



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2148669 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 31/137 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.03.16
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.12.10
(86)	Europeisk søknadsnr	08749015.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.04.21
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.02.03
(30)	Prioritet	2007.04.23, DE, 102007019417
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, DE-Tyskland
(72)	Oppfinner	LANGE, Claudia, Kühlwetterstrasse 1, 40239 Düsseldorf, DE-Tyskland ROMBOUT, Ferdinand, Termaar 5, NL-6343 CL Klimmen, NL-Nederland
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Tapentadol for smertebehandling i tilfellet med artrose
(56)	Anførte publikasjoner	RAUSCHKOLB-LOEFFLER C ET AL: "Efficacy and tolerability of tapentadol for relief of moderate-to-severe chronic pain due to osteoarthritis of the knee" ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES, Bd. 66, Nr. Suppl. 2, Juli 2007 (2007-07), Seite 507, XP009101917 & ANNUAL EUROPEAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY (EULAR 2007); BARCELONA, SPAIN; JUNE 13 -16, 2007 ISSN: 0003-4967 OH ET AL: "(226) Tapentadol immediate release is associated with improved gastrointestinal tolerability compared with oxycodone immediate release over 90 days in patients with lower back or osteoarthritis pain" JOURNAL OF PAIN, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, Bd. 9, Nr. 4, 30. März 2008 (2008-03-30), Seite 32, XP022571437 ISSN: 1526-5900 UPMALIS ET AL: "(214) Symptoms of opioid withdrawal after discontinuation of tapentadol immediate release, an analgesic with mu-opioid receptor agonism" JOURNAL OF PAIN, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, Bd. 9, Nr. 4, 30. März 2008 (2008-03-30), Seite 29, XP022571425 ISSN: 1526-5900 TZSCHENTKE T M ET AL: "Tapentadol hydrochloride. Analgesic, Mu-opioid receptor agonist, noradrenaline reuptake inhibitor" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, Bd. 31, Nr. 12, 1. Dezember 2006 (2006-12-01), Seiten 1053-1061, XP002438122 ISSN: 0377-8282 BABUL N ET AL: "EFFICACY AND SAFETY OF EXTENDED-RELEASE, ONCE-DAILY TRAMADOL IN CHRONIC PAIN: A RANDOMIZED 12-WEEK CLINICAL TRIAL IN OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE" JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, Bd. 28, Nr. 1, 1. Juli 2004 (2004-07-01), Seiten 59-71, XP001199445 ISSN: 0885-3924 MALONNE ET AL: "Efficacy and tolerability of sustained-release tramadol in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the hip or knee: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study" CLINICAL THERAPEUTICS, EXCERPTA MEDICA, PRINCETON, NJ, US, Bd. 26, Nr. 11, 1. November 2004 (2004-11-01), Seiten 1774-1782, XP005321530 ISSN: 0149-2918 RAFFA ROBERT B ET AL: "Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol.", EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY JUL 2012, vol. 13, no. 10, July 2012 (2012-07), pages 1437-1449, ISSN: 1744-7666

TAPENTADOL FOR SMERTEBEHANDLING I TILFELLET MED ARTROSE

Oppfinnelsen vedrører anvendelsen av tapentadol for behandlingen av smerte i tilfellet med artrose.

5

Artrose (*osteoartritt, arthrosis deformans*) er den mest utbredte leddsykdommen hos mennesker. Det er en dynamisk, men langsomt forløpende og degenererende sykdom i brusken og annet leddvev, primært hos eldre individer, med periodisk tilbakevendende inflammasjonsepisoder. Den kan skilles fra andre revmatiske sykdommer på grunn av fraværet av inflammasjonsparametere, den begrensede mobiliteten, kortvarig leddstivhet og radiologiske indikasjoner.

10

Artrose eller leddslitasje er en leddskade som begynner med degenerasjon av leddbrusken. I alvorlige tilfeller resulterer det til slutt i metaplastiske prosesser i det tilgrensende ben, og leddoverflaten ødelegges. Sykdommens følger er derfor smerte og stivhet i leddet med begrensninger i bevegelse. Leddene kan bli deformert og til slutt bli fullstendig forbenet. Artrose er som oftest en langsomt forløpende prosess. Brusklaget blir siden først tykkere og kondrocyttene blir metabolsk mer aktive. Forandringer i den subkondrale trabeculae fører til redusert trykkavlastning ved det porøse benet. Det regenerative vevet blir tyngre belastet og ettersom sykdommen forløper forandres balansen mot ødeleggelse. En innsnevring av leddhulen blir synlig gjennom radiologi, og osteofytter blir dannet ved kantene. For ytterligere detaljer, kan referanse gjøres fullstendig, for eksempel til D. Höffler et al., AVP Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Arzneiverordnung in der Praxis, "Degenerative Gelenkerkrankungen", 2. utgave 2001; og H. Bröll et al., CliniCum, spesialutgave september 2001, Konsensus-Statement, "Arthrose-Diagnostik % Therapie".

15

20

25

30

35

I prinsipp kan alle ledd være påvirket av artrotiske forandringer. De som er mest påvirket er imidlertid kneledd (gonatrtrose) og hofteledd (koksartrose) som bærer en betydelig vektbelastning. Sykdommen forekommer også ofte i de små leddene i ryggraden (spondylartrose) samt i fingerleddene. Ifølge ICD-10 er artrose i hoften og i kneet definert som primære brusksykdommer som er assosiert med smertefulle begrensninger i bevegelse (støtsmerte, vekt bærende

smerte) eller svakhet ved gange. Inflammasjon så som synovitt kan være etablert, men trenger ikke å være det.

Viktige og tidlige symptomer på artrose er smerte (tidlig triade: støtsmerte, tretthetssmerte, vektbærende smerte; sen triade: kontinuerlig smerte, nattesmerte, muskelsmerte). De er ledsaget av begrensninger i bevegelse, sensitivitet for værforandringer, krepitasjon. Årsakene til smerte i tilfellet med artrose resulterer prinsipielt fra irritasjoner i periartikulær sene og ligamentfester, sekundær inflammasjon, leddkapselelektansjon, utsondring som et resultat av irritasjon, økt trykk i det subkondrale ben og mikrobrudd.

I tidlige trinn forekommer smerte bare når en bærer vekt og lindrer igjen etter noen få minutter etter fortsatt bevegelse, f.eks. under gange i lengre perioder. Hvis inflammasjon forekommer i tillegg, er de typiske klager ved aktivert artrose tydelige: leddet er smertefullt, det føles varmt og er hovent. Bevegeligheten er begrenset. Inflammasjonen avtar ofte uten behandling. Dette forklarer det generelt periodisk tilbakevendende forløp av artrose: faser med alvorlig smerte og begrensning av bevegelse veksler med faser med liten smerte og god bevegelighet. Ettersom slitasjetegnene utvikles ytterligere vil én smertefase bli fulgt hurtigere av en annen. Til slutt vil smerte vedvare konstant.

Det er mange alternative ikke-legemiddel- og legemiddelbehandlinger tilgjengelig som blir brukt individuelt eller i kombinasjon:

- generelle tiltak, f.eks. svømming, sykling, målrettet gymnastikk, bruk av gåhjelpemidler, diett, osv.;
- fysisk terapi, f.eks. varme pakninger, elektroterapi og bevegelsesterapi, osv.;
- farmakoterapi;
- ortopediske hjelpemidler, f.eks. bandasjer, ortoser, osv.; og
- kirurgisk terapi, f.eks. transplantasjon av autologe bruskceller, kunstig ledderstatning, osv.

For å evaluere suksessen for en spesifikk terapi, anbefaler *European League Against Rheumatism* (EULAR) *Lequesne Index-en*, dvs. totalevalueringen ved legen og smertevurderingen til pasienten. Utover vurderingen av opphovning, rødme og trykkmotstand i leddet, anbefaler FDA vurdering av smerten ved hjelp

av *Western-Ontario-McMaster-Universities-Osteoarthritis-Index* (WOMAC)- og *Lequesne-Indices*. For legemidler brukt for å behandle symptomene på artrose, anbefaler *Osteoarthritis Research Society* skalaene for WOMAC-smertevurderingen som hovedmålkriterie og som sekundært målkriterie bevegelsesbegrensningsvurderingen av WOMAC eller *Lequesne Index*, og i tillegg totalvurderingen ved legen og pasientene.

Det farmakoterapeutiske spektrum av gruppene av virkestoffer tilgjengelig for terapi for artrose omfatter

- ikke-opioide analgetika, f.eks. paracetamol;
- ikke-steroidale antirevmatiske/antiflogistiske legemidler (NSAR), f.eks. acemetacin, acetylsalicylsyre, aceklofenak, diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, mefenaminsyre, tiaprofensyre, indometacin, lonazolak, naproksen, proglumetacin, meloksikam, piroksikam, rofekoksib, celekoksib;
- opioide analgetika, f.eks. dihydrokodein, tramadol, tilidin-nalokson, morfin, buprenorfin, oksykodon, fentanyl og hydromorfon;
- percutant administrerbare antiflogistiske legemidler og hyperemiske legemidler;
- glukokortikosteroid-krystallsuspensjoner for intraartikulære injeksjoner; og
- ytterligere virkestoffer for orale eller intraartikulære injeksjoner, f.eks. glukosamin, ademetionin, oksaseprol, hyaluronsyre, osv.

Tzschenke T M et al: "Tapentadol hydrochloride. Analgesic, Mu-opioid receptor agonist, noradrenaline reuptake inhibitor" in *Drugs of the Future*, bd. 31, nr. 12, fra 1. desember 2006, side 1053-1061 og

Babul N et al: " Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee" i *Journal of Pain and Symptom Management*, bd. 28, nr. 1, fra 1. juli 2004, side 59-71,

viser tramadol for analgesi hos pasienter med osteoartritt.

Opioide analgetika er ikke rutinemessig del av repertoaret i legemiddelbehandlingen av artrose, men er uunngåelig i visse situasjoner. Konvensjonelle opioide analgetika viser imidlertid i noen tilfeller betydelige bivirkninger, spesielt konstipasjon, kvalme, oppkast, hodepiner, sløvhet, tretthet, andedrettsdepresjon, allergier og noen ganger fall i blodtrykk. Disse

bivirkningene vanskeliggjør enhver langvarig terapi av kronisk smerte i artrose. Derfor er behandling med konvensjonelle opioide analgetika generelt bare indikert etter at alle andre terapeutiske muligheter har blitt uttømt, f.eks. i pasienter som ikke kan opereres på, men som lider av ekstrem hvilesmerter som ikke responderer til andre analgetisk aktive substanser.

Det finnes et behov for alternative farmakoterapeutiske metoder for behandling av artrose, som er kjennetegnet ved en effektiv lindring av smerte og en forbedret bivirkningsprofil.

Det er derfor formålet med oppfinnelsen å finne forbindelser som er effektive i lindringen av smerte ved artrose og har fordeler overfor konvensjonelle analgetika.

Formålet oppnås ved hjelp av gjenstanden for patentkravene.

Oppfinnelsen omhandler anvendelsen av tapentadol for fremstilling av et legemiddel for behandlingen av smerte i tilfellet med artrose.

Det har overraskende blitt funnet at tapentadol, fortrinnsvis som *prolonged release* (PR)-formulering (synonymt med *extended release* (ER)-formulering), dvs. formulering med vedvarende frisetting i den europeiske farmakopeens forstand, kombinerer en fremragende virkning i behandlingen av smerte i tilfellet med artrose med et redusert bivirkningsspektrum. Under vedvarende frisetting forstås vanligvis en modifisert frisetting som er forskjellig fra konvensjonelle doseringsformers frisetting som administreres via samme veien. Frisettingens modifisering oppnås vanligvis ved en spesiell design for doseringsformen eller en spesiell fremstillingsmetode.

Figur 1 viser en skjematisk fremstilling av titreringsskjemaet som ble overholdt ved undersøkelsen av virkningen til tapentadol for behandlingen av smerte i tilfellet med artrose.

Figur 2 viser en skjematisk fremstilling av virkningen til tapentadol (100 mg og 200 mg) i forhold til placebo og oksykodon.

Figur 3 viser en matematisk evaluering av serumkonsentrasjonens fordeling innenfor en pasientpopulasjon etter administrering av forskjellige doseringer med tapentadol.

Figur 4 viser en matematisk evaluering av sammenhengen mellom serumkonsentrasjonen til tapentadol og virkningen med hensyn til smertelindring i en pasientpopulasjon på basis av data fra forskjellige kliniske studier.

5

Tapentadol, dvs. (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetylamino-1-etyl-2-metyl-propyl)-fenol, er et syntetisk, sentralt aktivt analgetikum som er effektivt i behandlingen av moderat til alvorlig, akutt eller kronisk smerte.

10

Tapentadol viser en dobbel virkningsmekanisme, på den ene siden som μ -opioid-reseptor-agonist og på den andre siden som noradrenalin-transportør-inhibitor. Hos mennesker er tapentadols affinitet til den rekombinant fremstilte μ -opioid-reseptoren 18 ganger lavere enn morfins. Kliniske studier har imidlertid vist at den smertelindrende virkningen til tapentadol er kun to til tre ganger lavere enn den av morfin. Den analgetiske virkningen som er kun minimalt redusert, sammen med affiniteten for den rekombinante μ -opioid-reseptoren som er 18 ganger redusert, tyder på at egenskapen til tapentadol å inhibere nordreanlanintransportøren, også bidrar til dens analgetiske virkning. Derfor kan det antas at tapentadol har en lignende analgetisk virkning som rene μ -opioid-reseptor-agonister, men viser færre bivirkninger assosiert med μ -opioid-reseptoren. Forbindelsen kan brukes i form av sin frie base eller som salt eller solvat. Fremstillingen av den frie basen er for eksempel kjent fra EP-A 693 475.

15

20

25

For beskrivelsens skyld betyr "tapentadol" (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetylamino-1-etyl-2-metyl-propyl)-fenol, dens farmasøytisk akseptable salter og solvater.

30

Egnede farmasøytisk akseptable salter omfatter salter fra anorganiske syrer, som f.eks. hydrogenklorid, bromhydrogen og svovelsyre, og salter fra organiske syrer, som metansulfonsyre, fumarsyre, maleinsyre, eddiksyre, oksalsyre, ravsyre, eplesyre, vinsyre, mandelsyre, melkesyre, sitronsyre, glutaminsyre, acetylsalicylsyre, nikotinsyre, aminobenzoesyre, α -liponsyre, hippursyre og asparaginsyre. Det foretrukne salt er hydroklorid.

35

I en foretrukket utførelsesform er legemiddelet en fast doseringsform. Fortrinnsvis er legemiddelet fremstilt for oral administrering. Andre administreringsformer er imidlertid også mulig, f. eks. for bukkal, sublingual,

transmukosal, rektal, intralumbal, intraperitoneal, transdermal, intravenøs, intramuskulær, intragluteal, intrakutan og subkutan administrering.

5 Avhengig av fremstillingen, inneholder legemiddelet foretrukket egnede tilsetnings- og/eller hjelpemidler. Egnede tilsetnings- og/eller hjelpemidler i oppfinnelsens forstand er alle stoffene som er kjent for fagmannen fra teknikkens stand for å oppnå galeniske formuleringer. Utvalget av disse hjelpemidlene samt mengdene som skal anvendes, er avhengig av om legemiddelet skal appliseres oralt, intravenøst, intraperitonealt, intradermalt, 10 intramuskulært, intranasalt, bukkalt eller lokalt.

For oral applisering er tilberedninger i form av tabletter, tyggetabletter, drageer, kapsler, granulater, dråper, safter eller siruper egnet, og for parenteral, topisk og inhalativ appliseringen løsninger, suspensjoner, lett rekonstituerbare 15 tørrpreparater samt sprayer. Det er også mulig med suppositorier for anvendelse i rektum. Anvendelsen i et depot i oppløst form, en bærefolie eller et plaster, eventuelt med tilsetning av midler som fremmer hudpenetreringen, er eksempler på egnede perkutante appliseringsformer.

20 Eksempler på hjelpe- og tilsetningsmidler for orale appliseringsformer er desintegreringsmidler, smøremidler, bindemidler, fyllstoffer, formslippmidler, eventuelt løsemidler, smaksstoffer, sukker, spesielt bærestoffer, fortynningsmidler, fargestoffer, antioksidanter osv.

25 For suppositorier kan bl.a. vokser og fettsyreestere anvendes, og for parenterale appliseringsmidler bæresubstanser, konserveringsmidler, suspensjonshjelpemidler osv.

30 Hjelpemidler kan for eksempel være: vann, etanol, 2-propanol, glyserol, etylenglykol, propylenglykol, polyetylenglykol, polypropylenglykol, glukose, fruktose, laktose, sakkarose, dekstrose, melasse, stivelse, modifisert stivelse, gelatin, sorbitol, inositol, mannitol, mikrokristallin cellulose, metylcellulose, karboksymetylcellulose, celluloseacetat, skjellakk, cetylalkohol, polyvinylpyrrolidon, paraffiner, vokser, naturlige og syntetiske gummier, 35 akasiegummi, alginater, dekstran, mettede og umettede fettsyrer, stearinsyre, magnesiumstearat, sinkstearat, glycerylstearat, natriumlaurylsulfat, oljer som kan tåles, sesamolje, kokosnøttolje, jordnøttolje, soyabønneolje, lecitin,

natriumlaktat, polyoksyetylen- og -propylen-fettsyreestere, sorbitanfettsyreestere, sorbinsyre, benzoesyre, sitronsyre, askorbinsyre, tanninsyre, natriumklorid, kaliumklorid, magnesiumklorid, kalsiumklorid, magnesiumoksid, sinkoksid, silisiumdioksid, titanoksid, titandioksid, magnesiumsulfat, sinksulfat, kalsiumsulfat, pottaske, kalsiumfosfat, dikalsiumfosfat, kaliumbromid, kaliumiodid, talkum, kaolin, pektin, krospovidon, agar und bentonitt.

Fremstillingen av disse legemidlene og farmasøytiske sammensetningene skjer ved hjelp av midler, innretninger, metoder og fremgangsmåter som er velkjent innen teknikkens stand av farmasøytiske formuleringer, slik som de eksempelvis er beskrevet i "Remington's Pharmaceutical Sciences", utg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), spesielt i del 8, kapittel 76 til 93.

Slik kan legemiddelets virkestoff f.eks. for en fast formulering, som en tablett, granuleres med en farmasøytisk bærer, f.eks. vanlige innholdsstoffer i tabletter som maisstivelse, laktose, sakkarose, sorbitol, talkum, magnesiumstearat, dikalsiumfosfat eller farmasøytisk akseptable gummier og farmasøytiske fortynningsmidler som f.eks. vann, for å danne en fast sammensetning som inneholder virkestoff i homogen fordeling. Med en homogen fordeling forstås her at virkestoffet er jevnt fordelt gjennom hele sammensetningen, slik at den uten videre kan deles inn i identisk virksomme enhetsdoseformer som tabletter, kapsler, drageer. Den faste sammensetningen blir deretter delt inn i enhetsdoseformer. Tablettene eller pillene kan også belegges eller settes sammen på en annen måte for å fremstille en doseform med forsinket frisetting. Egnede beleggsmidler er bl.a. polymere syrer og blandinger av polymere syrer med materialer som f.eks. skjellakk, cetylalkohol og/eller celluloseacetat.

Mengdene av tapentadol som skal administreres til pasienter, varierer avhengig av pasientens vekt, appliseringsmåten og sykdommens alvorlighet. I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen inneholder legemiddelet tapentadol i en mengde på 10 til 300 mg, mer foretrukket 20 til 290 mg, enda mer foretrukket 30 til 280 mg, mest foretrukket 40 til 260 mg, som ekvivalentdose i forhold til den frie basen.

Tapentadol kan bli frisatt forsinket fra preparater som kan anvendes oralt, rektalt eller percutant. Legemiddelet er foretrukket fremstilt for administrering en gang daglig, administrering to ganger daglig (*bid*) eller tre ganger daglig, hvor administreringen to ganger daglig (*bid*) er spesielt foretrukket.

5

En forsinket frisetting av tapentadol kan for eksempel oppnås ved hjelp av retardasjon ved anvendelse av en matriks, et belegg eller osmotisk aktive frisettingssystemer (for eksempel jf. US-A-2005-58706).

10

I en foretrukket utførelsesform er den midlere serumkonsentrasjonen av tapentadol, etter administrering av legemiddelet to ganger daglig over et tidsrom på minst tre dager, mer foretrukket minst fire dager og spesielt minst fem dager, gjennomsnittlig minst 5,0 ng/ml, minst 10 ng/ml, minst 15 ng/ml eller minst 20 ng/ml, mer foretrukket minst 25 ng/ml eller minst 30 ng/ml, enda mer foretrukket minst 35 ng/ml eller minst 40 ng/ml, mest foretrukket minst 45 ng/ml eller minst 50 ng/ml og spesielt minst 55 ng/ml eller minst 60 ng/ml. Dette betyr at tapentadol administreres to ganger daglig over et tidsrom på minst tre dager og at serumkonsentrasjonen måles deretter, fortrinnsvis 2 timer etter den siste administreringen. Den utslagsgivende tallverdien går deretter frem som middelverdi fra alle undersøkte pasienter.

15

20

25

30

I en foretrukket utførelsesform er den midlere serumkonsentrasjonen av tapentadol ved høyst 50 % av pasientpopulasjonen som fortrinnsvis omfatter minst 100 pasienter, mer foretrukket ved høyst 40 %, enda mer foretrukket ved høyst 30 %, mest foretrukket ved høyst 20 % og spesielt ved høyst 10 % av pasientpopulasjonen etter administrering to ganger daglig over et tidsrom på minst tre dager, mer foretrukket minst fire dager og spesielt minst fem dager gjennomsnittlig mindre enn 5,0 ng/ml, fortrinnsvis mindre enn 7,5 ng/ml, mer foretrukket mindre enn 10 ng/ml, mest foretrukket mindre enn 15 ng/ml og spesielt mindre enn 20 ng/ml.

35

I en foretrukket utførelsesform er den midlere serumkonsentrasjonen av tapentadol ved høyst 50 % av pasientpopulasjonen som fortrinnsvis omfatter minst 100 pasienter, mer foretrukket ved høyst 40 %, enda mer foretrukket ved høyst 30 %, mest foretrukket ved høyst 20 % og spesielt ved høyst 10 % av pasientpopulasjonen etter administrering to ganger daglig over et tidsrom på minst tre dager, mer foretrukket minst fire dager og spesielt minst fem dager

gjennomsnittlig mer enn 300 ng/ml, mer foretrukket mer enn 275 ng/ml, enda mer foretrukket mer enn 250 ng/ml, mest foretrukket mer enn 225 ng/ml og spesielt mer enn 200 ng/ml.

5 Foretrukket ligger den midlere serumkonsentrasjonen av tapentadol ved minst 50 % eller 55 % av pasientpopulasjonen som fortrinnsvis omfatter minst 100 pasienter, mer foretrukket ved minst 60 % eller 65 %, enda mer foretrukket ved minst 70 % eller 75 %, mest foretrukket ved minst 80 % eller 85 % og spesielt ved minst 90 % eller 95 % av pasientpopulasjonen etter administrering to
10 ganger daglig over et tidsrom på minst tre dager, mer foretrukket minst fire dager og spesielt minst fem dager gjennomsnittlig i området fra 1,0 ng/ml til 500 ng/ml, mer foretrukket i området fra 2,0 ng/ml til 450 ng/ml, enda mer foretrukket fra 3,0 ng/ml til 400 ng/ml, mest foretrukket i området fra 4,0 ng/ml til 350 ng/ml spesielt i området fra 5,0 ng/ml til 300 ng/ml.

15 I en foretrukket utførelsesform er det prosentvise standardavviket (variasjonskoeffisient) til den midlere serumkonsentrasjonen av tapentadol, fortrinnsvis ved en pasientpopulasjon på 100 pasienter, etter administrering av legemiddelet to ganger daglig over et tidsrom på minst tre dager, mer
20 foretrukket minst fire dager og spesielt minst fem dager, høyst ± 90 %, mer foretrukket høyst ± 70 %, enda mer foretrukket høyst ± 50 %, høyst ± 45 % eller høyst ± 40 %, mest foretrukket høyst ± 35 %, høyst ± 30 % eller høyst ± 25 % og spesielt høyst ± 20 %, høyst ± 15 % eller høyst ± 10 %.

25 Foretrukket er serumkonsentrasjonene gjennomsnittsverdier som går frem av målinger ved en pasientpopulasjon på foretrukket minst 10, mer foretrukket minst 25, enda mer foretrukket minst 50, enda mer foretrukket minst 75, mest foretrukket minst 100 og spesielt minst 250 pasienter. Det er kjent for en fagmann hvordan serumkonsentrasjonene til tapentadol kan bestemmes. I
30 denne sammenhengen kan det for eksempel henvises til T.M. Tschentke et al., Drugs of the Future, 2006, 31(12), 1053.

I en foretrukket utførelsesform

- er legemiddelet fremstilt for oral administrering;
- 35 • er legemiddelet en fast og/eller komprimert og/eller filmbelagt doseringsform; og/eller

- frisetter legemiddelet tapentadol forsinket fra en matriks; og/eller
 - inneholder legemiddelet tapentadol i en mengde på 0,001 til 99,999 vekt-%, mer foretrukket 0,1 til 99,9 vekt-% enda mer foretrukket 1,0 til 99,0 vekt-%, enda mer foretrukket 2,5 til 80 vekt-%, mest foretrukket 5,0 til 50 vekt-%, og spesielt 7,5 til 40 vekt-% i forhold til legemiddelets totalvekt; og/eller
 - inneholder legemiddelet en farmasøytisk akseptabel bærer og/eller farmasøytisk akseptable hjelpestoffer; og/eller
 - har legemiddelet en total masse i området fra 25 til 2000 mg, mer foretrukket fra 50 til 1800 mg, enda mer foretrukket fra 60 til 1600 mg, enda mer foretrukket fra 70 til 1400 mg, mest foretrukket fra 80 til 1200 mg og spesielt fra 100 til 1000 mg, og/eller
 - er legemiddelet valgt fra gruppen som består av tabletter, kapsler, pellets og granulater.
- Legemiddelet kan foreligge som enkel tablett og som belagt tablett (f. eks. som filmbelagt tablett eller dragee). Tablettene er vanligvis runde og bikonvekse, men avlange former er også mulig. Granulater, sfæroider, pellets eller mikrokapsler, som er inneholdt i doseposer eller kapsler eller er komprimert for å danne desintegrerende tabletter, er også mulig.
- Legemidler inneholdende minst 0,001 til 99,999 vekt-% tapentadol, spesielt lave, effektive doser, er foretrukket for å unngå bivirkninger. Legemiddelet inneholder foretrukket 0,01 vekt-% til 99,99 vekt-% tapentadol, mer foretrukket 0,1 til 90 vekt-%, enda mer foretrukket 0,5 til 80 vekt-%, mest foretrukket 1,0 til 50 vekt-% og spesielt 5,0 til 20 vekt-%. For å unngå bivirkninger kan det være fordelaktig å øke mengden med tapentadol som skal administreres, trinnvis (titrering) i begynnelsen av behandlingen for å venne organismen sakte til virkestoffet. Fortrinnsvis administreres tapentadol først i en dose som ligger nedenfor den analgetisk aktive dosen.
- Spesielt foretrukket er legemiddelet en oral doseringsform som er fremstilt for administrering to ganger daglig og inneholder tapentadol i en mengde på 20 til 260 mg, som ekvivalentdose basert på den frie basen.
- I en foretrukket utførelsesform er legemiddelet en oral doseringsform med umiddelbar frisetting av tapentadol (*immediate release*).

Ifølge oppfinnelsen anvendes tapentadol for behandlingen av smerte i tilfellet med artrose. Foretrukket er artrosen valgt fra gruppen som består av gonartrose, koksartrose og spondylartrose.

5

Den smertefulle artrosen er foretrukket en artrose i samsvar med ICD-10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, WHO utgave, foretrukket 2007). Artrosen er foretrukket valgt fra polyartrose [M15], koksartrose [M16], gonartrose [M17], artrose i det første karpometakarpalledd [M18], annen artrose [M19] og artrose i ryggraden [M47]. Indikasjonene gitt i hakeparentes relaterer til nomenklaturen brukt i ICD-10.

10

15

Hvis den aktuelle artrosen er polyartrose [M15], så er denne foretrukket valgt fra gruppen som består av primær, generalisert (osteo)artrose [M15.0], Heberdens knuter (med artropati) [M15.1], Bouchards knuter (med artropati) [M15.2], sekundær multippel artrose (posttraumatisk polyartrose) [M15.3], erosiv (osteo-)artrose [M15.4], annen polyartrose [M15.8] og polyartrose, ikke ytterligere spesifisert (generalisert (osteo-)artrose, uspesifisert) [M15.9].

20

25

Hvis den aktuelle artrosen er koksartrose [M16], så er denne foretrukket valgt fra gruppen som består av bilateral primær koksartrose [M16.0], annen primær koksartrose (unilateral eller uspesifisert) [M16.1], bilateral koksartrose som resulterer fra dysplasi [M16.2], annen dysplastisk koksartrose (unilateral eller uspesifisert) [M16.3], bilateral posttraumatisk koksartrose [M16.4], annen posttraumatisk koksartrose [M16.5] (unilateral eller uspesifisert), annen bilateral sekundær koksartrose [M16.6], annen sekundær koksartrose (unilateral eller uspesifisert) [M16.7] og koksartrose, ikke ytterligere spesifisert [M16.9].

30

35

Hvis den aktuelle artrosen er gonartrose [M17], så er denne foretrukket valgt fra gruppen som består av bilateral primær gonartrose [M17.0], annen primær gonartrose (unilateral eller uspesifisert) [M17.1], bilateral posttraumatisk gonartrose [M17.2], annen posttraumatisk gonartrose [M17.3] (unilateral eller uspesifisert), annen bilateral sekundær gonartrose [M17.4], annen sekundær gonartrose (unilateral eller uspesifisert) [M17.5] og gonartrose, ikke ytterligere spesifisert [M17.9].

Hvis den aktuelle artrosen er artrose i det første karpometakarpal ledd [M18], så er denne foretrukket valgt fra gruppen som består av bilateral primær artrose i det første karpometakarpalleddet [M18.0], annen primær artrose i det første karpometakarpalleddet (unilateral eller uspesifisert) [M18.1], bilateral posttraumatisk artrose i det første karpometakarpalleddet [M18.2], annen posttraumatisk artrose i det første karpometakarpalleddet [M18.3] (unilateral eller uspesifisert), annen bilateral sekundær artrose i det første karpometakarpalleddet [M18.4], annen sekundær artrose i det første karpometakarpalleddet (unilateral eller uspesifisert) [M18.5] og artrose i det første karpometakarpalleddet, ikke ytterligere spesifisert [M18.9].

Hvis den aktuelle artrosen er annen artrose [M19], så er denne foretrukket valgt fra gruppen som består av primær artrose i andre ledd (primær artrose, uspesifisert) [M19.0], posttraumatisk artrose i andre ledd (posttraumatisk artrose, uspesifisert) [M19.1], annen sekundær artrose (sekundær artrose, uspesifisert) [M19.2], annen ytterligere spesifisert artrose [M19.8] og artrose, ikke ytterligere spesifisert [M19.9].

Smerten er fortrinnsvis moderat til alvorlig. I en foretrukket utførelsesform er smerten valgt fra gruppen som består av støtsmerte, vektbærende smerte, tretthetssmerte, periartikulær smerte forårsaket av trykk, strålende smerte (f.eks. knesmerte i tilfellet med eksisterende koksartrose), hvilesmerte etter å ha vært i den samme posisjon i en lang periode, kontinuerlig smerte, spontan smerte, smerte ved bevegelse, nattsmerte, muskelsmerte, smerte i ekstremiteter og bensmerte som spontan og hvilesmerte.

Selv om legemidlene ifølge oppfinnelsen bare viser lette bivirkninger, kan det være fordelaktig, for eksempel for å unngå spesifikke former for avhengighet, å også bruke morfinantagonister, spesielt nalokson, naltrekson og/eller levallorfan, ved siden av tapentadol.

Oppfinnelsen vedrører videre en fremgangsmåte for behandlingen av smerte i tilfellet med artrose, der tapentadol blir administrert til en pasient i en farmasøytisk akseptabel mengde.

De følgende eksemplene tjener til å forklare oppfinnelsen, men skal ikke tolkes som begrensende.

Eksempel 1:***Mål:***

5

Virkningen og tolererbarheten til tapentadol med vedvarende frisetting (*prolonged release* (PR)) og oksykodon HCl med kontrollert frisetting (*controlled release* (CR)) ble sammenlignet med placebo hos pasienter med moderat til alvorlig smerte i tilfellet med artrose i kneet.

10

Metoder (randomisert, placebokontrollert dobbeltblindstudie):

15

Pasienter (N = 670) ble valgt ut tilfeldig og behandlet to ganger daglig over 28 dager, enten med tapentadol PR 100 mg, med tapentadol PR 200 mg, med oksykodon HCl CR 20 mg eller med placebo. I begynnelsen av behandlingen ble dosen titrert. Det primære virkningssluttpunktet var den gjennomsnittlige smertefølsomheten i de foregående 24 timer på tidspunktet av den siste legeundersøkelsen (*final visit*) på basis av en visuell, analog 100-mm skala (VAS, 0 mm = ingen smerte, 100 mm = sterkeste smerten som kan tenkes).

20

Studien bestod av en dobbeltblind titreringsfase (3 dager -> 11 dager) på 14 dager, hvoretter det fulgte en dobbeltblind opprettholdingsfase på 14 dager (ved den respektive høyeste doseringen i titreringsskjemaet; jf. figur 1):

25

- tapentadol PR 100 mg: 25 mg (*bid*) -> 50 mg (*bid*) -> 100 mg (*bid*);
- tapentadol PR 200 mg: 100 mg (*bid*) -> 150 mg (*bid*) -> 200 mg (*bid*);
- oksykodon HCl CR 20 mg: 10 mg (*bid*) -> 10 mg (*bid*) -> 20 mg (*bid*).

Resultater:

30

De tilpassede, midlere feilkvadratenes ($\pm$ standard feil) forskjell i den gjennomsnittlige smerteintensiteten i forhold til placebo var for tapentadol PR 200 mg signifikant (-8.4 mm [$\pm$ 3.30]; P = 0.021). De tilpassede, midlere feilkvadratenes ($\pm$ standard feil) forskjell i den gjennomsnittlige

smerteintensiteten i forhold til placebo var for tapentadol PR 100 mg -5.9 mm (± 3.34 ; $P = 0.142$) og for oksykodon HCl CR 20 mg -5.4 mm (± 3.22 ; $P = 0.091$), dvs. tapentadol PR 100 og oksykodon HCl CR 20 mg viste en lignende adferd (jf. Figur 2).

5

Gastrointestinale plager (inkludert kvalme, forstoppelse og oppkast) og plager i nervesystemet (inkludert tretthet og svimmelhet) var de oftest forekommende bivirkningene i alle grupper:

Bivirkninger	Placebo	Tapentadol PR 100 mg	Tapentadol PR 200 mg	Oksykodon HCl CR 20 mg
Gastrointestinal	23 %	30 %	49 %	56 %
Forstoppelse	5 %	7 %	10 %	20 %
Nervesystem	15 %	24 %	34 %	43 %

10

En matematisk evaluering av serumkonsentrasjonens fordeling innenfor en pasientpopulasjon etter administrering av forskjellige doseringer med tapentadol er vist i figur 3.

15

De kliniske dataene beviser at tapentadol PR 200 mg er virksom i 4 uker i behandlingen av moderat til alvorlig kronisk smerte i tilfellet med artrose. Med hensyn til gastrointestinale bivirkninger og bivirkninger som står i sammenheng med det sentrale nervesystemet, tyder de kliniske dataene på en forbedret tolererbarhet for tapentadol i forhold til oksykodon HCl.

20

En matematisk evaluering av sammenhengen mellom serumkonsentrasjonen til tapentadol og virkningen med hensyn til smertelindring i en pasientpopulasjon på basis av data fra forskjellige kliniske studier er vist i figur 4.

25

Eksempel 2 til 4:

Mål:

Virkningen og tolererbarheten til tapentadol med umiddelbar frisetting (*immediate release* (IR)) og oksykodon HCl med umiddelbar frisetting (*immediate release* (IR)) ble sammenlignet med placebo hos pasienter med moderat til alvorlig smerte i tilfellet med artrose i kneet eller i hoften.

5

Eksempel 2:

Metoder (randomisert, placebokontrollert dobbeltblindstudie, 90-dager-fase III, aktivkontrollert, fleksibel dosering):

10

Pasienter (N=878) fikk tilfeldig i et forhold på 4:1 tapentadol IR (50 eller 100 mg hver 4. til 6. time etter behov; inntil 600 mg/dag) eller oksykodon HCl IR (10 eller 15 mg hver 4. til 6. time etter behov, inntil 90 mg/dag).

15

Smerteintensiteten i de 24 timene før hvert besøk ble tegnet opp etter en 11-delt evalueringsskala (0=ingen smerte, 10=sterkest mulig smerte) fra den første medisineringsdagen frem til den siste dagen. Tolererbarheten ble evaluert fra første medisineringsdag frem til to dager etter siste medisineringsdag i studien.

20

Resultater:

25

Totalt 679 pasienter i tapentadol IR-gruppen og 170 pasienter i oksykodon HCl IR-gruppen ble tatt med i analysen av virkningen og sikkerheten. Smerteintensitetene var over tidsperioden lignende mellom de to gruppene. Den midlere grunnlinjesmerteintensiteten var 7,0 for tapentadol IR-gruppen og 7,2 for oksykodon HCl IR-gruppen. Disse verdiene avtok mot slutten av dobbeltblindperioden til 4,9 og 5,2 for tapentadol IR-gruppen hhv. for oksykodon HCl IR-gruppen. Bivirkningen som forekom oftest, var kvalme, oppkast, svimmelhet, forstoppelse, hodepine og tretthet. Pasientene i tapentadol IR-gruppen viste en signifikant ($P < 0,001$ for alle målinger) lavere opptreden av kvalme (18 %), oppkast (17 %) og forstoppelse (13 %) i forhold til oksykodon HCl IR-gruppen (kvalme 29 %; oppkast 30 %; forstoppelse 27 %), mens opptreden av tretthet, svimmelhet og hodepine derimot var lignende i begge grupper.

35

Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 0,7 % av pasientene i tapentadol IR-gruppen og 1,8 % av pasientene i oksykodon HCl IR-gruppen. Disse ble derimot ikke ført tilbake på det anvendte virkestoffet.

5 **Eksempel 3:**

Metoder (randomisert dobbeltblindstudie, fase III):

10 878 pasienter ble tilfeldig over 90 dager administrert tapentadol IR (50 eller 100 mg; maksimalt 600 mg/dag) eller oksykodon HCl IR (aktiv kontroll; 10 eller 15 mg, maksimalt 90 mg/dag) hver 4. til 6. time etter behov. Behandlingsgruppene ble sammenlignet ved hjelp av Cochran-Mantel-Haenszel-testen.

15 ***Resultater:***

Analysen omfattet 679 pasienter i tapentadol IR-gruppen og 170 pasienter i oksykodon HCl IR-gruppen. Pasienter med opioiderfaring (dvs. pasienter som hadde tatt et opioid minst 5 dager i uken i løpet av de siste 30 dagene før undersøkelsen) utgjorde 49,0 % i tapentadol IR-gruppen og 48,2 % i oksykodon HCl IR-gruppen. Det midlere punkttallet for smerten avtok fra basislinjene frem til studiens ende for tapentadol IR fra 7,0 til 4,9 og for oksykodon HCl IR fra 4,2 til 5,2. Bivirkningen som forekom oftest, var kvalme, oppkast, svimmelhet, forstoppelse, hodepiner og tretthet. I tapentadol IR-gruppen forekom det 20 signifikant ($P < 0,001$) færre gastrointestinale bivirkninger (kvalme, 18 %; oppkast, 17 %; forstoppelse 13 %) i forhold til oksykodon HCl IR-gruppen (kvalme, 29 %; oppkast, 30 %; forstoppelse, 27 %), mens opptredenen av 25 hodepiner, svimmelhet og tretthet derimot var sammenlignbar i begge grupper. Generelt hadde pasienter som ikke var vant til opioider, flere bivirkninger, men 30 denne tendensen var mindre utpreget for tapentadol IR enn for oksykodon HCl IR.

Hos pasienter uten opioiderfaring forekom oppkast i tapentadol IR-gruppen i 18 % av tilfellene og i oksykodon HCl IR i 39 % av tilfellene, mens kvalme ble 35 rapportert i 22 % av tilfellene i tapentadol IR-gruppen og i 35 % av tilfellene i

oksykodon HCl IR-gruppen. Hos pasienter med opioiderfaring forekom oppkast i tapentadol IR-gruppen i 16 % av tilfellene og i oksykodon HCl IR i 21 % av tilfellene, mens kvalme ble rapportert i 14 % av tilfellene i tapentadol IR-gruppen og i 23 % av tilfellene i oksykodon HCl IR-gruppen. Opioiderfaring førte ikke til en redusering av opptreden av forstoppelse i noen av de to gruppene (tapentadol IR: opioiderfaring, 12 %; ingen opioiderfaring, 14 %)(oksykodon HCl IR: opioiderfaring, 27 %; ingen opioiderfaring, 27 %)

Eksempel 4:

Metoder (randomisert, placebokontrollert dobbeltblindstudie, aktivkontrollert, fase III)

674 pasienter ble tilfeldig administrert placebo, tapentadol IR 50 eller 75 mg, oksykodon HCl IR 10 mg hver 4. til 6. time under oppvåkningstimene. Studiens sluttpunkter omfatter summen av smerteintensitetene (SPID) over 5 dager (primært sluttpunkt), evalueringen av tolererbarheten og analysen av alder og kjønn, for å undersøke potensielle forskjeller mellom populasjonens undergrupper.

Resultater:

666 tilfeldig tilordnede pasienter ble tatt med i sikkerhetsanalysen; 659 pasienter ble tatt med i virkningsanalysen. Tapentadol IR 50 og 75 mg viste sammenlignet med placebo en signifikant forbedring for smertelindringen på grunnlag av en 5-dagers SPID punktevaluering ($P < 0,001$). Oksykodon HCl IR 10 mg-gruppen viste også signifikante forbedringer med hensyn til 5-dagers SPID punktevalueringen ($P < 0,001$) sammenlignet med placebogruppen, noe som bekrefter assayets ømfintelighet. På grunnlag av de tidligere spesifiserte kriteriene for 5-dagers SPID var tapentadol IR 50 og 75 mg minst like virksom som oksykodon HCl IR 10 mg. 5-dagers SPID punkteverdier var i alle grupper av den aktive behandlingen lignende mellom pasienter < 65 og ≥ 65 år, samt mellom de manlige og kvinnelige undergruppene. Felles bivirkninger omfattet gastrointestinale bivirkninger og sentralnervøse bivirkninger. Totalt viste opptreden av gastrointestinale bivirkninger for tapentadol IR 50 og 75 mg en

doseavhengighet (29 % hhv. 40 %) som var lavere enn for oksykodon HCl IR 10 mg (69 %). Denne tendensen kunne også observeres innenfor undergruppene. Pasienter < 65 og ≥ 65 rapporterer færre gastrointestinale bivirkninger ved tapentadol IR 50 mg (25 % hhv. 36 %) enn ved 75 mg (42 % hhv. 38 %), og begge var lavere enn ved oksykodon HCl IR 10 mg (66 % hhv. 74 %). Ved de manlige og kvinnelige undergruppene ble det rapportert gastrointestinale bivirkninger ved tapentadol IR 50 mg i 21 % hhv. 39 % av tilfellene, ved tapentadol IR 75 mg i 28 % hhv. 54 % av tilfellene, sammenlignet med 58 % hhv. 81 % ved oksykodon HCl IR 10 mg.

Konklusjoner:

De kliniske dataene beviser at tapentadol IR er virksom i behandlingen av moderat til alvorlig kronisk smerte i tilfellet med artrose. Med hensyn til gastrointestinale bivirkninger tyder de kliniske dataene på en fobedret tolererbarhet av tapentadol i forhold til oksykodon HCl.

Patentkrav

1. Anvendelse av tapentadol for fremstilling av et legemiddel for behandlingen av smerte i tilfellet med artrose.

5 **2.** Anvendelse ifølge et av de foregående kravene, **karakterisert ved at** legemiddelet er en fast doseringsform.

3. Anvendelse ifølge et av de foregående kravene, **karakterisert ved at** legemiddelet er fremstilt for oral administrering.

10

4. Anvendelse ifølge et av de foregående kravene, **karakterisert ved at** legemiddelet er fremstilt for administrering to ganger daglig (*bid*).

15

5. Anvendelse ifølge et av de foregående kravene, **karakterisert ved at** legemiddelet inneholder tapentadol i en mengde på 10 til 300 mg.

6. Anvendelse ifølge et av de foregående kravene, **karakterisert ved at** legemiddelet

- inneholder en farmasøytisk akseptabel bærer; og/eller

20

- har en total masse i området fra 25 til 2000 mg; og/eller

- er valgt fra gruppen som består av tabletter, kapsler, pellets og granulater.

7. Anvendelse ifølge et av de foregående kravene, **karakterisert ved at** artrosen er valgt fra gruppen som består av gonartrose, koksartrose og spondylartrose.

25

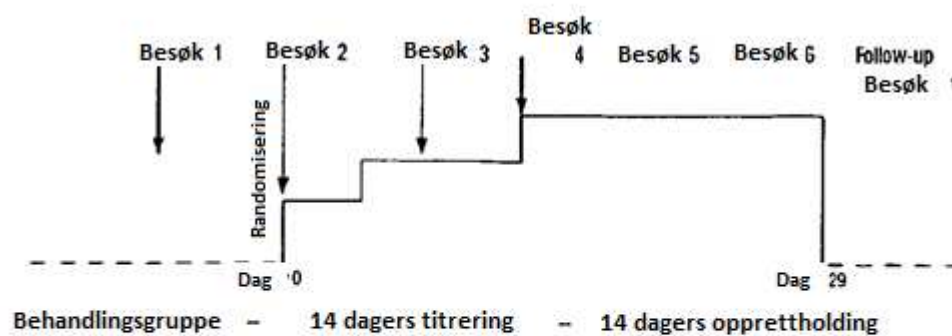
8. Anvendelse ifølge et av de foregående kravene, **karakterisert ved at** smerten er moderat til alvorlig.

30

9. Anvendelse ifølge et av de foregående kravene, **karakterisert ved at** smerten er valgt fra gruppen som består av støtsmerte, vektbærende smerte, tretthetssmerte, periartikulær smerte forårsaket av trykk, strålende smerte, hvile smerte etter å ha vært i den samme posisjon i en lang periode, kontinuerlig smerte, spontan smerte, smerte ved bevegelse, nattsmerte, muskelsmerte, smerte i ekstremiteter og bensmerte som spontan og hvile smerte.

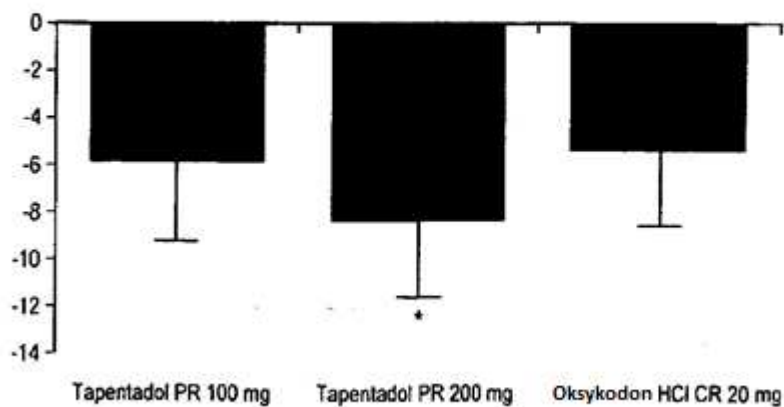
35

Figur 1

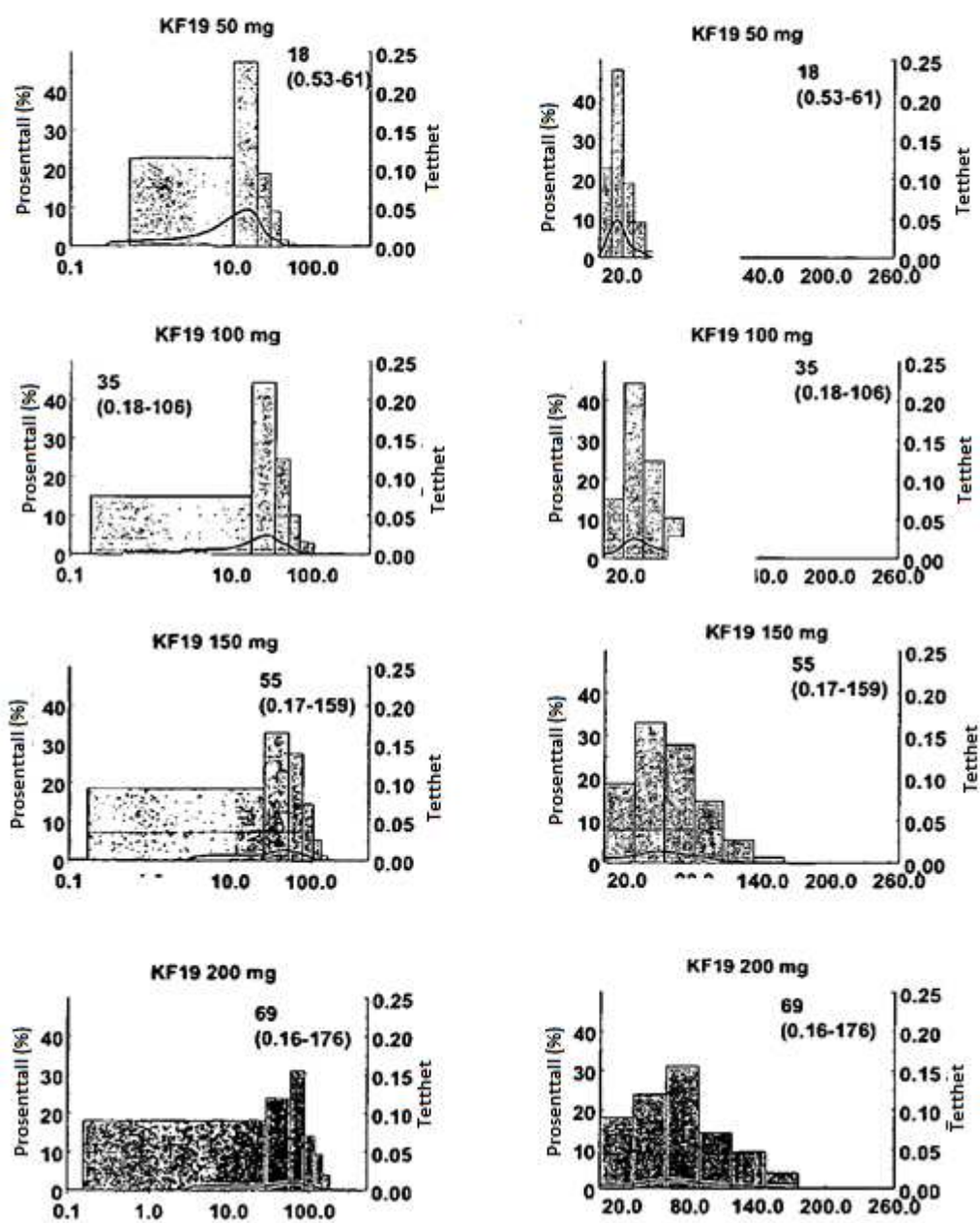


Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Tapentadol PR 100 mg	Tapentadol PR 25 mg	Tapentadol PR 50 mg	Tapentadol PR 100 mg
Tapentadol PR 200 mg	Tapentadol PR 100 mg	Tapentadol PR 150 mg	Tapentadol PR 200 mg
Oksykodon HCl CR 20 mg	Oksykodon HCl CR 10mg	Oksykodon HCl CR 10 mg	Oksykodon HCl CR 20 mg

Figur 2



Figur 3



3

Figur 4

