

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
6. Juni 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/43713 A2

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/13911

(22) Internationales Anmeldedatum:  
28. November 2001 (28.11.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 59 415.8 30. November 2000 (30.11.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,  
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CHRISTOPH,  
Thomas [DE/DE]; Schilderstrasse 42, 52080 Aachen  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF WEAK OPIOIDS AND MIXED OPIOID AGONISTS/ANTAGONISTS FOR TREATING URINARY INCONTINENCE

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON SCHWACHEN OPIOIDEN UND GEMISCHTEN OPIOIDAGONISTEN / -ANTAGONISTEN ZUR THERAPIE DER HARNINKONTINENZ

(57) Abstract: The invention relates to the use of weak opioids and mixed opioid agonists/antagonists for producing a medicament for treating the frequent urge to pass water or urinary incontinence. The invention also relates to corresponding medicaments and methods for treating the frequent urge to pass water or urinary incontinence.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von schwachen Opioiden und gemischten Opioidagonisten / -antagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.



WO 02/43713 A2

**Verwendung von schwachen Opioiden und gemischten**

5       **Opioidagonisten / -antagonisten zur Therapie der Harninkontinenz**

Die Erfindung betrifft die Verwendung von schwachen Opioiden und gemischten Opioidagonisten / -antagonisten 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 der Harnröhre. 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 insbesondere 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 u.a. Harnblasenentzündungen und neurogene Blasenstörungen sowie auch Blasentuberkulose sein. Es sind aber noch nicht alle Ursachen geklärt.

5 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 Harntraktes 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  
15 verantwortlich ist, haben. Diese Medikamente sind z. B. Parasympatholytika wie Oxybutynin, Propiverin oder Tolterodin, trizyklische Antidepressiva wie Imipramin oder Muskelrelaxantien wie Flavoxat. Andere Medikamente, die insbesondere den Widerstand der Harnröhre oder des Blasenhalses erhöhen, zeigen Affinitäten zu  $\alpha$ -Adrenorezeptoren wie Ephedrin, zu  $\beta$ -  
20 Adrenorezeptoren wie Clenbutarol oder sind Hormone wie Östradiol.

Auch bestimmte Diarylmethylpiperazine und -piperidine sind für diese Indikation in der WO 93/15062 beschrieben. Ebenso wurde für Tramadol ein positiver Effekt auf die Blasenfunktion in einem Rattenmodell  
25 rhythmischer Blasenkontraktionen nachgewiesen (Nippon-Shinyaku, WO 98/46216). Weiterhin gibt es in der Literatur Untersuchungen zur Charakterisierung der opioiden Nebenwirkung Harnretention, woraus sich einige Hinweise auf die Beeinflussung der Blasenfunktionen durch schwache Opiode wie Diphenoxylat (Fowler et al., 1987 J. Urol 138:735-  
30 738) und Meperidin (Doyle and Briscoe, 1976 Br J Urol 48:329-335), durch gemischte Opioidagonisten / -antagonisten wie Buprenorphin (Malinovsky et al., 1998 Anesth Analg 87:456-461; Drenger and Magora, 1989 Anesth

Analg 69:348-353), Pentazocin (Shimizu et al. (2000) Br. J. Pharmacol. 131 (3): 610 – 616) und Nalbuphin (Malinovsky et al., 1998, a.a.O), sowie durch starke Opioide wie Morphin (Malinovsky et al., 1998 a.a.O; Kontani und Kawabata, (1988); Jpn J Pharmacol. Sep;48(1):31) und Fentanyl (Malinovsky et al., 1998 a.a.O) ergeben. Allerdings erfolgten diese  
5 Untersuchungen zumeist in analgetisch wirksamen Konzentrationen.

Bei den hier in Frage kommenden Indikationen ist aber zu beachten, daß es sich im allgemeinen um sehr langfristige medikamentöse Anwendungen  
10 handelt und sich die Betroffenen im Gegensatz zu vielen Situationen, in denen Analgetika eingesetzt werden, einer sehr unangenehmen, aber nicht unaushaltbaren Situation 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 sind bei einer  
15 dauerhaften Harninkontinenzbehandlung auch analgetische Wirkungen weitgehend unerwünscht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Stoffe aufzufinden, die zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz hilfreich  
20 sind und bei den wirksamen Dosen bevorzugt gleichzeitig geringere Nebenwirkungen und/oder analgetische Wirkungen zeigen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß bestimmte schwache Opioide und gemischte Opioidagonisten/-antagonisten bereits bei geringen  
25 Konzentrationen eine hervorragende Wirkung auf die Blasenfunktion besitzen und demzufolge gut zur Behandlung entsprechender Erkrankungen geeignet sind.

Dementsprechend ist Erfindungsgegenstand die Verwendung einer der  
30 folgenden Verbindungen

- Codein bzw. Dihydrocodein,

- Dextropropoxyphen,
- Meptazinol oder
- Tilidin

5 als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

10 Überraschenderweise hatte sich herausgestellt, daß diese bekannten Verbindungen physiologische Parameter, die bei vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz von Bedeutung sind, deutlich positiv beeinflussen, was insbesondere an einer Verringerung des Intervalls in einem Modell mit rhythmischer Blasenkontraktion zu erkennen ist. Diese Veränderung kann eine deutliche Erleichterung im symptomatischen Bild betroffener Patienten  
15 bedeuten.

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  
20 Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

Codein ((5 a ,6 a)- 7 ,8- di dehydro- 4 ,5- epoxy- 3- methoxy- 17- methyl morphinan- 6- ol) ist ein Wirkstoff mit antitussiver, narkotischer und  
25 analgetischer Wirkung. Er ist im deutschen Reichspatent (DRP) 247 180 von C. H. Boehringer v. 1912 beschrieben.

Dihydrocodein ((5 a ,6 a)- 4 ,5- epoxy- 3- methoxy- 17- methyl morphinan- 6- ol) wird als Analgetikum und Antitussivum verwendet und wird bei Stein,  
30 A.: Pharmazie (PHARAT) 10, 180 (1955) beschrieben.

Dextropropoxyphen ([S- (R \*,S \*)]-a- [2- (di methyl amino)- 1- methyl ethyl]-a- phenyl benzene ethanol propanoate (ester )) ist ein in der US 2 728 779 beschriebenes Analgetikum.

5 Meptazinol(3- (3- ethyl hexa hydro- 1- methyl- 1 H- azepin- 3- yl )phenol), ein Narkotikum und Analgetikum, wird in der DE-OS 1 941 534 oder GB 1 285 025 beschrieben.

10 Tilidin (trans- 2- (di methyl amino)- 1- phenyl- 3- cyclo hexene- 1- carboxylic acid ethyl ester) wird in der DE 1 518 959 oder der US 3 557 126 beschrieben und ist ein bekanntes Analgetikum und Narkotikum.

Bevorzugt ist insbesondere die Verwendung von Dextropropoxyphen, Codein, Meptazinol oderTilidin, vorzugsweise Codein, Meptazinol  
15 oderTilidin zur Herstellung des Arzneimittels.

In einer erfindungsgemäßen und bevorzugten Ausführungsform wird Codein verwendet, vorzugsweise in Form der freien Base, des HBr- oder HI-Salzes oder als Codein-Phosphat.

20 In einer erfindungsgemäßen und bevorzugten Ausführungsform wird Tilidin verwendet, vorzugsweise in Form der freien Base oder des HCl-Salzes, auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines  
25 einzelnen Enantiomers oder Diastereomers.

In einer erfindungsgemäßen und bevorzugten Ausführungsform wird Meptazinol verwendet, vorzugsweise in Form der freien Base oder des HCl-Salzes, auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere,  
30 insbesondere Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers.

In einer erfindungsgemäßen und bevorzugten Ausführungsform wird Dihydrocodein verwendet, vorzugsweise in Form der freien Base oder als Dihydrocodein-Tartrat.

5 In einer erfindungsgemäßen und bevorzugten Ausführungsform wird Dextropropoxyphen verwendet, vorzugsweise in Form der freien Base, des HCl-Salzes oder des Napsylats, auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder  
10 Diastereomers.

Auch wenn die erfindungsgemässen Verwendungen lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit auch von Vorteil sein, neben diesen  
15 Verbindungen auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden. Ein bevorzugtes Beispiel wäre Tilidin und Naloxon.

Die Erfindung umfaßt ebenfalls Arzneimittel zur Behandlung von  
20 vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, die als Wirkstoff wenigstens eine der Verbindungen ausgewählt aus

- Codein bzw. Dihydrocodein,
- Dextropropoxyphen,
- 25 ▪ Meptazinol oder
- Tilidin

als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe enthalten.

30

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.

5 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  
10 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  
15 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  
20 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  
25 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  
30 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.

5

Bevorzugtermaßen werden bei der erfindungsgemäßen Verwendung der Stoffe für ein Arzneimittel für die Harninkontinenz bzw. für ein diese Wirkstoffe enthaltendes Arzneimittel im Arzneimittel eine Dosis eingesetzt, die niedriger ist als die für eine analgetische Wirkung notwendige, also

10 Dosierungen unterhalb der analgetischen Wirkung verwendet. Üblich sind Dosierungen zwischen der Untergrenze der bei Schmerztherapie verwendeten Dosis und 10% dieser Dosis, vorzugsweise zwischen 80% und 20% dieser Dosis, insbesondere zwischen 50 und 30 %.

15

Für die Opioide, deren Verwendung in der Harninkontinenz erfindungsgemäß beansprucht wird, bedeutet das, das üblicherweise folgende konkreten Dosen pro Gabe eingesetzt werden:

Substanz	Humandosis [mg]			Dosis [µg/kg]		
	üblich	bevorzugt	insbes.	üblich	bevorzugt	insbes.
Codein	4-40	8-32	12-20	62-616	123-493	185-308
Dextropro oxyphen	10-100	20-80	30-50	154-1540	308-1232	462-770
Mepta- zinol	5-50	10-40	15-25	77-770	154-616	231-385
Tilidin	5-50	10-40	15-25	77-770	154-616	231-385

Hilfsstoffe können beispielsweise sein: Wasser, Ethanol, 2-Propanol,  
 Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol,  
 5 Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose, Saccharose, Dextrose,  
 Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine, Sorbitol, Inositol, Mannitol,  
 mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose,  
 Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Paraffine,  
 Wachse, natürliche und synthetische Gummis, Akaziengummi, Alginate,  
 10 Dextran, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Stearinsäure,  
 Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerylstearat, Natriumlaurylsulfat, ge-  
 nießbare Öle, Sesamöl, Kokusnußöl, Erdnußöl, Sojabohnenöl, Lecithin,  
 Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylen-fettsäureester,  
 Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoessäure, Citronensäure,  
 15 Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid,  
 Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid,  
 Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat,  
 Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat,  
 Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Crospovidon, Agar und  
 20 Bentonit.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharma-  
 zeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von im Stand der Technik

der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind.

So kann z.B. für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff des Arzneimittels, d.h. eine Verbindung der allgemeinen Struktur I oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, mit einem pharmazeutischen Träger, z.B. herkömmlichen Tabletteninhaltsstoffen, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder pharmazeutisch akzeptable Gummis, und pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, wie z.B. Wasser, granuliert werden, um eine feste Zusammensetzung zu bilden, die eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier verstanden, daß der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte Zusammensetzung verteilt ist, so daß diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln, unterteilt werden kann. Die feste Zusammensetzung wird anschließend in Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw. der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch überzogen oder auf andere Weise komprimiert werden, um eine Dosisform mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Beschichtungsmittel sind u.a. polymere Säuren und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien wie z.B. Schellack, Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.

Besonders bevorzugt sind Arzneimittel, die Dextropropoxyphen, Codein, Meptazinol oder Tilidin, vorzugsweise Codein, Meptazinol oder Tilidin enthalten.

Auch wenn die erfindungsgemässen Arzneimittel lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit von Vorteil sein, neben den Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden. Ein bevorzugtes Beispiel wäre Tilidin und Naloxon.

Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, bei dem Codein bzw. Dihydrocodein, Dextropropoxyphen, Meptazinol, Pethidin oder Tilidin in Form ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, gegebenenfalls auch in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers, verwendet werden.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne daß der Gegenstand der Erfindung darauf beschränkt wäre.

## **Beispiele**

### **Beispiel 1: Testsystem Cystometrie an der narkotisierten naiven Ratte**

Die cystometrische Untersuchung an naiven weiblichen Ratten wurde nach der Methode von Kimura et al. (Kimura et al., 1996, Int. J. Urol. 3:218-227) durchgeführt. An narkotisierten, ventilierten Ratten wird das Abdomen eröffnet und die Harnleiter abgebunden. Der Harn wird von den Nieren abgeleitet. Ein Katheter wird in die Blase eingeführt und fixiert. Über diesen wird Saline mittels Infusionspumpe in die Blase infundiert, bis diese rhythmische Spontanaktivität in Form von Kontraktionen zeigt, welche über

einen angeschlossenen Druckaufnehmer aufgenommen werden können. Die Testsubstanz wird nach Erreichen stabiler Ausgangswerte in kumulativer Weise i.v. appliziert. Eine Beeinflussung der Blasenfunktion äußert sich über die Unterdrückung der Spontankontraktionen. Dabei gilt als Parameter für die Unterdrückung das Ausbleiben der Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min.

Bei allen hier aufgelisteten Substanzen war eine Unterdrückung der Spontankontraktionen in den Ratten meßbar, wobei die Tabelle 1 den Mittelwert der niedrigsten Dosis aus 3 unabhängigen Experimenten angibt, bei der erstmals Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min ausbleiben.

<b>Verbindung</b>	<b>Niedrigste Dosis (mg/kg)</b>
<b>Tilidin</b>	0,5 (n=3)
<b>Meptazinol</b>	1,0 (n=3)
<b>Codein(Phosphat)</b>	4,7 (n=3)

**Tabelle 1;** (n entspricht der Anzahl der in den Wert eingegangenen Versuche)

15

Die untersuchten Substanzen zeigen eine positive Wirkung auf die Blasenregulation und sind somit geeignet zur Behandlung der Harninkontinenz.

## 20 **Beispiel 2: Parenterale Applikationsform**

38,5 g Meptazinol-HCl wird in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von wasserfreier Glukose für Injektionszwecke auf isotone Bedingungen eingestellt.

25

Appliziert werden davon bei einem Durchschnittspatienten von ca. 65 kg Körpergewicht beispielsweise 0,5 ml also 19,25 mg bzw.  $\approx 300 \mu\text{g}/\text{kg}$ . Die Gabe kann etwa 3 mal täglich erfolgen.

5

**Beispiel 3: Flüssige orale Applikationsform als Kombination mit Naloxon**

23,82 g Tilidin-HCl  $\frac{1}{2}$  H<sub>2</sub>O und 2,04 g Naloxon-HCl 2H<sub>2</sub>O werden in 874 ml gereinigtem Wasser, 124 ml Ethanol (96%) und 2 ml HCl bei Raumtemperatur gelöst.

Davon werden bei einem Durchschnittspatienten von ca. 65 kg Körpergewicht beispielsweise 20 Tropfen ( $\approx 0,72$  ml) eingenommen also 17,15 mg Wirkstoff (entspricht ca. 16,7 mg Tilidin-HCl) bzw.  $264 \mu\text{g}/\text{kg}$ . Das kann insgesamt bis zu 4 mal täglich erfolgen.

15

**Beispiel 4: Feste orale retardierte Applikationsform (Retardkapseln)**

Pro Retardkapsel:

5	50	mg	Dextropropoxyphen-HCl
	80	mg	Avicel PH 101
	20	mg	Lactose Monohydrat
	12	mg	Eudragit RS
	3	mg	Eudragit RL
10	3	mg	Triethylcitrat
	5	mg	Talkum
	<hr/>		
	173	mg	Gesamt

15 Dextropropoxyphen-HCl, mikrokristalline Cellulose und Lactose werden in einem Mischer homogen gemischt und anschließend mit Wasser granuliert. Das feuchte Granulat wird in einem Schneckenextruder mit einer 0,8 mm (Lochdurchmesser) Lochscheibe extrudiert und anschließend in einem Spheroniser zu Pellets ausgerundet. Die Pellets werden im Trockenschrank über 20 Nacht bei 45°C getrocknet.

25 Die klassierten Pellets der Kornklasse 800 - 1200 µm werden mit einer wäßrigen Dispersion von Eudragit RS 30D + Eudragit RL 30D, enthaltend Triethylcitrat als Weichmacher und Talkum als Antiklebemittel, (Feststoffgehalt der anwendungsfertigen Dispersion: 20% G/G) in einem Wirbelschichtcoater bei einer Produkttemperatur von ca. 30°C überzogen und anschließend 24 h bei 45°C im Trockenschrank getrocknet. Die Pellets werden zu Einzeldosen von 30 173 mg in Hartgelatine kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Beispiel für eine Dosis: 1 Kapsel, also beim Körpergewicht von 65kg ≈ 770 µg/kg. Üblicherweise werden 2 Kapseln am Tag eingenommen.

**Beispiel 5: Feste orale retardierte Applikationsform (Retardtabletten)**

5 Pro Retardtablette:

17 mg Codeinphospat  $\frac{1}{2}$  H<sub>2</sub>O

143 mg Mikrokristalline Cellulose

94 mg Methylhydroxypropylcellulose

100 000 mPa · s

10 3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid

3 mg Magnesiumstearat

---

260 mg Gesamt

15 Die Hilfsstoffe und der Wirkstoff werden in einem Mischer homogen gemischt und anschließend auf einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem  $\varnothing$  von 9 mm verpreßt.

Beispiel für eine Dosis: 1 Tablette, also beim Körpergewicht von 65kg  $\approx$  262  $\mu$ g/kg. Üblicherweise werden 2 Tabletten am Tag eingenommen.

20

**Patentansprüche:**

## 1. Verwendung einer der folgenden Verbindungen

5

- Codein bzw. Dihydrocodein,
- Dextropropoxyphen,
- Meptazinol oder
- Tilidin

10

in Form ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, gegebenenfalls auch in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

15

## 2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

20

- Codein,
- Meptazinol oder
- Tilidin

verwendet werden.

25

## 3. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Codein, vorzugsweise in Form der freien Base, des HBr- oder HI-Salzes oder als Codein-Phosphat, verwendet wird.

30

## 4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Tilidin, vorzugsweise in Form der freien Base oder des HCl-Salzes, auch in Form seiner Razemate; Enantiomere,

Diastereomere, insbesondere Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers, verwendet wird.

- 5      5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Meptazinol, vorzugsweise in Form der freien Base oder des HCl-Salzes, auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers, verwendet wird.
- 10
6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Dihydrocodein, vorzugsweise in Form der freien Base oder als Dihydrocodein-Tartrat, verwendet wird.
- 15
7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß Dextropropoxyphen, vorzugsweise in Form der freien Base, des HCl-Salzes oder des Napsylats, auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers, verwendet wird.
- 20
8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die im Arzneimittel verwendete Dosis niedriger ist als die für eine analgetische Wirkung notwendige.
- 25
9. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die im Arzneimittel vorgesehene Dosis zwischen der Untergrenze der bei Schmerztherapie verwendeten Dosis und 10% dieser Dosis, vorzugsweise zwischen 80% und 20% dieser Dosis, insbesondere zwischen 50 und 30 %, liegt.
- 30

10. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine der folgenden Verbindungen:

- 5
- Codein bzw. Dihydrocodein,
  - Dextropropoxyphen,
  - Meptazinol oder
  - Tilidin

10 in Form ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, gegebenenfalls auch in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers, sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.

15

11. Arzneimittel gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß

- 20
- Codein,
  - Meptazinol oder
  - Tilidin

verwendet werden.