	
			Oppløsnings-medium	SGF _{sp}	
tid (min)	min.-grense	maks.-grense		Oxy	Nal
15	10 %	30 %		17 %	17 %
120	40 %	60 %		49 %	50 %
600	80 %			94 %	94 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

Tablettene OXN 336/10 ble deretter lagret i 3 og 6 måneder ved 25 °C og 60 % rH, i 3 og 6 måneder ved 30 °C og 75 % rH eller i 3 og 6 måneder ved 40 °C og 75 % rH. OXN 336/10 ble deretter analysert med hensyn til *in vitro*-frigivelsesatferd ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm i 500 ml av oppløsningsmediet simulert magesaft (SGF_{sp}). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut ved de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 230 nm.

In vitro-frigivelsesdataene er angitt som prosent (basert på etikettinnholdet til det testede virkestoffet) i tabell 36, 37 og 38 for 6 måneders lagring for å legge

til rette for en sammenligning. De øvre og nedre grensene av det ønskede *in vitro*-frigivelsesområdet er angitt.

Tabell 36

			Tabletter	OXN 336/10		OXN 336/10	
			Oppløsnings- medium	SGF _{sp}		SGF _{sp}	
			Lagringsbetingelse	Start		6 måneder ved 25 °C, 60 % rH	
tid (min)	min.- grense	maks.- grense		Oxy	Nal	Oxy	Nal
15	10 %	30 %		17 %	17 %	19 %	19 %
120	40 %	60 %		49 %	50 %	52 %	52 %
600	80 %			94 %	94 %	95 %	95 %

- 5 Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

10 Tabell 37

			Tabletter	OXN 336/10		OXN 336/10	
			Oppløsnings- medium	SGF _{sp}		SGF _{sp}	
			Lagrings- betingelse	Start		6 måneder ved 30 °C, 75 % rH	
tid (min)	min.- grense	maks.- grense		Oxy	Nal	Oxy	Nal
15	10 %	30 %		17 %	17 %	18 %	18 %
120	40 %	60 %		49 %	50 %	53 %	53 %
600	80 %			94 %	94 %	96 %	95 %

- Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

Tabell 38

			Tabletter	OXN 336/10		OXN 336/10	
			Oppløsnings- medium	SGF _{sp}		SGF _{sp}	
			Lagrings- betingelse	Start		6 måneder ved 40 °C, 75 % rH	
tid (min)	min.- grense	maks.- grense		Oxy	Nal	Oxy	Nal
15	10 %	30 %		17 %	17 %	20 %	19 %
120	40 %	60 %		49 %	50 %	57 %	56 %
600	80 %			94 %	94 %	99 %	96 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

Mengden totale beslektede stoffer ble målt som beskrevet i eksempel 1. Resultatene vises i tabell 39. Igjen vises sammenligningen for 6 måneders lagring.

Tabell 39

Tablett	OXN 336/10	OXN 336/10	OXN 336/10	OXN 336/10
Lagrings- betingelser	Start	6 måneder ved 25 °C / 60 % rH	6 måneder ved 30 °C / 75 % rH	6 måneder ved 40 °C / 75 % rH
Noroksy- morfon	0,04 %	0,09 %	0,13 %	0,23 %
Urenheter totalt	0,1 %	0,2 %	0,5 %	1,5 %

Mengden noroksymorfon var den høyeste av alle kjente beslektede stoffer og under 0,23 % under enhver testet lagringsbetingelse.

5 Mengden urenheter totalt var under 1,5 % under enhver testet lagringsbetingelse.

Eksempel 13:

Tabletter med sammensetningen som vist i tabell 40 ble fremstilt.

10

Tabell 40

Tablett	OXN 347/11
Ingrediens	Mengde (mg)
Oksykodon HCl	80,00
Naloxon HCl	40,00
Polyvinylpovidon	14,50
Laktosemonohydrat	45,20
Etylcellulose	24,00
Stearylalkohol	59,00
Talkum	5,00
Mg-stearat	2,50
Vanninnhold i API	7,60
Kjernevekt	277,80
Opadry II red 85F250018	8,00
Talkum	0,61
Endelig tablettvekt	286,41

De angitte mengdene henviser til mengdene faststoffer som er anvendt.

API = aktiv farmasøytisk ingrediens

15 Tablettene ble fremstilt som beskrevet i eksempel 8 og belagt som beskrevet i eksempel 3.

Tablettene OXN 347/11 ble deretter analysert med hensyn til *in vitro*-frigivelsesatferd ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm i 500 ml av oppløsningsmediet simulert magesaft (SGF_{sp}). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut ved de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 230 nm.

In vitro-frigivelsesdataene er angitt som prosent (basert på etikettinnholdet til det testede virkestoffet) i tabell 41. De øvre og nedre grensene av det ønskede *in vitro*-frigivelsesområdet er angitt.

Tabell 41

			Tabletter	OXN 347/11	
			Oppløsnings-medium	SGF _{sp}	
tid (min)	min.-grense	maks.-grense		Oxy	Nal
15	10 %	30 %		19 %	19 %
120	40 %	60 %		54 %	54 %
600	80 %			98 %	97 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

Tablettene OXN 347/11 ble deretter lagret i 3 måneder ved 25 °C og 60 % rH, i 3 måneder ved 30 °C og 75 % rH eller i 3 måneder ved 40 °C og 75 % rH. OXN 347/11 ble deretter analysert med hensyn til *in vitro*-frigivelsesatferd ved bruk av Ph. Eur. paddle-metoden ved 50 rpm i 500 ml av oppløsningsmediet simulert magesaft (SGF_{sp}). Alikvoter av oppløsningsmediene trekkes ut ved de respektive tidspunktene og analyseres ved hjelp av HPLC ved 230 nm.

In vitro-frigivelsesdataene er angitt som prosent (basert på etikettinnholdet til det testede virkestoffet) i tabell 42, 43 og 44 for 3 måneders lagring for å legge til rette for en sammenligning. De øvre og nedre grensene av det ønskede *in vitro*-frigivelsesområdet er angitt.

Tabell 42

			Tabletter	OXN 347/11		OXN 347/11	
			Oppløsnings-medium	SGF _{sp}		SGF _{sp}	
			Lagringsbetingelse	Start		3 måneder ved 25 °C, 60 % rH	
tid (min)	min.-grense	maks.-grense		Oxy	Nal	Oxy	Nal
15	10 %	30 %		19 %	19 %	20 %	20 %
120	40 %	60 %		54 %	54 %	55 %	55 %
600	80 %			98 %	97 %	99 %	98 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

5

Tabell 43

			Tabletter	OXN 347/11		OXN 347/11	
			Oppløsnings-medium	SGF _{sp}		SGF _{sp}	
			Lagringsbetingelse	Start		3 måneder ved 30 °C, 75 % rH	
tid (min)	min.-grense	maks.-grense		Oxy	Nal	Oxy	Nal
15	10 %	30 %		19 %	19 %	20 %	20 %
120	40 %	60 %		54 %	54 %	57 %	57 %
600	80 %			98 %	97 %	98 %	98 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

10

Tabell 44

			Tabletter	OXN 347/11		OXN 347/11	
			Oppløsnings- medium	SGF _{sp}		SGF _{sp}	
			Lagrings- betingelse	Start		3 måneder ved 40 °C, 75 % rH	
tid (min)	min.- grense	maks.- grense		Oxy	Nal	Oxy	Nal
15	10 %	30 %		19 %	19 %	24 %	23 %
120	40 %	60 %		54 %	54 %	63 %	62 %
600	80 %			98 %	97 %	100 %	98 %

Oxy = oksykodon HCl, Nal = naloxon HCl. min.-grense: angir den nedre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet, maks.-grense: angir den øvre grensen for mengden oksykodon som skal frigis på dette tidspunktet.

Mengden totale beslektede stoffer ble målt som beskrevet i eksempel 1. Resultatene vises i tabell 45. Igjen vises sammenligningen for 3 måneders lagring.

Tabell 45

Tablet	OXN 347/11	OXN 347/11	OXN 347/11	OXN 347/11
Lagrings- betingelser	Start	3 måneder ved 25 °C / 60 % rH	3 måneder ved 30 °C / 75 % rH	3 måneder ved 40 °C / 75 % rH
Noroksy- morfon	0,00 %	0,07 %	0,09 %	0,15 %
Urenheter totalt	0,1 %	0,2 %	0,4 %	0,8 %

Mengden noroksymorfon var den høyeste av alle kjente beslektede stoffer og under 0,15 % under enhver testet lagringsbetingelse.

5 Mengden urenheter totalt var under 0,8 % under enhver testet lagringsbetingelse.

Noen utførelsesformer av oppfinnelsen vedrører:

- 10 1. Anvendelse av et bindemiddel for fremstilling av en farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav hvor den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede betingelser har mindre enn 4 % av totale stoffer beslektet med oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.
15
- 20 2. Anvendelse av et bindemiddel for fremstilling av en farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav hvor den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede betingelser har mindre enn 0,5 % av kjent oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav beslektede stoffer eller kjent naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav beslektede stoffer.
25
- 30 3. Anvendelse av et bindemiddel for fremstilling av en farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede betingelser frigir de farmasøytisk aktive midlene med i det vesentlige den samme frigivelsesraten som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for stressede betingelser.
- 35 4. Anvendelse ifølge 1, 2 eller 3, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter minst en del av oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt

eller derivat derav og minst en del av naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en forlenget frigivelse-matriks.

5. Anvendelse ifølge en hvilken som helst av 1 til 4, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 1 til 15 mg, foretrukket 1 til 9 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 0,5 til 7,5 mg, foretrukket 0,5 til 4,5 mg naloxon HCl.
6. Anvendelse ifølge en hvilken som helst av 1 til 5, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter hydroksypropylcellulose som et bindemiddel.
7. Anvendelse ifølge en hvilken som helst av 5 eller 6, hvor den farmasøytiske sammensetningen frigir de farmasøytisk aktive midlene med den følgende in vitro-frigivelsesraten når den måles med Ph. Eur. paddle-metoden i 500 ml simulert magesaft ved 50 rpm ved 37 °C:

etter 15 min:	10 til 30 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
etter 2 timer:	40 til 60 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
etter 10 timer:	mer enn 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.
8. Anvendelse ifølge en hvilken som helst av 1 til 4, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 10 til 160 mg, foretrukket 16 til 160 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 5 til 80 mg, foretrukket 8 til 80 mg naloxon HCl.
9. Anvendelse ifølge 8, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter povidon som et bindemiddel.
10. Anvendelse ifølge en hvilken som helst av 8 eller 9, hvor sammensetningen frigir de farmasøytisk aktive midlene med den følgende in vitro-frigivelsesraten når den måles med Ph. Eur. paddle-metoden i 900 ml simulert magesaft ved 50 rpm ved 37 °C:

etter 15 min:	10 til 30 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
---------------	---

etter 2 timer: 40 til 65 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
etter 10 timer: mer enn 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

- 5 11. Anvendelse av HPC for å stabilisere en farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter minst en del av oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og av naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en forlenget frigivelse-matriks, hvor den

10 farmasøytiske sammensetningen omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 1 til 15 mg, foretrukket 1 til 9 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 0,5 til 7,5 mg, foretrukket 0,5 til 4,5 mg naloxon HCl, og hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter

15 oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i vektforholdet 2 : 1.
- 20 12. En oral farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende minst:

 - a) minst ett forlenget frigivelse-materiale;
 - b) minst oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav; og hvor
 - c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede betingelser har mindre enn 4 % av totale stoffer beslektet med

25 oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.
- 30 13. En oral farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende minst:

 - a) minst ett forlenget frigivelse-materiale;
 - b) minst oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav; og hvor
 - c) den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede betingelser har mindre enn 0,5 % av kjent oksykodon eller et

35 farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav beslektede stoffer

eller kjent naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav beslektede stoffer.

- 5 14. En oral farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning, omfattende minst:
- a) minst ett forlenget frigivelse-materiale;
- b) minst oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav; og hvor den
- 10 c) farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede betingelser frigir de farmasøytisk aktive midlene med i det vesentlige den samme frigivelsesraten som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt for stressede betingelser.
- 15 15. Farmasøytisk sammensetning ifølge 12, 13 eller 14, hvor den farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetningen omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 1 til 15 mg, foretrukket 1 til 9 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som
- 20 tilsvarer 0,5 til 7,5 mg, foretrukket 0,5 til 4,5 mg naloxon HCl, og hvor det minst ene forlenget frigivelse-materialet og oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres for å danne en forlenget frigivelse-matriks.
- 25 16. Farmasøytisk sammensetning ifølge en hvilken som helst av 12 til 15 hvor den farmasøytiske sammensetningen i tillegg omfatter minst ett fyllstoff, minst ett smøremiddel og minst ett bindemiddel.
- 30 17. Farmasøytisk sammensetning ifølge 16, hvor den farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetningen omfatter hydroksypropylcellulose som et bindemiddel.
- 35 18. Farmasøytisk sammensetning ifølge en hvilken som helst av 12 til 17, hvor sammensetningen frigir de farmasøytisk aktive midlene med den følgende

in vitro-frigivelsesraten når den måles med Ph. Eur. paddle-metoden i 500 ml simulert magesaft ved 50 rpm ved 37 °C:

etter 15 min: 10 til 30 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,

etter 2 timer: 40 til 60 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,

5 etter 10 timer: mer enn 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.

- 10 19. Farmasøytisk sammensetning ifølge 12, 13 eller 14, hvor den farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetningen omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 10 til 160 mg, foretrukket 16 til 160 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav i en mengde som tilsvarer 5 til 80 mg, foretrukket 8 til 80 mg naloxon HCl, og hvor det minst ene forlenget frigivelse-materialet og oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav kombineres for å danne en forlenget frigivelse-matriks.
- 20 20. Farmasøytisk sammensetning ifølge en hvilken som helst av 12, 13, 14 eller 19 hvor den farmasøytiske sammensetningen i tillegg omfatter minst ett fyllstoff, minst ett smøremiddel og minst ett bindemiddel.
- 21 21. Farmasøytisk sammensetning ifølge 20, hvor den farmasøytiske forlenget frigivelse-sammensetningen ikke omfatter povidon som et bindemiddel.
- 25 22. Farmasøytisk sammensetning ifølge en hvilken som helst av 19 til 22, hvor sammensetningen frigir de farmasøytisk aktive midlene med den følgende in vitro-frigivelsesraten når den måles med Ph. Eur. paddle-metoden i 500 ml simulert magesaft ved 50 rpm ved 37 °C:
 - 30 etter 15 min: 10 til 30 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
 - etter 2 timer: 40 til 65 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene,
 - etter 10 timer: mer enn 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene.
- 35 23. Farmasøytisk doseringsform ifølge hvilke som helst av krav 12 til 22, hvor oksykodonhydroklorid og naloxonhydroklorid anvendes.

Nye patentkrav

1.

Anvendelse av en hydroksypropylcellulose for fremstilling av en farmasøytisk
 5 forlenget frigivelse-sammensetning omfattende oksykodon eller et farmasøytisk
 akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav
 hvor den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede
 betingelser har mindre enn 4 % av totale stoffer beslektet med oksykodon eller
 et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og/eller beslektet med
 10 naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav.

2.

Anvendelse av en hydroksypropylcellulose for fremstilling av en farmasøytisk
 forlenget frigivelse-sammensetning omfattende oksykodon eller et farmasøytisk
 15 akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav
 hvor den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede
 betingelser har mindre enn 0,5 % av kjent oksykodon eller et farmasøytisk
 akseptabelt salt eller derivat derav beslektede stoffer og/eller kjent naloxon eller
 et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav beslektede stoffer.

20

3.

Anvendelse av hydroksypropylcellulose for fremstilling av en farmasøytisk
 forlenget frigivelse-sammensetning omfattende oksykodon eller et farmasøytisk
 akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
 25 hvor den farmasøytiske sammensetningen etter lagring under stressede
 betingelser frigir de farmasøytisk aktive midlene med i det vesentlige den
 samme frigivelsesraten som før den farmasøytiske sammensetningen ble utsatt
 for stressede betingelser.

30

4.

Anvendelse ifølge krav 1, 2 eller 3, hvor den farmasøytiske sammensetningen
 omfatter minst en del av oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav
 og minst en del av naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt i en forlenget
 frigivelse-matriks.

35

5.

Anvendelse ifølge krav 4, hvor forlenget frigivelse-matriksen omfatter et

forlenget frigivelse-matriksmateriale valgt fra gruppen omfattende hydrofobe eller hydrofile polymerer, gummier, substituerte eller usubstituerte hydrokarboner, karbohydrater, fettsyrer, fettalkoholer, glycerylestere av fettsyrer, oljer og voks.

5

6.

Anvendelse ifølge krav 5, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter en forlenget frigivelse-matriks som omfatter minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose som forlenget frigivelse-

10

matriksmateriale.

7.

Anvendelse ifølge krav 5, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter en forlenget frigivelse-matriks som omfatter minst én fettalkohol som forlenget frigivelse-

15

matriksmateriale som forlenget frigivelse-matriksmateriale.

8.

Anvendelse ifølge hvilke som helst av krav 5, 6 eller 7, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter en forlenget frigivelse-matriks som omfatter minst én celluloseeter, foretrukket minst én hydrofob celluloseeter slik som etylcellulose og minst én fettalkohol som forlenget frigivelse-matriksmaterialer.

20

9.

Anvendelse ifølge hvilke som helst av krav 1 til 8, hvor den farmasøytiske sammensetningen i tillegg omfatter minst ett fyllstoff og minst ett smøremiddel.

25

10.

Anvendelse ifølge krav 9, hvor fyllstoffet er laktosemonohydrat.

30

11.

Anvendelse ifølge krav 9, hvor magnesiumstearat og/eller talkum anvendes som smøremidler.

12.

35

Anvendelse ifølge hvilke som helst av krav 1 til 11, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt

derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt i en forlenget frigivelsesmatriks i vektforholdet 2 : 1.

13.

- 5 Anvendelse ifølge hvilke som helst av krav 1 til 12, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 1 til 15 mg, foretrukket 1 til 9 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 0,5 til 7,5 mg, foretrukket 0,5 til 4,5 mg naloxon HCl.

10

14.

- Anvendelse ifølge krav 12 eller 13, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 1 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 0,5 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 2,5 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 1,25 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 5 mg oksykodon HCl, og
- 20 naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 2,5 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 7,5 mg oksykodon HCl, og naloxon i en mengde som tilsvarer 3,75 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 10 mg oksykodon HCl, og naloxon i en mengde som tilsvarer 5 mg naloxon HCl, oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 12,5 mg oksykodon HCl, og naloxon i en mengde som tilsvarer 6,25 mg naloxon HCl, eller oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 15 mg oksykodon HCl, og naloxon i en mengde som tilsvarer 7,5 mg naloxon HCl.

30

15.

Anvendelse ifølge hvilke som helst av krav 12, 13 eller 14, hvor den farmasøytiske sammensetningen ikke omfatter povidon som et bindemiddel.

- 35 16.

Anvendelse ifølge hvilke som helst av krav 1 til 15, hvor sammensetningen frigir de farmasøytisk aktive midlene med den følgende in vitro-frigivelsesraten når

den måles med Ph. Eur. paddle-metoden i 500 ml simulert magesaft ved 50 rpm ved 37 °C:

- | | | |
|---|-----------------|--|
| | etter 15 min: | 10 til 30 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene, |
| | etter 2 timer: | 40 til 60 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene, |
| 5 | etter 10 timer: | mer enn 80 vekt-% av de farmasøytisk aktive midlene. |

17.

- 10 Anvendelse av HPC for å stabilisere en farmasøytisk forlenget frigivelse-sammensetning omfattende oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

18.

- 15 Anvendelse ifølge krav 17, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter minst en del av oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt i en forlenget frigivelse-matriks.

19.

- 20 Anvendelse ifølge hvilke som helst av krav 17 eller 18, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 1 til 15 mg, foretrukket 1 til 9 mg oksykodon HCl, og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde som tilsvarer 0,5 til 7,5 mg, foretrukket 0,5 til 4,5 mg naloxon HCl.

25 20.

Anvendelse ifølge hvilke som helst av krav 17, 18 eller 19, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter oksykodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naloxon eller et farmasøytisk akseptabelt salt i en forlenget frigivelse-matriks i vektforholdet 2 : 1.

30