

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

300 489

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/575 (2006.01)

C07J 41/00 (2006.01)

C07J 9/00 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-2710**
(22) Přihlášeno: **15.04.2002**
(30) Právo přednosti: **17.04.2001 IL 2001/142650**
(40) Zveřejněno: **14.04.2004**
(**Věstník č. 4/2004**)
(47) Uděleno: **22.04.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **03.06.2009**
(**Věstník č. 22/2009**)
(86) PCT číslo: **PCT/IL2002/000303**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/083147**

(56) Relevantní dokumenty:

US 3856953; WO 99/52 932 A1.

(73) Majitel patentu:

GALMED INTERNATIONAL LIMITED, B'Kara, MT

(72) Původce:

Gilat Tuvia Dr., Tel-Aviv, IL

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273, Praha 4,
14000

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutický prostředek obsahující konjugát
žlučové kyseliny nebo soli žlučové kyseliny s
mastnou kyselinou pro léčbu syndromu
ztučnělých jater**

(57) Anotace:

Řešení se týká použití konjugátu žlučových kyselin nebo soli žlučové kyseliny s mastnou kyselinou (BAFAC) majícího obecný vzorec II, ve kterém G je zbytek žlučové kyseliny nebo soli žlučové kyseliny, který je popřípadě konjugován na pozici 24 s vhodnou aminokyselinou, W znamená jeden nebo dva zbytky mastných kyselin, které mají 14 až 22 atomů uhlíku, a X znamená vhodný vazebný člen nebo přímou C=C vazbu mezi uvedeným zbytkem žlučové kyseliny nebo soli žlučové kyseliny a mastnou kyselinou či mastnými kyselinami, pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu syndromu ztučnělých jater.



(II)

CZ 300489 B6

Farmaceutický prostředek obsahující konjugát žlučové kyseliny nebo soli žlučové kyseliny s mastnou kyselinou pro léčbu syndromu ztučnělých jater

5 Oblast techniky

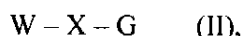
Tento vynález se týká nových použití určitých konjugátů žlučových kyselin nebo solí žlučových kyselin s mastnými kyselinami pro léčbu syndromu ztučnělých jater.

10

Dosavadní stav techniky

Podle izraelského patentu 123 988 jsou známy konjugáty žlučových kyselin nebo žlučových solí s mastnými kyselinami [BAFAC II] obecného vzorce II

15



20 v němž G je zbytek žlučové kyseliny nebo soli žlučové kyseliny, který je-li třeba, je konjugován na pozici 24 s vhodnou aminokyselinou, W znamená jeden nebo dva zbytky mastných kyselin, které mají 6 až 26 uhlíkových atomů a X znamená NH vazbu mezi uvedeným zbytkem žlučové kyseliny nebo soli žlučové kyseliny.

25 Z uvedeného patentového spisu je známé použití sloučenin obecného vzorce II a farmaceutických prostředků je obsahujících pro rozpouštění cholesterolových žlučových kamenů v žluči, prevenci vzniku nebo léčení těchto žlučových kamenů a omezení nebo prevenci arteriosklerózy. Jsou též známé způsoby léčení těchto chorob.

Podstata vynálezu

30

Nyní bylo překvapivě nalezeno, že tyto konjugáty BAFAC II a farmaceutické prostředky, které je obsahují, v nichž W znamená jeden nebo dva zbytky mastné kyseliny, které mají 14 až 22 uhlíkových atomů a X znamená vhodný vazebný člen nebo přímou C=C vazbu mezi uvedeným zbytkem žlučové kyseliny nebo zbytkem soli žlučové kyseliny a mastnou kyselinou, mají další použití, zvláště pak pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení tzv. ztučnělých jater.

35

Uvedené BAFAC II a farmaceutické prostředky, které je obsahují, mohou být také použity pro léčení shora uvedené choroby.

40

Tato vazba by měla být pevná vazba, a to taková, která není podstatně štěpitelná střevními a/nebo bakteriálními enzymy během procesu absorpce. Esterová vazba není tedy vhodná, protože je snadno štěpitelná. Vazba zastupuje zejména NH, ale může zastupovat i jiné vhodné vazebné členy, např. S, P, O-ether atd.

45

Tato vazba může být v alfa nebo beta konfiguraci a může být připojená v různých pozicích v molekule žlučové kyseliny, přičemž je dávana přednost pozicím 3, 6, 7, 12 a 24.

Dále jsou uvedeny choroby, kterých se to týká, historie jejich léčení a nové použití pro léčení těchto chorob.

50

Léčení ztučnělých jater

Ztučnění jater je dnes jedním z nejběžnějších onemocnění jater. Je způsobeno rozsáhlým ukládáním tuku v játrech. Histologicky se projevuje různým množstvím mikro a/nebo makro měchýřko-

vitých tukových kapiček v jaterní tkáni. Ztučnění jater může být způsobeno léky, drogami, chemikáliemi, chorobami, bakteriemi atd., ale hlavním důvodem je nadměrný příjem potravy vedoucí k obezitě (především v oblasti trupu).

- 5 Vlivem zvyšování převahy nadváhy v blahobytné společnosti, stoupá rozšíření ztučnění jater. Ztučnění jater se může vyvinout ve steatohepatitis (neinfekční hepatitida způsobená nadměrným vývinem tukové tkáně v játrech), cirhózu provázenou chorobností a úmrtností.

- 10 Nejlepší léčbou pro ztučnění jater způsobené nadměrnou výživou je trvalé snížení hmotnosti. Jak je však známo, toho je jen zřídka dosaženo. Nyní bylo zjištěno, že BACAF II mohou snížit nebo zabránit ztučnění jater. To bylo prokázáno v průběhu pokračování nadměrného příjmu potravy u několika živočišných druhů.

Snížení koncentrace cholesterolu v krvi

- 15 Hyperglykémie velmi škodí zdraví. Je rozhodujícím faktorem několika závažných chorobných procesů jako je ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu, periferní vaskulární choroba, možné nebezpečí mrtvice atd. Snížení koncentrace cholesterolu v krvi je prospěšné nebo preventivní u některých uvedených chorob. Současná medicínální léčba hypercholesterolemie je zaměřena na snížení endogenní syntézy cholesterolu v játrech. Z toho důvodu používané statiny inhibují enzym HMG CoA reduktasu. Nicméně hlavní část tělesného cholesterolu pochází z cholesterolu přijatého výživou. Dietní zákazy jsou, bohužel, jak je známo, neefektivní. K vazbě žlučových kyselin (produktů katabolizmu cholesterolu) a jejich vyloučení do střevního traktu vedoucího k jejich fekální exkreci mohou být též použity iontoměničové pryskyřice. Mají určitý vliv na krevní cholesterol, ale též významné vedlejší účinky, které omezují jejich použití.
- 25

Nyní bylo prokázáno, že BACAF II snižují výživou zaviněnou hypercholesterolemii u několika druhů zvířat, dokonce i když zvířata pokračují v konzumaci diety s vysokým obsahem cholesterolu a tuků.

30

Léčení hyperglykémie a diabetu

- Diabetes mellitus je poruchou metabolismu uhlovodíků (glukózy). Schematicky je rozdělován na typ 1, diabetes závislý na inzulinu (IDDM – insulin dependent diabetes mellitus), charakterizovaný nedostatkem inzulinu a typ 2, nezávislý na inzulinu (NIDDM – not insulin dependent diabetes mellitus), charakteristický hlavně inzulinovou rezistencí. NIDDM je často spojen s obezitou a/nebo ztučněním jater. Existují ještě další důvody hyperglykémie. Léčení diabetu mellitus zahrnuje dietu, inzulinové injekce a/nebo ústní podávání hypoglykemických léčiv. Cílem léčby je normalizace hladiny krevního cukru. Diabetes, zvláště pak nedostatečně kontrolovaná diabetes, vede k těžkým komplikacím.
- 35
- 40

Nyní bylo zjištěno, že konjugáty BAFAC II snižují a normalizují hladiny krevní glukosy u modelových zvířat obou typů diabetu (IDDM a NIDDM).

- 45 Předložený vynález bude tento vynález popsán s odkazem na příklady a obrázky, aniž by jimi byl jakkoli limitován.

V uvedených příkladech byla používána „běžná dieta“ následujícího složení:

- 50 Uhlovodíky 50 %, proteiny 21 %, tuky 4 % s minerály, vlákninou a vitaminovými doplňky (připravenými fy Koffolk, Petlach Tiqwa, Izrael).

Přehled obrázků na výkresech

Obrázky 1A, 1B a 1C ukazují postní koncentrace krevní glukózy u hlodavců při různých dietních režimech s a bez BAFAC II (150 mg/kg/den), tj.:

obrázek 1A pro krysy (4 t)

obrázek 1B pro křečky (3 t)

obrázek 1C pro myši (16 d)

10 a

obrázek 2 ukazuje poměr lipid/protein v játrech inbredních myší linie C57J/L krmených dietou s vysokým obsahem tuku +/- BAFAC II (150 mg/kg/den) po dobu pěti týdnů.

15 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

20 1. Samci křečků

Bylo použiti zlatí syříští křečci (Anilab, Rehovot, Izrael) stáří 4 až 6 týdnů, o hmotnosti 90 až 110 g. Byli krmeni lithogenní dietou (dieta vedoucí k tvorbě žlučových kamenů) (č. 1), která se skládala z jejich běžné diety doplněné o cholesterol (1 %), kyselinu palmitovou (1,2 %), kukuřičný olej (2 %; upravený podle Ayyad et al., Lipids, 1992;27: 993–998) (jedná se o hmotnostní %) po dobu 10 týdnů. Polovině zvířat byla navíc podána kyselina 3β-arachidylamido-7α,12α-dihydroxy-5β-cholan-24-ová v dávce 150 mg/kg/den suspendovaná ve fyziologickém roztoku intragastrickým způsobem podání. Kontrolním zvířatům byly podobně podávány stejné objemy fyziologického roztoku. Po deseti týdnech byla zvířata anestetizována a byla jim odebrána krev ze srdce za účelem analýzy. Byla odebrána játra a ostatní orgány. Hladiny krevního cholesterolu byly určeny pomocí autoanalyzátoru.

2. Myši

35 Bylo použiti samci inbredních myší C57J/L (Jackson Lab., Maine, USA) stáří 4 až 6 týdnů o hmotnosti 20 až 25 g. Byla jim podávána jejich běžná dieta doplněná o mléčný tuk 15 %, cholesterol 1 %, kyselinu cholovou 0,5 %, kukuřičný olej (2 %; upravený podle Khanuja et al., Proc. Natnl. Acad. Sci. USA 1995;92:7729–33) (jedná se o hmotnostní %) po dobu 4 až 8 týdnů. (Lithogenní dieta #2). Polovině zvířat ze skupiny byla intragastricky (žaludeční sondou) podávána 3β-arachidylamido-7α,12α-dihydroxy-5β-cholan-24-ová kyselina v dávce 150 mg/kg/den suspendovaná ve fyziologickém roztoku. Druhé polovině byl podobně podáván stejný objem fyziologického roztoku. Po 4 až 8 týdnech byla zvířata anestetizována a byla jim odebrána krev ze srdce za účelem analýzy. Byla odebrána játra a ostatní orgány. Hladiny cholesterolu v séru byly stanoveny pomocí autoanalyzátoru.

45 Další skupině samců inbredních myší C57 J/L (Jackson Laboratoriem, Maine, USA) 4 až 6 týdnů starých, o hmotnosti 20 až 25 g byla podávána lithogenní dieta (č. 2) po dobu 8 týdnů a pak běžná dieta po dobu dalších 8 týdnů. Během 8 týdnů této běžné diety byla částí zvířat podávána kyselina 3β-arachidylamido-7α,12α-dihydroxy-5β-cholan-24-ová intragastrickým způsobem podávání při dávce 150 mg/kg/den. Po 16 týdnech byla zvířata anestetizována byla jim odebrána srdeční krev pro analýzu. Byla jim odebrána játra a ostatní orgány. Hladiny sérového cholesterolu byly stanoveny výše uvedeným způsobem.

Třetí skupině zvířat byla podávána 16 týdnů běžná dieta a pak byla analyzována stejným způsobem.

Počet zvířat v každé skupině a výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 1:

Tabulka 1: Sérový cholesterol (mg %) testovaných zvířat (střední hodnota + směrodatná odchylka)

Zvířata	dieta	Trvání (týdny)	n	pouze běžná dieta	n	běžná dieta +BAFAC II
myši, inbred. C5 J/L	lithogenní 2	4	5	270 (21,7)	5	143 (19,8)
„	„	6	6	274 (4,1)	7	125 (10,8)
„	„	8	5	264 (5,8)	5	139 (0,7)
Křečci (zlatí syřští)	lithogenní 1	10	5	257 (32,7)	5	202 (59,6)
myši, inbred. C57 J/L	lithogenní 2, pak běžná	8 } 16 8	6	101 (10,1)	7	65 (6,8)
„	pouze běžná	16	4	81 (5,5)		

n – počet zvířat

Hodnoty uvedené v tabulce 1 ukazují, že konjugáty BAFAC II význačně snižují hladiny krevního cholesterolu u početné skupiny myši a křečků.

Příklad 2

Histologický způsob stanovení

Přítomnost syndromu ztučnění jater byla vyhodnocena patologem neobeznámeným se způsobem ošetření, za použití nařezaných kódovaných tenkých plátků metodou slepého pokusu.

Systém řezů byl následující:

0 – neztučnělá játra

1 – minimální ztučnění jater <5 % povrchu jater napadeno

2 – střední ztučnění jater 5 až <25 % povrchu jater

3 – značné ztučnění jater 25 až 50 % povrchu jater je napadeno

4 – těžké ztučnění jater > 50 % povrchu jater je napadeno

1. Křečci

Byli použiti zlatí syrští křečci (Silan, Rehovet, Izrael), stáří 4 až 6 týdnů o hmotnosti 90 až 110 g. Byli krmeni lithogenní dietou (č. 1). Polovině zvířat byla podávána kyselina 3 β -aracidylamido-7 α ,12 α -dihydroxy-5 β -cholan-24-ová v dávce 150 mg/kg/den. Směs byla podávána suspendovaná ve fyziologickém roztoku intragastrickým způsobem podávání. Kontrolní skupině zvířat byl stejným způsobem podáván pouze fyziologický roztok. Po 10 týdnech byla zvířata anestetizována a použita pro analýzu. Játra a ostatní orgány byly odebrány a umístěny do formalinu za účelem histologického vyšetření.

2. Myši

Byli použiti samci inbredních myší C57 (Jackson Lab., Maine, USA), stáří 4 až 6 týdnů o hmotnosti 20 až 25 g. Byli krmeni tzv. westernovou dietou (Georgie et. al. Circulation 2000, 102:1822–27) obsahující 1,5 g/kg cholesterolu a 42 % tuku, 43 % uhlovodíků a 15 % proteinů (jako % z celkové kalorické hodnoty). Polovině zvířat bylo navíc podáváno intragastrickým způsobem 150 mg/kg/den kyseliny 3 β -arachidylamido-7 α ,12 α -dihydroxy-5 β -cholan-24-ové suspendované ve fyziologickém roztoku. Druhé polovině pokusných zvířat byl podáván pouze fyziologický roztok. Po 4 týdnech byla zvířata anestetizována a použita pro analýzu. Byla odebrána játra a ostatní orgány a umístěna do formalinu za účelem histologického vyšetření.

Počet zvířat v každé skupině a histologické výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 2:

Tabulka 2: Výsledky testu ztučnělých jater u zvířat:

Zvířata	Dieta	Trvání (týdny)	n	kontrola (výsledek)						n	+BAFAC (výsledek)					
				0	1	2	3	4	průměr		0	1	2	3	4	prům
křečci (zlatí syrští)	lithogenní I	10	7					7	4a	7	6		1			0,28
myši, inbred. C57 J/L	westernová	4	10	1	3	6			1,5b	14	12	1			1	0,35

n – počet zvířat

a – mikrovezikulární tuk

b – směs (mikro a makrovezikulární) tuk

Údaje v tabulce 2 ukazují, že konjugáty BAFAC II snižují a/nebo zabraňují ztučnění jater.

Příklad 3

Byl sledován vliv konjugátů BAFAC II na postní koncentrace glukózy v krvi u tří živočišných druhů: křečků, krys a myši. Zvířata byla chována při běžné dietě nebo při dietě s vysokým obsahem tuku (jak je upřesněno dále). V každé skupině polovina zvířat přijímala denní dávku BAFAC II (150 mg/kg) dispergovanou v 0,5 ml fyziologického roztoku při krmení. Druhá polovina dostávala podobným způsobem při krmení pouze stejný objem fyziologického roztoku. Všechna zvířata byla chována při 12hodinovém cyklu střídání dne a noci při 22 °C po celou dobu trvání pokusu. Zvířata měla přístup k vodě podle chuti.

1. Křečci

Samci zlatých syrských křečků

Samci zlatého syrského křečka, stáří 4 týdny (90 až 100 g) byli krmeni dietou cílenou na ztučnění jater obsahující cholesterol (1,0 %), kyselinu palmitovou (1,2 %) máslo (6 %), sádlo (10 %) a kukuřičný olej (2,0 %) přidávané v hmotnostních procentech k jejich běžné dietě. Krevní glukóza byla měřena po usmrcení ve stavu půstu po 3 týdnech pokusu. Bylo zde 5 kontrolních a 5 testovaných zvířat.

2. Krysy

Samci wistarských krys, stáří 4 týdny (100 až 120 g) byli krmeni běžnou smíšenou dietou (žrádlem) nebo dietou s vysokým obsahem tuku obohacenou o sádlo (10 %), cholesterol (2,5 %) a kyselinu cholovou (0,5 %), přičemž hodnoty jsou uvedeny v hmotnostních %. Krev a vzorky orgánů byly získány po jejich usmrcení (ve stavu hladovění) po 4 týdnech pokusu. Polovinu zvířat v každé skupině bylo podáváno 150 mg/kg BAFAC II; druhá polovina dostávala stejný objem fyziologického roztoku. V kontrolních a testovaných skupinách byla po 7 krysách při normální dietě a 6 krysám v každé skupině byla podávána dieta s vysokým obsahem tuku.

U křečků a krys chovaných na dietě s vysokým obsahem tuku se vyvinula ztučená játra (potvrzeno chemickým měřením jaterního tuku), vysoká postní koncentrace krevní glukózy a představené modely NIDDM – na inzulínu nezávislá diabetes mellitus.

3. Myši

Samci myši ICR, stáří 4 týdny (průměrná hmotnost 20 g) byli krmeni obvyklou dietou. První den pokusu jim bylo injekčně vpraveno intraperitoneálně do břišní dutiny 200 mg/kg streptozotocinu. (To vyvolalo poškození buněk ostrůvků pankreatu a simulovalo IDDM – na inzulínu závislá diabetes mellitus). Postní koncentrace krevní glukózy byla získána ze zvířat usmrcených po 16 dnech pokusu. V pokusu byly 3 skupiny po 7 zvířatech v každé skupině. Kontrolní – pouze běžná dieta, zvířata ošetřená Streptozotocinem (Stz), kterým byl podáván intragastricky pouze fyziologický roztok a zvířata ošetřená streptozotocinem, kterým bylo podáváno intragastricky 150 mg/kg/den BAFAC II. Při všech těchto studiích hyperglykémie byl použit konjugát BAFAC II, který byl konjugátem kyseliny arachidonové a kyseliny cholové (na pozici 3) za použití amidové vazby (C-20 BAFAC II, Aramchol).

Výsledky těchto tří studií ukazují obrázky 1A, 1B a 1C. (RD – regular diet, tj. běžná dieta; FLD – Fatty Liver Diet, tj. dieta s vysokým obsahem tuku, Stz – Streptozocin.)

Z obrázků je zřejmé, že doplnění diety BAFAC II značně snižuje koncentraci postní glukózy v krvi testovaných zvířat. Krevní glukóza se snížila jak u zvířat se ztučenými játry (křečci a krysy) – představujících NIDDM, tak i u myši ošetřených Streptozocinem – představujících IDDM. Konjugáty BAFAC II neměly vliv na krevní glukózu krys při běžné dietě (bez hyperglykémie nebo ztučnění jater).

Příklad 4

Byly použity samci inbredních myši C57 J/L, stáří 4 týdny o průměrné hmotnosti 20 g (Jackson Lab. Maine, USA). Byli krmeni 5 týdnů lithogenní dietou s vysokým obsahem tuku zahrnující cholesterol (1,0 %), kyselinu cholovou (0,5 %), sádlo (10,0 %), máslo (6,0 %), kyselinu palmitovou (1,2 %) a kukuřičný olej (2,0 %) přidávaných v hmotnostních procentech k jejich normální dietě. Kromě toho byl zvířatům denně podáván intragastricky k jejich normální dietě buď konju-

gát BAFAC II (150 mg/kg) suspendovaný ve fyziologickém roztoku, nebo pouze stejný objem fyziologického roztoku. Konjugáty BAFAC II byly konjugáty kyseliny cholové (v poloze 3) buď s kyselinou palmitovou (C-16), nebo arachidonovou (C-20) nebo behenovou (C-22) za použití amidové vazby. Kontrolní zvířata (n=5) dostala fyziologický roztok, testovaná zvířata dostala
 5 buď C-16 konjugát (n=5), C-20 konjugát (n=5), nebo C-22 konjugát (n=3). Po 5 týdnech a následném půstu přes noc byla zvířata anestetována za použití ketaminu, byla jim odebrána játra a poté byla předávkováním ketaminu usmrcena. Pak byly 0,5 gramové vzorky jater homogenizovány v 5 ml pufrovaného fyziologického roztoku. Z homogenátu byly extrahovány jaterní lipidy metodou podle Folcha za použití směsi: chloroform : methanol (2:1, obj/obj.). Pak bylo
 10 extrahováno 0,5 ml homogenátu v 5 ml Folchova roztoku. Po odpaření rozpouštědla byly lipidy zváženy a několikrát znovu rozpuštěny a odpařeny až do konstantní hmotnosti. Proteiny byly kvantitativně určeny v jiném podílu homogenátu metodou podle Bradforda (Bradford M. M., Annal. Biochem. 1976, 72:248).

15 Byl vypočten poměr (mg/mg) lipidů a proteinů. Výsledky pro každou skupinu jsou uvedeny jako střední hodnoty (+ směrodatná odchylka).

Vypočtené hodnoty skupin byly:

20 Kontroly 7,9+/-2,32; C-16 BAFAC II 2,25+/-1,20; C-20 BAFAC II 1,44+/-1,18 a C-22 BAFAC II 3,00+/-1,08. Tyto výsledky jsou uvedeny na obrázku 2.

Údaje ukazují, že nárokované účinky se projevují u několika konjugátů, z nichž některé jsou téměř tak silné jako konjugát C-20 použitý v pokusech 1, 2, a 3.

25

PATENTOVÉ NÁROKY

30

1. Použití konjugátu žlučové kyseliny nebo soli žlučové kyseliny s mastnou kyselinou (BAFAC) majícího obecný vzorec II

35



ve kterém G je zbytek žlučové kyseliny nebo soli žlučové kyseliny, který je popřípadě konjugován na pozici 24 s vhodnou aminokyselinou, W znamená jeden nebo dva zbytky mastných kyselin, které mají 14 až 22 atomů uhlíku, a X znamená vhodný vazebný člen nebo přímou C=C
 40 vazbu mezi uvedeným zbytkem žlučové kyseliny nebo soli žlučové kyseliny a mastnou kyselinou či mastnými kyselinami, pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu syndromu ztučnělých jater.

2. Použití podle nároku 1, kde vazebným členem ve sloučenině obecného II je NH.

45

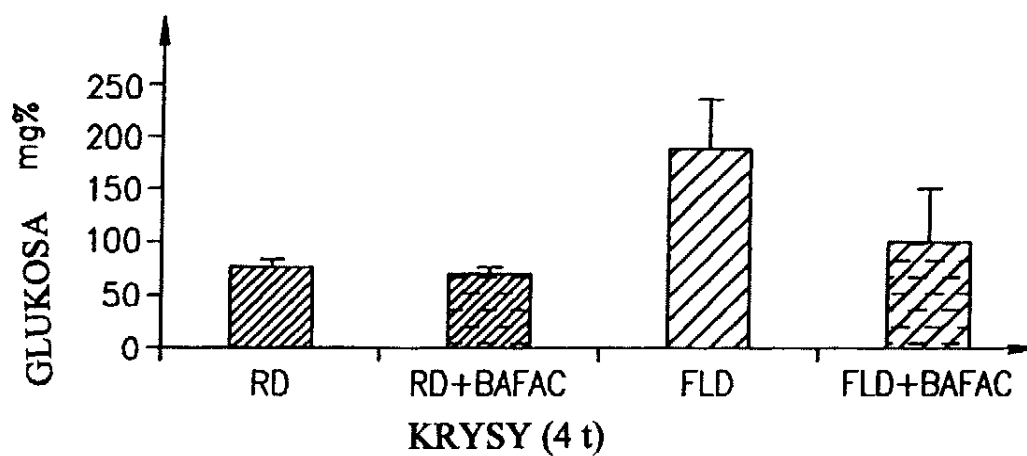
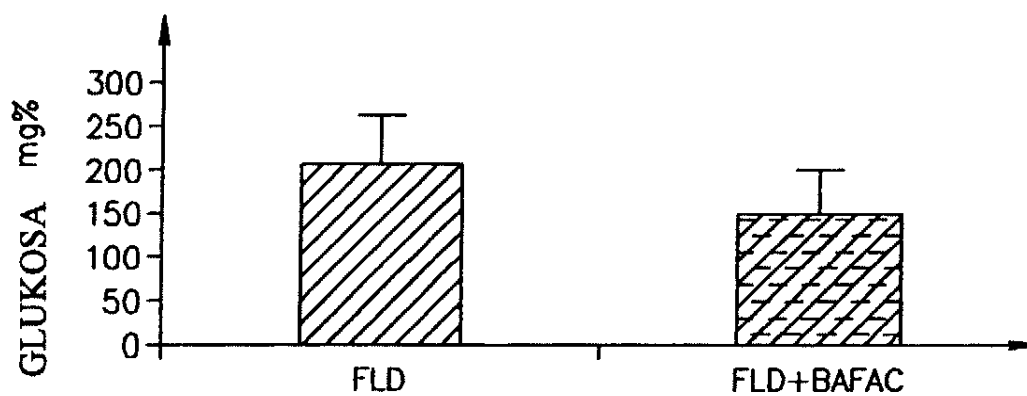
3. Použití podle kteréhokoli z nároků 1 a 2, kde mastná kyselina ve sloučenině obecného vzorce II je vybrána mezi behenylovou kyselinou, arachidylovou kyselinou a stearovou kyselinou.

4. Použití podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, kde sloučeninou obecného vzorce II je kyselina 3-β-arachidylamido-7-α,12α-dihydroxy-5β-cholan-24-ová.

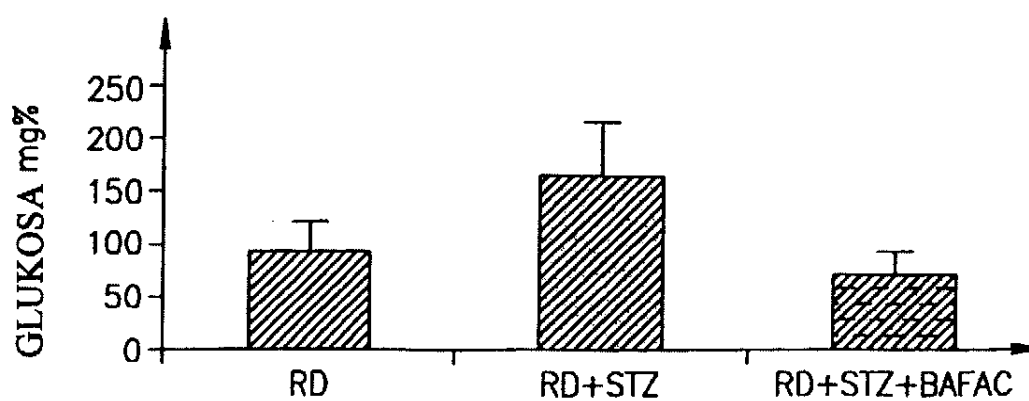
50

2 výkresy

55

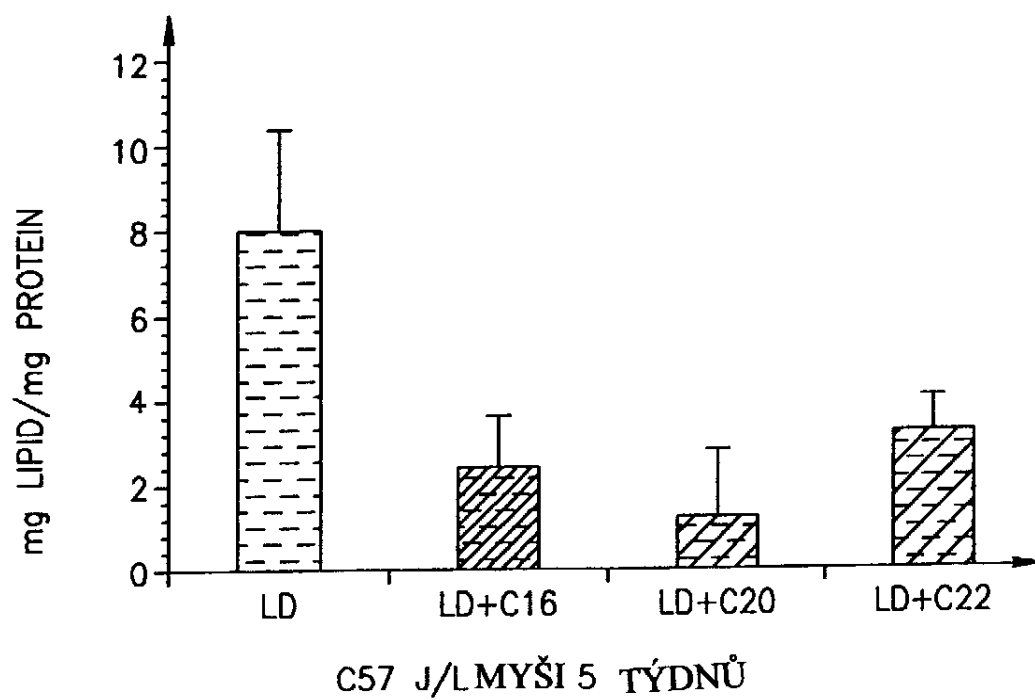
**Obr. 1A**

KŘEČCI (3 t)

Obr. 1B

MYŠI (16 d)

Obr. 1C

**Obr. 2**

Konec dokumentu
