



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 199 128

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 15 03 78
(21) PV 1652-78

(51) Int. Cl.⁷ A 61 K 31/425
//C 07 D 285/12

(40) Zveřejněno 17 09 79
(45) Vydáno 30 09 82

(75)

Autor vynálezu GREČIŠKIN LEONID LEONIDovič
GAVROVSKAJA LJUDMILA KONSTANTINOVNA
GOLDFARB VADIM LVOVič, LENINGRAD (SSSR)

(54)

Stimulátor žaludeční sekrece

1

Vynález se vztahuje na oblast medicíny a týká se přípravků se zaměřeným působením, které selektivně stimulují žaludeční sekreci. Stimulátory žaludeční sekrece se používají k vyšetřování sekreční schopnosti žaludku jako diagnostická zkouška při rozmanitých onemocněních: při hyper- a hypoacidní gastritis, ulcus ventriculi et duodeni (peptické vředy), perniciosní anemii, tumoru žaludku.

V současné době se k vyšetřování sekreční schopnosti žaludku používá buď stimulace potravou nebo medikamentosní (chemická) stimulace. Stimulace potravou, přes svoji jednoduchost a bezpečnost, nemůže plnit základní diagnostický úkol - zjistit závislost mezi funkčním stavem žaludeční sliznice a patologicko-morfologickými změnami, protože na výsledky rušivě působí vnější a vnitřní faktory (kvalita a složení potravin, psychický stav pacienta, prostředí v laboratoři a postup při sondování). Kromě toho stimulace potravou neumožňuje dosáhnout maximální stupeň sekrece kyseliny chlorovodíkové v žaludku a proto vede k častým diagnostickým chybám. Z tohoto důvodu byly navrženy chemické stimulátory sekrece.

Jako chemických (medikamentosních) stimulátorů žaludeční sekrece se v současné době používá histaminu, gastrinových preparátů (Pentagastrin) a Histalogu (analog histaminu). Histamin má nedostačující selektivní účinek a způsobuje u pacientů vedle žaludeční

sekrece ještě řadu vedlejších účinků, jako červenání pokožky, nevolnost, zvracení, bolesti hlavy, závratě, bronchiální spasmy, edem hlasových vazů, hypotonii a šokové stavy. Tyto vedlejší účinky nelze obvyklým podáním tradičních antihistaminik (H_1 -antagonistů, jako je Mepyramin, Tavegil, Suprastin) zcela odstranit. Proto se histamin podává při takzvané histaminové zkoušce jen v jednotlivých případech a při hospitalizaci.

Jiný chemický stimulátor sekrece, Pentagastrin, syntetický analog hormonu gastrinu, je zpravidla při prvním použití snášen pacienty bez komplikací a může při dostačující dávce vyvolat maximální stupeň sekrece. Následkem jeho polypeptidových vlastností je zde však při opakovaném podání nebezpečí alergických a anafylaktických reakcí. Kromě toho trvání účinku při jednorázově podané dávce preparátu není dlouhé. Pro objektivní zhodnocení maximálního vylučování kyseliny chlorovodíkové za hodinu je nutná dlouhotrvající kapková infuze, která může být prováděna jen při hospitalizaci. Určitou překážkou pro širší použití Pentagastrinu je jeho poměrně vysoká cena.

V poslední době upoutávají pozornost gastroenterologů syntetické analogy histaminu, z nichž je na klinikách nejrozšířenější Histalog (Betazol firmy Eli Lilly, USA). Je to pyrazolový analog histaminu: 3-(5)-/ β -aminoethyl-pyrazol. Histalog zatěžká 700krát méně oběhový systém (hypotonie) než histamin, zatímco je přitom jeho stimulační účinek žaludeční sekrece jen 70krát slabší než u histaminu. Při parenterálním podání Histalogu do organismu pacienta v dávce od 1 do 5 mg/kg dosahuje sekreční reakce žaludku maximální hodnoty a vedlejší účinky nastávají daleko vzácněji a proto preparát dosáhl na klinikách velkého rozšíření. Selektivní mechanismus účinku Histalogu na žaludek až dosud není ještě dostatečně vyjasněn. Je domněnka, že tento účinek je spojen nejen se selektivitou k žaludečním receptorům, nýbrž také s jeho schopností vylučovat endogenní histamin.

Podle nejnovějších představ uskutečňuje se účinek histaminu na různé fyziologické systémy organismu přes specifické receptory.

Experimentálně byla prokázána existence dvou typů histaminových receptorů H_1 a H_2 . Sekreční buňky žaludku, které produkují kyselinu chlorovodíkovou jsou přitom stimulovány H_2 -receptory. Protože histamin působí ve stejném stupni na H_1 - a H_2 -receptory, vyvinula firma SKF (USA) látky, které mají relativně selektivní působení na H_2 -receptory, které mají schopnost vyvolat H_2 -účinky histaminu, především žaludeční sekreci, s podstatně zeslabenými vedlejšími účinky ze strany H_1 -receptorů. Tyto látky jsou přímými analogy histaminu, deriváty 5-alkyl-4-(2-aminoethyl)-imidazolu. Podle výzkumu farmakologických vlastností provedených na zvířatech, je 5-methylhistamin a jeho nejbližší analogy nejperspektivnější pro klinickou praxi. V experimentálních zkouškách farmakologických vlastností těchto látek bylo pokračováno, ale až dosud nebyly publikovány ve vědecké lékařské literatuře žádné údaje o klinickém použití těchto látek jako diagnostických stimulátorů žaludeční sekrece. Proto je obtížné zhodnotit praktickou hodnotu těchto sloučenin. Všechny shora zmíněné chemické stimulátory žaludeční sekrece, jako je histamin, Pentagastrin,

Histalog a 5-methylhistamin, mají ovšem jednu základní nevýhodu, že totiž mohou být v klinické praxi vpravovány do organismu jen parenterálně (intramuskulárně, intravenosně, subkutánně), protože při podávání per os jsou vlivem fermentů zažívacího traktu a jater inaktivovány a sekreční účinek nenastane. Tato okolnost v podstatné míře omezuje míru jejich dalšího rozšíření v medicínské praxi, protože k tomu jsou potřebné injekce, které u pacientů vyvolávají bolest a neklid. Kromě toho jsou injekce spojeny s nutností mít připravené sterilní nástroje a příslušně kvalifikovaný lékařský personál.

Cílem vynálezu je nový chemický stimulátor žaludeční sekrece se selektivním působením na H_2 -receptory sekrečních buněk, který nebude mít vedlejší účinky histaminu a vyvolá maximální žaludeční sekreci nejen při parenterálním podání, ale také při perorálním podání.

Daného cíle bylo dosaženo tím, že byl nalezen nový stimulátor žaludeční sekrece, který podle vynálezu obsahuje jako účinnou látku 2-amino-5-(2-aminoethyl)-1,3,4-thiadiazol ve formě soli s některou farmaceuticky vhodnou kyselinou a vhodný farmaceutický nosič.

Jako nosiče pro zmíněnou účinnou látku se použije buď vody (v ampulích pro parenterální podání), nebo farmakologicky neutrálního plnidla pro tablety. Obsah účinné látky pro jednu parenterální injekci nebo pro podání jedné určité dávky činí 50 až 200 mg.

Navržený přípravek je v dalším textu nazýván Thidasin.

Thidasin je vysoce aktivní selektivní farmakologický stimulátor žaludeční sekrece a má ve srovnání se známými přípravky se stejným účinkem, jako je histamin, Histalog, 5-methylhistamin a Pentagastrin, řadu důležitých předností, které budou ukázány na výsledcích zevrubných farmakologických a klinicko-farmakologických testů.

V podrobném popise jsou uvedeny údaje o farmakologickém a klinickém zkoušení Thidasinu, kde účinná látka byla použita ve formě hydrochloridu.

Účinek Thidasinu na žaludeční sekreci

Byly provedeny zkoušky na zvířatech pro srovnání vlastností s histaminem a Histologem.

V chronických pokusech bylo použito psích samic s žaludeční píštělí po 18ti hodinovém hladovění.

a) Intramuskulární podání

Přípravek Thidasin byl podáván intramuskulárně v intervalech 40 minut ve stoupajících dávkách (0,05 - 0,08 - 0,1 - 0,2 mg/kg a více) až do dosažení maxima sekrece. Žaludeční šťáva byla titrována na obsah kyseliny a byla stanovena proteolytická aktivita. Produkce kyseliny chlorovodíkové byla vypočítána v miliekvivalentech (mEq) a pepsinu v miligramech. Výsledky pokusů ukázaly, že Thidasin může vyvolat maximální stupeň sekrece kyseliny chlorovodíkové v žaludku psů. Při intramuskulárním podání činí minimální

účinná dávka 0,05 mg/kg, maximální 3,0 mg/kg. Hodinový výdej kyseliny chlorovodíkové při maximální sekreci činil 24 mEq za hodinu, pepsinu 110 mg/hodinu.

V kontrolních pokusech byly psům podávány analogické dávky histaminu-hydrochloridu, nebo Histalogu. Celkem bylo provedeno 55 pokusů. Výsledky které jsou uspořádány ve formě kumulativních křivek vztahu "dávky a účinku" umožňují srovnání aktivit (pD_2) mezi látkami a H_2 -receptory, podle nichž je pořadí: histamin 6,40, Thidasin 3,86, Histalog 3,63.

b) Perorální podání

Ve zvláštní sérii 20 pokusů byl psům podáván preparát Thidasin v dávce 100 mg na zvíře. Po době latence od 20 do 30 minut byla pozorována maximální žaludeční sekrece (26 mEq/hodinu). Podání histaminu v dávkách 10 a 20 mg a Histalogu v dávkách 50 a 100 mg nevyvolalo u psů žádnou žaludeční sekreci.

Z toho je patrné, že přípravek Thidasin může vyvolat maximální žaludeční sekreci u psů jak při parenterálním, tak při perorálním podání. V tom spočívá podstatný rozdíl ve srovnání s histaminem a Histalogem.

Ve dvaceti pokusech podle Shayovy metody byli použiti krysy samci (o hmotnosti 250 až 300 g). Dvě hodiny před dekapitací zvířat byl podvázán pylorus žaludku. Pak byl zkoumán objem žaludeční šťávy a hodnota pH. Jedné pokusné skupině zvířat byl podán intraabdominálně Thidasin v dávce 8 mg/kg. Jako výsledek bylo zjištěno, že podání přípravku zvyšuje více než třikrát produkci kyseliny chlorovodíkové v žaludku po podvázání pyloru. U kontrolní skupiny činila hodnota pH žaludeční šťávy 2,2 a produkce kyseliny chlorovodíkové u jednoho zvířete byla v průměru 0,12 mEq; v pokusné skupině činila hodnota pH žaludeční šťávy 1,6 a produkce kyseliny chlorovodíkové byla 0,41 mEq.

Vliv Thidasinu na krevní tlak

Při pokusech na devíti kočkách (hmotnost 2,5 až 4,0 kg) narkotizovaných směsí urethan - chloralosa (60 mg/kg chloralosa, 600 mg/kg urethanu) byl registrován krevní tlak v arterii carotis communis rtuťovým manometrem. Intravenosní podání 0,1 mg/kg Thidasinu vedlo ke snížení krevního tlaku z výchozí úrovně o 4,00 kPa, podání stejné dávky histaminu o 13,33 kPa a Histalogu o 4,00 kPa. Při snížení dávky Thidasinu pod 0,1 mg/kg nebyl pozorován hypotenzivní účinek.

Při pokusech na 18 králících (hmotnosti 2,5 až 3,5 kg) s vyvedenou arterií carotis communis do kožního laloku byly preparáty zaváděny intravenosně. Dávka 0,1 mg/kg Thidasinu snížila krevní tlak o 1,60 kPa ekvimolární dávka histaminu o 5,33 kPa a Histalogu o 2,00 kPa.

Účinek Thidasinu na H_1 - a H_2 -receptory izolovaných orgánů

Byly registrovány kontrakce izolovaného proužku morčecího ilea při působení stoupajících koncentrací přípravku Thidasinu, histaminu a Histalogu a zobrazeny křivkami danými vztahem "dávka - účinek". Byly zjištěny afinity (pD_2) k H_1 -receptorům: histamin - 6,73,

Histalog - 4,23, Thidasin - 3,4.

Na pruhu papíru byly registrovány kontrakce izolovaného děložního rohu krys při působení acetylcholinu v koncentraci $1 \cdot 10^{-6}$ Mol. Přitom bylo zkoumáno spasmolytické působení přípravku ve standardních koncentracích na tyto kontrakce. Účinek histaminu byl vzat jako 100 %. Spasmolytický účinek Thidasinu na H_2 -receptory činil 15 %, Histalogu 16 %.

Ke sledování vlivu preparátu na H_2 -receptory bylo použito izolované srdeční síně morčete a stanovena frekvence rytmu a potom byly nakresleny kumulativní křivky "dávka - účinek" a vypočteny afinity (PD_2) k receptorům. Afinity (PD_2) činily pro histamin 6,64, pro Histalog 4,80 a pro Thidasin 5,10.

Pokusy o inhibici účinku Thidasinu pomocí antagonistů H_1 - a H_2 -receptorů

Efekt blokády účinku na H_1 - a H_2 -receptory byl zkoumán na 30 morčatech, která byla uvedena do šokového stavu intravenosním podáním 190 mg/kg Thidasinu. Když bylo předem podáno 0,05 mg/kg H_1 -antagonisty (Tavegil) bylo v 90 % případů zabráněno exitu zvířat.

Při pokusech na 6 psech byla intramuskulárním podáním 2 mg/kg Thidasinu vyvolána maximální žaludeční sekrece. Účinek na sekreci byl předcházejícím podáním antagonisty H_2 -receptorů, a sice dávkou Metiamidu 30 mg/kg, úplně eliminován.

V pokusech na šesti kočkách byla intravenosním podáním 2 mg/kg Thidasinu vyvolána hypotense. Premedikací dvou antagonistů histaminu a sice 0,05 mg/kg Tavegilu (H_1 -receptory) a 40 mg/kg Metiamidu (H_2 -receptory) se podařilo této reakci zabránit.

Po provedení speciálního programu testů byly zjišťovány akutní a chronická toxicita Thidasinu a jeho působení na funkce různých orgánů a systémů zvířat. Tabulka 1 zobecňuje výsledky těchto testů.

Tabulka 1

Běžné číslo	Název testu	Výsledky	
		Kontrolní skupina	Pokusná skupina
1	2	3	4
A.	Akutní toxicita ID_{50} mg/kg		
	myši samci 18,0 až 21,0 g i.p.		1000
	krysi samci 200 až 250 g i.p.		1000
	morčecí samci 280 až 350 g i.p.		360
	morčecí samci 200 až 250 g i.p.		190
B.	Chronická toxicita		
	morčecí samci o váze 200 až 250 g		

1	2	3	4
1.	intramuskulárně 20 mg/kg (0,1 LD ₅₀) Thidasin denně, 10 dnů		
	průměrná hmotnost u kontrolní skupiny v g	230,8 ± 52	260,3 ± 51
	průměrná hmotnost u pokusné skupiny v g	220,0 ± 58	252,3 ± 50
2.	Hematologie (na počátku a na konci pokusu)		
	hemoglobin, % u kontrolní skupiny	13,8 ± 0,4	11,9 ± 0,3
	u pokusné skupiny	11,8 ± 0,1	12,4 ± 0,3
	leukocyty, u kontrolní skupiny	10920 ± 702	10070 ± 610
	u pokusné skupiny	11360 ± 900	9500 ± 835
	erythrocyty, v mil, u kontrolní skupiny	3,79 ± 0,1	3,46 ± 0,1
	u pokusné skupiny	3,75 ± 0,1	3,93 ± 0,1
	sedimentace, mm u pokusné skupiny	2	2
	leukocyty - rozpočet	bez zvláštních změn	
	krvní srážlivost	beze změn	
3.	Elektrokardiogram		
	na počátku a na konci pokusu	bez podstatných změn	
C.	Lokálně dráždivý účinek 1 až 5% roztoků (morčata, králíci)		
	intramuskulárně		
	intravenosně		
	perorálně	negativní reakce	
	subkutánně		
	na oční spojivku		
D.	Alergický účinek (Arthusův-Sacharowův fenomen)		
	králíci samci o váze 3,0 kg		
	denně, 6 až 7 dnů:		
	u pokusné skupiny subkutánně, 0,1 ml		
	1% roztoku	negativní reakce	
	u kontrolní skupiny 0,1 ml normálního		
	koňského séra	nekrosy, odloučení postižených úseků	
E.	Účinek na hloubku a frekvenci dýchání, (králíci, kočky)		
	<u>0,1 až 0,2 mg/kg i.v.</u>		
	frekvence dýchání za minutu	90,0 ± 0,2	85,0 ± 0,4
	amplituda dýchacích pohybů, mm	220 ± 0,3	180 ± 0,1

1	2	3	4
	<u>0,1 až 0,2 mg/kg i.m.</u>		
	frekvence dýchání za minutu	79,0 ± 2,0	78,0 ± 2,3
	amplituda dýchacích pohybů, mm	160,0 ± 6,2	160,0 ± 10,1
	<u>1 mg/kg i.v.</u>		
	frekvence dýchání za minutu	120 ± 10,0	85,0 ± 6,0
	amplituda dýchacích pohybů, mm	10,0 ± 0,8	14,0 ± 0,4
	<u>2 mg/kg i.v.</u>		
	frekvence dýchání za minutu	100,0 ± 8,0	85,0 ± 10,0
	amplituda dýchacích pohybů, mm	110,0 ± 7,0	140 ± 20,0
E.	Chronická toxicita		
	psí samci o váze 22 až 25 kg, 3 zvířata		
1.	Perorálně, 200 mg (v želatinových kapslích)		
	denně, 10 dnů, 1 krát denně		
	1 kontrolní pes		
2.	Chování zvířat, potravní reflexy	beze změn	
3.	Váha na počátku a na konci pokusu	beze změny	
4.	<u>Funkce kardiovaskulárního systému</u>		
	a) Elektrokardiogram na počátku a na konci pokusu	bez podstatných změn	
	P-P, PQ, QRST, T		
P-P	doba celého srdečního cyklu,		
	ukazatel frekvence srdečních stahů		
P-Q	část EKG, ukazuje dobu nabuzení síně srdeční		
QRST	část EKG, tzv. komorový komplex,		
	ukazuje dobu průběhu nabuzení v srdečních komorách a obnovu srdečního potenciálu		
T	(T-vlna) charakterizuje intenzitu repolarizace myokardu a intenzitu výměnných procesů		
	b) Fonokardiogram na počátku a na konci pokusu	žádné odchylky ve výšce a trvání tónu a žádné poruchy v synchronizaci s EKG	
	c) Vyšetření krevního tlaku na počátku a na konci pokusu	vyskytly se změny v mezích fyziologické normy 14,67 až 18,67 kPa	

1	2	3	4
5.	<u>Funkce jater</u>		
a)	obsah bilirubinu, mg %		
	na počátku pokusu	0,15	0,16
	5. den pokusu	0,15	0,15
	10. den pokusu	0,15	0,15
b)	obsah glutamin-alanin-trans-aminázy v jednotkách na počátku pokusu	28	30
	5. den pokusu	34	30
	10. den pokusu	35,5	32
c)	Mobilita serových bílkovin		
	1) sublimátová zkouška		
	na počátku pokusu	1,0	1,0
	5. den pokusu	1,0	1,0
	10. den pokusu	1,0	1,1
	2) Thymolová zákalová reakce		
	na počátku pokusu	3	3
	5. den pokusu	6	6
	10. den pokusu	6	6
6.	Vyšetření moče, objem, specifická hmotnost, bílkovina, mikroskopie sedimentu (psi, morčata) (vodní zátěž v den vyšetření činila 5 % hmotnosti zvířete)		
	na počátku pokusu		
	5. den pokusu	žádné podstatné změny diurese a ve složení moče	
	10. den pokusu		
7.	Histologie vyšetření vnitřních orgánů (psi, morčata) 10. den pokusu (mikrořezové preparáty jater, ledvin, nadledvinek, štítné žlázy)	žádné mikroskopické změny v orgánech ve srovnání s kontrolními orgány	

Výsledky farmakologických zkoušek žaludeční sekrece působením Thidasinu ve srovnání se známými preparáty vedou k následujícím závěrům:

1. Při pokusech na zvířetech může Thidasin vyvolat maximální sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku stejného stupně jako histamin a Histalog.

2. Na rozdíl od histaminu a Histalogu může být dosaženo maximálního stupně sekrece

Thidasinem jak při parenterálním tak při perorálním podání, což je podstatnou výhodou ve srovnání se známými analogy.

3. Srovnání účinků Thidasinu na H_1 - a H_2 -receptory u různých objektů ukázalo, že afinita mezi preparátem a H_2 -receptory je silnější než mezi preparátem a H_1 -receptory a selektivita účinku Thidasinu je vyšší než u Histalogu.

4. Thidasin v dávkách (3 mg/kg), které vyvolávají maximální žaludeční sekreci u psů, nemá podstatný účinek na krevní tlak, rytmus srdečních stahů a celkové chování zvířat. Thidasin má velkou therapeutickou šíři, o čemž svědčí poměr

$$\frac{LD_{50}}{ED_{50}} = \frac{1000}{8}$$

Hodnoty chronické toxicity zjištěné na dvou druzích zvířat svědčí o tom, že preparát v dávkách 1/10 LD_{50} neovlivňuje podstatně růst a vývoj zvířat, složení krve a krevní obraz a funkce různých vnitřních orgánů a nevede k žádným patologickým změnám v životně důležitých orgánech zvířat.

Klinické vyzkoušení Thidasinu jako diagnostického prostředku pro testování sekreční schopnosti žaludku u nemocných a zdravých osob, bylo provedeno u 650 pacientů. Byla zkoušena možnost provádění submaximálních a maximálních testů při parenterálním a orálním podání preparátu ve srovnání s histaminem a Pentagastrinem. Zvláštní pozornost byla věnována registraci vedlejších účinků a reprodukovatelnosti výsledků sekrece při opakovaných pokusech.

V tabulkách 2, 3, 4 a 5 jsou uvedeny některé nashromážděné zobecněné hodnoty.

Tabulka 2

Vliv maximálních dávek Thidasinu na hodnoty žaludeční sekrece u pacientů střední věkové skupiny

Preparát	Počet pozorování	Výdej/h HCl mEq/h			Koncentrace HCl mEq/l			Žaludeční šťáva ml/h		
		1.hodina ^x	2.hodina	Δ%	1.hodina ^x	2.hodina	%	1.hodina ^x	2.hodina	%
Thidasin (2 mg/kg)										
perorálně	13	4,3	21,6	+402,3	33,3	103,2	+209,9	102,1	227,9	+123
Thidasin (2 mg/kg)										
subkutánně	11	8,2	18,3	+471,9	43,9	100,8	+129,6	87,0	200,5	+130,5
Pentagastrin (6 mg/kg)	15	3,7	16,5	+345,9	35,3	94,0	+166,3	106,3	174,0	+63,7

^x 1.hodina vyšetřování (basální sekrece)

2.hodina vyšetřování (sekrece po podání preparátu)

Tabulka 3

Srovnání hodnot žaludeční sekrece při použití Thidasinu (parenterálně)
v dávce 1,5 mg/kg a jednoduchého histaminového testu (0,01 mg/kg) u 20 pacientů

v dávce 1,5 mg/kg a jednorázově										
Hodnoty		Celková acidita		Volná kyselina		Výdej		Maximální výdej		Poměr celkové aci-
		(jednotky)		(jednotky)		mEq/hod HCL		mEq HCL		dity po stimulaci
										k basální sekreci
		Histamin	Thidasin	Histamin	Thidasin	Histamin	Thidasin	Histamin	Thidasin	Histamin
										Thidasin
		92,0+23	90,3+22	81,7+21	77,0+20	12,0+0,4	12,2+0,7	8,8+0,2	8,9+0,3	2,52+0,12
										2,54+0,09
p	>0,05			>0,05		>0,05		>0,05		>0,05

Tabulka 4

Reprodukovatelnost výsledků sekrece po podání Thidasinu a histaminu
v párových pokusech podle hodnot celkové acidity.
Počet pozorování v každé skupině po 10 osobách

Dávky preparátu	Thidasin		Basální sekrece	Histamin
	1,5 mg/kg perorálně	0,7 mg/kg subkutánně		0,01 mg/kg subkutánně
% rozdíl ^x (výkyvy)	0-22	15-42	0-62	0-53
% rozdíl v průměru	7,5	31	42	33

x) % rozdíl je poměr rozdílu hodnoty celkového obsahu kyselin při prvním
a druhém vyšetření jednoho a téhož pacienta k vyšší z obou hodnot.

Tabulka 5

Srovnání účinku Thidasinu, histaminu a Pentagastrinu na nejdůležitější hodnoty
žaludeční sekrece u pacientů s dvanácterníkovým vředem

Hodnoty sekrece	Thidasin		Histamin		Pentagastrin	
	1.hodina ^x	2.hodina	1.hodina ^x	2.hodina	1.hodina ^x	2.hodina
mEq/hod výdej pepsinu	7,25 [±] 0,9	23,9 [±] 1,8	7,0 [±] 1,2	19,4 [±] 1,6	7,4 [±] 0,8	24,8 [±] 1,5
jednotek/hod výdej chimosinu	4,0 [±] 0,7	17,8 [±] 2,3	3,7 [±] 1,2	4,8 [±] 3,0	3,3 [±] 0,8	19,3 [±] 3,8
jednotek/hod	17,3 [±] 0,3	218,2 [±] 4,0	16,0 [±] 0,008	39,14 [±] 2,8	16,4 [±] 0,04	157,3 [±] 5,9

x) 1. hodina - basální reakce

Výsledky pokusů ukázaly, že při adekvátních dávkách je sekreční účinnost Thidasinu stejná jako u histaminu a Pentagastrinu. Na rozdíl od posledně dvou jmenovaných preparátů, může být Thidasin podáván stejně dobře jak perorálně ve formě tablet nebo sondami ve formě roztoků, tak také parenterálně, intramuskulárně nebo subkutánně. Pomocí Thidasinu je možno provést jak submaximální tak také maximální sekreční testy. Ve všech případech není použití Thidasinu doprovázeno žádnými podstatnými vedlejšími jevy, které jsou charakteristické pro histaminový test a nevyžaduje proto předcházející podání antihistaminových přípravků. Perorální způsob podání Thidasinu je pohodlný, jednoduchý a může se provádět za ambulantních podmínek.

Klinická pozorování potvrdila experimentální výsledky a ukázala, že Thidasin je selektivní stimulátor žaludeční sekrece téměř prostý vedlejších účinků, který ve srovnání s analogickými známými preparáty (histamin, gastrin) má podstatné výhody a sice může být podáván perorálně, má výrazný selektivní účinek, je bezpečný a pohodlný při klinickém používání. Podle výsledků klinických pozorování byly stanoveny účinné dávky přípravku pro provádění submaximálních a maximálních sekrečních testů při rozdílných způsobech podávání.

Tabulka 6 obsahuje příslušné údaje.

Tabulka 6

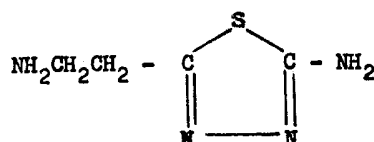
A. Dávky pro submaximální sekreční testy

Způsob podání	Histamin- dichlorid mg/kg	Histalog (Betamol) mg/kg	Thidasin mg/kg
Subkutánně nebo intramuskulárně	0,008	0,9	0,8
Perorálně	-	-	1,5

B. Dávky pro maximální sekreční testy

Způsob podání	Histamin- dichlorid mg/kg	Histalog (Betamol) mg/kg	Thidasin mg/kg
Subkutánně nebo intramuskulárně	0,025	1,7	1,6
Perorálně	-	-	2,0

Účinná látka, a sice 2-amino-5-(2-aminoethyl)-1,3,4-thiadiazol vzorce



je známá látka (Masaki Outa: J. Pharm. Soc. Japan., 72, 1636 až 1639, 1952).

Hydrochlorid této sloučeniny je bílý krystalický prášek s nažloutlým odstínem, slabě hygroskopický o teplotě tání 238 °C (za rozkladu), podle údajů v literatuře je teplota tání 237 °C (za rozkladu). Prášek se rozpouští lehce ve vodě, vodný roztok je bezbarvý, průhledný a dlouhou dobu stálý. Roztok látky v 0,01 M kyselině chlorovodíkové v koncentraci 10^{-4} mol má charakteristické absorpční spektrum v UV oblasti s maximem při 245 ± 1 nm.

Příklad 1

Příprava di- a monohydrochloridu 2-amino-5-(2-aminoethyl)-1,3,4-thiadiazolu

a) Příprava 2-amino-5-(2-ftalimidoethyl)-1,3,4-thiadiazolu.

22 g 1-(2-ftalimidopropionyl)-thioseminikarbazidu se za míchání rozpustí ve 45 ml 96 % kyseliny sírové a zahřívá se 5 až 10 minut na 100 °C. Roztok se ochladí, vlije se za míchání na tlučený led a neutralizuje se 20% roztokem hydroxidu sodného až na pH 8 až 9. Sraženina se odfiltruje a na filtru se promyje vodou až do úplného odstranění anorganických solí. Výtěžek 18,5 g (90 %), teplota tání 229 až 231 °C (za rozkladu) (vodný dioxan). Podle údajů v literatuře je teplota tání 226 až 227 °C.

Pro $C_{12}H_{10}N_4O_2S$

vypočteno: 52,54 % C, 3,67 % H, 20,43 % N, 11,69 S;

nalezeno : 52,31 % C, 3,82 % H, 20,24 % N, 11,67 S.

Výchozí 1-(2-ftalimidopropionyl)-thioseminikarbazid může být připraven metodou uvedenou v literatuře (Masaki Ota: J. Pharm. Soc. Japan., 72, 1636 až 1639, 1952).

b) Příprava 2-amino-5-(2-aminoethyl)-1,3,4-thiadiazoldihydrochloridu

17,8 g 2-amino-5-(2-ftalimidoethyl)-1,3,4-thiadiazolu, 3,25 g hydrazinhydrátu a 130 ml alkoholu se zahřívá 3 hodiny k varu. Alkohol se odpaří ve vakuu, ke zbytku se přidá 150 ml vody a 25 ml 20% kyseliny chlorovodíkové, zahřívá se 30 minut, po ochlazení se ftalhydrazidový zbytek odfiltruje a na filtru se propláchne vodou. Vodný roztok se odpaří na parní lázni, zbytek se rozpustí v 70 ml studené vody, zpracuje se neutrálním aktivním uhlím a zfiltruje. Filtrát se odpaří na parní lázni až do sucha. Výtěžek 14 g (100 %), teplota tání 238 °C (za rozkladu) (vodný methanol - aceton). Podle údajů v literatuře je teplota tání 237 °C (za rozkladu).

Pro $C_4H_8N_4S \cdot 2 HCl$

vypočteno: 22,13 % C, 4,64 % H, 25,80 % N, 14,77 % S, 32,66 % Cl;

nalezeno : 22,03 % C, 4,64 % H, 25,81 % N, 15,00 % S, 32,25 % Cl.

c) Příprava 2-amino-5-(2-aminoethyl)-1,3,4-thiadiazolmonohydrochloridu

K suspenzi 1,09 g 2-amino-5-(2-aminoethyl)-1,3,4-thiadiazol-dihydrochloridu v 10 ml čistého alkoholu se přidá 0,8 ml destilovaného triethylaminu. Směs se míchá 1 hodinu, zbytek se odfiltruje a promyje alkoholem. Výtěžek 0,9 g (100 %), teplota tání 202 až 203 °C.

Pro $C_4H_8N_4S \cdot HCl$

vypočteno: 19,63 % Cl;

nalezeno : 19,26 % Cl.

Příklad 2

Příprava roztoku 2-amino-5-(2-aminoethyl)-1,3,4-thiadiazolu pro injekce nebo pro podání per os.

Přípravek ve formě 5% vodného roztoku a v dávce 0,8 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta se aplikuje subkutánně nebo intramuskulárně, nebo v dávce 1,5 až 2,0 mg/kg

tělesné hmotnosti pacienta perorálně.

Protože roztoky 2-amino-5-(2-aminoethyl)-1,3,4-thiadiazol-dihydrochloridu reagují silně kyselé, neutralizují se předem roztokem hydroxidu sodného na pH 6 až 7, přičemž sloučenina se převede na monohydrochlorid.

Pro přípravu 1 litru 5% roztoku preparátu se rozpustí 50 g 2-amino-5-(2-aminoethyl)-1,3,4-thiadiazol-dihydrochloridu v 900 ml vody pro injekce, přidá se 30% roztok hydroxidu sodného až na pH 6 až 7 a doplní se vodou do 1 litru. Roztok se zfiltruje, dává se do ampulí z neutrálního skla po 1 ml a sterilisuje se parou při 100 °C po dobu 30 minut.

Jako zkoušku na identitu přípravku je možno použít působení dusitanu sodného na horký, chlorovodíkově kyselý roztok přípravku (redukce nitritového iontu podle jodoškrobového indikátoru) nebo pozitivní reakci na ionty chloru.

Identitu přípravku je také možno zkoušet UV-spektroskopií, kde se jeví absorpční maximum při 245 ± 1 nm.

Kvantitativní stanovení může být provedeno spektrofotometricky podle optické absorbance zkoumaného roztoku, nebo titrimeticky stanovením chlorových iontů.

Ampule se uchovávají na místě chráněném proti světlu.

Příklad 3

Příprava preparátu ve formě tablet.

Pro přípravu tablet o hmotnosti po 0,15 g se smísí 0,05 g 2-amino-5-(2-aminoethyl)-1,3,4-thiadiazol-dihydrochloridu s plnidlem a zhotoví se tablety. Plnidlo má toto složení: Cukr 0,0535 g; škrob 0,0425 g; talek 0,003 g; stearan vápenatý 0,001 g. Zkoušky na identitu a kvantitativní stanovení je stejné jako v příkladu 2. Tablety se uchovávají na suchém místě.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Stimulátor žaludeční sekrece obsahující účinnou látku a farmaceutický nosič, vyznačený tím, že jako účinnou látku obsahuje 2-amino-5-(2-aminoethyl)-1,3,4-thiadiazol ve formě soli s farmaceuticky vhodnou kyselinou.
2. Stimulátor podle bodu 1, vyznačený tím, že jako nosič obsahuje vodu.
3. Stimulátor podle bodu 1, vyznačený tím, že jako nosič obsahuje směs pevných plnidel.
4. Stimulátor podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že obsah účinné látky v jedné injekci pro parenterální podání je 50 mg/ml.
5. Stimulátor podle bodů 1 a 3, vyznačený tím, že obsah účinné látky v jedné tabletě je 0,05 g.