



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

247990 ✓

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 18 06 85
(21) PV 4440-85

(51) Int. Cl.⁴

A 61 K 31/365

(40) Zveřejněno 12 06 86

(45) Vydáno 15 12 87

(75)

Autor vynálezu

WEISSOVÁ VĚRA, PRAHA

(54) Přípravek pro ovlivnění střevní činnosti

Přípravek pro ovlivnění střevní činnosti obsahuje inhibitor laktasy ve formě glukonolektonu v množství od 0,01 mM do 10,0 mM nebo galaktonolektonu v množství od 0,1 mM do 100,0 mM v jedné aplikační dávce, s výhodou ve formě potahované tablety, s acidoresistentním potahem. Přípravek dále obsahuje na jednu aplikační dávku inhibitoru 1,0 až 10,0 g laktosy.

Přípravek je vhodný k využití v klinické praxi interní, chirurgické, při úpravě životosprávy.

Vynález se týká přípravku pro ovlivnění střevní činnosti, to je peristaltiky, posuvu střevního obsahu a trávení látek obsahujících jmenovitě sacharidy.

V řadě případů je třeba zbavit střeva urychleně jejich obsahu, například při požití jedovatých látek, při předoperační přípravě a pro zvládnutí náhle i pozvolna vzniklé zácpy.

Dosud užívané glycerinové čípky či očištné klysmy jsou účinné pouze v konečné části tlustého střeva a nevyčistí dokonale celý střevní trakt: síran sodný a hořečnatý a anthrachinonová purgativa mají nepříjemnou chuť a účinnost je individuálně variabilní, ricinový olej dráždí střevní stěnu, může způsobit její zánět a zvyšuje i vstřebávání toxických látek, projímadla difenylmethanová jsou účinná pouze v tlustém střevě, vzniká na ně po čase tolerance, alergie a poškozuji játra.

Podávání laktulozy, která se v tlustém střevě bakteriální fermentací štěpí hlavně na kyselinu mléčnou, se způsobí pokles pH obsahu střev. Změna pH však nemusí u každého pacienta vyvolat zvýšenou peristaltiku střev.

Uvedené nevýhody odstraňuje přípravek podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje inhibitor laktasy, například glukonolakton v množství od 0,01 mM do 10,0 mM, nebo galaktonolakton v množství od 0,1 mM do 100,0 mM v jedné aplikační dávce, s výhodou ve formě potahované tablety, zajišťující uvolnění inhibitoru až v tenkém střevě.

Současně s podáním inhibitoru laktasy nebo nejpozději do 0,5 hod. po podání se požije laktosa v množství 1,0 až 10,0 g buď ve formě tablet nebo prášku nebo v roztoku. Místo požití laktosy je možno inhibitor laktasy zapít mlékem v množství od 0,20 litru do 1,0 litru, což je výhodné obzvláště při otravách, kdy se užívá mléka jako antidota, a zároveň je třeba urychleně vyčistit střevní trakt od požitého jedu. Jako standardní forma přípravku by byla vhodná souprava obsahující zároveň inhibitor laktasy a odpovídající množství laktosy, obojí v tabletové formě.

Inhibici laktasy způsobují dále tyto látky: phloretin- β -galaktosid, phloretin- β -glukosid, cellobiosa, o-nitrophenyl- β -D-galaktopyranosid, p-nitrophenyl- β -D-glukopyranosid, phenyl- β -D-galaktopyranosid, 4-Cl-5-Br-3-indonyl- β -D-fukosid, 6-Br-2-naphtyl- β -D-galaktopyranosid, β -thioglukosid, některé polyfenoly, například β -penta-O-galloyl-D-glukosa, některé polyoly, jako erythritol, threitol, ribitol a podobně, bílkovinný inhibitor z mléka.

Inhibiční účinek galaktonolaktonu a glukonolaktonu na střevní enzym laktasu potvrzuje práce autorů Krámpf, Kolínská a kol., Beta glucocidase (Phlorizin Hydrolase) Activity of the Lactase, *Biochimica et Biophysica Acta*, 258 (1972), 520-530, ve které autoři konstatují, že aldonoalaktony konkurenčně inhibují enzymatickou hydrolyzu svých strukturně analogických substrátů.

Z uvedené práce vyplývá, že galaktonolakton a glukonolakton inhibují laktázu krys a křečků, přičemž glukonolakton je účinnější při použití betagalaktosidů jako substrátu než při použití laktózy, ONP-beta-galaktosidu, PNP-beta-galaktosidu.

V další práci (Hiršová, Kreml, Kolínská, Study of the Active Centres of Neutral and Acid Beta-galactosidase from the Small Intestine of Suckling Rats by Means of Inhibitors, *Physiologia Bohemoslovaca* 21; 343, 1972) se uvádí, že phlorizin v koncentraci 1 až 5 mM inhibuje pouze neutrální beta-galaktosidasu. Inhibice beta-galaktosidasy je obdobná při použití gama a delta-glukonolaktonů.

Inhibiční konstanta K_i galaktonolaktonu pro substrát laktózu je 0,35 mM a K_i glukonolaktonu pro substrát laktózu je 0,027 mM.

Mechanismus účinku obou látek spočívá v tom, že se kompetitivně váží na laktázu v kar-

tačovém lemu enterocytů, zablokuje laktázu a současně podaná laktóza působí jako osmotická nálož, nasátím tělesných tekutin podle osmotického spádu do střevního lumina se zředí, změkčí a zvětší objem střevního obsahu, což vede k urychlení střevní peristaltiky a následným dokonalým vyprázdněním střevního traktu.

Jelikož se jedná o kompetitivní inhibici, začne postupně podaná laktóza vytěšňovat uvedené inhibitory z aktivních center molekul laktázy, až dojde k jejich uvolnění a odplavení společně s ostatním střevním obsahem.

Popsaným přípravkem podle vynálezu se střeva urychleně zbaví jejich obsahu- pevného, tekutého i plynného, při požití jedovatých látek, při předoperační přípravě a pro zvládnutí náhle i pozvolna vzniklé zácpy.

Výhodou přípravku podle vynálezu oproti dosevadním možnostem je biologicky vyšší účinnost očištění a vyprázdnění střevního traktu. Nedochází k chemickému dráždění střevní stěny a při léčbě některých otrav mléko ještě navíc působí jako antidotum. Není zde nebezpečí vzniku tolerance, toxického působení na játra, vzniku slergie. Z těchto důvodů je též výhodné využití přípravku dle vynálezu pro odstraňování obesity a pro udržování přiměřené tělesné hmotnosti.

Ve srovnání s dosud používanými přípravky s projímavým účinkem, přípravek podle vynálezu působí již v tenkém střevě. Co se týče toxicity preparátu, laktosa je přirozenou součástí mnohých potravin a je důležitou složkou výživy.

Glukonolakton a galaktonolakton jsou sloučeniny chemicky příbuzné laktóze a dalším disacharidům, například laktulóze, která je využívána k terapeutickým účelům bez jakýchkoliv kontraindikací.

Glukonolakton a galaktonolakton mají na rozdíl od nich uzavřený laktonový kruh pomocí vazby přes kyslík, přičemž laktomy samy o sobě jsou látky netoxické.

V současné době, kdy se výrazně zvyšuje výskyt rakoviny tlustého střeva, je nezbytné hledat co nejšetrnější, biologicky a fyziologicky nejvýhodnější projímadla, která by dráždivými a nežádoucími účinky nezvyšovala riziko nádorového bujení.

Přípravek podle vynálezu na principu inhibice střevní laktázy splňuje požadavky na takové projímadlo.

P ř í k l a d 1

Pacient trpící chronickou zácpou, který nebyl schopen se vyprázdnit bez použití projímadla, požil jednu aplikační dávku přípravku obsahujícího 0,05 mM glukonolaktonu a jednu aplikační dávku laktosy, to je 5,0 g. Za 4,5 hod. se dostavila hojná stolice řídké konzistence.

P ř í k l a d 2

Pacientovi s akutní otravou způsobenou požitím olova bylo podáno jako 1. pomoc mléko v množství 0,75 l a ihned poté galaktonolakton v množství 10,0 mM. Do dvou hodin se dostavila hojná stolice, která značně vyčistila zažívací trakt pacienta.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Přípravek pro ovlivnění střevní činnosti, vyznačující se tím, že obsahuje inhibitor

laktasy ve formě glukonolaktonu v množství od 0,01 mM do 10,0 mM, nebo galskonolaktonu v množství od 0,1 mM do 100,0 mM v jedné aplikační dávce s výhodou ve formě tablety s acido-resistantním potahem.

2. Přípravek podle bodu 1, vyznačující se tím, že na jednu aplikační dávku inhibitoru obsahuje 1,0 až 10,0 g laktosy.