



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) **DD** (11) **262 367 A1**

4(51) A 61 K 31/505

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 K / 234 182 8

(22) 15.06.84

(44) 30.11.88

(71) Institut für Pharmakologische Forschung, Alfred-Kowalke-Straße 4, Berlin, 1136, DD

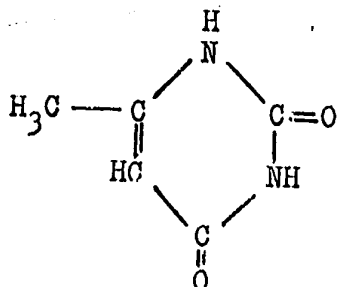
(72) Göres, Erhard, Prof. Dr. med. habil.; Lengwinat, Thomas, Dipl.-Biol.; Hoffmann, Wolfgang, Dipl.-Biol.; Rostock, Angelika, Dipl.-Biol.; Schmidt, Joachim, MR Prof. Dr. sc. med.; Matthies, Hansjürgen, Prof. Dr. sc. med., DD

(54) Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels mit nootroper Wirkung

(57) Die Erfindung betrifft die Herstellung eines Arzneimittels mit nootroper Wirkung, das als wirksame Verbindung 6-Methyluracil enthält. Dieses Arzneimittel, das in der Humanmedizin, speziell zur Behandlung beeinträchtigter mentaler Leistungen, eingesetzt werden kann, ist gut wirksam und unkompliziert in der Anwendung. Bisher sind keine toxischen Nebenwirkungen oder Anzeichen für die Herausbildung von Arzneimittelabhängigkeit bekannt.

Erfindungsansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels mit nootroper Wirkung, **gekennzeichnet dadurch**, daß 6-Methyluracil (I) und/oder eine seiner physiologisch unbedenklichen Additionsverbindungen mit physiologisch verträglichen Bindemitteln, die im Organismus dissoziieren, zu Tabletten, Granulat, Dragees, Kapseln, Suppositorien und/oder Infusions-/Injektionslösungen verarbeitet werden.



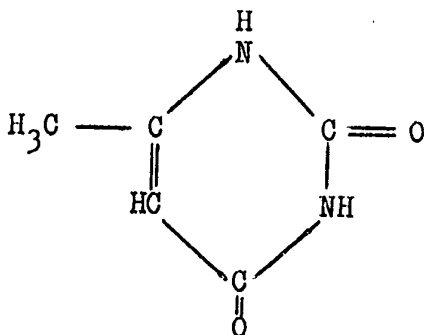
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Zubereitung zur oralen Applikation mit einer dünnen Hüllschicht umgeben wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß 6-Methyluracil mit weiteren nootrop wirksamen Verbindungen kombiniert wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf ein Arzneimittel mit nootroper Wirkung, das in der Humanmedizin, speziell zur Behandlung beeinträchtigter mentaler Leistungen, eingesetzt werden kann.
Die Erfindung wird durch die pharmazeutische Industrie genutzt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Bei 6-Methyluracil (I) handelt es sich um ein nicht physiologisch vorkommendes Pyrimidin-Derivat; seine Herstellung ist an sich bekannt (z. B. nach DDR-Patent WP 69130).
CHENG u. a. (Progress in Medicinal Chemistry 7, 1970, S. 285-341) beschrieben zahlreiche biologische Wirkung auf das zentrale Nervensystem.



6-Methyluracil ist bereits umfangreich experimentell pharmakologisch und klinisch untersucht worden; der Substanz werden zahlreiche biologisch modulierende Effekte zugesprochen.
So soll 6-Methyluracil die Immunlage des Körpers verbessern, das heißt sowohl Antikörperproduktion (MALINOVSKAYA, 1980, Vyastsi Akad. Navuk. BSSR Syer. Syelskohospod Navuk 0 [2]: 116; BURMISTROVA, A. L., 1974, Uch. Zap. Jarosh. Gos. Pädagog. Inst., 131: 161) als auch Interferonbildung (TOROSOV, T. M., et al., 1972, Vopr. Virusol. 17 [4]: 460) werden gesteigert. Aber auch in Kombination mit Antibiotika wird einerseits die Körperabwehrkraft (DAVIDOVA, V. A., 1974, Antibiotiki 18 [12]: 1094), andererseits auch die Wirksamkeit des Antibiotikums (ORDSHONIKIDSE, 1979, Antibiotiki 24 [9]: 659) erhöht.
Gastrointestinale Ulcera unterschiedlicher Genese können durch Behandlung mit 6-Methyluracil geheilt werden (MYAGKOVA, L. P., et al., 1980, Patol. Fiziol. Eksp. Ter. 0 [6]: 41 [Aspirinverursacht]; LESCHCHINSKI, L. A., et al., 1972, Klin. Med. 50 [3]: 68 [Ulcus pepticum]; SVISTUNOVA, I. A., 1970, Sov. Med. 33 [12]: 58; KOCHKAREV, V. M., 1970, Azerb. Med. Zh. 7: 6; AKIMOV, A. A., 1968, Farmakol. i Toksikol. 31: 1).
Es gibt Literaturhinweise, daß die Substanz leichte antiarrhythmische Eigenschaften hat. Dieser Effekt wurde am Modell der Strophantin- und Aconitinarrhythmie beschrieben (KARAPETYAN, A. E., und R. A. GEVORKYAN, 1972, Farmakol. i Toksikol. 35 [3]: 297), am Modell der BaCl₂-induzierten Arrhythmie des Kaninchens (LVOV, 1973, Zh. Eksp. Klin. Med. 0 [6]: 24) und am Menschen, bei dem die Arrhythmien durch Digitalisbehandlung verursacht worden waren (BEDALOVA, S. M., 1978, Kardiologiya 18 [4]: 134).
Beim experimentellen Herzinfarkt am Hund wurde eine protektive Wirkung nachgewiesen (Vinogradov, V. M., et al., 1970, Ref. Zh. Otd. Vyp., Farmakol. Khimioter. Sredstva Toksikol. No. 8.54.225).

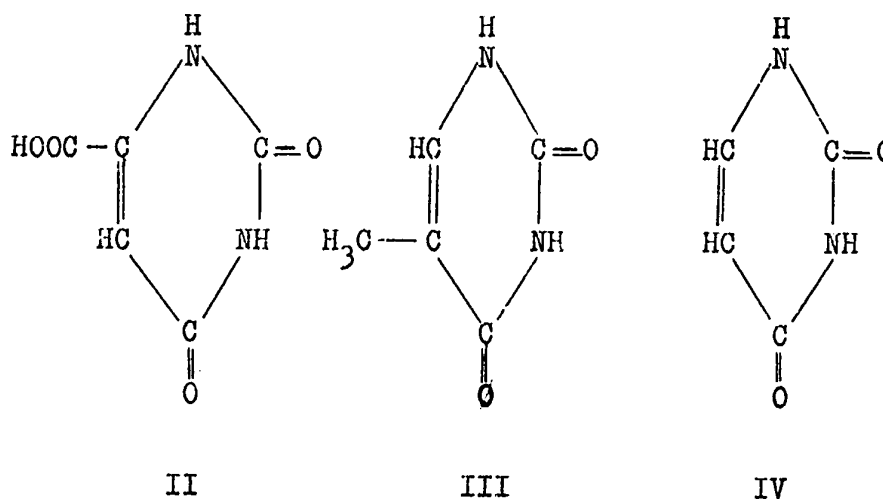
Auch die Wundheilung unterschiedlicher Ursache (Chirurgie; Corneaverletzungen; Verbrennungen; Röntgenstrahlen) wird durch den Einsatz von 6-Methyluracil gefördert (RUSKAKOV, V. J., 1972, *Khirurgiya* 48 [2u: 107; EGOROV, E. A., 1971, *Vestn. Oftalmol.* 4: 76; BILICH, G. L., et al., 1971, *Khirurgiya* 47 (4): 32; RAAKE, W., und K. TEMPEL, 1978, *Strahlentherapie* 153 [12]: 843).

Darüber hinaus sind in der Fachliteratur noch einige therapeutische Effekte bei anderen somatischen Erkrankungen beschrieben.

In der Humanmedizin ist der Einsatz von 6-Methyluracil als Strahlenschutzmittel bekannt (*Arzneimittelforschung* 27 [1977] 1: 132-137).

Bisher nicht bekannt sind Wirkungen des 6-Methyluracil auf das ZNS oder nootrope Effekte (*Biolog. Abstr.* 1965-1983; J. SCHMIDT, 1984, „Zur Pharmakologie der Nootropika“, Beiträge zur Wirkstoffforschung, Bd. 17, Berlin)

Die strukturell vergleichbaren Verbindungen Uracil (IV), Thymin (-5-Methyluracil) (III) und Orotsäure (II) sind als



natürlich vorkommende Pyrimidin-Abkömmlinge bekannt.

Bei diesen Verbindungen handelt es sich nach C. C. CHENG und B. ROTH (*Progress in Medicinal Chemistry* 7, 1970, S. 285-341) um physiologisch aktive Pyrimidin-Abkömmlinge; in der medizinischen und in der Patentliteratur liegen entsprechende Veröffentlichungen vor, insbesondere für Orotsäure. So sind Orotsäure bzw. ihre anorganischen und/oder organischen Salze Bestandteil von Präparaten zur Steigerung der Lern- und Gedächtnisleistung.

In der angegebenen Übersichtsarbeit von CHENG wurden u. a. 26 Derivate der Orotsäure beschrieben.

Orotsäure wirkt z. B. bei Ratten im Training in der Y-Kammer nicht akquisitionsfördernd, verzögert aber erheblich die Extinktion, wenn die Tiere 12-14 Tage mit 100 mg/kg i. p. vorbehandelt werden. Der Einfluß akuter Gaben ist gering, was wahrscheinlich auf geringer oraler Resorption beruht. Ausführliche Arbeiten zum Einfluß von Orotsäure und ihren Verbindungen auf das Lernverhalten von Tieren von MATTHIES, OTT und Mitarbeitern liegen bereits vor (H. MATTHIES et al., *Acta biol. med. germ.* 1967/19, 1053; H. MATTHIES et al., a. a. O. 1967/19, 785; T. OTT et al., a. a. O. 1971/26, 79).

So wurden auch im US-Patent 3.708.585 eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verbesserung des Lernens beschrieben, die u. a. die nativen Pyrimidine Uracil und Thymin enthält.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Entwicklung eines Nootropikums, das unkompliziert in der Anwendung und möglichst frei von Nebenwirkungen ist.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch die Verwendung von 6-Methyluracil als Nootropikum mit ausgeprägter Wirksamkeit, das praktisch untoxisch ist und sich gleichzeitig durch eine Reihe „positiver Nebenwirkungen“, wie sie bereits beim Stand der Technik angegeben wurden und die andere Nootropika nicht besitzen, auszeichnet.

Überraschenderweise wurde nämlich festgestellt, daß 6-Methyluracil als Xenobiotikum nootrope Wirkungen aufweist. Das ist deshalb besonders überraschend, weil für die strukturell benachbarten körpereigenen Verbindungen Orotsäure und Uracil bereits seit den frühen sechziger Jahren lernverbessernde Effekte bekannt sind. Die nootrope Wirkung von 6-Methyluracil ist vor allem deshalb überraschend, weil nach den aktuellen Vorstellungen zur Gedächtnisbildung das Wirksamwerden dieser Substanz unwahrscheinlich war (OTT, T., und H. MATTHIES, „Psychologie des 20. Jahrhunderts“, Bd. 4, Zürich 1978).

Im folgenden seien die pharmakologischen Untersuchungen zum Nachweis der nootropen Wirksamkeit von 6-Methyluracil aufgeführt.

1) Der Test der spinalen Fixierungszeit (spinal cord Fixatron time) an der Rötte ist geeignet, nootrope Wirkungen von Substanzen zu erfassen. In diesem Verfahren ist das von Pharmaka beeinflussbare Zeitintervall ausschlaggebend, das zwischen dem Setzen der Läsion im Kleinhirn und der Transsektion des Rückenmarkes liegt, was eine einseitige Flexion der Hinterextremität als Kriterium hat (GIURGEA, C. E., et al., 1971, *Arch. Int. Pharmacodyn.* 191, 279). 6-Methyluracil hat in diesem Test überzeugende Effekte und ist mit der Referenzsubstanz Piracetam zu vergleichen.

Die Ergebnisse der Befunde für 6-Methyluracil und Piracetam an diesem Modell sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1:

Effekte im SFT-Test von 6-Methyluracil und Piracetam.

Die Wirkung wird angegeben als Anzahl der Tiere mit positiver Reaktion (Zeitverkürzung) im Vergleich zu behandelten Tieren.

Substanz	Appl.-art	Dosis	Zeit d. Substanzgabe v. Narkotisierung (min)	Effekt
6-Methyluracil	i. p.	3	0	6/6
	i. p.	10	0	0/5
	i. p.	30	0	6/10 ^(a)
	i. p.	100	0	4/11
	i. p.	300	0	2/5
Piracetam	i. p.	100	0	6/10
6-Methyluracil	p. o.	100	0	3/10
	p. o.	100	30	5/10 ^(a)
	p. o.	30	50	4/10 ^(a)
	p. o.	100	50	7/10 ^(a)
	p. o.	150	50	8/10 ^(a)
Piracetam	p. o.	150	50	8/10 ^(a)

(a) = $p \leq 0,05$

- 2) Im Lernmodell des aktiven Meidetests der Hell-Dunkel-Diskriminierungsreaktion (OTT, T., 1977, „Mechanismen der Gedächtnisbildung — verhaltensphysiologische und pharmakologische Studie“ Jena) mit Ratten wurden für die Substanz folgende Ergebnisse erhalten, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2:

Ergebnisse am Modell der Hell-Dunkel-Diskriminierungsreaktion an der Ratte

Substanz Dosis	Appl.	Trainingsfehler ($\pm$ SEM)	Relearningfehl. ($\pm$ SEM)	Retentionsindex n (%; $\pm$ SEM)	
NaCl	i. p.	7,25 $\pm$ 0,6	3,83 $\pm$ 0,5	41,33 $\pm$ 10	12
6-Methyluracil 100 mg/kg	i. p.	7,27 $\pm$ 0,5	2,45 $\pm$ 0,4	66,64 $\pm$ 3,9 ^(a)	11
NaCl	i. p.	7,07 $\pm$ 0,37	4,5 $\pm$ 0,7	41,12 $\pm$ 6,4	14
6-Methyluracil 30 mg/kg	i. p.	6,5 $\pm$ 0,4	2,7 $\pm$ 0,34 ^(a)	68,5 $\pm$ 4,1 ^(b)	14
NaCl	i. c. v.	7,22 $\pm$ 0,4	5,56 $\pm$ 0,6	26,92 $\pm$ 5,9	18
6-Methyluracil 100 μ g/kg	i. c. v.	7,42 $\pm$ 0,7	3,17 $\pm$ 0,4 ^(a)	57,20 $\pm$ 5,1	12

(b) = $p \leq 0,01$

Die Substanz 6-Methyluracil führt zu keiner signifikanten Beeinflussung der Fehlerhäufigkeit im Training. Die Relearningfehler und Retentionsindices zeigen, daß die Substanz besonders in den Dosen 30 mg/kg i. p. und 100 μ g/kg i. c. v. eine fördernde Wirkung auf die Ausbildung der Retentionsleistung hat.

- 3) Der Einfluß von 6-Methyluracil auf die durch ECS ausgelöste retrograde Amnesie am Modell der aktiven Meidereaktion — Stabsprung — ist nachweisbar und dosisabhängig. 10 mg/kg i. p. von 6-Methyluracil löst noch keinen, 30 mg/kg i. p. löst einen undeutlichen Effekt aus. Demgegenüber führt eine Dosiserhöhung auf 100 mg/kg dazu, daß vom 2. bis 4. Tag signifikante Differenzen zwischen den Prozentzahlen der bedingten Reaktionen beider Gruppen (Präparat + ECS und NaCl-Lsg. + ECS) existieren. Dieser eindeutige Effekt läßt sich durch Dosissteigerung auf 300 mg/kg i. p. nicht mehr verstärken. Entsprechende Ergebnisse wurden nach oraler Applikation erhalten, siehe Tabelle 3. Piracetam als Referenzsubstanz hat in diesem Modell nach i. p.-Applikation gleiche, nach oraler Applikation schwächere Wirkungen.

Tabelle 3:

Der Einfluß von 6-Methyluracil auf die durch ECS ausgelöste retrograde Amnesie am Modell einer aktiven bedingten Fluchtreaktion (Stabsprung)

Dargestellt ist die Anzahl der bedingten Reaktionen (%)

 $\bar{x} \pm s_x$; n = Tierzahl; (a) = $p \leq 0,05$; (b) $p \leq 0,01$

Substanz	Dosis (mg/kg)	Appl.-art	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	n
NaCl		i. p.	26 $\pm$ 1,6	50 $\pm$ 2,6	61 $\pm$ 2,3	70 $\pm$ 2,6	10
6-Methyluracil	10	i. p.	26 $\pm$ 2,2	55 $\pm$ 2,7	68 $\pm$ 2,0	74 $\pm$ 1,6	10

Fortsetzung der Tabelle 3

Substanz	Dosis (mg/kg)	Appl.-art	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	n
NaCl		i. p.	28 ± 1,3	52 ± 3,1	59 ± 2,3	65 ± 1,7	10
6-Methyluracil	30	i. p.	28 ± 1,3	55 ± 5,6	68 ± 5,1 ^(a)	75 ± 5,8	1,0
NaCl		i. p.	28 ± 1,3	46 ± 3,7	58 ± 2,9	62 ± 2,5	10
6-Methyluracil	100	i. p.	29 ± 1,0	77 ± 3,7 ^(b)	76 ± 3,1 ^(b)	79 ± 2,8 ^(b)	10
NaCl		i. p.	28 ± 1,3	28 ± 1,3	52 ± 3,1	58 ± 2,0	58 ± 4,2
6-Methyluracil	300	i. p.	29 ± 1,0	72 ± 3,3 ^(b)	81 ± 4,1 ^(b)	80 ± 2,6 ^(b)	10
Tylose		p. o.	32 ± 2,5	52 ± 2,5	62 ± 2,5	67 ± 3,0	10
6-Methyluracil	30	p. o.	31 ± 1,8	52 ± 2,5	64 ± 3,1	71 ± 5,5	10
Tylose		p. o.	25 ± 2,2	53 ± 3,7	62 ± 2,9	72 ± 2,0	10
6-Methyluracil	100	p. o.	25 ± 1,7	64 ± 2,2 ^(a)	73 ± 2,1 ^(b)	85 ± 2,2 ^(b)	10
Tylose		p. o.	31 ± 2,3	48 ± 2,9	62 ± 2,9	67 ± 2,6	10
6-Methyluracil	300	p. o.	31 ± 2,3	72 ± 3,9 ^(b)	81 ± 2,3 ^(b)	86 ± 3,1 ^(b)	10

- 4) 6-Methyluracil erhöht die Überlebensrate von Mäusen signifikant, wenn sie einer hypoxischen normobaren Hypoxie ausgesetzt werden. Piracetam war hier leicht überlegen. Die Ergebnisse sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4:

Überlebensrate nach Substanzgabe am Modell der hypoxischen Normobaren Hypoxie. Dargestellt ist das Verhältnis der überlebenden Tiere zur Gesamtzahl der eingesetzten Tiere.

Substanz	Dosis	Appl.	Ergebnisse Kontrolle	Präparat
6-Methyluracil	600	i. p.	5/40	20/40 ^(b)
6-Methyluracil	600	p. o.	7/60	17/60 ^(a)
Piracetam	300	i. p.	6/60	18/60 ^(a)
Piracetam	300	i. p.	6/50	15/50 ^(a)

(a) = p = 0,54

(b) = p = 0,01

- 5) Transkallosal ausgelöste Potentiale sind durch Nootropika faszitierbar, und auch an diesem Modell wurde eine Wirkung von 6-Methyluracil nachgewiesen. Die elektrische Reizung des linken frontalen Kortex der Ratte führt am korrespondierenden Punkt der kontrateralen Seite zu einem reizintensitätsabhängigen evozierten Potential mit ausgeprägter oberflächen-positiver und nachfolgender oberflächen negativer Potentialkomponente (GIURGEA, C. und H. SALAMA, 1977, Progr. Neuro. Psychopharmac. 1: 235). 6-Methyluracil in einer Dosierung von 30 mg/kg i. p. zeigt einen signifikanten Effekt: Amplitudenerhöhung bis zu 144% im Vergleich zum Vorwert. Signifikante Wirkungen waren sowohl bei halbmaximaler als auch maximaler Reizintensität zu erhalten, dagegen für die Referenzsubstanz Piracetam nur bei 500 mg/kg i. p. und halbmaximaler Reizintensität.
- 6) Das Schwimmverhalten der Maus im „behavioural-despair-Test“ nach PORSOLT (Schwimmtest) (PORSOLT, R. D., et al., 1979, Eur. J. Pharmacol. 57: 201) wird u. a. durch Nootropika aktiviert; das ist bemerkenswert, da die Nootropika in anderen Modellen keinerlei Beeinflussung der spontanen lokomotorischen Aktivität zeigen. 6-Methyluracil hat nach i. p.-Applikation schon in geringen Dosen signifikante Effekte im Gegensatz zu Piracetam, und nach oraler Applikation entspricht die Wirkung von 6-Methyluracil der von Piracetam, siehe Tabelle 5.

Tabelle 5:

Der Einfluß von 6-Methyluracil und Piracetam im Schwimmtest

Substanz	Dosis	Appl.-art	Ges.-Immobilitätsdauer (s)
6-Methyluracil	3	i. p.	210,6 ± 5,1 ^(a)
	10	i. p.	218,8 ± 3,4 ^(a)
	30	i. p.	196,4 ± 5,2 ^(a)

Fortsetzung der Tabelle 5

Piracetam	100	i. p.	222,4 ± 2,7
	300	i. p.	208,8 ± 4,2 ^(a)
	500	i. p.	197,2 ± 2,3 ^(a)
Kontrolle		i. p.	229,3 ± 2,1
6-Methyluracil	300	p. o.	224,5 ± 1,7
	500	p. o.	201,3 ± 4,4 ^(a)
	1000	p. o.	198,0 ± 4,4 ^(a)
Piracetam	100	p. o.	219,2 ± 2,9
	300	p. o.	212,2 ± 3,9 ^(a)
	500	p. o.	203,6 ± 3,3 ^(a)
Kontrolle		p. o.	228,5 ± 2,0

(a) = p = 0,05

Die Tagesdosis beträgt je Patient 1-4 g 6-Methyluracil.

Die Erfindung soll nachstehend anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiele**Beispiel 1****Kapseln**

6-Methyluracil wird in Polyethylenglycol suspendiert und in eine Gelatinemischung der Zusammensetzung:

Geiatine	1 Gewichtsteil
Glycerol	5 Gewichtsteile
Wasser	2 Gewichtsteile

eingearbeitet.

Beispiel 2**Kapseln**

Es wird eine Mischung mit den folgenden Bestandteilen hergestellt:

Lactose	5 Gewichtsteile
Kartoffelstärke	5 Gewichtsteile
Magnesiumstearat	1 Gewichtsteil

Diesem Gemisch wird die erforderliche Menge 6-Methyluracil zugesetzt.

Beispiel 3**Infusionslösung**

Es wird eine Lösung mit den folgenden Bestandteilen hergestellt:

N-Methylacetamid	2,1 g
6-Methyluracil	5,0 g
auffüllen auf Aqua bidest.	1000 g

5g 6-Methyluracil wird mit 2,1 g N-Methylacetamid verrieben und mit Aqua bidest. auf 1000g aufgefüllt.

Die vorgenannten Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie einzuschränken.

Es sind weitere Zubereitungen als Dragees, Tabletten, Lutschbonbons, Pastillen, Granulat, Pulver, wäßrigen Suspensionen oder Lösung, Sirup und dergleichen denkbar.