



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07D 487/04, A61K 31/505	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 90/06313 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. Juni 1990 (14.06.90)		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;">(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP89/01424 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1989 (24.11.89) (30) Prioritätsdaten: P 38 39 826.5 25. November 1988 (25.11.88) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENNING BERLIN GMBH CHEMIE- UND PHARMAWERK [DE/DE]; Komturstraße 58-62, D-1000 Berlin 42 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : SCHEIFFELE, Ekkehard [DE/DE]; Rottweiler Straße 14, D-1000 Berlin 46 (DE). WEICKGENANNT, Guido [DE/DE]; Beerenstraße 33, D-1000 Berlin 37 (DE). (74) Anwälte: WERNER, Hans-Karsten usw. ; Deichmannhaus, D-5000 Köln 1 (DE).</td><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;">(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></td></tr></table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP89/01424 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1989 (24.11.89) (30) Prioritätsdaten: P 38 39 826.5 25. November 1988 (25.11.88) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENNING BERLIN GMBH CHEMIE- UND PHARMAWERK [DE/DE]; Komturstraße 58-62, D-1000 Berlin 42 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : SCHEIFFELE, Ekkehard [DE/DE]; Rottweiler Straße 14, D-1000 Berlin 46 (DE). WEICKGENANNT, Guido [DE/DE]; Beerenstraße 33, D-1000 Berlin 37 (DE). (74) Anwälte: WERNER, Hans-Karsten usw. ; Deichmannhaus, D-5000 Köln 1 (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP89/01424 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1989 (24.11.89) (30) Prioritätsdaten: P 38 39 826.5 25. November 1988 (25.11.88) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENNING BERLIN GMBH CHEMIE- UND PHARMAWERK [DE/DE]; Komturstraße 58-62, D-1000 Berlin 42 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : SCHEIFFELE, Ekkehard [DE/DE]; Rottweiler Straße 14, D-1000 Berlin 46 (DE). WEICKGENANNT, Guido [DE/DE]; Beerenstraße 33, D-1000 Berlin 37 (DE). (74) Anwälte: WERNER, Hans-Karsten usw. ; Deichmannhaus, D-5000 Köln 1 (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>			
(54) Title: ALKALI AND ALKALINE EARTH SALTS OF OXYPURINOL IN AMORPHOUS OR CRYSTALLINE FORM AS AGENTS FOR TREATING HYPERURICEMIA AND GOUT (54) Bezeichnung: ALKALI- UND ERDALKALISALZE DES OXIPURINOLS IN AMORPHER ODER KRISTALLINER FORM ALS MITTEL ZUR BEHANDLUNG VON HYPERURIKÄMIE UND GICHT (57) Abstract Hyperuricemia and gout can be treated with agents containing, in addition to the usual excipients and additives, pharmacologically effective doses of alkali and/or alkaline earth salts of oxypurinol in amorphous or crystalline form. (57) Zusammenfassung Die Behandlung der Hyperurikämie und Gicht ist möglich durch Mittel enthaltend neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen pharmakologisch wirksame Dosen von Alkali- und/oder Erdalkalisalzen des Oxipurinols in amorpher oder kristalliner Form.				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MR	Mauritanien
BB	Barbados	FR	Frankreich	MW	Malawi
BE	Belgien	GA	Gabon	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BJ	Benin	IT	Italien	SD	Sudan
BR	Brasilien	JP	Japan	SE	Schweden
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Alkali- und Erdalkalisalze des Oxipurinols in amorpher
oder kristalliner Form als Mittel zur Behandlung von
Hyperurikämie und Gicht

5 Die Therapie der Hyperurikämie und Gicht kann mit Uri-
costatica oder Uricosurica oder mit der Kombination aus
einem Uricostaticum und einem Uricosuricum durchgeführt
werden. Als Uricostatica werden im allgemeinen die Xan-
thinoxidase-Hemmer Allopurinol bzw. Thiopurinol, als
10 Uricosurica vor allem Sulfinpyrazon oder Benzbromaron
verwendet. Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus
von Allopurinol haben ergeben, daß es selbst wenig zur
erstrebten Wirkung beiträgt, sondern im wesentlichen
erst nach Metabolisierung zu 4,6-Dihydroxy 3,4d pyra-
zoloypyrimidin (Oxipurinol) seine therapeutische Wirkung
15 entfaltet. Allopurinol und Oxipurinol hemmen das Enzym
Xanthinoxidase gleich stark. Die Verweildauer von Allo-
purinol im Organismus - bei entsprechender galenischer
Zubereitung nach oraler Gabe gut resorbierbar - beträgt
jedoch nur etwa 6 Stunden; danach ist der Hauptteil in
20 Oxipurinol umgewandelt, ein Teil wird zu Allopurinol-
1-ribosid metabolisiert und weitere 3 bis 10% werden
über die Niere ausgeschieden. Oxipurinol hat dagegen
eine Halbwertszeit von ca. 22 Stunden und ist somit das
eigentlich wirksame Prinzip einer Allopurinol-Therapie,
25 während Allopurinol als Prodrug angesehen werden muß.
Es wäre ein wesentlicher Fortschritt und von großem
Vorteil, wenn es gelänge, Oxipurinol selbst zur Gicht-
Therapie einsetzen zu können.

30 Es hat deshalb nicht an Versuchen gefehlt, statt des
Prodrugs Allopurinol den eigentlichen Wirkstoff, also
Oxipurinol, zu applizieren. Dies scheiterte jedoch dar-
an, daß es nicht gelang, eine oral ausreichend resor-
bierbare galenische Zubereitung zu finden. So haben
bereits Elion et al. (Renal Clearance of Oxipurinol,

The Chief Metabolite of Allopurinol, American Journal of Medicine, Vol. 45, July 1968) solche Versuche, allerdings mit negativem Ergebnis, durchgeführt; vgl. auch Chalmers et al., Clin. Sci.(1968) 35, 353-362.

5 Auch durch den Einsatz von Oxipurinol in mikronisierter Form konnte keine praktikable Arzneiform geschaffen werden.

10 Aus der DE-OS 37 07 999 ist bekannt, Oxipurinol zur Verminderung von Zellschäden nach der Ischämie und vor der Reperfusion zu verwenden, und zwar durch intravenöse Verabreichung eines Alkalimetallsalzes, insbesondere des Natriumsalzes. Aus den Beispielen geht jedoch hervor, daß nicht das reine Natriumsalz verwendet wurde, sondern ein Gemisch aus Salz und überschüssiger Natron-
15 lauge. Dies ergibt sich vor allem aus den pH-Werten der ca. 1 bis 2%-igen Lösungen von 11,5 bzw. 12,0. Das jetzt erstmals von der Anmelderin in reiner und kristalliner Form hergestellte Natriumsalz besitzt in
20 5%-iger wäßriger Lösung einen pH-Wert von 9,7 und kristallisiert als Monohydrat aus.

Die Aufgabe, Oxipurinol wirksam zur Behandlung von Hyperurikämie und Gicht einzusetzen, konnte jetzt über-
25 raschend einfach dadurch gelöst werden, daß man Oxipurinol in seine Alkali- oder Erdalkalisalze überführt und diese in amorpher oder kristalliner Form oral appliziert.

30 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit Mittel zur oralen Behandlung der Hyperurikämie und Gicht enthaltend neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen pharmakologisch wirksame Dosen von Alkali- und/oder

Erdalkalisalzen des Oxipurinols in amorpher oder kristalliner Form. Vorzugsweise enthalten diese Mittel 50 bis 500 mg Wirkstoff pro Dosisereinheit.

5 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Alkali- und/oder Erdalkalisalzen des Oxipurinols in amorpher oder kristalliner Form zur Herstellung von Mitteln zur oralen Behandlung der Hyperurikämie und Gicht.

10 Schließlich ist Gegenstand der Erfindung ein Verfahren zur oralen Behandlung von Hyperurikämie und Gicht durch Applikation von pharmakologisch wirksamen Dosen von Alkali- und/oder Erdalkalisalzen des Oxipurinols in amorpher oder kristalliner Form.

15 Die Herstellung der Mittel zur oralen Behandlung der Hyperurikämie und Gicht erfolgt dadurch, daß man zunächst Oxipurinol in an sich bekannter Weise in seine Alkali- und Erdalkalisalze überführt und diese in
20 amorpher oder kristalliner Form zusammen mit üblichen Träger- und Hilfsstoffen in oral applizierbare Arzneimittel füllt, beispielsweise Tabletten oder Kapseln.

25 Vergleichende Untersuchungen zwischen den erfindungsgemäßen Mitteln und Mitteln auf Basis von mikronisiertem Oxipurinol ergaben, daß die Resorptionsrate um den Faktor 3 erhöht wurde. Eine Untersuchung der Serumoxipurinolspiegel bei Applikation des erfindungsgemäßen Mittels im Vergleich zu Mitteln enthaltend Allopurinol
30 ergab, daß die relative Resorptionsrate von Natrium-Oxipurinol im Vergleich zu Oxipurinol aus Allopurinol 87% beträgt. Eine vergleichende Untersuchung von Allo-

purinol und erfindungsgemäßen Mitteln enthaltend Natrium-Oxipurinol ergab, daß die Senkung des Serumharnsäurespiegels vergleichbar ist. Es ist somit möglich, anstatt Allopurinol die äquimolare Menge Natrium-Oxipurinol zu applizieren und dabei den gleichen therapeutischen Effekt zu erzielen, ohne den Körper durch die sonstigen Metaboliten des Allopurinols zu belasten.

Die Erfindung ist in den nachfolgenden Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Natrium-Oxipurinol

In einer Mischung aus 25 l reinem Methanol und 2,6 l entionisiertem Wasser wird 1 kg trockenes Oxipurinol suspendiert und innerhalb 1 Stunde eine Lösung von 525 g NaOH, rein + 4,725 l entionisiertem Wasser unter Rühren zugegeben. Es bildet sich ein Kristallbrei, der nach 3 Stunden Rührzeit abgetrennt (Nutsche bzw. Drucknutsche), portionsweise mit 10 l reinem Methanol gewaschen und bei 60°C getrocknet wird.

Ausbeute ca. 95% Natrium-Oxipurinol.

Eigenschaften von Natrium-Oxipurinol

Summenformel: $C_5H_3N_4O_2Na \cdot H_2O$
MG. 192,1

Bei diesem Na-Salz handelt es sich um Mono-Natriumoxipurinol-Monohydrat. Das Salz ist weiß und kristalli-

siert in feinen Nadeln. In wäßriger Lösung reagiert es alkalisch, eine 5%-ige Lösung besitzt einen pH-Wert von 9,7. Seine Löslichkeit beträgt:

in Wasser bei 25° 15,8 g/l

0° 7,2 g/l

5

in Methanol/Wasser (3:1 Vol.) bei 25° ca. 2,0 g/l

Das Salz ist luftbeständig und verträgt Trockentemperaturen bis etwa 70°. Aus seiner heißen Lösung läßt sich mit verdünnter Salzsäure (10%-ig) Oxipurinol fast quantitativ ausfällen.

10

B e i s p i e l 2

15

Kalium-Oxipurinol

Wie in Beispiel 1 wird 1 kg Oxipurinol in 90% Methanol suspendiert und entsprechend mit 735 g KOH umgesetzt.

20

Ausbeute ca. 85% Kalium-Oxipurinol

B e i s p i e l 3

25

Magnesium-Oxipurinol

Die wäßrige Aufschlämmung von reinem Oxipurinol (2 Mol) mit 1 Mol Magnesium-Chlorid wird bei ca. 60° unter Rühren mit einem Überschuß an stark basischem Ionenaustauscherharz (z.B. Amberlite IRA 400 oder DOWEX 1 SBR) umgesetzt, das Harz abgetrent und nach Einengen das Magnesiumsalz mit Isopropanol ausgefällt. Das Magnesiumsalz fällt hierbei amorph an.

30

B e i s p i e l 4Natrium-Oxipurinol-Tabletten

113,7 g Natrium-Oxipurinol gemäß Beispiel 1 werden mit
30 g mikrokristalliner Cellulose, 6,0 g quervernetztem
Polyvinylpyrrolidon sowie 2,1 g Polyvinylpyrrolidon
(mittl. Mol.-Gew. ca. 25000) trocken vermischt, mit
Wasser angefeuchtet, das entstandene Granulat getrock-
net und anschließend mit 1,2 g Magnesiumstearat ver-
mischt. Aus dem Granulat werden in üblicher Weise
Tabletten mit ca. 60 bis 500 mg Wirkstoff gepreßt, die-
se können mit einem Film aus Hydroxypropylmethylcellu-
lose überzogen werden. Es können auch Mini-Filmtablet-
ten hergestellt und in Hartgelatine kapseln abgefüllt
werden.

B e i s p i e l 5Kalium-Oxipurinol-Tabletten

Unter Verwendung von Kalium-Oxipurinol oder Magnesium-
Oxipurinol statt des Natriumsalzes wird ein Granulat
gemäß Beispiel 4 hergestellt. Daraus lassen sich Ta-
bletten in therapiegerechter Dosis, vorzugsweise 60 bis
600 mg pro Tablette, pressen.

B e i s p i e l 6Oxipurinol im Serum nach oraler Applikation von Natri-
um-Oxipurinol-Tabletten bzw. Tabletten mit mikronisier-
tem Oxipurinol

6 Probanden erhielten in einem einfachen Cross over
design je 1 Tablette mit 384 mg Natrium-Oxipurinol bzw.
336 mg Oxipurinol mikronisiert. Blutproben wurden zu

den üblichen engmaschigen Zeitpunkten abgenommen und die Oxipurinol-Konzentrationen im Serum bestimmt. Aus der Fläche unter der Serumverlaufskurve wurde die relative Resorptionsrate errechnet. Sie betrug für das mikronisierte Oxipurinol-Präparat 33% von der für Natrium-Oxipurinol.

5

B e i s p i e l 7

Oxipurinol im Serum nach oraler Applikation von Allopurinol bzw. Natrium-Oxipurinol-Tabletten

10

Wie in Beispiel 6 wurde der Verlauf der Serum-Oxipurinol-Spiegel und die Flächen unter den Kurven nach Gabe von 384 mg Natrium-Oxipurinol bzw. 300 mg Allopurinol (Standard-Gicht-Therapeutikum) bestimmt. Die relative Resorptionsrate von Natrium-Oxipurinol im Vergleich zu Oxipurinol aus Allopurinol betrug 87%.

15

B e i s p i e l 8

20

Harnsäure-senkende Wirkung von Natrium-Oxipurinol-Tabletten

Je 10 Patienten mit wäßriger Hyperurikämie (Serum-Harnsäure $7,9 \pm 1,3$ bzw. $7,8 \pm 1,2$ mg/100 ml) erhielten über einen Zeitraum von zwei Wochen täglich 384 mg Natrium-Oxipurinol bzw. 300 mg Allopurinol. In beiden Kollektiven kam es zu einer etwa gleich starken Senkung des Serum-Harnsäurespiegels um 2,1 bzw. 2,0 mg/100 ml.

25

30

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Mittel zur oralen Behandlung der Hyperurikämie und Gicht enthaltend neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen pharmakologisch wirksame Dosen von Alkali- und/oder Erdalkalisalzen des Oxipurinols in amorpher oder kristalliner Form.
5
2. Mittel gemäß Anspruch 1 enthaltend 50 bis 500 mg Wirkstoff pro Dosiseinheit.
10
3. Verwendung von Alkali- und/oder Erdalkalisalzen des Oxipurinols in amorpher oder kristalliner Form zur Herstellung von Mitteln zur oralen Behandlung der Hyperurikämie und Gicht.
15
4. Verfahren zur oralen Behandlung von Hyperurikämie und Gicht durch Applikation von pharmakologisch wirksamen Dosen von Alkali- und/oder Erdalkalisalzen des Oxipurinols in amorpher oder kristalliner Form.
20

25

30