

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

243645

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

A 61 K 31/25//
C 11 D 1/74

(22) Přihlášeno 25 01 84
(21) PV 574-84

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 15 05 87

(75)
Autor vynálezu

GEORGIEVA MARIA IVANOVA Dr. med.; GEORGIEV GEORGI MARINOV;
ZONEV DRAGOMIR TODOROV; MINKOV EVGENI HRISTOV;
ILIEV SVETLIN TATCHEV Dr. med.; PONEVA MIRYANA VESSELINOVA, SOFIA (BLR)

(54) Prostředek k ošetření a metafylaxi urátové a smíšené urátové lithiasy

Prostředek obsahuje jako účinnou složku neionogenní povrchově aktivní látku obecného vzorce $\text{RCOO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$, kde R je zbytek kyseliny linolové, linolenové nebo olejové a n je 18 až 40.

Účinek látky spočívá na tvorbě komplexů ve vodě rozpustných sloučenin s kyselinou močovou, obsaženou v konkrementech, které se rozpouštějí a odcházejí v moči. Účinek se projevuje rychle, například již během měsíce, bez vedlejších účinků na organismus. Prostředek je použitelný jak při infekčních, tak při smíšených formách urátové lithiasy, přitom nemění pH moči a tedy nevyvolává srážení fosfátů.

Vynález se týká prostředku k ošetření a metafylaxi urátových, uráto-oxalátových a uráto-fosfátových lithias.

Nefrolithiasa neboli ledvinové kaménky je nejčastější urologické onemocnění. Podle chemického složení konkrementů se rozlišuje oxalátová, urátová, cystinová a fosfátová lithiasa. Léčení tohoto onemocnění se provádí v současné době především chirurgickým zákrokem. Existují sice způsoby a prostředky k medikamentóznímu ošetření (rozpuštění) konkrementů, nejsou však spolehlivé a nemají vždycky žádaný léčebný účinek.

Je známo, že k ošetření urátové lithiasy a smíšené urátové lithiasy se používá prostředků vyrobených na základě solí jako jsou citráty sodíku a draslíku, bikarbonáty, kyselina citronová a podobně. Takové preparáty jsou známy například pod obchodním názvem Magurlit a Soluran. K ošetření uvedené lithiasy se také používá prostředků obsahujících bylinné extrakty. Takovým prostředkem je například přípravek pod obchodním názvem Uralit.

Uvedené prostředky fungují na základě vlastnosti solí udržovat pH moči nemocné osoby na hodnotě do 7, čímž se zabráňuje krystalizaci kyseliny močové.

Známo prostředky mají několik nedostatků: je nebezpečí, že pH v moči překročí hodnotu 7, takže se mohou usazovat fosfáty, což vede k infekci ledvin. Účinek uvedených přípravků se projevuje teprve po dlouhé době aplikace až několik měsíců, byly pozorovány toxické vedlejší účinky, prostředků nelze použít při infekčních formách lithiasy a preparáty nejsou účinné při smíšených formách urátové lithiasy.

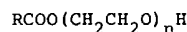
Účelem vynálezu je vytvořit prostředek k ošetření a metafylaxi urátové a smíšené urátové lithiasy, který by zajišťoval spolehlivé a časové rozpuštění konkrementů neboli lithiasy.

Podstata vynálezu spočívá v tom, že prostředek obsahuje jako účinnou složku neionogenní povrchově aktivní látku obecného vzorce $\text{R-COO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$, kde R je zbytek kyseliny linolové, kyseliny linolenové nebo kyseliny olejové a n je číslo 18 až 40.

Účinek prostředku podle vynálezu spočívá na principu tvorby komplexních, ve vodě rozpustných sloučenin s kyselinou močovou, která je základní složkou urátových konkrementů, přičemž prostředek tyto sloučeniny rozpouští a kyselina močová odchází z organismu močí.

Podstatou vynálezu je tedy:

Prostředek k ošetření a metafylaxi urátové a smíšené urátové lithiasy, vyznačený tím, že obsahuje jako účinnou složku neionogenní povrchově aktivní sloučeninu obecného vzorce



kde

R znamená zbytek kyseliny linolové, kyseliny linolenové nebo kyseliny olejové a n je číslo 18 až 40,

v množství 0,360 až 0,380 g pro jednotlivé podání.

Výhoda preparátu podle vynálezu spočívá v tom, že se dosahuje žádaného účinku velice rychle, například během měsíce, aniž by se pozorovaly vedlejší účinky. Prostředek je použitelný i při infekčních formách urátové lithiasy i při jejích smíšených formách, to znamená při uráto-oxalátové a uráto-fosfátové formě, přičemž nemění hodnotu pH moči, takže není nebezpečí srážení fosfátů. Pracovní schopnost nemocných osob se obnovuje velice rychle.

Vynález bude vysvětlen na základě příkladu.

Prostředek se podává orálně v dávce 0,375 g v průměru 3 až 4krát denně. Průměrná doba ošetřování je měsíc až půldruhého měsíce. Prostředek lze podávat jako sirup, kapky nebo v želatinových kapslích. K tomuto účelu se aktivní složka smíchá se známými pomocnými přípravky tak, aby se zachovala uvedená účinná dávka 0,375 g.

K prozkoumání a doložení účinnosti přípravku podle vynálezu byly prováděny zkoušky při teplotě 37 °C ve statických podmínkách. K tomuto účelu byla provedena analýza vzorků urátových, uráto-oxalátových a uráto-fosfátových konkrementů ke zjištění jejich hmotnosti a obsahu kyseliny močové. Po jisté době ponoření do 2,5% vodného roztoku prostředku podle vynálezu byla znovu provedena analýza konkrementů a zjišťovány tytéž údaje. Průměrné zmenšení hmotnosti konkrementů po době 48 hodin v uvedeném vodném roztoku obnášelo 20 %.

Ke zkoumání a doložení účinnosti prostředku podle vynálezu na tytéž konkrementy, avšak v moči, byly provedeny pokusy dokazující, že v tomto případě je průměrný pokles hmotnosti konkrementů za 48 hodin 23 %.

K doložení účinnosti prostředku podle vynálezu v dynamických podmínkách byly provedeny pokusy v aparaturách simulujících systém močových orgánů v lidském těle. Za těchto okolností se průměrný pokles hmotnosti konkrementů zvýšil na 44,7 %.

Také byly prováděny srovnávací pokusy s preparátem Soluran jak ve statických, tak v dynamických podmínkách. Průměrné snížení hmotnosti urátových konkrementů za statických podmínek při použití Soluranu bylo 7,1 %, zatímco při použití prostředku podle vynálezu 19,6 %. V dynamických podmínkách se hmotnost konkrementů snížila účinkem Soluranu o 21,9 % a účinkem přípravku podle vynálezu o 44,7 %.

K vysvětlení mechanismu účinnosti prostředku podle vynálezu byla zkoumána ultrafialová spektra roztoků tohoto prostředku před a po ponoření urátových konkrementů. Bylo zjištěno, že prostředek podle vynálezu má charakteristické ultrafialové spektrum s maximem na vlnové délce 262 nm, 272 nm a 284 nm. Po ponoření urátových konkrementů do roztoků přípravku se objevuje vrchol spektra kyseliny močové na 286 nm. To ukazuje, že ve srovnání s ultrafialovým spektrem kyseliny močové v destilované vodě se charakteristický vrchol posouvá z 280 nm na 286 nm. Tento posuv ke kratším vlnovým délkám dokazuje, že kyselina močová není v roztocích prostředku podle vynálezu volná, ale ve formě komplexní sloučeniny.

Zkoumání toxicity prostředku podle vynálezu na pokusných zvířatech jak v podmínkách akutního testu, tak chronického testu ukázalo, že LD₅₀ při orálním podávání je 3,680 mg/kg hmotnosti. Nebyl pozorován dráždivý účinek na sliznici ani na podkožní a svalovou tkáň. Také nebyla zjištěna změna krevního tlaku, počtu erytrocytů a množství enzymů. Na vnitřních orgánech nebyly pozorovány změny.

Dále se prováděly pokusy na osobách, které netrpí nefrolithiasou, aby se zjistilo vylučování prostředku podle vynálezu ledvinami. Moč zkušebních osob byla předem analyzována a byly zjištěny hodnoty pH, povrchové napětí a množství kyseliny močové. Potom byla každé zkušební osobě podána jednorázová dávka s množstvím 0,375 g prostředku podle vynálezu v polévkové lžíci sirupu, obsahujícího 2,5 % hmotnosti aktivní složky. Za 20 až 60 minut po podání se prostředek vyloučil močí, což bylo zjištěno pomocí ultrafialové spektrální analýzy. Moč měla nižší povrchové napětí v průměru 6,5 dyn/cm. Hodnota pH zůstala beze změny, kyselina močová je konstantní, avšak vázaná v komplexní sloučeninu.

Také byly prováděny pokusy se skupinou pacientů, trpících urátovou a smíšenou urátovou lithiasou. Těmto osobám byl podáván prostředek podle vynálezu ve formě sirupu v množství polévkové lžíce 3x denně hodinu před jídlem. Potom byla provedena analýza krve a moči nemocných a byly pořízeny rentgenové snímky a provedena echografie. Rozpuštění konkrementů bylo

dosaženo za 20 dnů až za 2 měsíce v závislosti na velikosti konkrementů. Pracovní schopnost nemocných se podstatně zlepšila již v prvním týdnu ošetření.

Dále budou podrobněji uvedeny toxikologické údaje a údaje o biologické účinnosti prostředku podle vynálezu.

Toxikologie

Pokusy byly provedeny na myších, krysách a králících.

Akutní toxicita při orálním a parenterálním podání roztoků MGI₅₇ o koncentraci 3-, 10- a 30 % v dávce 0,1 až 0,2 ml/10 g tělesné hmotnosti byla sledována na více než 200 krysách. Byla zjištěna hodnota LD₅₀, která je 3,5 g/kg.

Průkaz případné dráždivosti prostředku byl zkoumán místním podáním roztoku o koncentraci 1 až 30 % do spojivkového vaku, na sliznici močového měchýře a také nitrokožním, podkožním a nitrosvalovým podáním. Výsledky byly vyhodnoceny makroskopicky a histologicky.

Průkaz vlivu na reflektorickou aktivitu, na dýchání a na arteriální krevní tlak byl sledován na myších. Ke zjišťování subchronické toxicity byly užity skupiny po 3 myších. Zvířatům byla podána denní dávka 100 až 250 mg/kg perorálně nebo 50 až 100 mg/kg podkožně. Kontrolním zvířatům byla podána vždy destilovaná voda v množství 1 ml/kg nebo 0,2 ml fyziologického roztoku chloridu sodného podkožně.

Byly sledovány následující parametry: chování, celkový stav, smrtelnost, tělesná hmotnost, 1x týdně, krevní hodnoty, tj. hemoglobin, množství červených a bílých krvinek, diferenciální krevní obraz, hematokrit, objem červených krvinek a také klinické chemické hodnoty, jako hladina cukru v krvi, hladina močoviny v krvi, obsah bílkovin, transamináz a albuminu v krvi a vyšetření močového sedimentu. Tyto parametry byly sledovány 30, 60 a 90 dnů od začátku pokusu. Aby bylo možno vyloučit nespecifické vlivy, bylo v určitých intervalech usmrceno vždy 10 zvířat ze skupiny a byly sledovány orgány jako mozek, játra, slezina, plíce, tenké střevo a ledviny.

Chromická toxicita byla sledována 9 měsíců, byly sledovány stejné parametry jako shora a ve stejných intervalech. Shora uvedené parametry se nijak neodchylovaly od normálních hodnot. Při vyšetření 850 histologických preparátů jater, mozku, ledvin, sleziny, srdečního svalu, tenkého střeva, kůže a podkožního tukového vaziva také nebylo možno prokázat žádné odchylky od preparátů, připravených z kontrolních zvířat. Ani v hematologických a klinicko-chemických hodnotách nebyly žádné změny. Zkoumané orgány vážily stejně jako orgány kontrolních zvířat.

Antimikrobiální účinek MGI₅₇

Antimikrobiální účinek byl sledován na dvou mikroorganismech, které často způsobují infekci močových cest, a to *Escherichia coli* a *Pseudomonas aeruginosa*. Šlo o mikroorganismy, které byly izolovány z biologického materiálu nemocných, kteří trpěli Pyelonephritidou se současnou tvorbou ledvinových kamenů a také o vzorky kmenů z mezinárodních sbírek, a to *Escherichia coli* 25 922 a *Pseudomonas aeruginosa* ACCE-27 835. Byly prováděny zkoušky na agarových plotnách s papírovými kotouči a v kapalném prostředí, přičemž bylo prokázáno, že prostředek má bakteriostatický účinek, který je výraznější než účinek běžných antibiotik, užívaných k léčbě infekcí močových cest.

Předklinická pozorování

Ke sledování bylo užito 50 nemocných, kteří trpěli močovými kameny, z nich 34 s kameny kyseliny močové, 16 se smíšenými kameny kyseliny močové a šťavelové a kyseliny močové a fos-

fátů. Kontrolní skupinou bylo 20 zdravých osob. Nemocní byli léčeni 6 měsíců, zdravé osoby pouze 1 měsíc. Hodnotil se celkový stav zdravých osob, který nebyl ovlivněn, došlo k nepodstatnému zvýšení obsahu hemoglobinu ve fyziologickém rozmezí, cholesterol v séru byl nižší, zbývající klinicko-chemické hodnoty byly normální. Nedošlo k žádným změnám množství moči, obsahu bílkovin v moči, jejího pH ani sedimentu.

U nemocných se tvorbou kamenů bylo možno pozorovat snížení obsahu kyseliny močové v krevním séru, snížení močoviny a kreatininu. V moči bylo zvýšené množství kyseliny močové za 24 hodin. Vyšetření rentgenem a ultrazvukem prokazovalo zmenšování kamenů, jejichž tvar byl také bližší oválnému tvaru než na začátku pokusu.

V močovém sedimentu byly pozorovány malé kamínky. Chemickým rozbořem bylo prokázáno, že běží o kyselinu močovou, uráty a fosfáty a nebo oxaláty. Velikost kamínků byla 5 až 10 mm, tyto původní kameny byly v průběhu 1 měsíce až 6 týdnů úplně rozpuštěny. Již po prvním týdnu došlo ke zlepšení celkového stavu a návratu průběžnosti. Bolesti se zmenšily nebo ztratily a v močovém sedimentu bylo možno pozorovat zmnožení urátových krystalů.

Dále budou ještě uvedeny některé zvláštní případy jednotlivých nemocí.

Případ 1

Nemocná ve stáří 34 let, 12 let trpí výskytem ledvinových kamenů, v r. 1974 a 1979 bylo nutno provést oboustrannou operaci k odstranění kamenů. Chemická analýza ukázala, že jde o kombinované urátové a fosfátové kameny. V r. 1980 byla pozorována tvorba nového kamenu v levé ledvině. V moči bylo možno prokázat albumin a v sedimentu 25 až 30 leukocytů. V krvi bylo možno zjistit zvýšené množství močoviny, kreatininu a kyseliny močové. Nefrogram, získaný pomocí izotopů, ukazoval porušenou funkci obou ledvin.

Nemocná byla léčena prostředkem podle vynálezu v dávce 3 polévkové lžíce denně. V průběhu léčby se vyloučily fosfáty a uráty s velkými krystaly v celkovém množství 0,543 g. Při vyšetření moči již nebylo možno prokázat albumin ani bílé krvinky. Při urografii již nebylo možno prokázat kámen v levé ledvině. Při nefrogramu naopak bylo možno prokázat správnou funkci obou ledvin. Došlo ke zlepšení celkového stavu a k návratu průběžnosti.

Případ 2

Nemocná ve stáří 54 let trpěla ledvinovými kameny již 10 let. V současné době bylo možno prokázat kámen v levém močovodu při ztrátě funkce levé ledviny. Na počátku tohoto onemocnění měla nemocná velké bolesti. Při urografii byl prokázán v levém močovodu kámen a tento kámen zcela ucpával močovod.

Nemocná byla léčena prostředkem podle vynálezu, přičemž došlo k vyloučení velkého množství malých krystalků a jednoho kamínku o velikosti 4 mm. Tyto kameny sestávaly výlučně z kyseliny močové. Celkový stav se zlepšil, na kontrastním snímku bylo možno prokázat, že obě ledviny mají normální funkci.

Případ 3

Nemocná ve stáří 34 let, vyšetření prokázalo kámen v pravém močovodu. Na rentgenovém snímku byl zřejmý kámen o velikosti 5 mm v pravém močovodu. Nemocné byl podáván prostředek podle vynálezu 6 týdnů. Bylo možno pozorovat vylučování šťavelanových a urátových krystalů. Po 20 dnech bylo možno pozorovat putování kamene v močovodu směrem dolů. Po 6 nedělích již nebylo možno kámen vůbec prokázat.

Případ 4

Nemocný 56 let trpí ledvinovými kameny 14 let. V anamnéze je možno nalézt také údaje o dně. Pacient již vyloučil dva ledvinové kameny o velikosti 3 až 4 mm. Poslední kámen sestává výlučně z kyseliny močové. Na nefrogramu levé ledviny je možno pozorovat hydronefrotický charakter této ledviny a kámen v pravém močovodu. Nemocný byl léčen prostředkem podle vynálezu, po 1 měsíci vyloučil větší počet malých kamínků v celkovém množství 0,350 g. Potom vyšel ještě kámen o délce 30 mm. Tento kámen byl tvořen kyselinou močovou a fosfáty. Od té doby je nemocný bez potíží.

Případ 5

Nemocná ve věku 58 let trpí 10 let ledvinovými kameny. Hodnota kyseliny močové v krvi je 11 mg %. Na snímku je možno pozorovat kámen o velikosti 15 mm v levé pánvičce ledvinné. V moči je možno prokázat albumin a velký počet leukocytů. Nefrogram ukazuje zhoršenou funkci levé ledviny. Nemocná byla podávána prostředek podle vynálezu déle než 5 měsíců. Došlo k vyloučení krystalků kyseliny močové a šťavelanů a k vyloučení jednoho kamene o velikosti 11 mm. Póry na jeho povrchu prokazují účinnost prostředku podle vynálezu. Od té doby je nemocná bez potíží a není možno prokázat ani kameny, ani porušenou funkci ledvin.

Případ 6

Nemocný ve stáří 37 let přišel s diagnózou tvorby kamenů v levé ledvině. Před třemi lety již byl z levé ledviny kámen operativně odstraněn. Na snímku je možno pozorovat kámen v levé ledvině. Po 20 dnech léčby prostředkem podle vynálezu se kámen vyloučil ve 2 dílech a celé řadě menších kamínků. Šlo o šťavelany a kyselinu močovou. V současné době je nemocný bez potíží a na snímku není možno prokázat v levé ledvině žádný kámen.

Klinické zkoušky

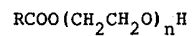
Na základě výsledku předběžných zkoušek byly prováděny na dvou urologických klinikách 18 měsíců klinické zkoušky.

Prostředek byl podáván nemocným s kameny urátovými a smíšenými kameny s obsahem urátu. Přítomnost kamenů byla prokazována rentgenologicky a ultrazvukem. Obě tyto metody byly užity také k průkazu změn velikosti kamenů nebo k průkazu jejich vymizení. Z laboratorních zkoušek byla sledována acidobazická rovnováha séra, elektrolyty, transaminázy, alkalická fosfatáza, kreatinin, močovina, Clearance-močoviny, kyselina močová. U 70 % nemocných došlo ke snížení koncentrace kyseliny močové v séru na normální hodnoty, u ostatních získaly hodnoty nezměněny.

Preparát byl velmi dobře snášen bez vedlejších účinků. Ze 118 ošetřených nemocných došlo v 70 % k úplnému rozpuštění a vyloučení kamenů.

P Ř E D M Ě T V Y N Ā L E Z U

Prostředek k ošetření a metafylaxi urátové a smíšené urátové lithiasy, vyznačený tím, že obsahuje jako účinnou složku neionogenní povrchově aktivní sloučeninu obecného vzorce



kde

R znamená zbytek kyseliny linolové, kyseliny linolenové nebo kyseliny olejové a
n je číslo 18 až 40,

v množství 0,360 až 0,380 g pro jednotlivé podání.