



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Nov
26F

Organización CSA Ltda

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

00-74927

54. TITULO "USO DE (+)-TRAMADOL, O-DEMETILTRAMADOL Y/O (+)-O-DEMETILTRAMADOL, O-DESMETIL-N-MONODESMETIL-TRAMADOL, Y/O (+)-O-DESMETIL-N-MONODESMETIL-TRAMADOL PARA LA PREPARACION DE UN MEDICAMENTO PARA EL TRATAMIENTO DE URGENCIA URINARIA INCREMENTADA O INCONTINENCIA URINARIA, Y MEDICAMENTOS QUE LOS CONTIENEN".

Nuevo Titulo: Medicamento para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/135

71. SOLICITANTE

GRUNENTHAL GmbH

DOMICILIO

Aachen, Alemania

74. APODERADO

JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

- 3 OCT. 2000

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

262038



**SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion: 00074927 00000000 Folios: 36
Fecha (AMD): 2000-10-03 15:23:34
Tramite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social GRUNENTHAL & GmbH, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Alemania.

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Alemania

Departamento o Estado _____

Dirección Zieglerstrasse 6 D-52078 Aachen, Alemania.

Aachen.

Ciudad _____ Teléfono 5982 402 4002

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 5 Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad Santafé de Bogotá Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Dr. Thomas Christoph y Dr. Elmar Friderichs.

Identificación Apolloniastrasse 91 D-52080 Aachen y Zehntweg 24 D-52223

Dirección Stolberg, Alemania

Ciudad _____ Teléfono 5982 402 4002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención
"USO DE (+)-TRAMADOL; O-DEMETILTRAMADOL Y/O (+)-O-DEMETILTRAMADOL, O-DESMETIL-N-MONODESMETIL-TRAMADOL, Y/O (+)-O-DESMETIL-N-MONODESMETIL-TRAMADOL PARA LA PREPARACION DE UN MEDICAMENTO PARA EL TRATAMIENTO DE URGENCIA URINARIA INCREMENTADA O INCONTINENCIA URINARIA, Y MEDICAMENTOS QUE LOS CONTIENEN".

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País DE (32) Fecha 05-10-99 (31) No. Solicitud 19947747.7 ✓

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere al uso de (+)-tramadol o de O-demetiltramadol, particularmente (+)-O-demetiltramadol, O-desmetil-N-monodesmetil-tramadol, particularmente (+)-O-desmetil-N-monodesmetil-tramadol 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.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 18.684 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia dela primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE

JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00074927 00000000 Folios: 36
Fecha (AMB): 2000-10-03 15:23:34
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 58,378
FECHA : SEPTIEMBRE 15 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

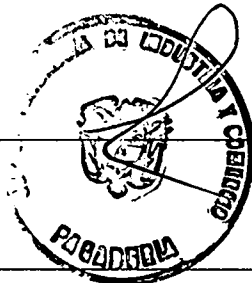
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOSOTA	050-00110-6	2765216	6,960,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10

Conmutador: 334 12 21

Fax: 281 31 25

e-mail: info@sic.gov.co

Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

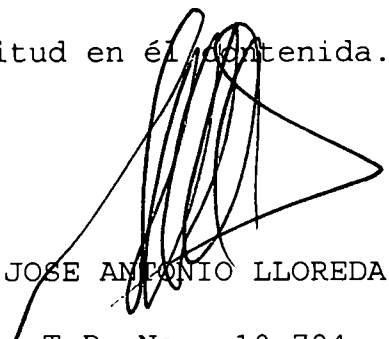
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO ARANGO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA RICAURTE y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. **18.684.** .En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

5

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere al uso de (+)-tramadol o de O-demetiltramadol, particularmente (+)-O-demetiltramadol, O-desmetil-N-monodesmetil-tramadol, particularmente (+)-O-desmetil-N-monodesmetil-tramadol 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, O-desmetil-N-monodesmetil-tramadol, particularmente (+)-O-desmetil-N-monodesmetil-tramadol, 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, aunque aún no están dilucidadas todas las causas.

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 inhibidor 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 parece ser el responsable de todo el efecto sobre la función de la vejiga urinaria. 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.

Otro objeto de la presente invención es el uso de O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol y/o de sus enantiómeros, particularmente mezclas de sus enantiómeros o de un enantiómero individual, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria. Se prefiere para ello particularmente el uso de (+)-O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol en forma de base libre o de sales fisiológicamente tolerables.

El O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol (definido en algunos partes del texto siguiente y en la bibliografía como

M5) es conocido como uno de los metabolitos *in vivo* del tramadol (1RS, 2RS)-2[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol (Lintz y colaboradores, *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 31(11), 1932- 1943, 1981). El M5 tiene sólo una escasa penetración de la barrera sanguínea cerebral, porque los efectos neurológicos centrales, por ejemplo efectos analgésicos, son notablemente menores con administración i.v que con administración i.c.v. Imprevisiblemente también el racemato O-Demetiltramadol incluso a bajas concentraciones ya tenía un pronunciado efecto sobre la función vesical. Con una investigación más a fondo se verificó que el (+)-O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol parece ser responsable de todo el efecto sobre la vejiga urinaria.

Al usar (+)-O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol no es necesario pero preferible utilizar exclusivamente el enantiómero (+)-O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol. Una proporción pequeña de (-)-O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol con relación al (+)-O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol es aceptable y 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, O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol o (+)-O-

desmetil-N-mono-desmetil-tramadol también antagonistas de la morfina, en particular naloxona, naltrexon y/o levalorfano.

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, así como eventualmente aditivos y/o excipientes. 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.

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

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, O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol o (+)-O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol 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. También está comprendido en la invención un procedimiento similar en el cual se usa O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, particularmente (+)-O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol en forma de su base libre y/o en forma de sales fisiológicamente tolerables.

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

Ejemplo 1: Sistema de ensayo: Cistometría en la rata ingenua despierta.

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.

Ejemplo 2: Comparación de tramadol racémico, (+)-tramadol y (-)-tramadol:

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: 15.01 ± 1.32 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, ± 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: 1,01±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. Esto demuestra un efecto positivo del racemato de tramadol sobre la función vesical, como ya era conocido de WO 98/46216. En cambio, 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 (-) tenía 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.

Ejemplo 3: Comparación de tramadol racémico, (+)-tramadol y (+)-O-desmetiltramadol.

En un segundo ensayo análogo al ejemplo 1, después del registro de tres ciclos de micción reproducibles como valor inicial se aplicó tramadol racémico ((r)-Tram) (1,0 y 5,0 mg/kg), (+)-tramadol ((+)-Tram) (0,1, 0,3 y 0,5 mg/kg) y (+)-O-desmetiltramadol ((+)-M1) (0,1 y 0,5 mg/kg,) en el vehículo = 0,9% NaCl por vía intravenosa y se registró el efecto sobre

los parámetros cistométricos durante 90 a 120 minutos. En el máximo de eficacia se determinó el valor promedio de tres ciclos de micción y se representó como variación porcentual con relación al valor inicial (Tabla 2). A efectos comparativos se indican nuevamente los datos de la tabla 1.

Adicionalmente al ensayo precedente se midió aquí el intervalo entre contracciones, o sea el intervalo entre las micciones, en minutos. El intervalo entre contracciones también es un parámetro importante para la medición de la eficacia fisiológica de una sustancia en el tratamiento de la incontinencia urinaria

	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]
(r)-Tram 1.0mg/kg i.v (n = 6)	v: 94 ± 10 h: 85 ± 6** Dif.: - 10%	v: 14.0 ± 2.04 h: 21.03 ± 3.10*** Dif.: + 50%	v: 9.02 ± 1.12 h: 11.34 ± 1.54* Dif.: + 26%	v: 0.84 ± 0.11 h: 0.82 ± 0.09** Dif.: - 2%	v: 0.75 ± 0.09 h: 0.95 ± 0.08*** Dif.: + 27%	v: 0.09 ± 0.02 h: 0.01 ± 0.005 Dif.: - 89%	
(r)-Tram 5.0mg/kg i.v (n = 10)	v: 103 ± 10 h: 75 ± 10*** Dif.: 27%	v: 12.45 ± 1.41 h: 17.05 ± 2.33* Dif.: + 37%	v: 9.21 ± 1.35 h: 9.30 ± 2.10 Dif.: 1%	v: 0.87 ± 0.07 h: 0.92 ± 0.08 Dif.: + 6%	v: 0.76 ± 0.06 h: 1.08 ± 0.09*** Dif.: + 42%	v: 0.11 ± 0.02 h: 0.03 ± 0.01* Dif.: - 73%	Dif.: - 11%
(r)-Tram* 10.0mg/kg i.v (n = 9)	v: 74 ± 5 h: 66 ± 5 Dif.: - 11%	v: 15.01 ± 1.32 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 ± 0.01 h: 0.05 ± 0.005 Dif.: - 50%	Dif.: - 40%
(+)-Tram 0.1mg/kg i.v (n = 5)	v: 69 ± 11 h: 55 ± 8* Dif.: - 20%	v: 7.87 ± 1.51 h: 11.83 ± 1.05* Dif.: + 48%	v: 4.01 ± 0.57 h: 3.85 ± 0.46 Dif.: - 4%	v: 0.91 ± 0.11 h: 1.07 ± 0.13* Dif.: + 18%	v: 0.75 ± 0.12 h: 0.80 ± 0.09 Dif.: + 7%	v: 0.16 ± 0.01 h: 0.23 ± 0.07 Dif.: + 44%	v: 5.36 ± 0.63 g: 7.13 ± 0.85* Dif.: + 33%
(+)-Tram 0.3mg/kg i.v (n = 8)	v: 71 ± 4 h: 60 ± 5** Dif.: - 15%	v: 8.21 ± 0.42 h: 16.01 ± 1.63** Dif.: + 95%	v: 4.50 ± 0.29 h: 4.95 ± 0.19 Dif.: + 10%	v: 0.99 ± 0.08 h: 1.38 ± 0.14 Dif.: + 39%	v: 0.86 ± 0.07 h: 0.97 ± 0.13 Dif.: + 13%	v: 0.15 ± 0.01 h: 0.40 ± 0.04 Dif.: + 167%	v: 6.06 ± 0.49 h: 7.21 ± 0.72 Dif.: + 19%
(+)-Tram 0.5mg/kg i.v (n = 5)	v: 73 ± 12 h: 57 ± 10* Dif.: - 22%	v: 7.85 ± 1.04 h: 15.0 ± 2.58* Dif.: + 91%	v: 4.16 ± 0.62 h: 4.70 ± 1.14 Dif.: + 13%	v: 1.21 ± 0.06 h: 1.43 ± 0.11* Dif.: 18%	v: 1.07 ± 0.06 h: 1.31 ± 0.12* Dif.: + 22%	v: 0.14 ± 0.03 h: 0.12 ± 0.002 Dif.: - 14%	Dif.: + 21%

25

(+)-Tram 5.0mg/kg i.v (n = 10)	v: 60± 4 h: 51± 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%	Dif.: + 7%
(+)-M1 0.1mg/kgi.v (n = 5)	v:90±12 h:70±11 Dif.: -22%	v:6.12±0.51 h:8.07±0.97 Dif.: + 32%	v:3.62±0.24 h:3.87±0.43 Dif.: + 7%	v:0.75±0.08 h:0.98±0.06** Dif.: + 31%	v:0.64±0.10 h:0.95±0.09* Dif.: + 48%	v:0.11±0.02 h:0.03±0.02 Dif.: - 73%	4.20±0.55 5.51±0.52 Dif.: + 31%
(+)-M1 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:085±0.08 h:1.28±0,09*** 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.

En general, para determinar la eficacia en la incontinencia urinaria, es necesario ponderar particularmente la presión de umbral TP, la capacidad de la vejiga (BC), y el intervalo entre contracciones (ICI). El (r)-Tram sólo era eficaz en dosis apreciablemente mayores que (+)-Tram y con la dosis más eficaz de 10 mg/kg demostró un evidente acortamiento el ICI. Sin embargo, justamente esto es un efecto secundario extremadamente indeseable en el tratamiento de la incontinencia urinaria. El (+)-Tram es, en conjunto, notablemente superior al tramadol racémico. Por ejemplo, (+)-Tram logró un evidente incremento de la capacidad de la vejiga. Aún mejor aparece (+)-O-desmetil-tramadol, tanto a 0,1 como particularmente a 0,5 mg/kg i.v. Se verificó particularmente un notable aumento de la presión de umbral. También aumentó la capacidad de la vejiga y se alargó el intervalo entre micciones, lo que demuestra un efecto positivo del O-desmetil-tramadol, particularmente del (+)-O-desmetil-tramadol sobre la función de la vejiga, superior al del tramadol racémico y en los parámetros esenciales incluso aparentemente superior al de (+)-tramadol.

Ejemplo 4: Efecto de O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol, particularmente (+)-O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol:

En un ensayo análogo al del ejemplo 1 y después del registro de tres ciclos de micción reproducibles como valor

inicial, se aplicó (+)-O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol ((+)-M5) (10 mg/kg) por vía i.v. en vehículo 0,9% NaCl y se registró el efecto sobre los parámetros cistométricos durante 90 a 120 minutos. En el efecto máximo se determinó el promedio de 3 ciclos de micción y se representó como modificiación porcentual con relación al valor inicial (Tabla 3). Como para M5 o (+)-M5 no es sabido si puede superar la barrera sanguínea/cerebral y el efecto posiblemente sea central, se aplicaron 10 ug por vía intratecal (Tabla 3). Adicionalmente al ejemplo 1 se midió el intervalo entre contracciones (intervalo de tiempo entre micciones), en minutos.

	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]
(+)-M5 10,mg/kgi.v (n = 6)	v: 53± 4 h:41± 3** Dif.: -23%	v: 7.13±0.47 h:12.08±1.47* Dif.: + 69%	v:3.78±0.26 h:3.95±0.35 Dif.: + 4 %	v:0.88±0.09 h:0.72±0.08* Dif.: - 18%	v:0.79±0.09 h:0.86±0.10 Dif.: + 9%	v:0.08±0.01 h:0.01±0.002** Dif.: - 88%	V:4.91±0.53 h:4.30±0.47* Dif.: -12%
(+)-M5 10,0µg/kg i.t (n = 6)	v: 80± 9 h:43±6*** Dif.: -46%	v: 7.0±0.93 h:10.25±1.01* Dif.: + 46%	v:4.68±0.74 h:4.25±0.33 Dif.: - 9%	v:0.66±0.05 h:1.06±0.06** Dif.: + 61%	v:0.53±0.06 h:0.72±0.04* Dif.: +36%	v:0.13±0.01 h:0.34±0.04* Dif.: +162%	v:3.79±0.35 h:5.22±0.27** Dif.: +38%

Tabla 3: Modificación de los parámetros cistométricos por (+)-M5. 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.

29

También el (+)-O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol es eficaz y comparable con tramadol a 10,0 mg/kg. Se verificó un evidente aumento de la presión de umbral, y con (+)-M5 no se acortó el intervalo entre micciones. Por vía intratecal (+)-M5 también es eficaz y además de aumento de la presión de umbral produce un evidente aumento de la capacidad de la vejiga y del intervalo entre micciones, lo que prueba el efecto positivo de O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol, particularmente de (+)-O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol sobre la función de la vejiga.

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.

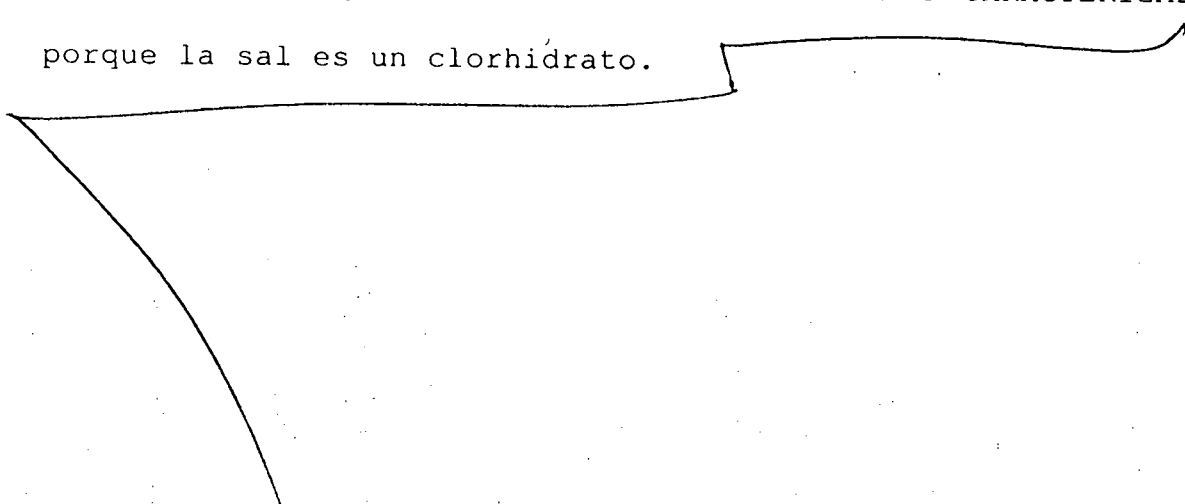
2.- Uso de O-demetiltramadol y/o de sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria.

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 de O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol, 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.

5.- Uso de (+)-O-desmetil-N-mono-desmetil-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.

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



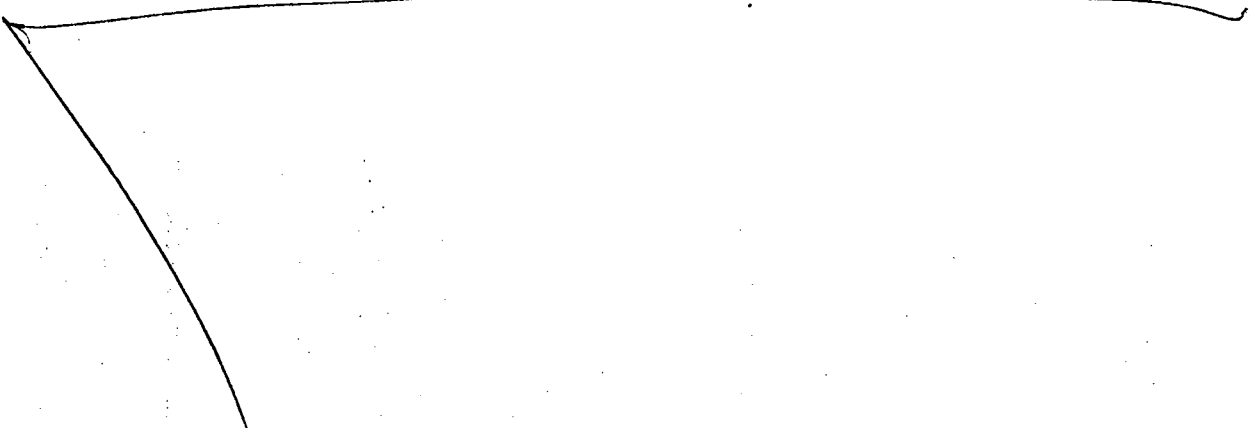
7.- Medicamento para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria que contiene como sustancia activa al menos (+)-tramadol en forma de base libre y/o en forma de sales fisiológicamente tolerables así como eventuales aditivos y/o excipientes.

8.- 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 aditivos y/o excipientes.

9.- 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 aditivos y/o excipientes.

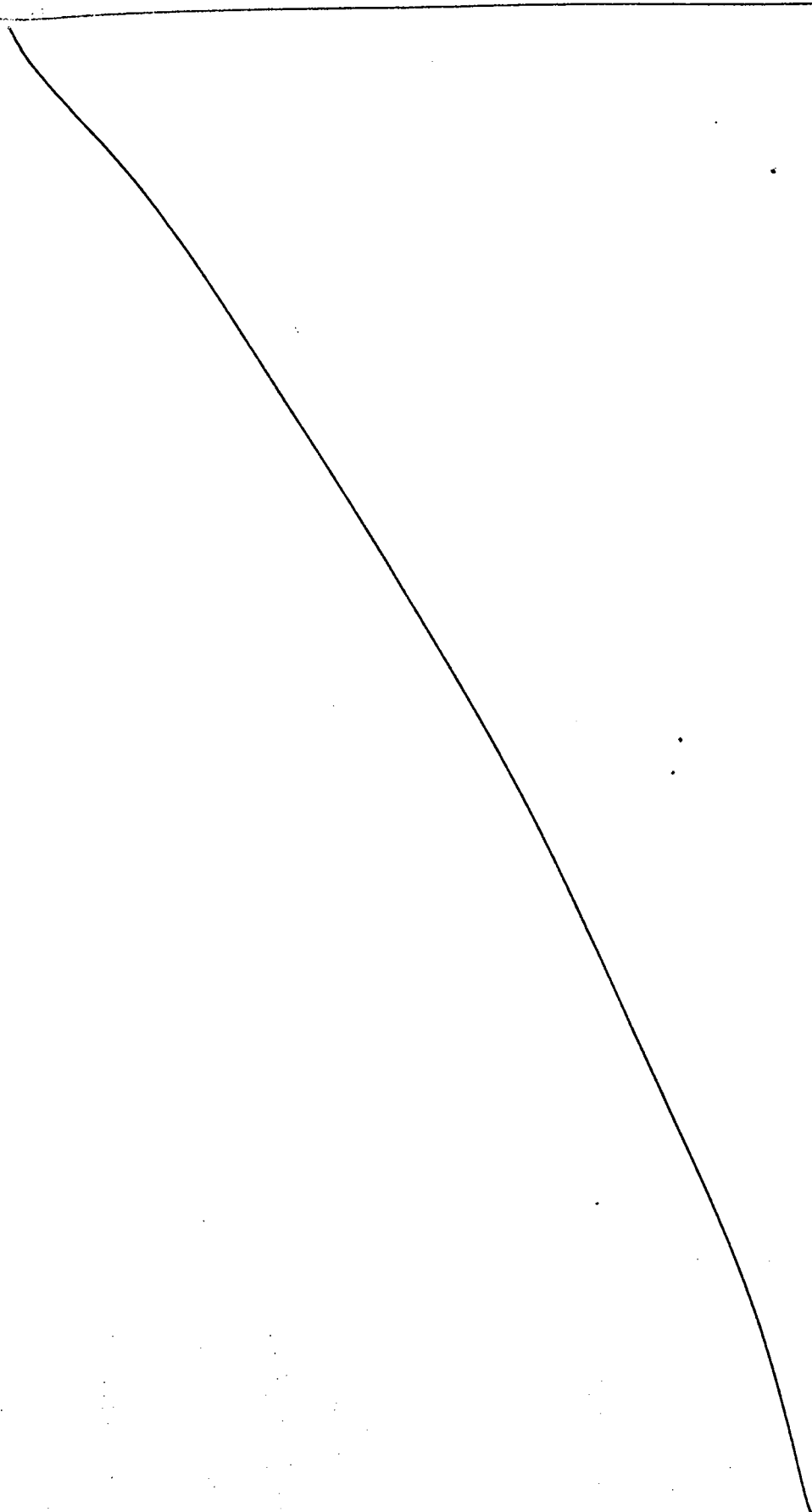
10.- Medicamento para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria que contiene como sustancia activa al menos O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol como base libre y/o en forma de sales fisiológicamente tolerables así como eventuales aditivos y/o excipientes.

11.- Medicamento para el tratamiento de urgencia urinaria incrementada o incontinencia urinaria que contiene como sustancia activa al menos (+)-O-desmetil-N-mono-



desmetil-tramadol en forma de base libre y/o en forma de sales fisiológicamente tolerables así como eventuales aditivos y/o excipientes.

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





EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No. SOLICITUD: 00-74927

(51) INT. CL.: A61K 31/135

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 03-10-2000

(71) SOLICITANTE: GRUNENTHAL GmbH

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 19947747.7

(72) INVENTOR/ES: Dr. Thomas Christoph y Dr. Elmar

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 05-10-99

Friderichs.

(33) PAÍS: DE

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

(54) TÍTULO:

USO DE (+)-TRAMADOL, O-DEMETILTRAMADOL Y/O (+)-O-DEMETILTRAMADOL, O-DESMETIL-N-MONODESMETIL-TRAMADOL Y/O (+)-O-DESMETIL-N-MONODESMETIL -TRAMADOL PARA LA PREPARACION DE UN MEDICAMENTO PARA EL TRATAMIENTO DE URGENCIA URINARIA INCREMENTADA O INCONTINENCIA URINARIA, Y MEDICAMENTOS QUE LOS CONTIENEN

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 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.

Reivindicación número 7.-

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 aditivos y/o excipientes.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISI

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00674927 00000000

Folios: 36

Fecha (AMD): 2000-10-03 15:23:34

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

Nombre e identificación del Solicitante

(1)

Nombre e identificación del Inventor

(1)

Título o nombre de la Invención

(1)

Descripción

(6)

Reivindicaciones

(31)

Resumen

(5)

Comprobante de Pago

(2)

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

Nombre e identificación del peticionario

[]

Nombre e identificación del inventor o diseñador

[]

Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse

[]

Representación gráfica

[]

Comprobante de pago

[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-74927

Fecha: 4 de Octubre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 18 de septiembre de 1998,
del folio 100.238 al folio 100.245 del
libro de Protocolo N° 348, obra el poder
N° 18.684 conferido por GRUNENTHAL
GmbH

domiciliado(a) en Aachen - Alemania

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE
ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado 202022.



DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-74927

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☐ NO ☐ **NO APLICABLE ☒** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE ☐** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE ☐** Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)
- SI ☒ NO ☐ **EXTEMPORANEAMENTE ☐** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE ☐** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE ☐** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 4 de Octubre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00 - 74927

Concepto Técnico no 1890 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/135

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|---|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| * SI ☒ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones. |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D.C., Nov 20/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1890

EXPEDIENTE Nº 0-74927

IPC A61K 31/135

- * Revisar y corregir la reivindicación 12, Ya que e ella se desea proteger un medicamento según una de las reivindicaciones 5 a 7, pero las reivindicaciones 5 y 6 no hacen referencia a un medicamento, sino a un uso. Esto se presta para confusión.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse nuevo capítulo reivindicatorio.

Bogotá D.C, 20 de noviembre de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010



42

Industria y Comercio**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES** INTENDENCIA

EXPEDIENTE 00-74927

AUTO 3572

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**DISPONE:**

ARTICULO PRIMERO: Tener como representante de la sociedad solicitante al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D.C., a los

28 NOV. 2000**LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,**
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL**NOTIFICADO POR ESTADO**

Bogotá D.C.,

13 0 NOV 2000

notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO**SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___****VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA**

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10

Conmutador: 334 12 21

Fax: 281 31 25

Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia