



N° 898.559

Classif. Internat.: A61K/CO7C

Mis en lecture le:

27 -06- 1984

LE Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 27 décembre 1983 à 14 h. 35*

au Service de la Propriété industrielle

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : VSESOJUNZNY KARDIOLOGICHESKY
 NAUCHNY TSENTR AKADEMII MEDITSINSKIKH NAUK SSSR
 3 Cherepkovskaya ulitsa 15a, Moscou (U.R.S.S.)

repr. par l'Office Parette (Fred. Maes) à Bruxelles

un brevet d'invention pour: Médicament pour le traitement des affections
 ulcéreuses

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet
 déposée en U.R.S.S. le 29 décembre 1982, n° 3569889

Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 27 juin 19 84
 PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur

L. WUYTS

000000

0802-P.93843-X-65
Br.5380

MEMOIRE DESCRIPTIF
à l'appui d'une demande de
B R E V E T D ' I N V E N T I O N
pour
Médicament pour le traitement
des affections ulcéreuses
par

Vsesojuzny Kardiologichesky nauchny tsentr Akademii
Meditsinskikh nauk SSSR
3 Cherepkovskaya ulitsa 15a
MOSCOU (U.R.S.S.)

--:--:--:--:--

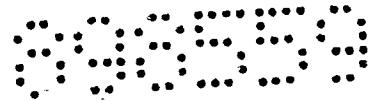
Priorité d'une demande de brevet déposée en U.R.S.S.
le 29 décembre 1982, sous le N° 3569889

--:--:--:--:--

Inventeurs: Vladimir Nikolaevich Smirnov
Mikhail Ivanovich Titov
Zhanna Dmitrievna Bessalova
Andrei Andreevich Azmuko
Tatyana Rafailovna Sax
Oleg Stefanovich Medvedev
Nadezhda Ivanovna Rozhanskaya
Vsevolod Grigorievich Smagin
Valentin Antonovich Vinogradov
Vladimir Markovich Polonsky
Sergei Alexandrovich Bulgakov
Vladimir Nikolaevich Ivanov

--:--:--:--:--

4



la

La présente invention concerne le domaine de la pharmacie et a notamment pour objet un nouveau médicament pour le traitement des affections ulcéreuses, qui trouve application notamment en gastro-entérologie.

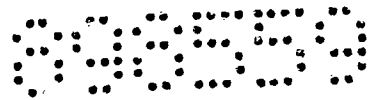
5 On connaît divers médicaments utilisés dans la gastro-entérologie, tels que les agents anticholinergiques-l'atropine, le glycopyrrolate, les antacides-l'hydroxyde d'aluminium, le carbonate de calcium, etc. (Christensen et al., Gastroenterology, 1977, v. 73, 10 pp.1170-1178).

L'action anti-ulcéreuse des médicaments anticholinergiques et des antacides est basée sur leur pouvoir de diminuer l'acidité du suc gastrique de sorte que ces médicaments sont utilisés en fortes doses. L'utilisation 15 de telles doses provoque plusieurs effets secondaires.

A l'heure actuelle, on estime que l'agent le plus efficace pour le traitement des affections ulcéreuses est la cymétidine, dont l'action est basée sur le blocage des récepteurs- H_2 de l'histamine (Brimblecomb et al., 20 Gastroenterology, 1978, v. 74, pp. 339-347). En même temps, la cymétidine provoque certains effets secondaires, entraînant des changements endocriniens, étant un antian-drogène, exerçant une influence sur le métabolisme des substances médicamenteuses dans le foie.

25 Dans la littérature est décrit un peptide de formule suivante: Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg (Chavkin, Goldstein, Proc.Natr.Acad.Sci.USA, 1981, v. 78, pp 6543-6547). Cependant, son domaine d'application éventuel n'est pas indiqué.

g



Le médicament proposé est un médicament nouveau qui n'est pas décrit dans la littérature.

On s'est donc proposé de créer un nouveau médicament pour le traitement des affections ulcéreuses, exerçant
5 une action accélératrice sur les processus de cicatrisation de l'ulcère et présentant une faible toxicité, un grand diapason thérapeutique et ne provoquant pas d'effets secondaires.

Ce problème est résolu en ce que le médicament pour
10 le traitement des affections ulcéreuses, du type renfermant un principe actif et un diluant pharmaceutique, est caractérisé, suivant l'invention, en ce qu'il contient à titre de substance active un peptide de formule suivante:

Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg.

15 Le médicament proposé peut être utilisé sous diverses formes galéniques (injections, solutions, comprimés, etc.). Il est préférable d'utiliser le médicament proposé sous forme de solutions injectables à teneur en substance active de 0,1 à 0,5 % en poids. En qualité de solvant
20 pharmaceutique, le médicament contient de préférence de l'eau bidistillée ou une solution aqueuse à 0,9% de chlorure de sodium.

Le médicament revendiqué sous forme de comprimés renferme de préférence la substance active à raison de
25 10 à 50 mg par comprimé. En qualité d'excipient pharmaceutique pour comprimés, il contient de préférence de l'amidon, du glucose ou de la lactose.

Le médicament proposé exerce une action accélératrice sur les processus de cicatrisation de l'ulcère peptique
30 du duodénum et de l'estomac. Les effets physiologiques du médicament proposé sont dus à une formation accélérée de la cicatrice à l'endroit de l'ulcère.

Le médicament présente une faible toxicité, s'administre à faible dose unique ou à faibles doses de traite-

8

ment, et a un large diapason thérapeutique. Le médicament est utilisé pour le traitement des affections ulcéreuses.

Le médicament proposé pour le traitement des affections ulcéreuses a été essayé aussi bien sur des animaux que dans des conditions cliniques.

L'efficacité du médicament a été étudiée sur le modèle expérimental de l'ulcère duodénal provoqué par la cystéamine chez les rats et sur le modèle des ulcères gastriques chez les rats, provoqués par immobilisation pendant 24 heures.

Les ulcères duodénaux ont été provoqués à l'aide d'une injection subcutanée d'hydrochlorure de cystéamine à une dose de 350 mg/kg administrée en une fois.

Le médicament revendiqué a été également introduit par voie subcutanée 2 fois par jour en soluté physiologique. L'essai a porté sur 370 rats mâles Wistar pesant de 150 à 200 g. Les animaux ont été sacrifiés par décapitation 48 heures après l'introduction de la cystéamine. L'état de la muqueuse du duodénum a été déterminé visuellement, à l'aide d'une loupe binoculaire (x5) selon l'échelle suivante: 0-muqueuse intacte, 1-érosions superficielles, 2-ulcère unique, 3-ulcères généralisés, 4-ulcères perforants ou pénétrants. La sévérité de l'affection dans chaque groupe d'animaux a été évaluée par une note moyenne; on a également calculé la fréquence de l'affection (nombre d'animaux présentant des ulcères/nombre d'animaux du groupe). Pour une évaluation globale on a utilisé un index d'ulcère qu'on a calculé suivant la formule :

Index = sévérité+fréquence doublée

Les résultats obtenus après l'introduction de diverses doses du médicament revendiqué sont résumés dans le tableau 1.

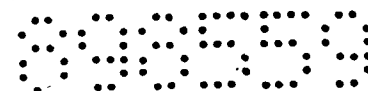


Tableau 1
Influence du médicament revendiqué sur le développement des ulcères duodénaux chez les rats

5	Médicament revendiqué (μ g/kg)	Nombre de rats	Indices		
			Sévérité	Fréquence	Index
	1	2	3	4	5
	Contrôle	60	1,78 $\pm$ 0,17	0,66	3,10
	1	20	0,89 $\pm$ 0,24*	0,44	1,70
10	5	20	0,57 $\pm$ 0,25*	0,29*	1,15
	12	40	0,28 $\pm$ 0,14*	0,13*	0,54
	50	20	0,67 $\pm$ 0,24*	0,28*	1,23
	125	20	1,08 $\pm$ 0,34	0,50	2,08
	300	20	1,70 $\pm$ 0,42	0,70	3,10

15 Le médicament revendiqué possède une activité anti-ulcéreuse dans un large diapason de doses, notamment de 5 à 50 μ g/kg. La dose de 12 μ g/kg s'est révélée la plus efficace. Une augmentation considérable de la dose du médicament a conduit à une diminution de son action

20 anti-ulcéreuse.

Par une série particulière d'essais, a été réalisée une étude comparative de l'influence du médicament revendiqué et de la cymétidine sur l'apparition et l'évolution d'ulcères duodénaux expérimentaux. On a utilisé 170 rats.

25 Après l'introduction de la cystéamine, on a administré pendant plusieurs semaines au premier groupe d'animaux, deux fois par jour, le médicament revendiqué à la dose la plus efficace (12 μ g/kg), et au deuxième groupe, la

§

cymétidine à la dose de 7 mg/kg par jour, ce qui correspondait à la dose normale utilisée pour le traitement de l'ulcère peptique chez l'homme. La solution physiologique a été introduite aux animaux du groupe de contrôle. Le sacrifice des animaux au bout de diverses périodes après le début de l'expérimentation a été réalisé par groupes de 10 rats. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 2.

Tableau 2

10 Modifications de l'index d'ulcère sous l'action du médicament revendiqué et de la cymétidine

Substance	Délais						
	24h	48h	72h	7j	14j	21j	28j
15 Contrôle	3,1	3,3	3,2	1,8	1,2	0,4	0
Médicament revendiqué	1,4	0,4	0,6	0	0	-	-
Cymétidine	1,6	1,6	1,5	0,8	0		

20 Ainsi, la cicatrisation complète des ulcères sous l'action du médicament revendiqué avait lieu déjà vers la fin de la première semaine, et sous l'action de la cymétidine, vers la fin de la deuxième semaine. Au bout de 48 heures, le médicament revendiqué provoquait une diminution plus marquée de l'index que la cymétidine. La dose unique de médicament revendiqué était de presque 600 fois plus faible que celle de la cymétidine.

25 L'apparition d'ulcères gastriques chez les rats a été provoquée par immobilisation pendant 24 heures en position dorsale à la température de 25°C. Les essais ont porté sur 120 rats mâles pesant 150 à 200 g. Les animaux ont été décapités

immédiatement après la fin de l'immobilisation. Le médicament proposé a été introduit une seule fois par voie subcutanée, 30 minutes après le début de l'immobilisation. On a évalué visuellement l'intensité des lésions érosives-ulcéreuses de l'estomac comme la somme de la longueur maximale de tous les défauts de la muqueuse gastrique (en mm). Les résultats sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3

Influence du médicament revendiqué sur le développement des ulcères gastriques chez les rats

Indices	Contrôle	Dose de médicament, $\mu\text{g/kg}$		
		1	12	125
Nombre d'animaux	30	30	30	30
Intensité, mm	$10,8 \pm 1,8$	$3,2 \pm 0,7^*$	$2,9 \pm 0,7^*$	$4,7 \pm 1,2^*$

* $P < 0,05$

Ainsi, le médicament revendiqué diminue considérablement l'intensité des lésions érosives-ulcéreuses de la muqueuse gastrique des rats lors de l'immobilisation. L'activité manifestée par le médicament revendiqué atteint son maximum lors de l'administration d'une dose de 12 $\mu\text{g/kg}$.

Pendant le sacrifice des animaux, on a prélevé du sang des vaisseaux jugulaires, dans le sérum duquel on a déterminé la concentration en gastrine. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 4.

Influence du médicament revendiqué sur la concentration de gastrine dans le sérum sanguin des rats

Indices	Contrôle de vivarium	Contrôle d'essai	Dose de médicament $\mu\text{g/kg}$		
			1	12	125
5					
	Nombre d'animaux.	20	30	30	30
	Gastrine, pg/ml	46,8 $\pm$ 2,1	60,9 $\pm$ 3,9	51,8 $\pm$ 8,0	44,0 $\pm$ 4,6*
10				60,2 $\pm$ 10,9	

*) $P < 0,05$ en comparaison avec le groupe témoin.

Comme il ressort du Tableau 4, le médicament revendiqué, administré à la dose de 12 $\mu\text{g/kg}$, réduit d'une façon marquée le niveau de gastrine, dont l'augmentation a été constatée chez les rats soumis à l'immobilisation.

Par des essais réalisés sur 50 rats mâles on a étudié l'action du médicament revendiqué sur la production d'acide chlorhydrique par l'estomac. Le pylore des rats a été préalablement ligaturé, après quoi le médicament revendiqué a été introduit en une seule fois par voie subcutanée. Les rats ont été sacrifiés une heure après, on a mesuré le volume de suc gastrique (en ml) et son acidité en unités de titre. Les résultats sont résumés dans le Tableau 5.

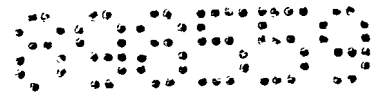
Tableau 5

Influence du médicament revendiqué sur la sécrétion d'acide chlorhydrique chez les rats

Indices	Contrôle	Dose du médicament, $\mu\text{g/kg}$		
		1	12	125
30				
	Volume de suc, ml	1,97 $\pm$ 0,12	1,94 $\pm$ 0,37	1,87 $\pm$ 0,07
	Acidité, unités de titre	46,8 $\pm$ 4,2	30,2 $\pm$ 2,6*	32,5 $\pm$ 1,9*
			31,9 $\pm$ 2,3*	

* $P < 0,05$

8



Ainsi, le médicament revendiqué abaisse l'acidité du suc gastrique à toutes les doses, sans toutefois changer le volume de la sécrétion gastrique.

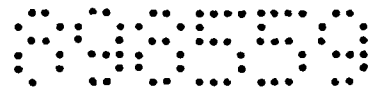
5 Les études expérimentales réalisées ont révélé une action protectrice marquée du médicament revendiqué sur la muqueuse gastrique et duodénale, ce qui assure son effet anti-ulcéreux. Cette action du médicament proposé est favorisée par son action inhibitrice sur la sécrétion de la gastrine et de l'acide chlorhydrique.

10 L'étude de la toxicité du médicament revendiqué a montré une basse toxicité lors de l'administration unique du médicament. La dose de médicament entraînant la mort de 50% de souris blanches (DL_{50}) était de 520 mg/kg (variations entre 433 à 624 mg/kg) par voie intraveineuse. Chez
15 les rats Wistar, la DL_{50} par voie intraveineuse constituait 270 mg/kg.

La toxicité chronique du médicament revendiqué a été étudiée pendant 2 mois sur les rats, les lapins et les chiens; le médicament a été administré quotidiennement et une seule
20 fois par jour par voie intramusculaire aux doses de 0,2 et 2,0 mg/kg à différents groupes d'animaux de chaque espèce. On n'a pas observé une action toxique générale. On n'a pas non plus constaté de changements certains des indices hématologiques, biochimiques du sang, des analyses de l'urine.
25 Le fonctionnement du foie, des reins, des glandes thyroïde et pancréatique n'a pas subi de modifications (d'après les données des épreuves fonctionnelles). On n'a pas observé non plus de changements véritables des niveaux d'hormones sexuelles et coricales.

30 Les examens histologiques des poumons, du foie, des reins, du coeur, de l'hypophyse, des glandes sexuelles des animaux

8



ayant reçu le médicament revendiqué ont permis de constater qu'à la dose de 2 mg/kg (c'est-à-dire à une dose de 100 fois supérieure à la dose thérapeutique supposée) le médicament ne provoque pas de changements morphologiques

5 considérables.

On n'a pas observé d'augmentation des lésions chromosomiques dans les cellules de la moelle des souris, lors de l'étude de l'activité mutagène du médicament revendiqué sur des souris de la lignée C 57 BL/6, ce qui témoi-

10 gne de l'absence d'activité mutagène du médicament revendiqué.

Le médicament revendiqué a été testé en clinique sur 40 malades atteints d'une affection ulcéreuse du duodénum. Le groupe de contrôle comprenait 20 malades

15 traités à la cymétidine à la dose de 800 mg par jour.

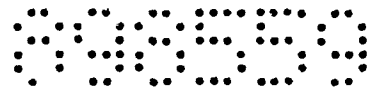
On a soumis au traitement seulement des sujets du sexe masculin, l'âge des malades était de 22 à 56 ans. La durée de l'affection était variable, allant de l'ulcère nouvellement constaté jusqu'à des affections dont la durée

20 atteignait 28 ans. Le diagnostic de l'affection ulcéreuse était établi sur la base de tests cliniques généralement adoptés, avec utilisation obligatoire de gastroduodénoscopie. La gastroduodénoscopie a été réalisée avant l'administration du médicament et 14, 21 et 28 jours après son

25 utilisation (les deux dernières endoscopies n'ont été réalisées qu'en cas d'ulcères non cicatrisables).

Le premier jour de l'utilisation du médicament et 14 jours après, on a réalisé un prélèvement du sang pour les examens biochimiques, pour la détermination de la

30 concentration de certaines hormones. On a simultanément effectué des analyses de l'urine et des selles. Pendant la gastroduodénoscopie on a réalisé la biopsie des segments fundique et antral de l'estomac, ainsi que de la



bulbe du duodénum. Au début et à la fin de l'administration du médicament, on a étudié la fonction sécrétoire de l'estomac, en évaluant la sécrétion d'acide chlorhydrique basale et stimulée par la pentagastrine.

5 Le médicament a été introduit par voie intramusculaire à des doses de 10 à 15 ~~g~~g/kg sous forme d'une solution aqueuse à 0,9% de chlorure de sodium, deux fois par jour (le matin à 7 heures et le soir à 19 heures). La durée du traitement était de 14 à 28 jours, la dose du médicament
10 pour un traitement complet étant de 30 à 60 mg. Aucun autre médicament n'a été administré aux malades. Les antacides ont eux aussi été exclus.

Le temps moyen de cicatrisation de l'ulcère duodénal dans le groupe de malades ayant reçu le médicament a
15 constitué 22,8 jours. Vers la fin de la deuxième semaine du traitement, la cicatrisation de l'ulcère a été constatée chez 47,5% des malades, vers la fin de la troisième semaine, l'ulcère s'est cicatrisé chez 85% des malades; vers la fin de la quatrième semaine de traitement, l'ulcère ne s'est
20 pas cicatrisé que chez un seul malade, autrement dit, la cicatrisation a eu lieu dans 97,5% des cas.

Chez les malades traités à la cymétidine à raison de 200mg 4 fois par jour, l'ulcère s'est cicatrisé vers la fin de la 3^e semaine chez 65% des malades, ce qui est
25 considérablement inférieur au pourcentage de cicatrifications (85%) constaté lors du traitement avec le médicament revendu, pendant la même période.

A la suite du traitement par le médicament revendu, les douleurs dans le secteur épigastrique inhérentes
30 à l'affection ulcéreuse ont rapidement disparu: au 3^e jour, les douleurs ont disparu chez 50% des malades, vers la fin de la deuxième semaine du traitement, chez 97,5% des malades. Lors du traitement par la cymétidine, les douleurs persis-

taient vers la fin de la 2^e semaine chez 35% des malades.

5 Lors de l'utilisation du médicament revendiqué, on n'a pratiquement pas constaté de manifestations secondaires cliniquement exprimées, sauf pour deux malades chez lesquels on a observé pendant trois jours un prurit cutané léger qui a disparu après administration de médicaments antihistaminiques, sans que l'on ait eu à interrompre le traitement par le médicament conforme à l'invention.

10 L'emploi du médicament revendiqué n'a pas entraîné d'écarts sensibles des indices de la fonction cardio-vasculaire: électrocardiogramme, pression artérielle, fréquence des contractions cardiaques. Chez 3 malades prédisposés à l'hypertension artérielle on a noté une normalisation de la pression artérielle sur fond d'emploi
15 du médicament revendiqué.

L'examen du suc gastrique a été réalisé avant et après 2 semaines d'administration du médicament par la méthode de fractionnement avec évaluation de la production basale d'acide chlorhydrique et de la sécrétion à la
20 suite de la stimulation par administration unique intramusculaire de pentagastrine à la dose de 5 ~~μ~~ g/kg. Les résultats sont résumés dans le Tableau 6.

8)

Tableau 6

Sécrétion d'acide chlorhydrique avant et après le traitement par le médicament revendiqué

5	N° d'ordre	Indices	Sécrétion basale		Sécrétion stimulée	
			avant traitement	après traitement	avant traitement	après traitement
	1	2	3	4	5	6
10	1	Volume de suc, ml	180,2±19,1	115,3±19,8*	212,0±14,1	198,6±30,3
	2	Ejection d'acide, milliéquivalent/h	21,8±1,4	10,6±3,4*	36,6±3,3	36,1±7,8

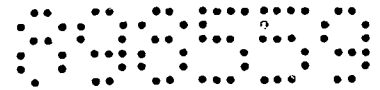
*P < 0,05

Ainsi, le traitement au médicament revendiqué a conduit à une diminution de la sécrétion basale d'acide chlorhydrique sans toutefois exercer une influence sur la réponse sécré-
 20 toire des glandes gastriques à la stimulation par la penta-
 gastrine.

L'examen des indices hématologiques (hémoglobine, leucocytes, éosinophiles, neutrophiles, lymphocytes, monocytes, vitesse de sédimentation des érythrocytes) a été réalisé
 25 chaque semaine; le traitement au médicament revendiqué n'exerçait aucune influence sur les indices étudiés.

Les indices suivants ont été déterminés dans le sang des malades ayant reçu le médicament revendiqué, une fois
 30 toutes les deux semaines: glucose, transaminases, amylase, phosphatase alcalin, urée, créatinine, protéine globale, albumine, globulines, cholestérine, bilirubine, créatine-

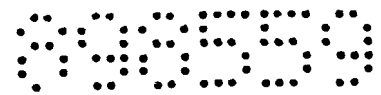
6



phosphokinase, lactate-déshydrase, cholinestérase, leucine-
aminopeptidase, gamma-glutamyltranspeptidase, glutamate-
déshydrase, potassium, calcium, sodium, chlore. On n'a pas
observé de changements véritables des indices indiqués après
5 le traitement au médicament. On a noté chez 3 malades une
augmentation passagère de l'activité de la transaminase
d'asparagine dans le sang, qui n'était pas observée après
la détermination réitérée de l'activité de l'enzyme une
semaine après. Les autres indices caractérisant l'état
10 fonctionnel du foie n'ont pas changé chez les malades.

Avant et après le traitement au médicament revendiqué,
on a réalisé chez 20 malades la détermination de la teneur
du plasma en plusieurs hormones à l'aide des méthodes radio-
immunologiques : gastrine, insuline, glucagon, hormone
15 somatotrope, hormone adrénocorticotrope, prolactine, hormone
thyréotrope, tyroxine, tri-iodothyronine, hormone folliculo-
stimulante, hormone lutéinisante, aldostérone, cortisol,
estradiol, progestérone et testostérone. La teneur du sang
en toutes les hormones n'a pas changé; on n'a noté qu'une
20 augmentation incertaine du niveau basal de l'insuline
($12,1 \pm 0,67$ micro-unités/ml avant le traitement et $16,7 \pm 2,2$
micro-unités/ml après le traitement).

L'examen morphologique a été effectué chez 17 malades
ayant reçu le traitement au médicament revendiqué. On a
25 réalisé une biopsie de la muqueuse intacte du duodénum des
secteurs antral et fundique de l'estomac à travers l'endos-
cope. Les biopsies ont été fixées et coulées en paraffine.
Les coupes par séries de 3 à 5 microns ont été colorées
avec l'hématoxyline-éosine, et on a utilisé également les
30 méthodes de coloration immuno-cytochimiques avec emploi
d'antisérums spécifiques à la gastrine 1-17 (pour révéler
les cellules-G), à la somatostatine 1-14) (pour visualiser
les cellules-D) et du complexe peroxydase-antiperoxydase.



Le nombre de cellules endocriniennes a été déterminé à l'aide d'un réseau spécial sur 1 mm^2 de la muqueuse gastrique et intestinale. Les résultats du calcul ont été comparés avec les indices obtenus à la suite de l'analyse immunocytochimique des biopsies chez 12 sujets du groupe de contrôle (pratiquement sains).

L'image morphologique générale avant le traitement est caractérisée par une augmentation de l'infiltration de la muqueuse gastrique et duodénale par les lymphocytes et les plasmocytes, par une diminution de l'index mitotique dans l'épithélium. Après le traitement au médicament revendu, on a noté chez 53% des malades une infiltration lymphoplasmocytaire intensifiée comparativement aux indices déterminés avant le traitement, chez 35% des malades on n'a observé aucune modification, et chez 12% des malades, une diminution de l'infiltration. On a simultanément décelé une augmentation d'environ 2 fois de l'index mitotique, ce qui peut témoigner d'un renforcement des processus de régénération dans la muqueuse.

La modification du nombre de cellules endocriniennes est présentée dans le Tableau 7.

Tableau 7

Influence du médicament revendu sur le nombre de cellules endocriniennes dans la muqueuse du secteur antral de l'estomac et du duodénum

Localisation	Cellules-G par mm^2	Cellules-D par mm^2
1	2	3
Secteur antral de l'es-		
tomac:		
Contrôle	293 $\pm$ 27	53 $\pm$ 6
Avant le traitement	628 $\pm$ 92*	38 $\pm$ 4

9

1	2	3
	Après le traitement	
	400 $\pm$ 53	69 $\pm$ 6**
	Duodénum	
5	Contrôle	41 $\pm$ 5
	Avant le traitement	
	48 $\pm$ 3	35 $\pm$ 4
	Après le traitement	
	48 $\pm$ 3	39 $\pm$ 7

10 *) P < 0,05 comparativement au contrôle;

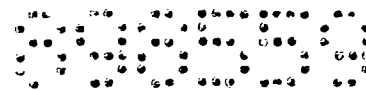
***) P < 0,05 comparativement aux indices avant le traitement.

15 Ainsi, sur fond de traitement au médicament revendiqué, il se produit une diminution du nombre élevé de cellules-G produisant la gastrine, ce qui se combine avec une augmentation du nombre réduit de cellules-D produisant la somatostatine.

20 Les essais cliniques du médicament revendiqué ont démontré son efficacité élevée quant à la cicatrisation de l'ulcère du duodénum, qui est supérieure à celle de la cymétidine. Le médicament favorise une disparition rapide du syndrome douloureux, diminue la sécrétion basale de l'acide chlorhydrique, accélère les processus régénérateurs dans la muqueuse gastro-duodénale (d'après les données de la détermination de l'index mitotique). Le médicament revendiqué

25 est exempt de toxicité, n'influe pas sur les fonctions des organes viscéraux les plus importants, ne provoque pas de modifications des indices du sang, et n'a aucun effet sur les glandes endocrines.

30 Le médicament revendiqué peut être utilisé sous diverses formes galéniques, à savoir, sous forme de solutions injectables, de comprimés, de suppositoires. Il est possible de

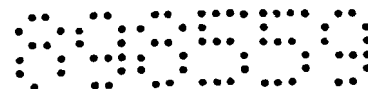


l'utiliser par voie intranasale. En cas d'emploi sous forme de solutions injectables, on utilise des solutions à teneur en substance active de 0,1 à 0,5% en poids. On introduit la solution injectable à une dose de 1 ml deux ou trois fois par jour.

En qualité de solvant on utilise de l'eau bidistillée, une solution aqueuse à 0,9% de chlorure de sodium, la solution de Ringer, une solution de glucose.

Le médicament sous forme de comprimés et suppositoires contient de préférence le principe actif à raison de 10 à 50 mg par comprimé ou par suppositoire. On peut utiliser pour les suppositoires une base quelconque pharmaceutiquement admissible. En qualité d'excipient pharmaceutique pour comprimés on utilise de préférence l'amidon, le glucose, la lactose.

On prescrit le médicament à une dose de 1 ou 2 comprimés 3 fois par jour avant le repas. Le traitement au médicament revendiqué dure 14 à 28 jours. Le médicament revendiqué n'a pas d'effets secondaires et des contre-indications pour son emploi. On prépare les formes galéniques du médicament par des méthodes généralement connues. Le principe actif du médicament peut être synthétisé par des procédés standards de la chimie peptidique, par exemple par le procédé d'allongement étagé de la chaîne peptidique, en commençant par l'arginine libre C-terminale, à l'aide d'esters activés d'acides aminés substitués, en passant par les composés intermédiaires suivants: carbobenzoxy-leucylarginine; carbobenzoxy-phénylalaninyl-leucyl-arginine; carbobenzoxyglycyl-phénylalaninyl-leucyl-arginine; carbobenzoxy-D-alanyl-glycyl-phenylalaninyl-leucyl-arginine; carbobenzoxy-O-benzyl-tyrozy-D-alanyl-glycyl-phénylalaninyl-leucyl-arginine.



RE V E N D I C A T I O N S
=====

1. Médicament pour le traitement des affections
ulcéreuses, du type renfermant un principe actif et
un diluant pharmaceutique, caractérisé en ce qu'à titre
de principe actif il contient un peptide de structure
suivante :

Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg

2. Médicament suivant la revendication 1, sous
forme de solution injectable, caractérisé en ce qu'il
contient ledit principe actif à raison de 0,1 à 0,5 % en
poids.

3. Médicament suivant l'une des revendications 1
et 2, caractérisé en ce qu'à titre de diluant pharmaceu-
tique il contient un solvant constitué d'eau bidistillée
ou d'une solution aqueuse à 0,9% de chlorure de sodium.

4. Médicament suivant l'une des revendications 1
et 2, sous forme de comprimés, caractérisé en ce qu'il
contient ledit principe actif à raison de 10 à 50 mg
par comprimé.

5. Médicament suivant la revendication 4, caractérisé
en ce qu'à titre de diluant pharmaceutique il contient un
excipient constitué d'amidon, de glucose ou de lactose.

Bruxelles le 27 décembre 1983
P.Pon.: Vsesojuzny Kardiologicheskoy
nauchny tsentr Akademii
Meditsinskikh nauk SSSR
Pr.OFFICE PARETTE (FRED MAES)