

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S _____ D. _____

48

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO	
Radicacion : 00074927 00000002	Folios: 62
Fecha (AMD): 2000-11-20 15:54:37	
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN	
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	

Re: P1.- GRUNETHAL GmbH.- Solicitud de Patente de Invención
para "USO DE (+)-TRAMADOL, O-DEMETILTRAMADOL
Y/O (+) -O- DEMETILTRAMADOL, O-DESMETIL-N-
MONODESMETIL-TRAMADOL, Y/O (+)-O-DESMETIL-N-
MONODESMETIL-TRAMADOL PARA LA PREPARACIÓN DE
UN MEDICAMENTO PARA EL TRATAMIENTO DE
URGENCIA URINARIA INCREMENTADA O
INCONTINENCIA URINARIA, Y MEDIACAMENTOS QUE
LOS CONTIENEN".- Clase A61 .-Expediente número 00-
074.927.-

1. Me refiero a mi solicitud de fecha 3 de Octubre de 2000 y a mi memorial de 14 de Noviembre del mismo año.

2. Anexos me permito presentar a usted:

(1) Copias autenticas (2) de las primeras solicitudes de patente presentadas para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber:

(a) Copia autentica debidamente certificada de la solicitud alemana número 199 47 747. 7 de 5 de Octubre de 1999, junto con la traducción oficial No. 7994, correspondiente a las legalizaciones y la traducción simple correspondiente a la totalidad de dicho documento;

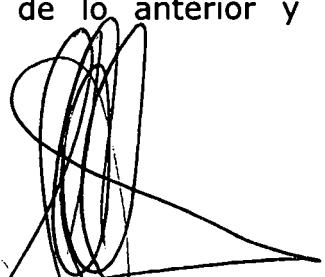
(b) Copia autentica debidamente certificada de la solicitud alemana número 200 02 943.6 de 21 de Febrero de 2000, junto con la traducción oficial No. 8014

correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento;

- (2) Copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de los documentos que acreditan la calidad de Traductor Oficial de la señora Luz Arriaga de Herber quien elaboró la traducción de las legalizaciones de las solicitudes alemanas número 199 47 747.7 y 200 02 943.6, respecto de las cuales se reivindica prioridad en el presente caso.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

50

**EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

CERTIFICA

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE ME TENGO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA

25 OCT 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Que revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma de la señora LUZ ARRIAGA DE HERRER como traductora e intérprete oficial para los idiomas ALEMAN ESPANOL, ESPANOL ALEMAN según resolución No. 599 del 20 de marzo de 1978.

La anterior certificación se expide a solicitud de quien se identificó con cédula de extranjería No. 123456789 expedida en Bogotá.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los veintisiete días del mes de febrero de 1997.

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE ME TENGO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

23 SET 1997

CARLOS GUILLERMO DIAZ BOTRAGO
Jefe Area de Legalizaciones

El Notario 26 del Circuito de Bogotá
TESTIFICA: Que la presente copia
Cede al interesado exactamente con el original
que se le entregó.
25 JUL 1997
EUCALIA
19

TRADUCCION OFICIAL No. 7994

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(Se traduce la carátula, las reivindicaciones y las legalizaciones de una certificación de prioridad sobre la presentación de una solicitud de patente alemana No. 199 47 747.7, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

**Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente**

Expediente:	199 47 747.7
Fecha solicitud	5 de octubre 1999
Solicitante/titular	Grünenthal GmbH, Aachen/DE
Denominación:	Empleo de (+)-tramadol, O- demetiltramadol para terapia de la incontinencia urinaria
IPC:	A 61 K , A 61 P

Las hojas anexas son una reproducción correcta y exacta de los documentos originales de esta solicitud de patente.

Munich, 5 de septiembre 2000
Oficina Alemana de Marcas y Patentes
El Presidente
(p.e.) Fdo.: firma ilegible

Hoiß

199 47 747.7
00.074.927

LUZ ARRIAGA DA HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.599 Minjusticia

RESUMEN

La invención se refiere al uso de (+)-tramadol o de O-demetiltramadol, particularmente (+)-O-demetiltramadol como bases libres o en forma de sales fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria así como los correspondientes medicamentos, y procedimientos para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria.

La presente invención se refiere al uso de (+)-tramadol o de O-demetiltramadol y en particular de (+)-O-demetiltramadol en forma de bases libres y/o en forma de sales fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria, así como a los correspondientes medicamentos y procedimiento para el tratamiento de la urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria.

La incontinencia urinaria es la excreción involuntaria de orina. Ésta se produce en forma incontrolada cuando la presión en la vejiga sobrepasa a la presión necesaria para el cierre de la uretra. Las causas pueden ser, por una parte, una presión vesical interna incrementada (por ejemplo por inestabilidad del detrusor) con la consecuencia de incontinencia por urgencia y, por otra parte, una menor presión del esfínter (por ejemplo después del parto o de intervenciones quirúrgicas) con la consecuencia de incontinencia por stress. El detrusor es el músculo fascicular de múltiples capas de la pared de la vejiga cuya contracción produce la micción, y el esfínter es el músculo de cierre de la uretra. Existen formas mixtas de estos tipos de incontinencia así como la denominada incontinencia de rebalse (por ejemplo en el caso de hiperplasia benigna de próstata) o incontinencia refleja (por ejemplo después de

lesiones en la médula espinal). Mayores detalles pueden encontrarse en Chutka, D. S. y Takahashi, P. Y., 1998, *Drugs* 560: 587-595.

La urgencia urinaria es el estado de mayor tensión muscular vesical tendiente a la micción al acercarse a la capacidad de la vejiga (o superarla). Esta tensión actúa como iniciador de la micción. Bajo urgencia urinaria incrementada se entiende particularmente la existencia de un impulso urinario prematuro o aumentado, a veces incluso dolorosa, hasta la urgencia que tiene como consecuencia una micción con mayor frecuencia. Las causas pueden hallarse en inflamaciones de la vejiga, afecciones neurógenas de la vejiga o tuberculosis de la vejiga.

La urgencia urinaria incrementada así como la incontinencia urinaria son consideradas extremadamente desagradables y existe la necesidad de hallar para las personas que sufren de estas afecciones una mejoría que en lo posible tenga una duración prolongada.

Generalmente la urgencia urinaria incrementada y particularmente la incontinencia urinaria se tratan en forma medicamentosa con sustancias que participan en los reflejos del tracto urinario inferior (Wein, a. J., 1998, *Urology* 51 (Suplemento 21): 43 - 47). Generalmente éstos son medicamentos que tienen un efecto inhibitor sobre el músculo detrusor que genera la presión vesical interior. Estos

medicamentos son, por ejemplo, parasimpatolíticos tales como oxibutilina, propiverina o tolterodina, antidepresivos tricíclicos tales como imipramina o relajantes musculares como flavoxato. Otros medicamentos que aumentan particularmente la resistencia de la uretra o del cuello de la vejiga tienen afinidad a los α -adrenoreceptores como efedrina, a los β -adrenoreceptores como clenbutarol u hormonas como estradiol. También se describen determinados opioides, diarilmetilpiperacinas y piperidinas para esta indicación en WO 93/15062.

La publicación WO 98/46216 describió por primera vez que en las indicaciones de urgencia urinaria incrementada e incontinencia urinaria también puede utilizarse tramadol. El tramadol, (1RS,2RS)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol es un racemato y un analgésico conocido de efecto central que produce una fuerte inhibición del dolor sin los efectos secundarios conocidos para los opioides (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 331 (1993)).

Sin embargo, en las indicaciones que se tratan en la presente debe tenerse en cuenta que generalmente se trata de aplicaciones medicamentosas de larga duración y que los pacientes, contrariamente a muchas situaciones en que se utilizan analgésicos, se hallan en una situación desagradable pero no insoportable. Por lo tanto es necesario cuidar aquí incluso más que en el caso de los analgésicos que no se

produzcan efectos secundarios para no sustituir un mal por otro.

También el uso del tramadol, incluso si el tramadol tiene muchos menos efectos secundarios que los opioides, origina en función de las dosis, efectos secundarios en parte desagradables. Además, en un tratamiento de larga duración por incontinencia urinaria generalmente son indeseables los efectos analgésicos. En consecuencia, la utilización del racemato tramadol en esta indicación adolece de inconvenientes, porque incluso cuando el racemato tiene efecto sobre la función urinaria a baja dosificación, menor que la que se necesita para el efecto analgésico, las dosificaciones terapéuticas especialmente en determinados grupos de pacientes pueden producir efectos secundarios indeseables.

En consecuencia, la finalidad de la presente invención era la de hallar sustancias útiles para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria y que simultáneamente tengan menor efecto analgésico y menores efectos secundarios que los que se conocen del estado de la técnica.

Se ha verificado ahora en forma imprevisible que el (+)-tramadol tiene un excelente efecto sobre la función de la vejiga y por lo tanto es muy adecuado para el tratamiento de determinadas enfermedades, y esto incluso a dosificación

sustancialmente menor que el racemato.

En consecuencia, el objeto de la presente invención es el uso de (+)-tramadol como base libre y/o en forma de sales fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria.

El tramadol es un racemato y consiste de proporciones iguales de enantiómeros (+) y (-). Es conocido en la analgesia que los enantiómeros del tramadol tienen un perfil farmacológico diferente del que tiene el racemato. El (+)-enantiómero se distingue por un efecto analgésico similar al de los opiatos incrementado en comparación con el tramadol, mientras que en los (-)-enantiómeros se ha observado una notable disminución de la recepción de noradrenalina. Se ha comprobado para el (+)-tramadol y el (-)-tramadol que éstos se refuerzan mutuamente en su efecto en función del modelo (Raffa, R. y colaboradores, 1993, J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267:331). Por lo tanto es lógico suponer que el potente efecto analgésico del tramadol está basado en este refuerzo de su efecto.

Sin embargo, contrariamente a estas experiencias del campo de la analgesia, en la investigación de los enantiómeros separados en su efecto sobre la función de la vejiga se ha hallado imprevisiblemente un cuadro totalmente distinto. El (+)-tramadol no solamente tenía mayor eficacia

que el racemato sino que incluso era notablemente más eficaz que la doble dosis de la mezcla de racematos de (+) y (-)-tramadol. Por lo tanto cabe deducir que el (+)-tramadol no solamente es la sustancia eficaz per se sino que el (-)-tramadol no solamente parece carecer de eficacia sino que contrariamente a la analgesia en el racemato parece inhibir el efecto del (+)-tramadol sobre la función de la vejiga.

En consecuencia, el uso de (+)-tramadol presenta notables ventajas con relación al estado de la técnica, o sea el uso del tramadol como racemato (WO 98/46216), dado que su dosificación puede ser notablemente más baja e incluso notablemente menor que el 50% de la dosificación necesaria para el tramadol. En consecuencia, también son mucho menores los efectos secundarios porque también el (-)-tramadol contribuye a estos efectos secundarios, y particularmente al efecto analgésico. Las posibilidades de la preparación del (+)-tramadol están descriptas en *Arzneim.-Forsch./Drug Res* 28(I), 114 (1978) y particularmente en DE 196 01 745 C1.

Al usar (+)-tramadol no es necesario, pero preferible, utilizar exclusivamente el enantiómero (+)-tramadol. Sin embargo, es aceptable una proporción de (-)-tramadol menor con relación al (+)-tramadol y ésta puede estar contenida en el uso según la presente invención.

Las sales adecuadas en el sentido de la presente invención y en cada uno de los usos reivindicados son sales

de la correspondiente sustancia activa con ácidos orgánicos o inorgánicos y/o con un edulcorante tal como sacarina, ciclamato o acesulfam. Se prefiere particularmente el clorhidrato.

Otro objeto de la presente invención es el uso de O-demetiltramadol y/o de sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria. Se prefiere particularmente el uso de (+)-O-demetiltramadol como base libre o en forma de sales fisiológicamente tolerables. El tramadol forma in vivo el metabolito O-demetiltramadol que también existe como mezcla de enantiómeros. Teniendo en cuenta el efecto analgésico se han hecho investigaciones que han dado como resultado que tanto los dos enantiómeros de tramadol como también los dos enantiómeros de los metabolitos del tramadol participan del efecto analgésico (J. Pharmacol, Exptl. Ther. 260, 275 (1992); Arzneim, Forschung 38, 877 (1988)).

Imprevisiblemente también el racemato O-demetiltramadol a menor concentración tenía un notable efecto sobre la función de la vejiga. Con una investigación más a fondo de los enantiómeros se ha verificado que el (-)-O-demetiltramadol no tiene efecto alguno sobre la función de la vejiga urinaria y que el racemato incluso actúa como

inhibidor, mientras que el (+)-O-demetiltramadol es el responsable de todo el efecto sobre la función de la vejiga urinaria y es notablemente más eficaz que el racemato. La preparación de O-demetiltramadol como racemato o en forma de los enantiómeros es conocida a partir de EP 534 628 y WO 93/04675. La preparación del enantiómero (+)-O-demetiltramadol se realiza preferiblemente por el procedimiento descrito en DE 196 01 744 C2.

Al usar (+)-O-demetiltramadol no es necesario, pero preferible, utilizar exclusivamente el enantiómero (+)-O-demetiltramadol. Sin embargo, es aceptable una pequeña proporción de (-)-O-demetiltramadol con relación al (+)-O-demetiltramadol, que puede estar contenida en el uso según la invención.

Incluso cuando los usos de la presente invención tienen escaso efecto secundario puede ser conveniente, por ejemplo para evitar determinadas formas de dependencia, utilizar además de (+)-tramadol, O-demetiltramadol o (+)-O-demetiltramadol también antagonistas de la morfina, en particular naloxona, naltrexon y/o levalorfan.

La invención también se refiere a medicamentos para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria, que contienen como sustancia activa al menos (+)-tramadol como base libre y/o en forma de sales fisiológicamente tolerables así como eventuales excipientes.

En los correspondientes medicamentos no es necesario pero es conveniente utilizar exclusivamente el enantiómero (+)-tramadol. Sin embargo es aceptable una proporción de (-)-tramadol pequeña con relación al (+)-tramadol, que puede estar contenida en los medicamentos según la invención.

La invención también comprende medicamentos para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria, que contienen O-demetiltramadol y/o sus enantiómeros, diastereoisómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, particularmente (+)-O-demetiltramadol como base libre y/o en forma de sus sales fisiológicamente tolerables. En los correspondientes medicamentos no es necesario, pero preferible, que esté exclusivamente contenido el enantiómero (+)-O-demetiltramadol. Es aceptable y puede estar contenida en los medicamentos según la invención una proporción de (-)-O-demetiltramadol pequeña con relación al (+)-O-demetiltramadol.

Las sales adecuadas en el sentido de la presente invención y cada una de las aplicaciones reivindicadas son sales de las correspondientes sustancias activas con ácidos orgánicos o inorgánicos y/o un edulcorante tal como sacarina, ciclamato o acesulfam. Sin embargo se prefiere el clorhidrato.

Los excipientes adecuados en el sentido de la presente

invención son todas las sustancias conocidas a los peritos en estas artes para la preparación de formulaciones galénicas. La elección de estos excipientes así como las cantidades de los mismos a utilizar dependen de la aplicación del medicamento por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local. Para la aplicación oral son adecuadas preparaciones en forma de tabletas, tabletas masticables, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos o jarabes, y para la aplicación parenteral, tópica o inhalativa son adecuadas soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles así como sprays. Otra posibilidad son supositorios para aplicación rectal. La aplicación en depósitos en forma disuelta, una película portadora o un emplasto, eventualmente con agregado de sustancias que favorecen la penetración por la piel, son ejemplos para aplicaciones percutáneas adecuadas. Como ejemplos de excipientes para formas de aplicación oral pueden citarse disgregadores de tabletas, lubricantes, aglutinantes, cargas, desmoldantes, eventualmente solventes, saborizantes, azúcar, y particularmente vehículos, diluyentes, colorantes, antioxidantes, etc. Para los supositorios pueden utilizarse entre otros ceras o ésteres de ácidos grasos y para la aplicación parenteral, vehículos, conservantes, medios de suspensión, etc. La cantidad de sustancia activa a administrar al paciente varía en función del peso del

paciente, tipo de aplicación y severidad de la enfermedad. A partir de las formas de preparación de aplicación oral, rectal o percutánea, los compuestos de la presente invención pueden ser liberados en forma retardada. En la correspondiente indicación según la presente invención las formulaciones retardadas particularmente en forma de un preparado de "una vez por día", tienen particular preferencia.

También se prefieren medicamentos que contienen al menos 0,05 hasta 90,0% en peso de la sustancia activa, particularmente dosificaciones de baja eficacia para evitar efectos secundarios o analgésicos.

Incluso si los medicamentos según la presente invención tienen escasos efectos secundarios, puede ser conveniente, por ejemplo para evitar determinadas formas de dependencia, utilizar además de (+)-tramadol, O-demetiltramadol o (+)-O-demetiltramadol también antagonistas de la morfina, particularmente naloxona, naltrexona y/o levalorfano.

Además, la presente invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria en que (+)-tramadol se utiliza como base libre o en forma de sus sales fisiológicamente tolerables o procedimientos correspondientes en que se utilizan O-demetiltramadol y/o sus enantiómeros, diastereoisómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente

tolerables, particularmente (+)-O-demetiltramadol, como base libre o en forma de sus sales fisiológicamente tolerables.

La invención será ilustrada a continuación en base a los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo

Se han llevado a cabo ensayos cistométricos en ratas Sprague-Dawley hembra ingenuas por el método de Ishizuka y colaboradores ((1997), Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol. 355: 787 - 793). Tres días después de la implantación de catéteres venosos y en vejiga urinaria los animales fueron examinados en estado despierto y libremente móviles. El catéter de la vejiga urinaria fue conectado a un sensor manométrico y una bomba de inyección. Los animales fueron colocados en jaulas metabólicas que permitían la medición del volumen de orina. Se infundió solución fisiológica de cloruro de sodio en la vejiga urinaria vacía (10 ml/hora) y se registró en forma continua la presión de la vejiga y el volumen de micción. Después de una fase de estabilización se trazó una fase de 20 minutos caracterizada por ciclos normales reproducibles de micción. En particular se determinaron los siguientes parámetros.

Presión de micción (MP, presión máxima durante la micción), presión basal (BP, presión mínima durante la fase de llenado), presión de umbral (TR, presión de la vejiga inmediatamente antes de la micción), capacidad de la vejiga

(BC, volumen residual después de la micción precedente más volumen de la solución infundida durante la fase de llenado), volumen de micción (MV, volumen de la orina excretada) y volumen residual (RV, capacidad de la vejiga menos volumen de micción). Se prestó especial atención a la presión de umbral dado que el aumento demuestra un efecto terapéutico importante en las indicaciones según la presente invención, así como también al volumen residual y al volumen de micción.

Después del registro de tres ciclos de micción reproducibles como valores iniciales, se aplicaron las sustancias de ensayo (tramadol 10 mg/kg intravenoso; (+)-tramadol 5 mg/kg intravenoso; (-)-tramadol 5 mg/kg intravenoso; vehículo = 0,9% NaCl) y se registró el efecto sobre los parámetros cistométricos durante 90 a 120 minutos. En el máximo del efecto se determinó el promedio de tres ciclos de micción y se registró como desplazamiento porcentual con relación al valor inicial (Tabla 1).

	Presión de micción [cm H ₂ O]	Presión de umbral [cm H ₂ O]	Presión basal [cm H ₂ O]	Capacidad de la vejiga [ml]	Volumen de micción [ml]	Volumen residual [ml]
Tramadol 10,0mg/kg i.v. (n=9)	v: 74 ± 5 h: 66 ± 5 Dif.: -11%	v: 74 ± 5 h: 25,50±2,40*** Dif.: +70%	v: 10,21±1,03 h: 14,31±1,89* Dif. +40%	v: 0,95±0,06 h: 0,78±0,08 Dif.: -18%	v: 0,85±0,05 h: 1,13±0,08** Dif.: +33%	v: 0,10±0,02 h: 0,05±0,005 Dif.: -50%
(+)-tramadol 5,0 mg/kg i.v. (n=9)	v: 60 ± .45 h: 55 ± 7 Dif.: -15%	v: 8,0± 1,10 h: 19,20±3,02** Dif.: +140%	v: 4,23±0,35 h: 6,46±1,13* Dif.: +53%	v: 0,92±0,08 h: 0,90±0,09 Dif.: -2%	v: 0,81±0,07 h: 1,18±0,12*** Dif.: +46%	v: 0,11±0,02 h: 0,006±0,003** Dif.: -95%
(-)-tramadol 5,0 mg/kg i.v. (n=10)	v: 69 ± .45 h: 59 ± 3* Dif.: -15%	v: 7,32 ±2,21 h: 7,10±0,44 Dif.: -3%	v: 4,12±0,40 h: 4,20±0,30 dif.: +2%	v: 1,19±0,13 h: 1,10±0,09* Dif.: -8%	v: 1,07±0,13 h: 1m91±0,09* Dif.: -6%	v: 0,12±0,01 h: 0,10±0,02 Dif.: -17%

Tabla 1: Modificación de los parámetros cistométricos por tramadol y sus enantiómeros. Se indican valores promedio con desviación estándar antes (v) y después (h) de la sustancia de ensayo así como la diferencia (dif.), la modificación en relación al valor inicial [%]; n = cantidad de ensayos; significancia (ensayo Student T): * p < 0,05; **p < 0,01; *** p < 0,001.

El tramadol (10 mg/kg i.v.) tenía el efecto previsible. Se verificó un apreciable aumento de la presión de umbral y la presión basal manteniendo la presión de micción. No se modificó la capacidad de la vejiga mientras aumentó el volumen de micción y disminuyó notablemente el volumen residual. Todo esto indica un efecto positivo del racemato tramadol sobre la función de la vejiga urinaria como ya era conocido a partir de WO 98/46216. Sin embargo, al investigar los dos enantiómeros (cada uno de ellos a 5 mg/kg i.v.) se verificó que solamente el enantiómero (+) pero no el enantiómero (-) tiene efecto sobre los parámetros de la vejiga. El efecto de 5 mg/kg de tramadol es notablemente superior al efecto de 10 mg/kg de tramadol racémico. A nivel de la presión de umbral incluso se verifica un efecto doble. Esto permite deducir que el (+)-tramadol es el portador de la actividad del racemato y que (-)-tramadol en el racemato probablemente no solamente carece de eficacia sino que probablemente hasta tiene efecto inhibidor.

Con esto se comprueba que (+)-tramadol tiene un efecto notablemente mejor sobre la función de la vejiga urinaria que el tramadol racémico.

En un segundo ensayo análogo después del registro de tres ciclos de micción reproducibles como valor nicial se aplicó (+)-O-demetiltramadol (0,5 mg/kg, vehículo = 0,9% NaCl) por vía intravenosa y se registró el efecto sobre los

	Presión de micción [cm H ₂ O]	Presión de umbral [cm H ₂ O]	Presión basal [cm H ₂ O]	Capacidad de la vejiga [ml]	Volumen de micción [ml]	Volumen residual [ml]	Intervalo entre contracciones [min]
(+)-O-desmetil-tramadol 0,5mg/kg i.v. (n=8)	v: 94 ± 10 h: 66 ± 10** Dif.: -30%	v: 7.44 ± 1,10 h: 15,34 ± 1,16*** Dif.: +106%	v: 3,91 ± 0,31 h: 4,90 ± 0,55* Dif. +25%	v: 0,94 ± 0,08 h: 1,35 ± 0,11** Dif.: +44%	v: 0,85 ± 0,08 h: 1,28 ± 0,08*** Dif.: +51%	v: 0,09 ± 0,02 h: 0,06 ± 0,02 Dif.: -33%	5,23 ± 0,45 7,63 ± 0,60** Dif.: +46%

Tabla 2: Modificación de los parámetros cistométricos por tramadol y sus enantiómeros. Se indican valores promedio con desviación estándar antes (v) y después (h) de la sustancia de ensayo así como la diferencia (dif.), la modificación en relación al valor inicial [%]; n = cantidad de ensayos; significancia (ensayo Student T): * p < 0,05; **p < 0,01; *** p < 0,001.

También el (+)-O-desmetil-tramadol (0,5 mg/kg i.v.) demostró un fuerte efecto. Se verificó en particular un notable incremento de la presión de umbral. También aumentó el volumen de micción y se prolongó el intervalo entre las micciones con lo cual queda demostrado el efecto positivo del (+)-O-desmetil-tramadol sobre las funciones de la vejiga urinaria.

REIVINDICACIONES

1.- Uso de (+)-tramadol como base libre y/o en forma de sales fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria.

2.- Uso de O-demetiltramadol y/o de sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria.

3.- Uso de (+)-O-demetiltramadol como base libre y/o en forma de sales fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria.

4.- Uso según las reivindicaciones 1 a 3 CARACTERIZADO porque la sal es un clorhidrato.

5.- Medicamento para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria que contiene como sustancia activa al menos (+)-tramadol en forma de base libre y/o en forma de sales fisiológicamente tolerables así como eventuales excipientes.

6.- Medicamento para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria que contiene como sustancia activa al menos O-demetiltramadol y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos

fisiológicamente tolerables así como eventuales excipientes.

7.- Medicamento para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria que contiene como sustancia activa al menos (+)-O-demetiltramadol como base libre y/o en forma de sales fisiológicamente tolerables así como eventuales excipientes.

8.- Medicamento según una de las reivindicaciones 5 a 7, CARACTERIZADO porque la sal es un clorhidrato.

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

72



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 199 47 747.7

Anmeldetag: 5. Oktober 1999

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Verwendung von (+)-Tramadol, O-Demethyltramadol bzw. (+)-O-Demethyltramadol zur Therapie der Harninkontinenz

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 5. September 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hoiß

73

Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen: G 2919)

Verwendung von (+)-Tramadol, O-Demethyltramadol bzw. (+)-O-Demethyltramadol zur Therapie der Harninkontinenz

Die Erfindung betrifft die Verwendung von (+)-Tramadol bzw. O-Demethyltramadol, dabei insbesondere (+)-O-Demethyltramadol, als freie Basen und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

Harninkontinenz ist der unwillkürliche Harnabgang. Dieser tritt unkontrolliert auf, wenn der Druck innerhalb der Harnblase den Druck übersteigt, der zum Schließen des Harnleiters notwendig ist. Ursachen können zum einen ein erhöhter interner Blasendruck (z. B. durch Detrusorinstabilität) mit der Folge der Dranginkontinenz und zum anderen ein erniedrigter Sphinkterdruck (z. B. nach Geburt oder chirurgischen Eingriffen) mit der Folge der Streßinkontinenz sein. Der Detrusor ist die grob gebündelte mehrschichtige Blasenwandmuskulatur, deren Kontraktion zur Harnentleerung führt, der Sphinkter der Schließmuskel des Harnleiters. Es treten Mischformen dieser Inkontinenzarten sowie die sogenannte Überflußinkontinenz (z. B. bei benigner Prostatahyperplasie) oder Reflexinkontinenz (z. B. nach Rückenmarksschädigungen) auf. Näheres dazu findet sich bei Chutka, D. S. und Takahashi, P. Y., 1998, Drugs 560: 587-595.

Harndrang ist der auf Harnentleerung (Miktion) abzielende Zustand vermehrter Blasenmuskelspannung bei Annäherung an die Blasenkapazität (bzw. bei deren Überschreitung). Dabei wirkt diese Anspannung als Miktionsreiz. Unter einem vermehrten Harndrang versteht man dabei insbe-

sondere das Auftreten vorzeitigen oder gehäuften manchmal sogar schmerzhaften Harndrangs bis hin zum sog. Harnzwang. Das führt in der Folge zu einer deutlich häufigeren Miktion. Ursachen können Harnblasenentzündungen und neurogene Blasenstörungen sowie auch

5 Blasentuberkulose sein.

Vermehrter Harndrang wie auch Harninkontinenz werden als extrem unangenehm empfunden und es besteht ein deutlicher Bedarf bei von diesen Indikationen betroffenen Personen, eine möglichst langfristige Verbesserung zu erreichen.

10

Üblicherweise werden vermehrter Harndrang und insbesondere Harninkontinenz medikamentös mit Substanzen behandelt, die an den Reflexen des unteren Hartraktes beteiligt sind (Wein, A. J., 1998, Urology 51 (Suppl. 21): 43 – 47). Meistens sind dies Medikamente, die eine hemmende Wirkung auf den Detrusormuskel, der für den inneren Blasendruck verantwortlich ist, haben. Diese Medikamente sind z. B. Parasympatholytika wie Oxybutymin, Propiverin oder Tolterodin, trizyklische Antidepressiva wie Imipramin oder Muskelrelaxantien wie Flavoxat. Andere Medikamente,

15

20

die insbesondere den Widerstand des Harnleiters oder des Blasenhalses erhöhen, zeigen Affinitäten zu α -Adrenorezeptoren wie Ephedrin, zu β -Adrenorezeptoren wie Clenbutarol oder sind Hormone wie Östradiol. Auch bestimmte Opioide, Diarylmethylpiperazine und -piperidine, sind für diese Indikation in der WO 93/15062 beschrieben.

25

Die WO 98/46216 zeigte erstmals, daß in den Indikationen des vermehrten Harndrangs und der Harninkontinenz auch Tramadol eingesetzt werden kann. Tramadol - (1RS,2RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol - ist ein Razemat und ein bekanntes zentral wirksames

30

Analgetikum, das eine starke Schmerzhemmung ohne die für Opioide be-

kannten Nebenwirkungen hervorruft (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 331 (1993)).

Bei den hier in Frage kommenden Indikationen ist aber zu beachten, daß es sich im allgemeinen um sehr langfristige medikamentöse Anwendungen handelt und sich die Betroffenen im Gegensatz zu vielen Situationen, in denen Analgetika eingesetzt werden, einer sehr unangenehmen, aber nicht unaushaltbaren Situationen gegenüber sehen. Daher ist hier - noch mehr als bei Analgetika - darauf zu achten, Nebenwirkungen zu vermeiden, will der Betroffene nicht ein Übel gegen das andere tauschen.

Auch die Anwendung von Tramadol ist, auch wenn Tramadol erheblich weniger Nebenwirkungen zeigt als Opiode, in Abhängigkeit von der Dosis mit einigen, zum Teil unangenehmen Nebenwirkungen verbunden. Außerdem sind bei einer dauerhaften Harninkontinenzbehandlung auch analgetische Wirkungen weitgehend unerwünscht. Entsprechend hat die Verwendung des Razemates Tramadol in dieser Indikation Nachteile, denn, auch wenn das Razemat bereits bei niedrigeren Dosierungen Wirkung auf die Blasenfunktion zeigt, als für analgetische Wirkungen benötigt werden, können therapeutische Dosierungen - insbesondere bei bestimmten Patientengruppen - bereits unerwünschte Nebenwirkungen zeigen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Stoffe aufzufinden, die zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz hilfreich sind und bevorzugt gleichzeitig geringere Neben- und analgetischen Wirkungen zeigen als aus dem Stand der Technik bekannt.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß (+)-Tramadol eine hervorragende Wirkung auf die Blasenfunktion besitzt und demzufolge gut zur Behandlung entsprechender Erkrankungen geeignet ist und dies bereits in erheblich niedrigeren Dosierungen als das Razemat.

Dementsprechend ist Erfindungsgegenstand die Verwendung von (+)-Tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

Tramadol ist ein Razemat und besteht aus gleichen Mengen an (+)- und (-)-Enantiomeren. Dabei ist aus der Analgesie bekannt, daß die Enantiomere von Tramadol ein vom Razemat abweichendes pharmakologisches Profil besitzen. Das (+)-Enantiomere zeichnet sich durch eine opiatartige analgetische Wirkung aus, die im Vergleich zu Tramadol verstärkt ist, während beim (-)-Enantiomeren eine deutliche Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme beobachtet wird. Dabei wurde für (+)- und (-)-Tramadol nachgewiesen, daß sich diese in Abhängigkeit vom Modell in ihrer Wirkung gegenseitig verstärken (Raffa, R. et. al., 1993, J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267:331). Dabei liegt es nahe anzunehmen, daß die potente analgetische Wirkung von Tramadol auf dieser sich bedingenden Wirkverstärkung beruht.

Völlig abweichend von diesen Erfahrungen aus dem Bereich der Analgesie wurde bei Untersuchungen der separaten Enantiomere in ihrer Wirkung auf die Blasenfunktion ein überraschend anderes Bild gefunden. (+)-Tramadol war nicht nur deutlich wirksamer als das Razemat sondern sogar erheblich wirksamer als die doppelte Dosis der eingesetzten Racematisierung aus (+)- und (-)-Tramadol. Daraus ist aber zu schliessen, daß (+)-Tramadol nicht nur der eigentlich wirksame Stoff ist, sondern daß (-)-Tramadol nicht nur unwirksam zu sein, sondern im Gegensatz zur Analgesie im Razemat die Wirkung auf die Blasenfunktion von (+)-Tramadol sogar zu hemmen scheint.

- So hat die Verwendung von (+)-Tramadol gegenüber dem Stand der Technik, der Verwendung von Tramadol als Razemat (WO 98/46216), klare Vorteile, da erheblich niedriger dosiert werden kann, deutlich weniger als 50 % der für Tramadol nötigen Dosierung. Entsprechend niedriger sind die Nebenwirkungen, da auch (-)-Tramadol zu diesen, insbesondere auch den analgetischen Wirkungen, beiträgt. Möglichkeiten zur Herstellung von (+)-Tramadol sind in Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28 (I), 114 (1978) und insbesondere bevorzugt in der DE 196 01 745 C1 beschrieben.
- Bei der Verwendung von (+)-Tramadol ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, ausschließlich das (+)-Tramadol Enantiomere zu verwenden. Ein gegenüber dem (+)-Tramadol geringerer Anteil an (-)-Tramadol ist aber akzeptabel und darf bei der erfindungsgemässen Verwendung enthalten sein.
- Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder der beanspruchten Verwendungen sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.
- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von O-Demethyltramadol und/oder seiner Enantiomeren, Diastereomeren, Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz. Bevorzugt ist dabei insbesondere die Verwendung von (+)-O-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze. Tramadol bildet in vivo den Metaboliten O-Demethyltramadol, der gleichfalls als Enantiomerengemisch vorliegt. In Hinsicht auf analgetische Wirkungen haben Untersuchungen ergeben, daß sowohl die beiden Tramadol-Enantiomere als auch die beiden Enantiomere der Tramadol-

metabolite an der analgetischen Wirkung beteiligt sind (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 260, 275 (1992); Arzneim. Forschung 38, 877 (1988)).

Überraschenderweise hatte auch das Razemat O-Demethyltramadol bereits bei niedrigen Konzentrationen eine deutliche Wirkung auf die Blasenfunktion. Bei genauerer Untersuchung der Enantiomere zeigte es sich, daß (-)-O-Demethyltramadol keine Wirkung auf die Blasenfunktion hatte bzw. im Razemat sogar hemmend wirkte, während (+)-O-Demethyltramadol für die gesamte Wirkung auf die Blasenfunktion verantwortlich und deutlich wirksamer war als das Razemat. Die Herstellung von O-Demethyltramadol als Razemat oder in Form der Enantiomeren ist aus EP 534 628 und WO 93/04675 bekannt. Die Herstellung des Enantiomers (+)-O-Demethyltramadol erfolgt bevorzugt nach dem in DE 196 01 744 C2 beschriebenen Verfahren.

Bei der Verwendung von (+)-O-Demethyltramadol ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, ausschließlich das (+)-O-Demethyltramadol Enantiomere zu verwenden. Ein gegenüber dem (+)-O-Demethyltramadol geringerer Anteil an (-)-O-Demethyltramadol ist aber akzeptabel und darf bei der erfindungsgemässen Verwendung enthalten sein.

Auch wenn die erfindungsgemässen Verwendungen lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit von Vorteil sein, neben (+)-Tramadol, O-Demethyltramadol oder (+)-O-Demethyltramadol auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Die Erfindung betrifft weiter Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, die als Wirkstoff wenigstens (+)-Tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze

sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe enthalten. In den entsprechenden Arzneimitteln ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, ausschließlich das (+)-Tramadol Enantiomere zu verwenden. Ein gegenüber dem (+)-Tramadol geringerer Anteil an (-)-Tramadol ist aber akzeptabel und darf in erfindungsgemässen Arzneimitteln enthalten sein.

Die Erfindung umfaßt ebenfalls Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, die O-Demethyltramadol und/oder seine Enantiomeren, Diastereoisomeren, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren, insbesondere (+)-O-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, enthalten. In den entsprechenden Arzneimitteln mit (+)-O-Demethyltramadol ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, ausschließlich das (+)-O-Demethyltramadol Enantiomere zu verwenden. Ein gegenüber dem (+)-O-Demethyltramadol geringerer Anteil an (-)-O-Demethyltramadol ist aber akzeptabel und darf in erfindungsgemässen Arzneimitteln enthalten sein.

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder der beanspruchten Verwendungen sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

Geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe im Sinne dieser Erfindung sind alle dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannten Stoffe zur Erreichung galenischer Formulierungen. Die Auswahl dieser Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder lokal appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Kautabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften oder Sirupen, für die

parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Eine weitere Möglichkeit sind Suppositorien für die Anwendung im Rektum. Die Anwendung in einem Depot in gelöster Form, einer Trägerfolie oder einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind Beispiele für geeignete perkutane Applikationsformen. Beispiele für Hilfs- und Zusatzmitteln für die oralen Applikationsformen sind Sprengmittel, Gleitmittel, Binder, Füllmittel, Formtrennmittel, gegebenenfalls Lösungsmittel, Geschmacksstoffe, Zucker, insbesondere Trägermittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe, Antioxidantien etc. Für Suppositorien können u.a. Wachse bzw. Fettsäureester und für parenterale Applikationsmittel Trägerstoffe, Konservierungsmittel, Suspensionshilfsmittel etc. verwendet werden. Die an Patienten zu verabreichenden Wirkstoffmengen variieren in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart und dem Schweregrad der Erkrankung. Aus oral, rektal oder perkutan anwendbaren Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen verzögert freigesetzt werden. Bei der erfindungsgemäßen Indikation sind entsprechende Retard-Formulierungen, insbesondere in Form eines „Once-daily“-Präparats, das nur einmal am Tag eingenommen werden muß, besonders bevorzugt.

Weiter bevorzugt sind Arzneimittel, die wenigstens 0,05 bis 90,0 % des Wirkstoffes enthalten, insbesondere niedrige wirksame Dosierungen, um Neben- oder analgetische Wirkungen zu vermeiden.

Auch wenn die erfindungsgemässen Arzneimittel lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit von Vorteil sein, neben (+)-Tramadol, O-Demethyltramadol oder (+)-O-Demethyltramadol auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, bei dem (+)-Tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze verwendet wird, bzw. entsprechende Verfahren, in denen O-Demethyltramadol und/oder seine Enantiomeren, Diastereoisomeren, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren, insbesondere (+)-O-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, verwendet werden/wird.

10

Das folgende Beispiel soll die Erfindung erläutern, ohne daß der Gegenstand der Erfindung darauf beschränkt wäre.

Beispiel

15

Es wurden cystometrische Untersuchungen an naiven, weiblichen Sprague-Dawley-Ratten nach der Methode von Ishizuka et. al. ((1997), Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 355: 787 – 793) durchgeführt. Drei Tage nach Implantation von Blasen- und venösen Kathetern wurden die Tiere im wachen Zustand, frei beweglich untersucht. Der Blasenkathe-
ter wurde an einem Druckaufnehmer und eine Injektionspumpe angeschlossen. Die Tiere wurden in Stoffwechselkäfige gesetzt, die die Messung des Harnvolumens ermöglichten. Physiologische Kochsalzlösung wurde in die entleerte Blase infundiert (10 ml/Std.) und Blasendruck und Miktionsvolumen kontinuierlich aufgezeichnet. Nach einer Stabilisierungsphase wurde eine 20minütige Phase aufgezeichnet, die durch normale, reproduzierbare Miktionszyklen gekennzeichnet war. Im einzelnen wurden die folgenden Parameter bestimmt:

30

Miktionsdruck (micturition pressure MP, maximaler Druck während der Miktion), Basaldruck (basal pressure BP, niedrigster Druck während der

Füllungsphase), Schwellendruck (threshold pressure TP, Blasendruck unmittelbar vor Miktio-
 5 n), Blasenkapazität (bladder capacity BC, Restvolu-
 men nach vorhergehender Miktio plus Volumen der infundierten Lösung
 während der Füllungsphase), Miktionsvolumen (micturition volume MV,
 Volumen des abgesetzten Harns) und Restvolumen (Residual volume RV,
 Blasenkapazität abzüglich des Miktionsvolumens). Besonderes Augenmerk
 ist dabei auf den Schwellendruck zu richten, da eine Erhöhung eine wich-
 tige therapeutische Wirkung bei den erfindungsgemässen Indikationen
 anzeigt, wie auch auf Residualvolumen und Miktionsvolumen.

10

Nach der Aufzeichnung von drei reproduzierbaren Miktionszyklen als Vor-
 wert, wurden die Testsubstanzen (Tramadol, 10 mg/kg i. v.; (+)-Tramadol,
 5 mg/kg i. v.; (-)-Tramadol, 5 mg/kg i. v.; Vehikel = 0,9 % NaCl) appliziert
 und die Wirkung auf die cystometrischen Parameter 90 bis 120 Minuten
 15 aufgezeichnet. Im Wirkmaximum wurde der Mittelwert von 3 Miktionszyklen
 bestimmt und als prozentuale Veränderung gegenüber dem Vorwert
 dargestellt (Tabelle 1).

	micturition pressure [cm H ₂ O]	threshold pressure [cm H ₂ O]	basal pressure [cm H ₂ O]	bladder capacity [ml]	micturition volume [ml]	residual volume [ml]
Tramadol 10.0 mg/kg i.v. (n=9)	v: 74 ± 5 h: 66 ± 5 Diff.: - 11%	v: 15.01 ± 1.32 h: 25.50 ± 2.40*** Diff.: + 70%	v: 10.21 ± 1.03 h: 14.31 ± 1.89* Diff.: + 40 %	v: 0.95 ± 0.06 h: 0.78 ± 0.08 Diff.: - 18 %	v: 0.85 ± 0.05 h: 1.13 ± 0.08** Diff.: + 33 %	v: 0.10 ± 0.02 h: 0.05 ± 0.005 Diff.: - 50%
(+)-Tramadol 5.0 mg/kg i.v. (n=9)	v: 60 ± 4 h: 51 ± 7 Diff.: - 15%	v: 8.0 ± 1.10 h: 19.20 ± 3.02** Diff.: + 140%	v: 4.23 ± 0.35 h: 6.46 ± 1.13* Diff.: + 53 %	v: 0.92 ± 0.08 h: 0.90 ± 0.09 Diff.: - 2%	v: 0.81 ± 0.07 h: 1.18 ± 0.12*** Diff.: + 46 %	v: 0.11 ± 0.02 h: 0.006 ± 0.003** Diff.: - 95 %
(-)-Tramadol 5.0 mg/kg i.v. (n=10)	v: 69 ± 4 h: 59 ± 3* Diff.: - 15%	v: 7.32 ± 2.21 h: 7.10 ± 0.44 Diff.: - 3%	v: 4.12 ± 0.40 h: 4.20 ± 0.30 Diff.: + 2 %	v: 1.19 ± 0.13 h: 1.10 ± 0.09* Diff.: - 8 %	v: 1.07 ± 0.13 h: 1.01 ± 0.09 Diff.: - 6 %	v: 0.12 ± 0.01 h: 0.10 ± 0.02 Diff.: - 17 %

Tabelle 1: Beeinflussung der cystometrischen Parameter durch Tramadol und seine Enantiomere. Angegeben sind Durchschnittswerte mit Standardabweichung vor (v) und nach Anwendung (h) der Testsubstanz sowie die Differenz (Diff.), die Veränderung im Vergleich zum Vorwert [%]; n entspricht der Anzahl der Versuche; Signifikanz (Student T-Test): * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

Tramadol (10 mg/kg i. v.) zeigte hier den erwarteten Effekt. Es war ein deutlicher Anstieg des Schwellendrucks und des Basaldrucks unter Beibehaltung des Miktionsdrucks festzustellen. Die Blasenkapazität wurde nicht verändert, während das Miktionsvolumen erhöht und das Residualvolumen deutlich erniedrigt wurde. Dies alles spricht für eine positive Wirkung des Tramadol Razemats auf die Blasenfunktion, wie bereits aus der WO 98/46216 bekannt war. Bei der Untersuchung der beiden Enantiomere (jeweils 5 mg/kg i. v.) stellte sich hingegen heraus, daß nur das (+)-Enantiomer nicht aber das (-)-Enantiomer einen Effekt auf die Blasenparameter ausübt. Dabei übersteigt der Effekt von 5 mg/kg Tramadol den Effekt von 10 mg/kg razemischen Tramadol deutlich. Im Bereich des Schwellendrucks ist sogar die doppelte Wirkung festzustellen. Daraus läßt sich schließen, daß (+)-Tramadol Träger der Aktivität des Razemats ist und daß (-)-Tramadol im Racemat wahrscheinlich nicht nur unwirksam ist, sondern vermutlich sogar einen hemmenden Effekt hat.

Daher ist hier nachgewiesen, daß (+)-Tramadol eine deutlich bessere Wirkung auf die Blasenfunktion besitzt als das razemische Tramadol.

Patentansprüche

1. Verwendung von (+)-Tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.
5
2. Verwendung von O-Demethyltramadol und/oder seiner Enantiomeren, Diastereomeren, Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.
10
3. Verwendung von (+)-O-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.
15
4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß das Salz ein Hydrochlorid ist.
- 20 5. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens (+)-Tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.
- 25 6. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens O-Demethyltramadol und/oder seine Enantiomeren, Diastereomeren, Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.

7. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens (+)-O-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.

5

8. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz ein Hydrochlorid ist.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von (+)-Tramadol bzw. O-Demethyltramadol, dabei insbesondere (+)-O-Demethyltramadol, als freie Basen
5 und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

TRADUCCION OFICIAL No. 8014

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(Se traduce la carátula, las reivindicaciones y las legalizaciones de una certificación de prioridad sobre la presentación de una solicitud de patente alemana No. 200 02 943.6, escrita en alemán e inglés)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

**Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente**

Expediente: 200 02 943.6
Fecha solicitud: 21 de febrero 2000
Titular:
Grünenthal GmbH, Aachen/DE
Denominación: Empleo de O-demetil-N-mono-demetil-
tramadol
IPC: A 61 K 31/135

Las hojas anexas son una reproducción correcta y exacta de los documentos originales de esta solicitud de patente.

Munich, 22 de septiembre 2000
Oficina Alemana de Marcas y Patentes
El Presidente
(p.e.) Fdo.: firma ilegible
Dzierzon

LUZ ABRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luiz
Resolución No.599 Minjusticia

... ..
... ..
... ..
... ..

... ..
... ..
... ..
... ..

REPUBLICA FEDERAL DE ARGENTINA

... ..
... ..

... ..
... ..
... ..
... ..
... ..
... ..

... ..
... ..
... ..
... ..
... ..
... ..

REIVINDICACIONES

1. Empleo de O-demetil-N-mono-demetil-tramadol como racemato, mezcla de sus enantiómeros o enantiómero simple en forma de su base o sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor.
2. Empleo de O-demetil-N-mono-demetil-tramadol como racemato, mezcla de sus enantiómeros o enantiómero simple en forma de su base o sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para el tratamiento periférico del dolor.
3. Empleo de O-demetil-N-mono-demetil-tramadol como racemato, mezcla de sus enantiómeros o enantiómero simple en forma de su base o sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor por quemaduras, dolor por heridas, dolor visceral, dolor de los tejidos blandos, dolor articular o dolor por cáncer.
4. Empleo de O-demetil-N-mono-demetil-tramadol como racemato, mezcla de sus enantiómeros o enantiómero simple

en forma de su base o sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria, diarrea y/o prurito.

5. Empleo según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se utiliza el (+)-enantiómero de O-demetil-N-mono-demetil-tramadol.
6. Empleo según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el O-demetil-N-mono-demetil-tramadol se combina con agente antiinfeccioso.
7. Compuesto farmacéutico que comprende O-demetil-N-mono-demetil-tramadol como racemato, mezcla de sus enantiómeros o enantiómero simple en forma de su base o sales de ácidos fisiológicamente compatibles como ingrediente activo.
8. Compuesto farmacéutico según la reivindicación 7 que comprende al menos el (+)-enantiómero de O-demetil-N-mono-demetil-tramadol en forma de su base o sales de ácidos fisiológicamente compatibles como ingrediente activo.

9. Compuesto farmacéutico según las reivindicaciones 7 u 8 para el tratamiento de la incontinencia urinaria, diarrea y/o prurito y/o especialmente, dolor de quemaduras, heridas, visceral, tejidos blandos, articular y/o de cáncer.
10. Compuesto farmacéutico según una de las reivindicaciones 7 a 9 que comprende al menos un ingrediente activo adicional.
11. Compuesto farmacéutico según una de las reivindicaciones 7 a 10 que comprende al menos un agente antiinfeccioso como ingrediente activo adicional.
12. Compuesto farmacéutico según una de las reivindicaciones 7 a 11 que comprende al menos un material auxiliar y/o aditivo, especialmente vehículo, excipiente, materiales de soporte, lubricantes, rellenos, solventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores del sabor como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes.

LUX ANDRAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.599 Minjusticia

13. Compuesto farmacéutico según una de las reivindicaciones 7 a 12 en forma de un esparadrapo y/o gasa.
14. Compuesto farmacéutico según una de las reivindicaciones 7 a 13 en forma de ungüento, gel, crema, loción, suspensión, emulsión, supositorio, solución, tableta, tableta masticable, gragea, cápsula, granulado, gotas, jugo y/o jarabe.
15. Compuesto farmacéutico según una de las reivindicaciones 7 a 14 para aplicación tópica o sistémica, especialmente dérmica, subcutánea, intramuscular, intra-articular y/o intra-peritoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral, pulmonar, nasal, rectal y/o intravenosa.
16. Compuesto farmacéutico según una de las reivindicaciones 7 a 15, caracterizada porque la sal es un clorhidrato.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de a cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 14 de noviembre 2000.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.599 Minjusticia



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Gebrauchsmusteranmeldung**

Aktenzeichen: 200 02 943.6

Anmeldetag: 21. Februar 2000

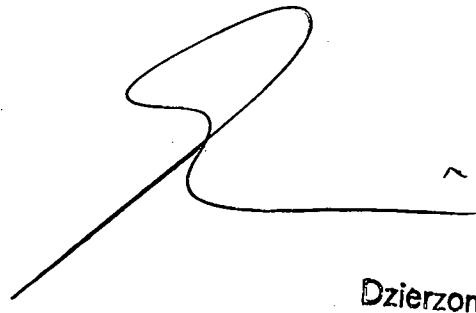
Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Use of O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol

IPC: A 61 K 31/135

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Gebrauchsmusteranmeldung.

München, den 22. September 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



Dzierzon

Patent Application of Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen

(G 3008)

Use of O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol

5

This invention relates to the use of O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol for the production of pharmaceutical compositions for the treatment of pain and various related indications as well as pharmaceuticals comprising O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol.

10

The treatment of pain conditions is of great importance in medicine. There is currently a world-wide need for additional pain therapy. The pressing requirement for a target-oriented treatment of pain conditions which is right for the patient, which is to be understood as the successful and satisfactory treatment of pain for the patients, is documented in the large number of scientific works which have recently and over the years appeared in the field of applied analgesics or on basic research on nociception.

15

20

The underlying object of the present invention was to find a substance useful in the treatment of pain but also related indications as well as pharmaceutical compositions for this treatment.

25

It has now been found that O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol is useful in the treatment of pain but also related indications.

30

One main object of the invention is therefore the use of O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol as racemate, mixture of its enantiomers or single enantiomer in the form of its base or salts of physiologically compatible acids for the production of a pharmaceutical for the treatment of pain.

O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol (sometimes in the following text and in the literature referred to as M5) is known as one of the in vivo metabolites of Tramadol (1RS,2RS)-2[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol; Lintz et al., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 31(11),1932-1943,1981).

Tramadol assumes a special position amongst centrally acting analgesics, since this active ingredient acts as a strong inhibitor of pain without the side effects which are known for opioids (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 267, 331 (1993)). Tramadol is a racemate and consists of equal amounts of (+) and (-) enantiomers. It is a centrally acting analgesic with an opioid and a non-opioid mechanism of action. The opioid properties are derived from μ -opioid receptor interaction, whereas the inhibition of neuronal reuptake of monoamines (norepinephrine (NE) and serotonin (5-HT)) is responsible for the non-opioid activity. The opioid receptor affinity of tramadol is very low, but the compound is extensively metabolized by O- and N-demethylation.

In the state of the art the metabolite M5 is not described as having analgesic properties. The recent and surprising findings of the inventors leading to this patent application were on the one hand the fact that M5 has a strong μ -opioid receptor affinity which was strong enough to induce in vivo analgesic activity as proven after direct administration into a brain ventricle and on the other hand the fact that M5 shows a poor penetration of the blood brain barrier or even seemed to be not able to penetrate it.

The fact that peripherally applied M5 does not – at least not noticeably -act in the CNS makes M5 an ideal compound for a peripheral treatment of pain avoiding any analgesic action on the CNS. Therefore, the use of O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol as racemate, mixture of its enantiomers or single enantiomer in the form of its base or salts of

physiologically compatible acids for the production of a pharmaceutical for the peripheral treatment of pain is a preferred object of this invention

- 5 Kinds of pain which stems from a peripheral cause and/or which may be treated peripherally are inter alia (i.a.) burn pain, wound pain, visceral pain, soft-tissue pain, articular pain or cancer pain which are therefore preferred indications for the use of M5. An activity possibly due to the high μ -opioid receptor affinity. So another object of the invention is the use of O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol as racemate, mixture of its
- 10 enantiomers or single enantiomer in the form of its base or salts of physiologically compatible acids for the production of a pharmaceutical for the treatment of burn pain, wound pain, visceral pain, soft-tissue pain, articular pain and/or cancer pain.
- 15 Surprisingly it was further shown, that O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol is also usable for the treatment of urinary incontinence and/or pruritus and for the treatment diarrhoea. That therapeutical activity may be due to the high μ -opioid receptor affinity. Therefore a further object of the invention is the use of O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol as
- 20 racemate, mixture of its enantiomers or single enantiomer in the form of its base or salts of physiologically compatible acids for the production of a pharmaceutical for the treatment of urinary incontinence, diarrhea and/or pruritus.
- 25 The racemate of M5 is very effective for the treatment in the above mentioned indications but surprisingly the (+)-enantiomer of M5 ((+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol) showed a very pronounced activity as well. Therefore a highly preferred object of the invention is the use of (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol in the form of its base
- 30 or salts of physiologically compatible acids for the production of a pharmaceutical for any of the above mentioned indications.

In some of the above mentioned indications, especially in pain associated with burning or wounds (but with sore and itching skin as well) the skin is damaged leading to an elevated risk of infection. To prevent or treat an infection an antiinfective agent such as an antibiotic or disinfectant like polyvidon-iodine is used. Especially in these indications it is useful to combine antibiotics or disinfectants like polyvidon-iodine with O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol. Therefore another preferred object of the invention is the use of O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol in combination with an antiinfective agent.

Salts of physiologically compatible acids according to this invention are salts with inorganic or organic acids. Especially preferred is hydrochloride.

A further object of the invention are pharmaceutical compositions comprising O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol as racemate, mixture of its enantiomers or single enantiomer in the form of its base or salts of physiologically compatible acids as active ingredient.

Another object of the invention are pharmaceutical compositions comprising the (+)-enantiomer of O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol in the form of its base or salts of physiologically compatible acids as active ingredient.

As these above mentioned pharmaceutical compositions according to the invention seem to be especially useful in the above mentioned indications another object of the invention are pharmaceutical compositions according to the invention for the treatment of urinary incontinence, diarrhoea, pruritus and/or especially pain, especially burn, wound, visceral, soft-tissue, articular and/or cancer pain.

Another object of the invention are pharmaceutical compositions which comprise in addition to O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol as racemate, mixture of its enantiomers or single enantiomer, especially the (+)-enantiomer of O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol, in the form of its base or salts of physiologically compatible acids at least one additional active ingredient. This additional active ingredient can be any suitable pharmaceutical substance. Preferred for the above mentioned special indications is at least one antiinfective agent like antibiotics or disinfectants like polyvidon-iodine.

10

In addition to O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol as racemate, mixture of its enantiomers or single enantiomer, especially the (+)-enantiomer of O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol, a pharmaceutical composition according to the invention might comprise at least one auxiliary material and/or additive, especially carrier, excipient, support materials, glidants, fillers, solvents, diluents, colorants, taste conditioners like sugars, antioxidants and/or binders. In the case of a suppository this might involve waxes or fatty acid esters or conserving agents, emulsifiers and/or carriers for parenteral application. The selection of these auxiliary materials and/or additives and of the amounts to be used depends upon how the pharmaceutical composition is to be applied.

15

20

25

30

According to this invention it is preferred to avoid any action of the active ingredient or agent on the CNS. Therefore on one hand a topical or local application is preferred. Possible examples for this might be dermal, subcutaneous, intramuscular, intra-articular and/or intraperitoneal, as well as pulmonal, buccal, sublingual, nasal, percutaneous, vaginal and/or rectal. As M5 does not penetrate the blood-brain barrier a systemic application is possible without any action of the active ingredient or agent on the CNS. Examples include here oral or parenteral like pulmonal, nasal, rectal and/or intravenous application. Therefore the pharmaceutical

composition according to the invention can be adapted for topical or systemical application, especially dermal, subcutaneous, intramuscular, intra-articular and/or intraperitoneal, pulmonal, buccal, sublingual, nasal, percutaneous, vaginal, oral or parenteral, pulmonal, nasal, rectal and/or intravenous application.

One of the preferred modes of application is intra-articular as M5 might not leave the link easily requiring a lesser dose.

- 10 For the treatment of burn and/or wound pain the pharmaceutical composition according to the invention might preferably be in the form of a plaster and/or gauze providing an occlusion of the burned or wounded skin.
- 15 For oral application preparations in the form of tablets, chewable tablets, dragees, capsules, granules, drops, juices and syrups are suitable. Solutions, suspensions, readily reconstitutable dry preparations and sprays are suitable i.a. for parenteral application. The compounds according to the invention as a deposit in a dissolved form or in a patch, optionally with the
- 20 addition of agents which promote dermal penetration, are examples of suitable percutaneous forms of application. Dermal applications include i.a. an ointment, a gel, a cream, a lotion, a suspension, an emulsion whereas the preferred form for rectal application is a suppository. Therefore, in a preferred object of the invention the pharmaceutical composition according
- 25 to the invention is in the form of an ointment, a gel, a cream, a lotion, a suspension, an emulsion, a suppository, a solution, a tablet, a chewable tablet, a dragee, a capsule, a granules, drops, a juice and/or a syrup.

The compounds according to the invention can be released in a delayed manner from forms of preparations which can be applied as mentioned

above, especially orally, rectally or percutaneously. Retard formulations are preferred objects of the invention.

5 The amount of active ingredient to be administered to the patient varies depending on the weight of the patient, on the type of application, on the indication and on the severity of the illness. 1 to 500 mg of the active ingredient are usually applied per kg.

10 A further preferred object of the invention are pharmaceutical compositions containing at least 0,05 bis 90,0 % of active ingredient.

The invention further relates to any of the already described pharmaceutical compositions in which the salt of the O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol is a hydrochloride.

15 Furthermore the invention relates to a method of treatment of urinary incontinence, diarrhoea, pruritus and/or especially pain, especially burn, wound, visceral, soft-tissue, articular and/or cancer pain using O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol as racemate, mixture of its
20 enantiomers or single enantiomer in the form of its base or salts of physiologically compatible acids.

The following examples shall illustrate the invention without restricting the object of the invention.

25

Examples and Drawing

Explantion of the drawing:

30

Fig 1) shows the tail-flick latency (%MPE) after intravenous (i.v.) or intracerebral (i.c.v.) application of the M5 metabolite; n = 10/dose.

As to the shown tests

5

- μ -opioid (Naloxon) binding,
- Noradrenaline uptake,
- Serotonin uptake,
- Writhing test and
- Tail flick test

10

these are all well known in the literature and public patent applications.

Example 1

15

μ -opioid (Naloxon) binding

20

The μ -Opioid receptor binding was investigated in in-vitro rat brain binding experiments using naloxone. Besides M5 tramadol and the known further metabolites M1-M4 were investigated. The results are shown in table 1. M5 had an μ -opioid receptor affinity (naloxone binding) strong enough to induce in-vivo analgesic.

Example 2

Noradrenaline uptake

25

The inhibition of neuronal uptake of monoamines (norepinephrine; NE) was investigated in in-vitro rat brain binding experiments. Besides M5 tramadol and the known further metabolites M1-M4 were investigated. The results are shown in table 1. M5 had no pronounced effect.

30

Example 3**Serotonin uptake**

5 The inhibition of neuronal uptake of Serotonin (5-HT) was investigated in in-vitro rat brain binding experiments. Besides M5 tramadol and the known further metabolites M1-M4 were investigated. The results are shown in table 1. M5 had no pronounced effect.

Example 4**10 Writhing test**

Analgesia was tested in vivo in the mice phenylquinone writhing test. M5 was intravenously administered. Besides M5 tramadol and the known further metabolites M1-M4 were investigated. The results are shown in
15 table 2. M5 had no pronounced effect after intravenous administration.

Example 5**Tail-Flick test**

20 Analgesia was tested in vivo in the mice phenylquinone writhing test. M5 was first intravenously administered and then directly into a brain ventricle. Besides M5 tramadol and the known further metabolites M1-M4 were investigated. The results for i.v. administration are shown in table 2 for i.c.v. application in Fig 1). M5 had no pronounced effect after being
25 intravenously administered. However, after direct administration into a brain ventricle a pronounced effect was seen.

Table 1)

Substance	Naloxone binding IC ₅₀ [μM]	Noradrenalin uptake IC ₅₀ [μM]	Serotonin uptake IC ₅₀ [μM]
Tramadol	19.1	2.8	3.1
M ₁	0.04	41.4	24.2
M ₂	49.1	4.27	10.4
M ₃	204	47.7	48.9
M ₄	23.9	103.9	375.0
M ₅	0.31	13.3	120.0

Substance	Tail-Flick, mouse		Writhing, mouse	
	ED ₅₀ (mg/kg)	ED ₅₀ (µg/animal)	ED ₅₀ (mg/kg)	ED ₅₀ (µg/animal)
	i.v.	i.c.v.	i.v.	i.c.v.
Tramadol	13.6	98.0	6.93	67.3
M ₁	1.90	2.1	0.49	0.58
M ₂	Ø	–	Ø	–
M ₃	Ø	–	Ø	–
M ₄	Ø	–	Ø	–
M ₅	Ø	32.4	Ø	4.99

Ø : no effect

– : not tested

Table 2)

Claims

1. Use of O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol as racemate, mixture of its enantiomers or single enantiomer in the form of its base or salts of physiologically compatible acids for the production of a pharmaceutical for the treatment of pain.
5
2. Use of O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol as racemate, mixture of its enantiomers or single enantiomer in the form of its base or salts of physiologically compatible acids for the production of a pharmaceutical for the peripheral treatment of pain.
10
3. Use of O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol as racemate, mixture of its enantiomers or single enantiomer in the form of its base or salts of physiologically compatible acids for the production of a pharmaceutical for the treatment of burn pain, wound pain, visceral pain, soft-tissue pain, articular pain and/or cancer pain.
15
4. Use of O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol as racemate, mixture of its enantiomers or single enantiomer in the form of its base or salts of physiologically compatible acids for the production of a pharmaceutical for the treatment of urinary incontinence, diarrhoea and/or pruritus.
20
5. Use according to any one of claims 1 to 4 , characterised in that the (+)-enantiomer of O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol is used.
25
6. Use according to any one of claims 1 to 5 , characterised in that O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol is combined with an antiinfective agent.
30

7. Pharmaceutical composition comprising O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol as racemate, mixture of its enantiomers or single enantiomer in the form of its base or salts of physiologically compatible acids as active ingredient.

5

8. Pharmaceutical composition according to claim 7 comprising at least the (+)-enantiomer of O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol in the form of its base or salts of physiologically compatible acids as active ingredient.

10

9. Pharmaceutical composition according to any one of claims 7 or 8 for the treatment of urinary incontinence, diarrhoea, pruritus and/or especially pain, especially burn, wound, visceral, soft-tissue, articular and/or cancer pain.

15

10. Pharmaceutical composition according to any one of claims 7 to 9 comprising at least one additional active ingredient.

20

11. Pharmaceutical composition according to any one of claims 7 to 10 comprising at least one antiinfective agent as an additional active ingredient.

25

12. Pharmaceutical composition according to any one of claims 7 to 11 comprising at least one auxiliary material and/or additive, especially carrier, excipient, support materials, glidants, fillers, solvents, diluents, colorants, taste conditioners like sugars, antioxidants and/or binders.

30

13. Pharmaceutical composition according to any one of claims 7 to 12 in the form of a plaster and/or gauze.

14. Pharmaceutical composition according to any one of claims 7 to 13 in the form of an ointment, a gel, a cream, a lotion, a suspension, an emulsion, a suppository, a solution, a tablet, a chewable tablet, a dragee, a capsule, a granules, drops, a juice and/or a syrup.

5

15. Pharmaceutical composition according to any one of claims 7 to 14 adapted for topical or systemical application, especially dermal, subcutaneous, intramuscular, intra-articular and/or intraperitoneal, pulmonal, buccal, sublingual, nasal, percutaneous, vaginal, oral or parenteral, pulmonal, nasal, rectal and/or intravenous application.

10

16. Pharmaceutical composition according to any one of claims 7 to 15 characterised the salt is a hydrochloride.

Abstract

Use of O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol for the production of pharmaceutical compositions for the treatment of pain and various related indications as well as pharmaceuticals comprising O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol.

Fig. 1)

Tail-flick, mouse

M5

