

Beslutsdatum 2016-04-07

Patentansökan nr 1251371-9
Internationell klass (IPC) A61K31/485,
A61K9/22

Valea AB
Box 7086
103 87 Stockholm

Sökande: EURO-CELTIQUE S.A.
Ombud: Valea AB Ref: PS54529SEPC
Benämning: Farmaceutiska kompositioner
innefattande hydromorfon och
naloxon

Beslut

Patent- och registreringsverket (PRV) avslår er patentansökan.

Bakgrund

Gällande patentkrav

Beslutet gäller de två uppsättningar patentkrav (ett huvudyrkande och ett första biyrkande) som inkom till PRV 2015-11-25.

Uppfinningen

Föreliggande uppfinning avser farmaceutiska doseringsformer för förlängd frisättning innefattande hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

Farmaceutiska doseringsformer med förlängd frisättning uppnår oftast en förbättrad patientföljsamhet i förhållande till doseringsformer med direkt frisättning som en konsekvens av en reducerad administreringsfrekvens. Vid formulering av denna typ av doseringsformer innehållande opioidagonister, som teoretiskt kan missbrukas (det vill säga inte användas för medicinska ändamål), krävs speciell hänsyn. Syftet med föreliggande ansökan är, som det uppfattats utifrån ansökan som helhet, att lösa detta problem och skapa en stabil, alkoholtolerant och manipulerings säker formulering, med en förlängd frisättningsprofil, innehållande hydromorfon och naloxon.

Det framkommer dock även på sidan 6, raderna 8-13 i ansökans beskrivning att de patentsökta kompositionerna gynnsamt kan påverka sidoeffekter såsom förstoppning, urinretention, andningsdepression och tarmfunktion eftersom dessa kan förekomma när man använder enbart hydromorfon.

Anförda dokument

D2: US 2006039970 A1

D5: US 4457933 A

D6: EP 1557179 A1

D2 beskriver doseringsformer för kontrollerad frisättning innehållande en kombination av en opioidagonist och en opioidantagonist. Ett syfte med de aktuella formuleringarna är att skapa farmaceutiska formuleringar som leder till att koncentrationen av opioidagonist ger effektiv smärtlindring samtidigt som nivån av opioidantagonist reducerar sidoeffekterna som är förknippade med opioidbehandlingen (se styckena [0007]-[0010]). Hydromorfon är en av de föredragna opioidagonisterna (se stycket [0015]), medan naloxon är en av de föredragna opioidantagonisterna (se styckena [0016], [0025]). Flera olika formuleringstyper anges som lämpliga, däribland orala matrisformuleringar (se stycke [0092]). Det klargörs att ett lämpligt förhållande mellan opioidagonist och opioidantagonist avseende orala formuleringar för kontrollerad frisättning ligger i intervallet från omkring 1:1 till omkring 100:1 (se stycke [0077]). Se speciellt styckena [0002]-[0003], [0006]-[0007], [0011]-[0016], [0019], [0075], [0077], [0092]-[0106], [0109]-[0112], [0115]; exempel 3-4; krav 62, 65-66, 71-72.

D5 beskriver en metod för att minska möjligheten att missbruka starka smärtstillande medel som opioider. Det klargörs i dokumentet att hydromorfon kan kombineras med naloxon i ett förhållande från 0,67: - 2:1 (se kolumn 2, rad 21-59).

D6 beskriver fasta formuleringar innehållande opioider (exempelvis hydromorfon) och opioidantagonister (exempelvis naloxon). Det framgår tydligt i dokumentet att opioidantagonisten naloxon är effektiv mot opioidinducerad förstoppning (se styckena [0006]-[0007], [0012]-[0014], [0026], [0048]; exempel 1-8; krav 2, 5-6).

Sökandens argument i sammanfattning

I ärendet har det skickats tre tekniska förelägganden. PRV har i dessa anmärkt på ett antal formella brister, samt framfört att den patentsökta uppfinningen saknat nyhet och uppfinningshöjd. I ärendet har det den 13 maj 2015 hållits muntlig förhandling. Sökandens argumentation avseende ansökan i stort och de kvarvarande bristerna kan sammanfattas enligt följande:

Sökanden konstaterar att bioekvivalensstudier med Hydromorph Contin tillhandahållits i exempel 18 i ansökans beskrivning (se speciellt sida 101, rad 22 – sida 102, rad 1), vilka indikerar lämpligheten av de farmaceutiska kompositionerna för behandling av måttlig till svår smärta. Samtidigt innefattar de farmaceutiska kompositionerna medel för att minska hydromorfoninducerad förstoppning genom närvaron av naloxon där effekten på förstoppning bekräftas av efterpublicerade data. Sökanden pekar på att de patentsökta kompositionerna i de kliniska data som sökanden lämnat in till

PRV 2014-01-23 visar på en signifikant förbättring i tarmfunktion för alla testade viktförhållanden (2:1, 1:1, 1:2 och 1:3) med ett optimum vid förhållandena 1:1 och 1:2. Sökanden konstaterar med ledning av detta att effekten för lindring av förstoppning når en fördelaktig plåtå inom viktförhållandet från 2:1 till 1:3.

Sökanden anser därför att det underliggande problem som uppfinningen löser ska anses vara tillhandahållandet av en doseringsform, som är lämpad för behandling av måttlig till svår smärta och som dessutom är lämpad för behandling av hydromorfoninducerad förstoppning.

Sökanden framhåller i sammanhanget att fackmannen utifrån D2 måste göra ett flertal val för att kunna komma fram till den patentsökta uppfinningen: typen av formulering för kontrollerad frisättning, att välja opioidagonist och den opioidantagonist som ska kombineras, att välja förstoppning som sidoeffekt som ska behandlas, samt att finna ett lämpligt viktsförhållande som möjliggör att behandla måttlig till svår smärta och hydromorfoninducerad förstoppning. Dessutom ska viktförhållandet hydromorfon:naloxon väljas så att den analgetiska effekten inte reverseras.

Sökanden poängterar att D2 inte beskriver specifika kombinationer av hydromorfon och naloxon enligt föreliggande ansökan. Ämnena nämns istället enbart i listor av aktiva medel (styckena [0015]-[0016]). Sökanden konstaterar att de mest föredragna opioiderna i D2 är oxikodon och hydrokodon (stycke [0023]). Dessutom måste naltrexon anses vara den mest föredragna opioidantagonisten eftersom den används i samtliga exempel i D2. Naltrexon har emellertid en högre oral biotillgänglighet än naloxon varför den skulle reversera den smärtstillande effekten om den administrerades i lika stora mängder som naloxon. I linje med detta föreslår D2 mindre mängder naltrexon relativt opioidagonisten. Sökanden menar att de viktförhållanden som föredras i stycket [0077], omkring 20:1, och de som förekommer i exemplen i D2 leder bort från viktförhållanden i föreliggande uppfinning.

Sökanden argumenterar vidare att eftersom D2 inte indikerar att naloxon skulle ha fördelar jämfört med naltrexon så skulle en fackman inte vara motiverad att ersätta naltrexon med naloxon. Även om fackmannen hade övervägt att ersätta naltrexon med naloxon skulle han inte funnit någon vägledning i D2 rörande lämpliga mängder naloxon relativt hydromorfon för att få den antagonistiska effekt som krävs på opioidreceptorerna i tarmen så att förstoppning minskas. Om fackmannen exempelvis hade övervägt ersätta naltrexon med naloxon i hydromorfon/naltrexon-formuleringen i exempel 3 i D2, skulle viktförhållandet på 24:1 helt klart inte resulterat i den önskade effekten när det gäller lindring av förstoppning. Sökanden menar att detta visas i de ovan nämnda kliniska försöken, eftersom de bästa resultaten för lindring av förstoppning erhålls vid förhållandena 1:1 och 1:2 inom det patentsökta intervallet. Sökanden konstaterar att den fördelaktiga effekten hos föreliggande uppfinning inte kan observeras utanför intervallet i patentkraven och

poängterar dessutom att de mest lämpliga viktförhållandena skiljer sig åt mellan olika kombinationer av opioid och opioidantagonist (de bästa förhållandena mellan oxikodon och naloxon är exempelvis från 6:1 till 2:1).

Med hänsyn till de intervall som nämns som föredragna, samt experimentella data i D2, skulle en fackman inte varit motiverad att öka mängden opioidantagonist i förhållande till mängden opioidagonist. Sökanden menar att fackmannen skulle förvänta sig att en ökning skulle ha leda till en reversering av den smärtstillande effekten. Baserat på informationen i D2 skulle en fackman därför inte kommit fram till doseringsformerna i patentkraven.

Samma sak gäller även med hänsyn till det som står i D6, eftersom D6 beskriver användning av ett stort överskott av opioidagonisten. D6 är dessutom främst inriktat på förebyggandet av drogmissbruk. Sökanden konstaterar vidare att D5 inte handlar om hydromorfoninducerad förstoppning och att dokumentet därför inte skulle ha tagits i beaktande. D5 avser dessutom inte ens doseringsformer för förlängd frisättning, en fackman skulle därför inte ha varit motiverad att modifiera doseringsformerna i D2 baserat på D5.

Skäl till beslutet

Er ansökan avslås eftersom såväl huvudyrkandet daterat 2015-11-25 som det första biyrkandet daterat samma datum saknar uppfinningshöjd och därmed inte uppfyller fordringarna i 2 § PL.

Sökanden betonar i flera av sina skrivelser till PRV att syftet med föreliggande ansökan är tillhandahållandet av en doseringsform, som är lämpad för behandling av måttlig till svår smärta och som dessutom är lämpad för behandling av hydromorfoninducerad förstoppning. Denna problemställning kommer till en mycket begränsad del fram i ansökans beskrivning. Det enda stället som PRV hittat som överhuvudtaget nämner påverkan på några sidoeffekter är sidan 6, raderna 8-13 i den annars mycket omfattande beskrivningen. Sökanden konstaterar i det aktuella avsnittet att de patentsökta kompositionerna gynnsamt kan påverka sidoeffekt såsom förstoppning, urinretention, andningsdepression och tarmfunktion eftersom dessa kan förekomma när man använder enbart hydromorfon. Noterbart är att sökanden inte gör någon skillnad på de exemplifierade sidoeffekterna. Det framgår inte heller att något visst viktförhållande skulle vara särskilt fördelaktigt eftersom en jämförelse endast görs i förhållande till användning av formuleringar innehållande enbart hydromorfon.

PRV bestrider inte att de patentsökta kompositionerna skulle ha effekt mot måttlig till svår smärta, samt att de gynnsamt kan påverka sidoeffekter såsom opioidinducerad förstoppning. Opioider har sedan lång tid tillbaka används för att behandla olika smärttillstånd (se D2, D5 och D6). Det är vidare välkänt inom området att kombinera opioider med opioidantagonister, och att det

genom detta går att gynnsamt påverka biverkningsprofil och möjlighet till missbruk av opioider. D6 klargör dessutom att det redan innan ansökan inlämning var känt att använda opioidantagonisten naloxon för att behandla opioidinducerad förstoppning. PRV kan vidare hålla med sökanden om att de kliniska försök som lämnats in i ärenden ger stöd åt att de patentsökta kompositionerna har en effekt mot hydromorfoninducerad förstoppning. PRV anser dock inte att det är klarlagt utifrån försöken eller ansökan i stort att vikt-förhållandet skulle leda till en speciellt fördelaktig eller oväntad effekt. I detta sammanhang noterar PRV att försöken endast utförts på förhållanden inom det patentsökta intervallet och att dessa resultat jämförs med kompositioner enbart innehållande hydromorfon. Inga jämförande försök har gjorts med andra vikt-förhållanden. I ansökans beskrivning finns vidare inga klara uppgifter rörande att det aktuella förhållandet mellan hydromorfon och naloxon skulle leda till någon speciell teknisk effekt avseende biverkningsprofilen eller vara speciellt fördelaktigt ur någon synvinkel. Det finns bara en generell skrivning avseende att de farmaceutiska kompositionerna, i samband med behandling av viss smärta, gynnsamt kan påverka sidoeffekter såsom förstoppning, andningsdepression, urinretention och tarmfunktion eftersom dessa kan förekomma när man använder enbart hydromorfon. Då varken ansökan i stort eller de försök sökanden refererar till ger klart stöd för att en speciellt fördelaktig effekt skulle föreligga, har PRV inte tagit hänsyn till den av sökanden påstådda oväntade effekten vid formuleringen av det problem som som uppfinningen avser lösa vid bedömningen av uppfinningshöjd (se PBR mål 08-274). Som betonats ovan är det välkänt inom teknikområdet att opioidantagonister som naloxon gynnsamt kan påverka sidoeffekter såsom förstoppning. En fackman förväntar sig därför en positiv effekt på biverkningsprofilen.

PRV ger vidare sökanden rätt i att det inte finns något specifikt utförings-exempel i D2 avseende en formulering innehållande både hydromorfon och naloxon. PRV anser dock till skillnad från sökanden att en kombination av hydromorfon och naloxon är klart uttryckt (se nedan). I sammanhanget noteras att både hydromorfon och naloxon är klart angivna som föredragna bland ett fåtal andra agonister/antagonister.

PRV anser vidare, till skillnad från sökanden, att D2, D5 och D6 samtliga är relevanta. Dokumenten rör stabila formuleringar avseende en kombination av en opioidagonist och en opioidantagonist. D5 visar att det redan är känt att kombinera hydromorfon och naloxon i det patentsökta intervallet, medan D2 och D6 rör användningen av opioidantagonister för att mildra olika sidoeffekter av opioider. Med hänsyn till detta måste D2, D5 och D6 samtliga anses ligga mycket nära den patentsökta uppfinningen.

Huvudyrkandet

D2 får anses representera den mest närliggande tekniken till uppfinningen så som den definieras i huvudyrkandets krav 1. D2 beskriver orala doseringsformer för förlängd frisättning innehållande en kombination av en opioidagonist och en opioidantagonist. Hydromorfon är en av de föredragna opioid-

agonisterna (se bl.a. [0015], [0106]), medan naloxon är en av de föredragna opioidantagonisterna ([se bl.a. [0016], [0025], [0106]). Både hydromorfon och naloxon anges i D2 som föredragna substanser i korta listor. PRV anser att de två listorna på två respektive fyra substanser, vilket totalt ger 8 kombinationer, (se [0015]-[0016], [0025]) i det aktuella fallet är så korta att kombinationen av hydromorfon och naloxon i sig klart framgår även om det inte finns något explicit utföringsexempel på kombinationen. Doseringsformerna anges ge smärtlindring till patienter och minska biverkningar, såsom förstoppning, förknippade med opioidagonister (se [0006]-[0007], [0013], [0019]). Det nämns att opioidagonisten lämpligen ska ges i en mängd vilken leder till smärtlindrande blodnivåer, medan opioidantagonisten lämpligen ska ges i en mängd som minskar biverkningar utan att påverka den smärtlindrande effekten negativt (se [0075]). D2 anger att ett lämpligt förhållande mellan agonist och antagonist är från omkring 1:1 till 100:1. I föredragna utföringsformer är förhållandet från omkring 40:1 till omkring 50:1, mer föredraget är 20:1. Uppfinningen enligt huvudyrkandets krav 1 skiljer sig från kompositionerna enligt D2 dels genom att förhållandet mellan hydromorfon och naloxon specificerats och dels genom att det klart framgår att kompositionen ska användas för behandling av svår till måttlig smärta och hydromorfoninducerad förstoppning. Dessa skillnader leder till en ny oral formulering med ett specifikt viktförhållande mellan hydromorfon och naloxon för användning för behandling av svår till måttlig smärta och hydromorfoninducerad förstoppning. I enlighet med vad som redan angetts ovan finns i ansökans beskrivning inga klara uppgifter rörande att det aktuella förhållandet mellan hydromorfon och naloxon skulle leda till någon speciell teknisk effekt avseende biverkningsprofilen, smärtlindringen eller vara speciellt fördelaktigt ur någon annan synvinkel.

Mot bakgrund av D2, löser sålunda uppfinningen, såsom den definieras i huvudyrkandets patentkrav 1, problemet att hitta ett lämpligt viktförhållande mellan hydromorfon och naloxon för en oral farmaceutisk komposition, för förlängd frisättning, av hydromorfon och naloxon, som när den används för att behandla smärta gynnsamt påverkar biverkningar såsom hydromorfoninducerad förstoppning.

En fackman inom området, ställd inför det ovan nämnda problemet, är väl förtrogen med olika typer av opioidformuleringar och deras användning för att behandla olika typer av smärttillstånd. Fackmannen är därför väl medveten om att opioidpreparat dels kan missbrukas och dels är behäftade med vissa typer av biverkningar. Fackmannen vet att det av bland annat dessa skäl är vanligt att tillsätta olika typer av opioidantagonister, som exempelvis naloxon, till opioidberedningar.

Det måste anses naturligt för en fackman inom området, ställd inför det ovan nämnda problemet, att försöka hitta ett förhållande mellan hydromorfon och naloxon som ger en gynnsam biverkningsprofil. I D2 finns inga uttryckliga exempel på lämpliga förhållanden mellan just hydromorfon och naloxon.

Fackmannen får dock uppgift om att lämpliga förhållanden mellan opioid-agonist och opioidantagonist i orala formuleringar ligger i intervallet 1:1 till 100:1. Ett föredraget intervall anges till omkring 40:1 till 50:1, medan det mer föredragna förhållandet ligger utanför detta subintervall och anges till 20:1. Fackmannen får dock förutsättas vara medveten om att det optimala förhållandet inte nödvändigtvis är detsamma mellan olika opioider och opioidantagonister, då det kan förekomma skillnader i exempelvis biotillgänglighet. Fackmannen är för övrigt medveten om att viktförhållanden mellan hydromorfon och naloxon i den lägre delen av intervallet redan är kända inom teknikområdet (se D5). Med ledning av dessa uppgifter och försök av rutinkaraktär skulle fackmannen komma fram till ett förhållande med en gynnsam biverkningsprofil. En fackman inom området skulle därför komma fram till uppfinningen såsom den definieras i huvudyrkandets patentkrav 1. Patentkravet 1 saknar därmed uppfinningshöjd (2 § PL).

De osjälvständiga kraven 2-21 specificerar bland annat typen av formulering, specifika förhållanden mellan hydromorfon och naloxon, doser av de aktiva ingredienserna, användningen av vissa specifika hjälpämnen, frisättnings-hastigheter och metodsteg vid tillverkningen av de aktuella formuleringarna. De aktuella materialen, förhållandena och mängderna är samtliga välkända inom området (se exempelvis D2, D5 och D6). Att använda sig av inom området redan välkända material och metoder måste anses ligga inom ramen av vad som kan förväntas av fackmannen. Vad som anges i de osjälvständiga kraven 2-21 är därför endast att beteckna som detaljutformningar som ligger nära tillhands för fackmannen. De osjälvständiga kraven specificerar därmed inget som bidrar till att ge den patentsökta uppfinningen uppfinningshöjd.

Vad som anges i huvudyrkandets patentkrav 2-21 saknar således uppfinningshöjd (2 § PL).

Första biyrkandet

Det första biyrkandets patentkrav 1 skiljer sig från huvudyrkandets patentkrav 1 genom att viktförhållandet specificerats till 1:1 eller 1:2. PRV kan inte se att denna ändring förändrar något i sak. Utifrån en analog diskussion med den ovan anses även detta krav sakna uppfinningshöjd (2 § PL). PRV kan i linje med vad som angetts ovan inte heller se att biyrkandets osjälvständiga patentkrav bidrar med något annat än detaljutformningar som ligger nära till hands för fackmannen. Vad som anges i det första biyrkandets självständiga patentkrav 1 och osjälvständiga patentkrav 2-21 saknar således uppfinningshöjd (2 § PL).

Slutsats

Då både huvudyrkandets patentkrav 1-21 och det första biyrkandets patentkrav

1-21 befunnits saknar uppfinningshöjd avslås föreliggande ansökan.

Beslutande

Anna Hedberg
Patentexpert

Föredragande

Andreas Gustafsson
Patentingenjör

Hur man överklagar PRV:s beslut

Detta beslut kan överklagas till Patentbesvärsrätten. Om ni vill överklaga beslutet ska ni göra det skriftligen. Tala om i brevet vilket beslut ni överklagar och vilken ändring i beslutet ni vill ha. Överklagandet ska ha kommit in till PRV inom två månader från beslutsdagen, annars kan överklagandet inte prövas. PRV skickar överklagandet vidare till Patentbesvärsrätten för prövning, om PRV inte ändrar beslutet på det sätt ni har begärt. Överklagandet ges in till:

Patentbesvärsrätten
Patent- och registreringsverket
Box 5055
102 42 Stockholm

Bilaga

HUVUDYRKANDE

1. Oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:
 - a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
 - 5 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav där hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav är närvarande i den farmaceutiska kompositionen i ett viktförhållande på 2:1 till 1:3,
- 10 vari nämnda material för förlängd frisättning väljs från gruppen innefattande hydrofoba eller hydrofila polymerer, protein-härstammande material, gummin, substituerade eller icke-substituerade kolväten, smältbara kolhydrater, fettsyror, fettalkoholer, glycerylestrar av fettsyror, naturliga och syntetiska oljor och naturliga och syntetiska vaxer,
- 15 för användning vid behandling av måttlig till svår smärta och hydromorfoninducerad förstoppning.

2. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med patentkrav 1, vari nämnda åtminstone ett material för förlängd frisättning och hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav kombineras så att en matris för förlängd frisättning bildas.
- 20

3. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med patentkrav 2, vari nämnda material för förlängd frisättning är en cellulosaeater, en (met)akrylbaserad (sam)polymer och/eller en fettalkohol.
- 25

4. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med patentkrav 3, vari material för förlängd frisättning är en neutral (met)akrylbaserad (sam)polymer, en hydrofob cellulosaeater och/eller en fettalkohol.
- 30

5. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 2, 3, eller 4, vari den farmaceutiska kompositionen dessutom innefattar åtminstone ett fyllnadsmedel, åtminstone ett smörjmedel, åtminstone ett bindemedel, åtminstone en modifierare av frisättningshastighet, åtminstone ett sfäroniserade medel

och/eller åtminstone ett anti-klibbmedel.

- 5
6. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med patentkrav 5, vari nämnda fyllnadsmedel är vattenfri laktos.
7. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med patentkrav 5 eller 6, vari magnesiumstearat och/eller talk används som smörjmedel.
8. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med patentkrav 5, 6, 7, vari hydroxipropylcellulosa används som bindemedel.
- 10
9. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, vari nämnda matris för förlängd frisättning är en värmebehandlad matris för förlängd frisättning.
- 15
10. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 eller 9, vari värmebehandling av matrisen för förlängd frisättning sker vid en temperatur i intervallet från omkring 30°C till omkring 95°C under en tid i intervallet från omkring 10 min till omkring 3 timmar.
- 20
11. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10, vari den farmaceutiska kompositionen innefattar en beläggning för förlängd frisättning på matrisen för förlängd frisättning.
- 25
12. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 eller 11, vari hydromorfon eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav och naloxon eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav förekommer i den farmaceutiska kompositionen i ett viktförhållande på 2:1, 1:1, 1:2 eller 1:3.
- 30
13. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12, vari hydromorfon eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav och naloxon eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav förekommer i den farmaceutiska kompositionen i ett viktförhållande på 1:1 eller 1:2.

35

14. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med patentkrav 12 eller 13, vari kompositionen frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med den följande frisättningshastigheten in vitro när den mäts genom att använda F. Eur. paddelmetoden i 500 eller 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C° är:
- 5
- | | | |
|----------|--|---|
| vid 1 h: | 25 till 55% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen, | |
| vid 2 h: | 45 till 75% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen, | |
| vid 3 h: | 55 till 85% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen, | |
| vid 4 h: | 60 till 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen, | |
| 10 | vid 6 h: | 70 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen, |
| | vid 8 h: | mer än 85% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen, |
| | vid 10 h: | mer än 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen. |
15. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 12, 13 eller 14, vari förhållandet mellan mängden av de farmaceutiskt aktiva medlen som frisätts efter 0,5; 1 eller 2 timmar av upplösning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska med upp till 40% etanol genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C° jämfört med mängden av de aktiva medlen som frisätts efter 0,5; 1 eller 2 timmar av upplösning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska med 0% etanol genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C° är omkring 2:1 eller mindre, är omkring 1,5:1 eller mindre, är omkring 1:1 eller mindre, omkring 1:1,2 eller mindre, omkring 1:1,4 eller mindre, omkring 1:1,6 eller mindre, omkring 1:1,8 eller mindre, omkring 1:2 eller mindre, omkring 1:2,5 eller mindre, omkring 1:3 eller mindre eller omkring 1:5 eller mindre.
- 15
- 20
- 25
16. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 12, 13, 14 eller 15, vari den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med väsentligen samma frisättningshastighet som förs den farmaceutiska kompositionen utsätts för stressade förhållanden.
- 30
17. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 12, 13, 14, 15 eller 16, vari den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden har mindre än 4% av totala substanser relaterade till
- 35

hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav och/eller relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

- 5 16. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 12, 13, 14, 15, 16 eller 17, vari den farmaceutiska kompositionen är en multipartikulat-formulering.
- 10 19. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 12, 13, 14, 15, 16, 17 eller 18, vari hydromorfonhydroklorid och naloxonhydroklorid används.
- 15 20. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 eller 19, vari hydromorfonhydroklorid används i mängder som är ekvivalenta till omkring 1 mg, omkring 2 mg, omkring 4 mg, omkring 8 mg, omkring 12 mg, omkring 16 mg, omkring 24 mg, omkring 32 mg, omkring 40 mg, omkring 48 mg, eller omkring 64 mg av vattenfri hydromorfonhydroklorid.
- 20 21. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 eller 20, vari naloxonhydroklorid används i mängder som är ekvivalenta till omkring 1 mg, omkring 2 mg, omkring 4 mg, omkring 8 mg, omkring 12 mg, omkring 16 mg, omkring 24 mg, omkring 32 mg, omkring 48 mg, omkring 64 mg, omkring 96 mg, omkring 128 eller omkring 256 mg av vattenfri naloxonhydroklorid.

25

30

FÖRSTA BIYRKANDE

1. Oral farmaceutisk komposition för förlängd frisättning innefattande åtminstone:
 - a) åtminstone ett material för förlängd frisättning;
 - 5 b) åtminstone hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav där hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav är närvarande i den farmaceutiska kompositionen i ett viktförhållande på 1:1 eller 1:2,
 - 10 vari nämnda material för förlängd frisättning väljs från gruppen innefattande hydrofoba eller hydrofila polymerer, protein-härstammande material, gummin, substituerade eller icke-substituerade kolväten, smältbara kolhydrater, fettsyror, fettaalkoholer, glycerylestrar av fettsyror, naturliga och syntetiska oljor och naturliga och syntetiska vaxer,
 - 15 för användning vid behandling av måttlig till svår smärta och hydromorfoninducerad förstoppning.
2. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med patentkrav 1, vari nämnda åtminstone ett material för förlängd frisättning och hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav och naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav kombineras så att en matris för förlängd frisättning bildas.
- 20 3. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med patentkrav 2, vari nämnda material för förlängd frisättning är en cellulosaeter, en (met)akrylbaserad (sam)polymer och/eller en fettaalkohol.
- 25 4. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med patentkrav 3, vari material för förlängd frisättning är en neutral (met)akrylbaserad (sam)polymer, en hydrofob cellulosaeter och/eller en fettaalkohol.
- 30 5. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 2, 3, eller 4, vari den farmaceutiska kompositionen dessutom innefattar åtminstone ett fyllnadsmedel, åtminstone ett smörjmedel, åtminstone ett bindemedel, åtminstone en modifierare av frisättningshastighet, åtminstone ett sfäroniserade medel

och/eller åtminstone ett anti-klubbmedel.

- 5
6. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med patentkrav 5, vari nämnda fyllnadsmedel är vattenfri laktos.
7. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med patentkrav 5 eller 6, vari magnesiumstearat och/eller talk används som smörjmedel.
- 10
8. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med patentkrav 5, 6, 7, vari hydroxipropylcellulosa används som bindemedel.
- 15
9. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, vari nämnda matris för förlängd frisättning är en värmebehandlad matris för förlängd frisättning.
- 20
10. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 eller 9, vari värmebehandling av matrisen för förlängd frisättning sker vid en temperatur i intervallet från omkring 30°C till omkring 95°C under en tid i intervallet från omkring 10 min till omkring 3 timmar.
- 25
11. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10, vari den farmaceutiska kompositionen innefattar en beläggning för förlängd frisättning på matrisen för förlängd frisättning.
- 30
12. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 eller 11, vari hydromorfon eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav och naloxon eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav förekommer i den farmaceutiska kompositionen i ett viktförhållande på 1:1.
13. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 eller 11, vari hydromorfon eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav och naloxon eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav förekommer i den farmaceutiska kompositionen i ett viktförhållande på 1:2.

14. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med patentkrav 12 eller 13, vari kompositionen frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med den följande frisättningshastigheten in vitro när den mäts genom att använda F. Eur. paddelmetoden i 500 eller 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C° är:
- 5
- | | | |
|----------|--|---|
| vid 1 h: | 25 till 55% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen, | |
| vid 2 h: | 45 till 75% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen, | |
| vid 3 h: | 55 till 85% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen, | |
| vid 4 h: | 60 till 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen, | |
| 10 | vid 6 h: | 70 till 100% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen, |
| | vid 8 h: | mer än 85% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen, |
| | vid 10 h: | mer än 90% av vikt av de farmaceutiskt aktiva medlen. |
15. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 12, 13 eller 14, vari förhållandet mellan mängden av de farmaceutiskt aktiva medlen som frisätts efter 0,5; 1 eller 2 timmar av upplösning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml Simulerad Gastrisk Vätska med upp till 40% etanol genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C° jämfört med mängden av de aktiva medlen som frisätts efter 0,5; 1 eller 2 timmar av upplösning in vitro av doseringsformen i 500 eller 900 ml av Simulerad Gastrisk Vätska med 0% etanol genom att använda F. Eur. paddelmetoden vid 75 eller 100 rpm vid 37 grader C° är omkring 2:1 eller mindre, är omkring 1,5:1 eller mindre, är omkring 1:1 eller mindre, omkring 1:1,2 eller mindre, omkring 1:1,4 eller mindre, omkring 1:1,6 eller mindre, omkring 1:1,8 eller mindre, omkring 1:2 eller mindre, omkring 1:2,5 eller mindre, omkring 1:3 eller mindre eller omkring 1:5 eller mindre.
- 20
- 25
16. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 12, 13, 14 eller 15, vari den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden frisätter de farmaceutiskt aktiva medlen med väsentligen samma frisättningshastighet som före den farmaceutiska kompositionen utsätts för stressade förhållanden.
- 30
17. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 12, 13, 14, 15 eller 16, vari den farmaceutiska kompositionen efter lagring under stressade förhållanden har mindre än 4% av totala substanser relaterade till
- 35

143

hydromorfon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav och/eller relaterade till naloxon eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

5 18. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 12, 13, 14, 15, 16 eller 17, vari den farmaceutiska kompositionen är en multipartikulat-formulering.

10 19. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 12, 13, 14, 15, 16, 17 eller 18, vari hydromorfonhydroklorid och naloxonhydroklorid används.

15 20. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 eller 19, vari hydromorfonhydroklorid används i mängder som är ekvivalenta till omkring 1 mg, omkring 2 mg, omkring 4 mg, omkring 8 mg, omkring 12 mg, omkring 16 mg, omkring 24 mg, omkring 32 mg, omkring 40 mg, omkring 48 mg, eller omkring 64 mg av vattenfri hydromorfonhydroklorid.

20 21. Farmaceutisk komposition för användning i enlighet med något av patentkrav 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 eller 20, vari naloxonhydroklorid används i mängder som är ekvivalenta till omkring 1 mg, omkring 2 mg, omkring 4 mg, omkring 8 mg, omkring 12 mg, omkring 16 mg, omkring 24 mg, omkring 32 mg, omkring 48 mg, omkring 64 mg, omkring 96 mg, omkring 128 eller omkring 256 mg av vattenfri naloxonhydroklorid.

25