

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

260899
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 31/495

(22) Přihlášeno 07 11 86
(21) {PV 8061-86.K}

(40) Zveřejněno 15 06 88

(45) Vydáno 15 05 89

(75)
Autor vynálezu

KASAFÍREK EVŽEN ing. CSc., PLAISNER VÁCLAV RNDr., KORBOVÁ
LIBUŠE doc. MUDr. CSc., KOHOUT JIŘÍ doc. MUDr. CSc., ČÍŽKOVÁ JIŘINA
MUDr. CSc., KREJČÍ IVAN RNDr. PhMr. CSc., POSPÍŠIL ARNOŠT RNDr.,
PEŠÁK MILAN RNDr. CSc., ŠTURC ANTONÍN ing., KŘEPELKA JIŘÍ ing.
CSc., DLABAČ ANTONÍN MUDr. CSc., PRAHA, VANŽURA JIŘÍ RNDr. CSc.,
HRADEC KRÁLOVÉ

(54) Léčivo gastrointestinálních chorob

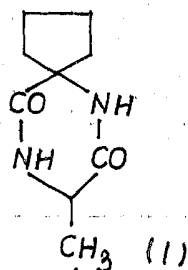
1

2

Řešení se týká léčiva gastrointestinálních
chorob, zejména žaludečních nebo duode-
nálních vředů, které jako účinnou složku
obsahuje cyklo(L-alanyl-1-amino-1-cyklopen-
tankarbonyl). Léčivo je netoxické, dobře
snášenlivé a účinné i při nízkém dávkování.

Vynález se týká léčiva gastrointestinálních chorob, zejména žaludečních nebo duodenálních vředů, určeného pro perorální aplikaci. Žaludeční nebo duodenální vředy patří mezi častá onemocnění trávicího ústrojí. Při terapii vředové choroby jsou kromě dietního režimu, podávány léky různého typu. Nejúčinnější jsou antacida (adsorpční účinek) nebo anticholinergní látky typu antagonisty H_2 receptoru v žaludku. Většina léků je zatížena vedlejšími účinky (např. suchost v ústech, zácpa, nechutenství a podobně).

Uvedené nevýhody nemá léčivo gastrointestinálních chorob, zejména žaludečních nebo duodenálních vředů podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že jako účinnou složku obsahuje spirocyklický dipeptid, cyklo(L-alanyl-1-amino-1-cyklopentankarbonyl) vzorce I



spolu s fyziologicky neškodným nosičem a/nebo antacidní a/nebo lokálně-anestetickou a/nebo spasmolytickou a/nebo sedativní složkou.

Tato látka je známá a byla připravena v souvislosti se studiem vlivu spirocyklických dipeptidů na CNS [AO č. 231 227], přičemž bylo zjištěno, že i významně stimuluje růst zdravých diploidních buněk z plic. Tento pozoruhodný nález určil předpoklad, že látka vzorce I bude mít léčebný, tj. regenerační efekt všude tam, kde se bude jednat o buňky poškozené působením endogenních faktorů (např. žaludečních nebo duodenálních vředů). Protože látka vzorce I je netoxická, bez vedlejších pathofyziologických účinků, byla zkoušena na hojení několika typů experimentálních vředů, např. metodou podle Shaye, tj. podvazem pyloru, podáním reserpinu, indomethacinu a ketazonu. Všechny pokusy byly provedeny na krysích samcích kmene Wistar o hmotnosti 200 až 250 g.

1. Model podvazem

Krasy hladověly 24 hodin, vodu dostávaly ad libitum. Látka vzorce I byla podávána intramuskulárně ve třech koncentracích, tj. 1 mg, 2 mg a 3 mg (ve fyziologickém rozvodu) na zvíře, těsně po provedení podvazu. Po 18 hodinách byla zvířata zabita a hodnocena, viz tabulku 1.

TABULKA 1

Dávky	Body ⁺	Objem šťávy	HCl (mmoly)	Amylasy ⁺⁺
Kontrola	38 ± 31,6	14,8 ± 4,9	0,87 ± 0,32	0,33 ± 0,08
1 mg	45 ± 17,5	12,6 ± 5,7	0,67 ± 0,34	0,31 ± 0,04
2 mg	11,3 ± 11,8	14,99 ± 2,8	0,92 ± 0,38	0,32 ± 0,08
3 mg	29,9 ± 20,6	16,1 ± 4,9	1,05 ± 0,04	0,42 ± 0,08

⁺ Bodovací systém podle Vokáče a spol. [Čs. Gastroenterol. a Výž. 11, 22 (1957)].

⁺⁺ Orcinolová metoda [Amer. Rev. Tuberc. 68, 594 (1952)]

Z výsledků tabulky 1 je patrné, že podání 2 mg látky vzorce I na zvíře, došlo ke snížení rozsahu a počtu experimentálních vředů o 72 %; tento rozdíl je vysoce signifikantní (Studentův t-test, $p < 0,001$). Naproti tomu nebyly nalezeny výraznější rozdíly v množství žaludeční šťávy, v aciditě anebo v proteolytické aktivitě.

2. Reserpinový model

Experimentální vřed byl vyvolán podáním 10 mg reserpinu (intramuskulárně) hladovějícím krysám 24 hodiny. Výsledky jsou vyjádřeny v tabulce 2.

TABULKA 2

Dávka	Body ⁺	Proteolytická aktivita ⁺⁺	Bílkoviny ⁺⁺⁺	Hexosy ⁺⁺⁺⁺
Kontrola K1	32,62 ± 35,31	0,32 ± 0,12	24,92 ± 4,43	0,45 ± 0,1
Kontrola K2	10,64 ± 8,64	0,25 ± 0,03	27,68 ± 1,55	0,46 ± 0,1
2 mg	3,82 ± 4,43	0,24 ± 0,02	28,01 ± 0,32	0,51 ± 0,1

⁺ Bodovací systém podle Vokáče a spol. [Čs. Gastroenterol. a Výž. 11, 22 (1957)].

⁺⁺ mmol/l g tkáně [J. gen. Physiol. 16, 59 (1932)].

⁺⁺⁺ mg/l g tkáně [Lowry a spol. J. Biol. Chem. 193, 265 (1951)].

⁺⁺⁺⁺ mg/l g tkáně [Amer. Rev. Tuberc. 68, 594 (1952)].

Z výsledků tabulky 2 je patrné, že u reserpinového modelu došlo podáním 2 mg látky vzorce I ke snížení rozsahu a počtu experimentálního vředu o 88 % (Studentův t-test, $p < 0,001$) u kontrolní skupiny K1 a u kontrolní skupiny K2 o 64 % ($p < 0,005$). Podobně i v této skupině došlo k nevýraznému snížení proteolytické aktivity, bílkovin a hexos.

V pokusech u žaludečního vředu vyvolaného indomethacinem nebo ketazonem nedošlo k výraznému snížení rozsahu a počtu žaludečních vředů ani k jiným biochemickým parametrům. Z toho lze usuzovat, že látka vzorce I není účinná na žaludeční vřed vyvolaný antireumatiky.

Látka vzorce I se při terapeutickém použití podává podle povahy a rozsahu zjištěné léze buď injekčně, nebo perorálně, v přiměřeném dávkování, přičemž léčivá forma (tablety, suspenze, popř. granulát) se volí podle vážnosti a rozsahu onemocnění a tolerance pacienta. Obvyklá dávka je 3 až 6 tablet po 10 mg denně, do odeznění příznaků, resp. podle výsledků rtg. vyšetření. Při akutním zvládnutí vážných lézí, je vhodná, alespoň na počátku, injekční léčba, např. 3krát denně 5 ml, tj. 5 mg látka vzorce I, která se po zlepšení stavu nahradí léčbou perorální, která může trvat vzhledem k netoxičnosti a dobré snášenlivosti přípravku po značnou dobu i několik týdnů nebo i měsíců.

V následujícím je uvedeno pro ilustraci několik příkladů léčivých forem přípravku podle vynálezu, aniž by tím byly všechny možnosti vyčerpány.

Hmotnostní množství jednotlivých složek jsou uvedena v gramech nebo v mililitrech.

Příklad 1

Látka vzorce I	0,100 g
Mannitol	4,800 g
Voda pro injekce ad	100,0 ml

Ve vodě pro injekce se postupně rozpustí látka vzorce I a mannitol. Roztok se sterilizuje filtrací a pak se asepticky plní do ampulí po 5 ml. Takto připravené injekce, při uskladnění v chladnu a temnu jsou stále nejméně jeden rok.

Příklad 2

Látka vzorce I	10,00
Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát	154,60
Kukuřičný škrob	32,50
Stearan hořečnatý	1,90

Látka vzorce I se postupně smíchá s kukuřičným škrobem, hydrogenfosforečnanem vápenatým a stearamem hořečnatým. Vznik-

lá prachová směs se důkladně homogenizuje a dále přímo tabletuje na rotační tabletovačce na tablety o průměru 7 mm a hmotnosti 190 mg. Tablety je možno dále obdukovat filmotvornou látkou polymerního charakteru, např. hydroxypropylmethylcelulosou nebo suspenzí cukerného sirupu.

Příklad 3

Látka vzorce I	10,00
Mikrokrystalická celulóza	7,00
Laktosa	86,80
Kukuřičný škrob	42,00
Sodná sůl karboxymethylškrobu	2,800
Stearan hořečnatý	1,40

Látka vzorce I se smíchá postupně s laktosou a 36,4 kukuřičného škrobu. Homogenizovaná směs se granuluje 5,6 kukuřičného škrobu ve formě 12,5% hydrogelu. Vzniklá granulovina se suší při teplotě 50 °C. Vysušený granulát se upraví proséváním přes síto s velikostí strany oka 1 mm, přidá se mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu, stearan hořečnatý a po promíchání se na rotační tabletovačce připraví tablety o průměru 7 mm a hmotnosti 150 mg. Povrch tablet je možno dále upravit způsobem popsáním v příkladu 1.

Příklad 4

Látka vzorce I	10,00
Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát	20,00
Laktosa	102,00
Kukuřičný škrob	20,00
Polyvinylpyrolidon	3,20
Sodná sůl karboxymethylškrobu	3,20
Stearan hořečnatý	1,60

Látka vzorce I se smíchá s hydrogenfosforečnanem vápenatým, laktosou a 10 g kukuřičného škrobu. Po důkladném zhomogenizování se prachová směs granuluje 15% roztokem polyvinylpyrrolidonu ve vodě. Další postup je shodný s příkladem 1, s tím rozdílem, že se připraví tablety o hmotnosti 160 mg.

Příklad 5

Látka vzorce I	10,00
Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát	152,60
Kukuřičný škrob	32,50
Stearan hořečnatý	1,90
Oxyphenon hydrobromid	2,00

Látka vzorce I se postupně smíchá s oxyphenon hydrobromidem a dále se postupuje stejným způsobem jako v příkladu 1.

Příklad 6

Látka vzorce I	10,00
Magnesium trisilikát	100,00
Fosforečnan hlinitý koloidní	400,00
Laktosa	48,00
Polyvinylpyrrolidon	12,00
Sodná sůl karboxymethylškrobu	18,00
Stearan hořečnatý	12,00

Připraví se stejným způsobem jak je uvedeno v příkladu 4, s tím rozdílem, že se připraví tablety o hmotnosti 600 mg.

Příklad 7

Látka vzorce I	10,00
Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát	152,60
Kukuřičný škrob	32,50
Stearan hořečnatý	1,90
Diazepam	2,00

Látka vzorce I se postupně smíchá s diazepamem a dále se postupuje stejným způsobem jako v příkladu 2.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Léčivo gastrointestinálních chorob, zejména žaludečních nebo duodenálních vředů, určené pro perorální aplikaci, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje cyklo[L-alanyl-1-amino-1-cyklopentan-karbonyl] vzorce I

spolu s fyziologicky neškodným nosičem a/nebo antacidní a/nebo lokálně-anestetickou a/nebo spasmolytickou a/nebo sedativní složku.

