

Laktationshemmende Wirkung von N-[D-6-Methyl-8-isoergolin-I-yl]-N', N'-diäthylharnstoff (VÚFB-6638)

Eine Agalaktie bei an gangränösem Ergotismus leidenden Frauen wurde schon im Jahre 1676 von DODART¹ beobachtet. Aber erst im Jahre 1962 berichteten ZEILMAKER und CARLSEN² und später auch weitere Autoren über die laktationshemmende Wirkung mancher Mutterkornalkaloide und deren Derivate, sowie auch über die Abhängigkeit dieses Effektes von der Hemmung der Prolaktinsekretion³⁻⁶. Es wurde auch die Rolle von PIF bei dieser Erscheinung besprochen^{7,8}.

Unsere Arbeit weist auf die laktationshemmende Wirkung eines weiteren Ergolinnderivates, des N-[D-6-methyl-8-isoergolin-I-yl]-N', N'-diäthylharnstoffmaleinates (VÚFB-6638) hin. Der Stoff ist wasserlöslich und wird nach peroraler Verabreichung gut resorbiert. Die orale LD₅₀ ist bei Ratten 388 mg/kg (335-477 mg/kg), bei Mäusen 251 mg/kg (223-282 mg/kg). Die Verabreichung von VÚFB-6638 an Rattenweibchen führt außerdem zur Unterbrechung der beginnenden Gravidität⁹ und ruft eine Sekretstimulation der Gonadotropine FSH und LH hervor¹⁰.

Die laktationshemmende Wirkung von VÚFB-6638 wurde mittels der schon früher beschriebenen Methode^{8,11} beobachtet. Sie beruht auf Verfolgung der Gewichtszunahme der jungen saugenden Ratten und der An- oder Abwesenheit von Milch im Magen und in den oberen Darmteilen der Tiere (Beobachtung der sogenannten Milchflecken). Nach beiden Kriterien wurde dann die ED₅₀ berechnet. Der Prüfstoff wurde in Form einer Wasserlösung den säugenden Wistarattenweibchen, vom 5. Nachwurfstag an während 4 aufeinanderfolgenden Tagen peroral verabreicht.

Es wurde festgestellt, dass die Verabreichung von VÚFB-6638 eine Herabsetzung der Laktation verursacht (Tabellen I und II). Diese Hemmung war reversibel und nach Unterbrechung der Applikation kehrten die untersuchten Milchwerte auf die Norm zurück. Die mittlere wirksame Tagesdosis, die den Gewichtszuwachs auf 50% herabsetzen würde, wurde auf 0,112 mg/kg berechnet (Verlässlichkeitsgrenzen bei 95% 0,075-0,216 mg/kg), die nach den «Milchflecken» berechnete ED₅₀ betrug 0,084 mg/kg (0,053-0,131 mg/kg).

Die Abhängigkeit der Laktationshemmung von der verminderten Prolaktinsekretion bei VÚFB-6638 Verabreichung wurde durch gleichzeitige Applikation von Prüfstoff und Prolaktin Spofa bewiesen (Figuren 1 und 2).

¹ G. BARGER, *Ergot and Ergotism* (Gurnay and Jackson, London 1931).

² G. H. ZEILMAKER und R. A. CARLSEN, *Acta endocr.* 41, 321 (1961).

³ E. FLÜCKIGER und H. R. WAGNER, *Experientia* 24, 1130 (1968).

⁴ K. H. LU, Y. KOCH und J. MEITES, *Endocrinology* 88, 739 (1971).

⁵ D. SCHAMS, V. REINHARDT und H. KARG, *Experientia* 28, 697 (1972).

⁶ H. KARG, D. SCHAMS und V. REINHARDT, *Experientia* 28, 574 (1972).

⁷ C. J. SHAAR und J. A. CLEMENS, *Endocrinology* 90, 285 (1972).

⁸ W. WUTTKE, E. CASSEL und J. MEITES, *Endocrinology* 88, 739 (1971).

⁹ K. ŘEŽÁBEK, noch nicht veröffentlichte Beobachtung.

¹⁰ M. AUŠKOVÁ, K. ŘEŽÁBEK und M. SEMONSKÝ, *Physiologia bohemoslov.*, im Druck.

¹¹ M. AUŠKOVÁ, K. ŘEŽÁBEK und M. SEMONSKÝ, *Arzneimittelforsch.* 4, 617 (1973).

Tabelle I. Täglicher durchschnittlicher Gewichtszuwachs der Jungen in g \pm Standardabweichung des Durchschnittes

Dosis	Vor der Verabreichung (2 Tage)	Während der Verabreichung (4 Tage)	Nach der Verabreichung (4 Tage)	Zahl der Muttermäuse
Kontrolle	1,4 \pm 0,1	1,6 \pm 0,1	1,7 \pm 0,1	11
VÚFB-6638 (0,01 mg/kg)	1,4 \pm 0,1	1,6 \pm 0,1	1,8 \pm 0,1	7
VÚFB-6638 (0,02 mg/kg)	1,5 \pm 0,1	1,6 \pm 0,1	1,7 \pm 0,1	7
VÚFB-6638 (0,05 mg/kg)	1,5 \pm 0,03	1,0 \pm 0,2 ^a	2,1 \pm 0,1 ^a	8
VÚFB-6638 (0,1 mg/kg)	1,5 \pm 0,1	0,6 \pm 0,2 ^a	1,6 \pm 0,1	7
VÚFB-6638 (1 mg/kg)	1,0 \pm 0,2	-0,03 \pm 0,1 ^a	0,4 \pm 0,2 ^a	6

^a Statistisch signifikant abweichend von der Kontrolle, P 0,95. Jede Dosis wurde auf die Base der Substanz berechnet.

Tabelle II. Tägliche durchschnittliche «Milchfleckenwerte» (Magenfüllung) der jungen Ratten in %iger Abschätzung \pm Standardabweichung des Durchschnittes

Dosis	Vor der Verabreichung (2 Tage)	Während der Verabreichung (4 Tage)	Nach der Verabreichung (4 Tage)	Zahl der Muttermäuse
Kontrolle	91 \pm 3	86 \pm 3	89 \pm 4	11
VÚFB-6638 (0,01 mg/kg)	88 \pm 4	87 \pm 3	90 \pm 3	7
VÚFB-6638 (0,02 mg/kg)	88 \pm 3	87 \pm 5	95 \pm 2	7
VÚFB-6638 (0,05 mg/kg)	88 \pm 5	60 \pm 9 ^a	97 \pm 3	8
VÚFB-6638 (0,1 mg/kg)	91 \pm 3	36 \pm 12 ^a	94 \pm 3	7
VÚFB-6638 (1 mg/kg)	88 \pm 4	3 \pm 1 ^a	25 \pm 15 ^a	6

^a Statistisch signifikant abweichend von der Kontrolle, P 0,95. Jede Dosis wurde auf die Base der Substanz berechnet.

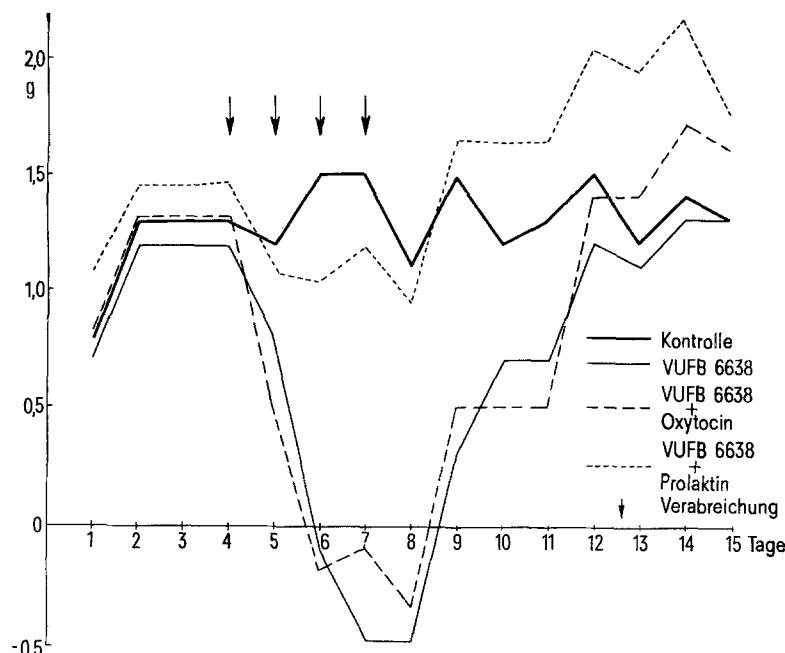


Fig. 1. Täglicher durchschnittlicher Gewichtszuwachs saugender junger Ratten vor, während und nach peroraler Verabreichung von VUFB-6638, einer Kombination von VUFB-6638 mit Prolaktin und einer Kombination von VUFB-6638 mit Oxytocin.

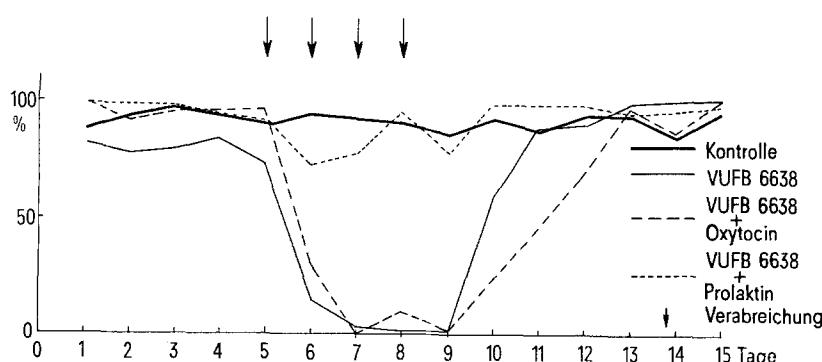


Fig. 2. Tägliche durchschnittliche «Milchfleckewerte» (Abschätzung der Milch im Magen) der saugenden jungen Ratten vor, während und nach der Verabreichung von VUFB-6638, einer Kombination von VUFB-6638 mit Prolaktin und einer Kombination von VUFB-6638 mit Oxytocin.

Das Präparat VUFB-6638 wurde in der Dosis von 1 mg/kg peroral verabreicht, das Prolaktin daneben in der Dosis von 5 mg (40 I.E.) je Tier und Tag i.m. injiziert. Oxytocin (0,5 I.E./kg i.m.) beeinflusste die durch VUFB-6638 herabgesetzte Milchproduktion nicht (Figuren 1 und 2). Aus diesem Befund kann man auf eine Blockade der Prolaktinsekretion durch VUFB-6638 schliessen. Diese Erklärung ist in Übereinstimmung mit den radioimmuno- logischen Befunden von CLEMENS und KORNFELD^{1,2}, nach denen dieses Präparat den durch Reserpin erhöhten Prolaktinblutspiegel der Ratten herabsetzt. Damit im Einklang ist auch die Feststellung, dass VUFB-6638 den Prolaktinspiegel in den Adenohypophysen bei säugenden Ratten erniedrigt¹³. In einigen orientierenden Versuchen wurde auch bei Hündinnen und Ziegen die Milchproduktion nach der Prüfstoffverabreichung beschränkt. Das Präparat VUFB-6638 ist laktationshemmend etwa zweimal wirksamer als VUFB-6633 und besitzt eine genügende Sicherheitsbreite zwischen der toxischen und wirksamen Dosis. Neben 2-Br- α -Ergokryptin, D-6-Methyl-8-cyanmethylergolin-I (VUFB-6605), N-[D-6-Methyl-8-isoergolinyl]-N', N'-diäthylcarbamid (Lysenyl[®]) und D-6-Methyl-8-ergolin-I-yl-acetamid (VUFB-6683, Deprenon[®]) ist N-[D-6-Methyl-8-isoergolin-I-yl]-N', N'-diäthylharnstoff (VUFB-6638) ein weiteres Präparat in der Reihe der Inhibitoren der Prolaktinsekretion.

Summary. The inhibiting effect of orally administered N-[D-6-methyl-8-isoergolin-I-yl], N', N'-diethylurea (VUFB-6638) on the production of milk was found in rats. The inhibition of lactation was ascertained through the observation of the daily weightgains of the suckled puppies ($ED_{50} = 0.112$ mg/kg/day) and through the observation of the presence of milk in the stomach of these puppies, as seen through their abdominal wall (0.084 mg/kg/day). This inhibition could be abolished with exogenous prolactin, which gives evidence that the drug studied acts via the endocrine system.

M. AUŠKOVÁ, K. ŘEZÁBEK, V. ZIKÁN und
M. SEMONSKÝ¹⁴

Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie,
Kouřimská 17, CSSR-130 60 Praha 3
(Tschechoslowakei), 13. September 1973.

¹² J. CLEMENS und E. C. KORNFELD, persönliche Mitteilung.

¹³ P. KREJČÍ, M. AUŠKOVÁ, K. ŘEZÁBEK, J. BÍLEK und M. SEMONSKÝ, Endocrinologia exp., im Druck.

¹⁴ Für die technische Assistenz danken wir Frau M. KOMMERSOVÁ und Frau V. MAŠÍTOVÁ.