



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2826467 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.12.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.08.02
(86)	European Application Nr.	14186658.2
(86)	European Filing Date	2011.12.21
(87)	The European Application's Publication Date	2015.01.21
(30)	Priority	2010.12.22, US, 201061426306 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated States:	BA ME
	Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Purdue Pharma L.P., One Stamford Forum 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901, US-USA
(72)	Inventor	Huang, Haiyong Hugh, 5 Millar Court, Princeton Junction, NJ New Jersey 08550, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	Encased tamper resistant controlled release dosage forms
(56)	References Cited:	WO-A2-2010/078486, US-A1- 2004 047 907, US-A1- 2004 241 234, Hariharan M and Gupta V K: "A novel compression-coated tablet dosage form", Pharmaceutical Technology Yearbook 2001, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 14-19, XP002678748, Retrieved from the Internet: URL: http://www.pharmtech.com/pharmtech/data/articlestandard/pharmtech/512001/5072/article.pdf [retrieved on 2012-06-25], US-A1- 2009 081 290, US-A1- 2009 215 808, US-A1- 2009 022 798

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Fast doseringsform med kontrollert frisetting, omfattende:

5 en kjerne omfattende en første del av et opioid analgetikum dispergert i et første matriksmateriale omfattende polyetylenoksid som har en gjennomsnittlig molekylvekt fra omtrent 300 000 til omtrent 3 000 000; og

et skall som innkapsler kjernen og omfatter en andre del av det opioide analgetikumet dispergert i et andre matriksmateriale omfattende polyetylenoksid som har en gjennomsnittlig molekylvekt fra omtrent 4 000 000 til omtrent 10 000 000;

hvor vektforholdet for kjernen til skallet er fra omtrent 1:1,2 til omtrent 1:1,5,

og hvor det opioide analgetikumet i den første og andre delen er hydrokodonbitartrat.

15 2. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge krav 1, hvor mengden av opioid analgetikum frisatt fra doseringsformen, som målt av en in-vitro oppløsning i et USP-apparat 1 (kurv) ved 100 rpm i 900 ml simulert magesaft uten enzymer (SGF) ved 37 °C, er i henhold til ligningene (1a) og (1b):

$$\text{mengde frisatt ved 24 timer} \leq (24/8 \times \text{mengde frisatt ved 8 timer}) \times 1,2$$

(1a)

$$\text{mengde frisatt ved 24 timer} \geq (24/8 \times \text{mengde frisatt ved 8 timer}) \times 0,8$$

(1b).

25 3. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge krav 1 eller 2, hvor kjernen er en komprimert tablett.

4. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge hvilket som helst av krav 1 til 3, hvor skallet er et kompresjonsbelegg.

30 5. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge hvilket som helst av krav 1 til 4, hvor polyetylenoksidet i det andre matriksmaterialet har en gjennomsnittlig molekylvekt fra omtrent 6 000 000 til omtrent 8 000 000, og polyetylenoksidet i det første matriksmaterialet har en gjennomsnittlig molekylvekt fra omtrent 500 000 til omtrent 1 000 000.

6. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge hvilket som helst av krav 1 til 5, hvori vektforholdet av den første delen av opioid analgetikum til polyetylenoksid i det første matriksmaterialet er fra omtrent 1:0,5 til omtrent 1:100, fortrinnsvis fra omtrent 1:1 til omtrent 1:10, mer foretrukket fra omtrent 1:1,5 til omtrent 1:4.

7. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge hvilket som helst av krav 1 til 6, hvori vektforholdet av den andre delen av opioid analgetikum til polyetylenoksid i det andre matriksmaterialet er fra omtrent 1:2 til omtrent 1:200, fortrinnsvis fra omtrent 1:5 til omtrent 1:50, mer foretrukket fra omtrent 1:12 til omtrent 1:25.

8. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge krav 1, hvori den samlede mengden av hydrokodonbitartrat i doseringsformen er fra omtrent 0,5 mg til omtrent 1250 mg, eller fra omtrent 2 mg til omtrent 200 mg, eller fra omtrent 16 mg til omtrent 120 mg.

9. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge hvilket som helst av krav 1 til 8, hvori mengden av frisatt opioid analgetikum er i henhold til ligningene (1a') og (1b'):

$$\text{mengde frisatt ved 24 timer} \leq (24/8 \times \text{mengde frisatt ved 8 timer}) \times 1,1$$

(1a')

$$\text{mengde frisatt ved 24 timer} \geq (24/8 \times \text{mengde frisatt ved 8 timer}) \times 0,9$$

(1b'),

og fortrinnsvis i henhold til ligningene (1a'') og (1b''):

$$\text{mengde frisatt ved 24 timer} \leq (24/8 \times \text{mengde frisatt ved 8 timer}) \times 1,05$$

(1a'')

$$\text{mengde frisatt ved 24 timer} \geq (24/8 \times \text{mengde frisatt ved 8 timer}) \times 0,95$$

(1b'').

10. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge hvilket som helst av krav 1 til 8, hvori mengden av frisatt opioid analgetikum er i henhold til ligningene (2a) og (2b):

$$\text{mengde frisatt ved 18 timer} \leq (18/8 \times \text{mengde frisatt ved 8 timer}) \times 1,2$$

(2a)

$$\text{mengde frisatt ved 18 timer} \geq (18/8 \times \text{mengde frisatt ved 8 timer}) \times 0,8$$

(2b),

hvor i mengden av opioid analgetikum frisatt fortrinnsvis er i henhold til ligningene (2a') og (2b'):

$$\text{mengde frisatt ved 18 timer} \leq (18/8 \times \text{mengde frisatt ved 8 timer}) \times 1,1$$

(2a')

$$\text{mengde frisatt ved 18 timer} \geq (18/8 \times \text{mengde frisatt ved 8 timer}) \times 0,9$$

(2b'),

eller i henhold til ligninger (2a'') og (2b''):

$$\text{mengde frisatt ved 18 timer} \leq (18/8 \times \text{mengde frisatt ved 8 timer}) \times 1,05$$

(2a'')

$$\text{mengde frisatt ved 18 timer} \geq (18/8 \times \text{mengde frisatt ved 8 timer}) \times 0,95$$

(2b'').

11. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge hvilket som helst av krav 1 til 8, hvor i mengden av frisatt opioid analgetikum er i henhold til ligningene (3a) og (3b):

$$\text{mengde frisatt ved 12 timer} \leq (12/8 \times \text{mengde frisatt ved 8 timer}) \times 1,2$$

(3a)

$$\text{mengde frisatt ved 12 timer} \geq (12/8 \times \text{mengde frisatt ved 8 timer}) \times 0,8$$

(3b),

hvor i mengden av opioid analgetikum frisatt fortrinnsvis er i henhold til ligningene (3a') og (3b'):

$$\text{mengde frisatt ved 12 timer} \leq (12/8 \times \text{mengde frisatt ved 8 timer}) \times 1,1$$

(3a')

$$\text{mengde frisatt ved 12 timer} \geq (12/8 \times \text{mengde frisatt ved 8 timer}) \times 0,9$$

(3b'),

eller i henhold til ligninger (3a'') og (3b''):

$$\text{mengde frisatt ved 12 timer} \leq (12/8 \times \text{mengde frisatt ved 8 timer}) \times 1,05$$

(3a'')

$$\text{mengde frisatt ved 12 timer} \geq (12/8 \times \text{mengde frisatt ved 8 timer}) \times 0,95$$

(3b'').

12. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge hvilket som helst av krav 1 til 8, hvor i mengden av frisatt opioid analgetikum er i henhold til ligningene (4a) og (4b):

$$\text{mengde frisatt ved 24 timer} \leq (24/12 \times \text{mengde frisatt ved 12 timer}) \times 1,2$$

(4a)

mengde frisatt ved 24 timer $\geq$ (24/12 x mengde frisatt ved 12 timer) x 0,8
(4b),

hvor i mengden av opioid analgetikum frisatt fortrinnsvis er i henhold til ligningene (4a') og (4b'):

5 *mengde frisatt ved 24 timer $\leq$ (24/12 x mengde frisatt ved 12 timer) x 1,1*
(4a')

mengde frisatt ved 24 timer $\geq$ (24/12 x mengde frisatt ved 12 timer) x 0,9
(4b'),

eller i henhold til ligninger (4a'') og (4b''):

10 *mengde frisatt ved 24 timer $\leq$ (24/12 x mengde frisatt ved 12 timer) x 1,05*
(4a'')

mengde frisatt ved 24 timer $\geq$ (24/12 x mengde frisatt ved 12 timer) x 0,95
(4b'').

15 13. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge hvilket som helst av krav 1 til 8, hvor i mengden av frisatt opioid analgetikum er i henhold til ligningene (5a) og (5b):

mengde frisatt ved 18 timer $\leq$ (18/12 x mengde frisatt ved 12 timer) x 1,2
(5a)

20 *mengde frisatt ved 18 timer $\geq$ (18/12 x mengde frisatt ved 12 timer) x 0,8*
(5b),

hvor i mengden av opioid analgetikum frisatt fortrinnsvis er i henhold til ligningene (5a') og (5b'):

25 *mengde frisatt ved 18 timer $\leq$ (18/12 x mengde frisatt ved 12 timer) x 1,1*
(5a')

mengde frisatt ved 18 timer $\geq$ (18/12 x mengde frisatt ved 12 timer) x 0,9
(5b'),

eller i henhold til ligninger (5a'') og (5b''):

30 *mengde frisatt ved 18 timer $\leq$ (18/12 x mengde frisatt ved 12 timer) x 1,05*
(5a'')

mengde frisatt ved 18 timer $\geq$ (18/12 x mengde frisatt ved 12 timer) x 0,95
(5b'').

35 14. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge hvilket som helst av krav 1 til 13, hvor i mengden av opioid analgetikum frisatt ved 2 timer er mindre enn omtrent 25 %, og/eller hvor i mengden av opioid analgetikum frisatt ved 4 timer er fra omtrent 10 % til omtrent 30 %, og/eller

mengden av opioid analgetikum frisatt ved 8 timer er fra omtrent 20 % til omtrent 60 %, og/eller

hvor i mengden av opioid analgetikum frisatt ved 12 timer er fra omtrent 40 % til omtrent 90 %, og/eller

5 hvor i mengden av opioid analgetikum frisatt ved 18 timer er større enn omtrent 70 %.

15. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge hvilket som helst av krav 1 til 14, hvor i mengden av opioid analgetikum frisatt ved 2 timer er
10 mindre enn omtrent 20 %, og/eller hvor i mengden av opioid analgetikum frisatt ved 4 timer er fra omtrent 10 % til omtrent 20 %, og/eller

hvor i mengden av opioid analgetikum frisatt ved 8 timer er fra omtrent 20 % til omtrent 40 %, og/eller

15 hvor i mengden av opioid analgetikum frisatt ved 12 timer er fra omtrent 40 % til omtrent 65 %, og/eller

hvor i mengden av opioid analgetikum frisatt ved 18 timer er større enn omtrent 80 %.

16. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge hvilket som helst av krav 1 til 15, hvor i mengden av opioid analgetikum frisatt ved 2 timer er
20 mindre enn omtrent 15 %, og/eller hvor i mengden av opioid analgetikum frisatt ved 4 timer er fra omtrent 20 % til omtrent 30 %, og/eller

hvor i mengden av opioid analgetikum frisatt ved 8 timer er fra omtrent 45 % til omtrent 60 %, og/eller

25 hvor i mengden av opioid analgetikum frisatt ved 12 timer er fra omtrent 70 % til omtrent 90 %, og/eller

hvor i mengden av opioid analgetikum frisatt ved 18 timer er større enn omtrent 90 %.

30 17. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge krav 1, oppnåelig ved å herde doseringsformen ved en temperatur for minst mykningspunktet til polyetylenoksidet i minst 1 minutt, minst 5 minutter eller minst 15 minutter.

35 18. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge krav 1, oppnåelig ved å herde doseringsformen ved en temperatur for minst mykningspunktet til polyetylenoksidet fra omtrent 1 minutt til omtrent 48 timer,

eller fra omtrent 5 minutter til 24 timer, eller fra omtrent 15 minutter til omtrent 1 time.

5 19. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge krav 17 eller 18, oppnåelig ved å herde doseringsformen ved en temperatur på minst omtrent 60 °C, minst omtrent 65 °C, minst omtrent 70 °C, minst 75 °C eller omtrent 72 °C.

10 20. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge krav 17 eller 18, oppnåelig ved å herde doseringsformen ved en temperatur fra omtrent 60 °C til omtrent 90 °C, eller fra omtrent 65 °C til omtrent 85 °C eller fra omtrent 70 °C til omtrent 80 °C, eller fra omtrent 75 °C til omtrent 80 °C, eller fra omtrent 70 °C til omtrent 75 °C.

15 21. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge hvilket som helst av krav 1 til 20, hvori kjernen og skallet er visuelt umulig å skille fra hverandre, eller hvori kjernen og skallet har en CIE L*A*B*-verdi innen 10 % fra hverandre.

20 22. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge hvilket som helst av krav 1 til 21, hvori doseringsformen kan flates ut uten å brette, hvori tykkelsen til doseringsformen etter utflating korresponderer til ikke mer enn 60 % av tykkelsen til doseringsformen før utflating,
25 fortrinnsvis korresponderer tykkelsen av doseringsformen etter utflating til ikke mer enn omtrent 50 % eller til ikke mer enn 40 %, eller til ikke mer enn omtrent 30 %, eller til ikke mer enn omtrent 20 % av tykkelsen til doseringsformen før utflating.

30 23. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge krav 22, hvori mengden av opioid analgetikum frisatt ved 0,5 timer fra en utflatet doseringsform avviker ikke mer enn 20 %-punkter, eller ikke mer enn omtrent 15 %-punkter, eller ikke mer enn omtrent 10 %-punkter fra en ikke-utflatet doseringsform som målt med en in-vitro oppløsning i et USP-apparat 1 (kurv) ved 100 rpm i 900 ml simulert magesaft uten enzymer (SGF) ved 37 °C.

35

24. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge krav 1, som gir et C_{24}/C_{maks} -forhold av hydrokodon på omtrent 0,55 til omtrent 1,0 etter administrasjon,
5 0,55 til omtrent 0,75, eller omtrent 0,60 til omtrent 0,70.
25. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge krav 1, som gir en $T_{maks}(t)$ av hydrokodon fra omtrent 4 til omtrent 20 timer etter administrasjon,
10 fortrinnsvis er $T_{maks}(t)$ omtrent 6 til omtrent 12 timer, eller omtrent 8 til omtrent 10 timer, eller omtrent 4 til omtrent 10 timer, eller omtrent 8 til omtrent 14 timer, eller omtrent 14 til omtrent 20 timer etter administrasjon av doseringsformen.
26. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge krav 24 eller 25, hvori administrasjonen er en første administrasjon til et friskt individ eller en populasjon av friske individer, eller
15 hvori administrasjonen er en steady-state-administrasjon til et friskt individ eller til en populasjon av friske individer.
20
27. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge krav 1, som inneholder 20 mg hydrokodon bitartrat.
28. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge krav 1, som
25 inneholder 120 mg hydrokodonbitartrat.
29. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge krav 1, som gir en gjennomsnittlig AUC (ng*t/ml) etter administrasjon på omtrent 250 til 400 per hver 20 mg hydrokodon inkludert i doseringsformen, og/eller som gir en
30 gjennomsnittlig C_{maks} (ng/ml) etter administrasjon på omtrent 10 til omtrent 30 per hver 20 mg hydrokodon inkludert i doseringsformen.
30. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge krav 27, som gir en gjennomsnittlig AUC (ng*t/ml) etter administrasjon på omtrent 250 til
35 omtrent 400, omtrent 275 til omtrent 350, omtrent 300 til 330, eller omtrent 280 til omtrent 320, og/eller som gir en gjennomsnittlig C_{maks} (ng/ml) etter

administrasjon på omtrent 10 til omtrent 30, omtrent 12 til omtrent 25, omtrent 14 til omtrent 18, eller omtrent 12 til omtrent 17.

5 31. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge krav 28, som gir en gjennomsnittlig AUC (ng*t/ml) etter administrasjon på omtrent 1500 til omtrent 2400, omtrent 1700 til omtrent 2200, omtrent 1800 til 2100, eller omtrent 1900 til omtrent 2100, og/eller som gir en gjennomsnittlig C_{maks} (ng/ml) etter administrasjon på omtrent 60 til omtrent 180, omtrent 100 til omtrent 160, omtrent 110 til omtrent 150, eller omtrent 100 til omtrent 140.

10

32. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge krav 1, som gir en gjennomsnittlig T_{maks} (t) etter administrasjon på omtrent 10 til omtrent 20, omtrent 12 til omtrent 18, omtrent 13 til 17, eller omtrent 14 til omtrent 16, og/eller som gir en gjennomsnittlig $T_{1/2}$ (t) etter administrasjon på omtrent 5 til 15 omtrent 10, omtrent 6 til omtrent 9, omtrent 7 eller omtrent 8, og/eller som gir en gjennomsnittlig $T_{forsinkelse}$ (t) etter administrasjon på omtrent 0,01 til omtrent 0,2, omtrent 0,1 til omtrent 0,18, omtrent 0,3 til omtrent 0,17, eller omtrent 0,06 til omtrent 0,15, og/eller hvori det gjennomsnittlige C_{24}/C_{maks} -forholdet er omtrent 0,2 til omtrent 0,8, omtrent 0,3 til omtrent 0,7, eller omtrent 0,4 til 20 omtrent 0,6.

33. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge hvilket som helst av krav 29 til 32, hvori administrasjonen er i fastende tilstand.

25 34. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge krav 1, hvori den gjennomsnittlige AUC (ng*t/ml) etter administrasjon i ikke-fastende tilstand er mindre enn 20 % høyere, mindre enn 16 % høyere eller mindre enn 12 % høyere enn AUC (ng*t/ml) etter administrasjon i fastende tilstand, og/eller hvori den gjennomsnittlige C_{maks} (ng/ml) etter administrasjon i ikke-fastende 30 tilstanden er mindre enn 80 % høyere, mindre enn 70 % høyere eller mindre enn 60 % høyere enn C_{maks} etter administrasjon i fastende tilstand.

35 35. Den faste doseringsformen med kontrollert frisetting ifølge krav 1, hvori den gjennomsnittlige T_{maks} (t) etter administrasjon i ikke-fastende tilstand er innen 25 %, innen 20 % eller innen 15 % av T_{maks} (t) etter administrasjon i fastende tilstand, og/eller hvori den gjennomsnittlige $T_{1/2}$ (t) etter administrasjon i ikke-fastende tilstand er innen 8 %, innen 5 % eller innen 2 % av $T_{1/2}$ etter

administrasjon i fastende tilstand, og/eller hvori den gjennomsnittlige $T_{\text{forsinkelse}}(t)$ etter administrasjon i ikke-fastende tilstand er mindre enn 150 % høyere, mindre enn 125 % høyere eller mindre enn 100 % høyere enn $T_{1/2}$ etter administrasjon i fastende tilstand.

5

36. Fast doseringsform med kontrollert frisetting ifølge hvilket som helst av krav 1 til 35, for bruk i en fremgangsmåte for å behandle smerte i et individ som har behov for det.

10

37. Fremgangsmåte for å fremstille en fast doseringsform med kontrollert frisetting omfattende:

15

fremstille en kjerne omfattende en første del av et opioid analgetikum dispergert i et første matriksmateriale omfattende polyetylenoksid som har en gjennomsnittlig molekylvekt fra omtrent 300 000 til omtrent 3 000 000, og innkapsle kjernen med et skall omfattende en andre del av det opioide analgetikumet dispergert i et andre matriksmateriale omfattende polyetylenoksid som har en gjennomsnittlig molekylvekt fra omtrent 4 000 000 til omtrent 10 000 000,

20

hvori vektforholdet av kjernen til skallet er fra omtrent 1:1,2 til omtrent 1:1,5, og hvori det opioide analgetikumet i den første og andre delen er hydrokodonbitartrat.