

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 Ergolinderivates, 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^{3,11} 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 Wistar-Rattenweibchen, 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. CARLSON, *Acta endocr.* 47, 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 ± Standardabweichung des Durchschnittes

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

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

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

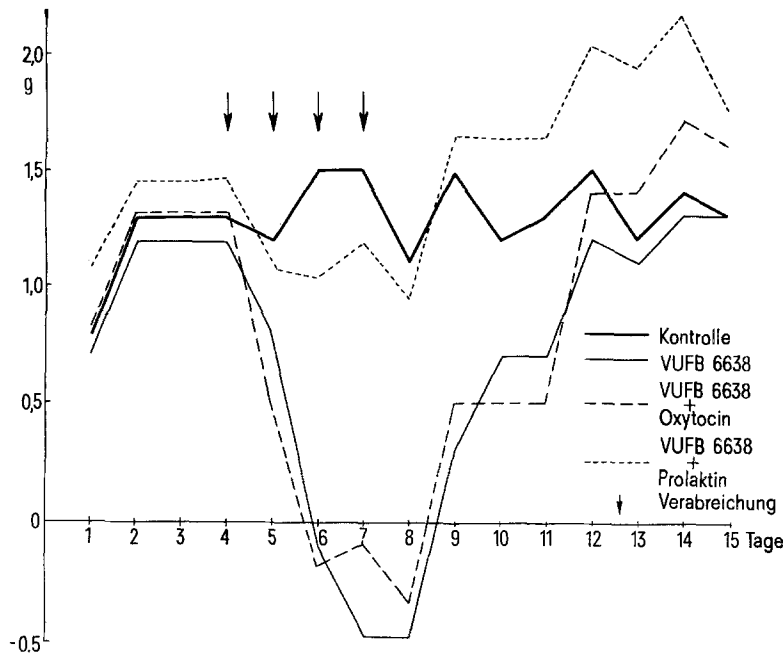


Fig. 1. Täglicher durchschnittlicher Gewichtszuwachs saugender junger Ratten vor, während und nach peroraler Verabreichung von VÚFB-6638, einer Kombination von VÚFB-6638 mit Prolaktin und einer Kombination von VÚFB-6638 mit Oxytocin.

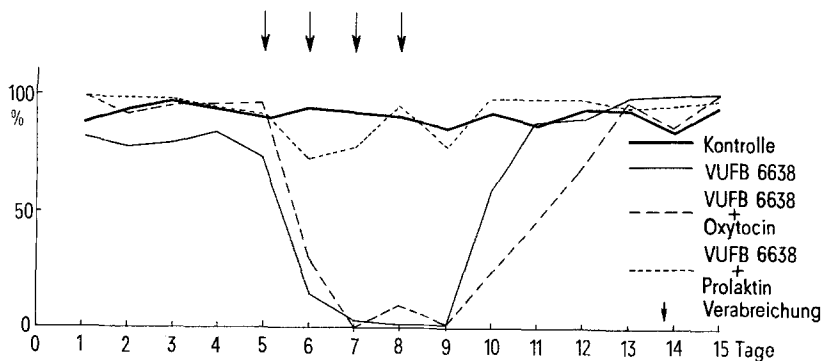


Fig. 2. Tägliche durchschnittliche «Milchfleckenwerte» (Abschätzung der Milch im Magen) der saugenden jungen Ratten vor, während und nach der Verabreichung von VÚFB-6638, einer Kombination von VÚFB-6638 mit Prolaktin und einer Kombination von VÚFB-6638 mit Oxytocin.

Das Präparat VÚFB-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 VÚFB-6638 herabgesetzte Milchproduktion nicht (Figuren 1 und 2). Aus diesem Befund kann man auf eine Blockade der Prolaktinsekretion durch VÚFB-6638 schliessen. Diese Erklärung ist in Übereinstimmung mit den radioimmunologischen Befunden von CLEMENS und KORNFELD¹², nach denen dieses Präparat den durch Reserpin erhöhten Prolaktinblutspiegel der Ratten herabsetzt. Damit im Einklang ist auch die Feststellung, dass VÚFB-6638 den Prolaktin Spiegel 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 VÚFB-6638 ist laktationshemmend etwa zweimal wirksamer als VÚFB-6683 und besitzt eine genügende Sicherheitsbreite zwischen der toxischen und wirksamen Dosis. Neben 2-Br- α -Ergokryptin, D-6-Methyl-8-cyanmethylethylergolin-I (VÚFB-6605), N-[D-6-Methyl-8-isoergolenyl]-N', N'-diäthylcarbamid (Lysenyl®) und D-6-Methyl-8-ergolin-I-yl-acetamid (VÚFB-6683, Deprenon®) ist N-[D-6-Methyl-8-isoergolin-I-yl]-N', N'-diäthylharnstoff (VÚFB-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 (VÚFB-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 abdomen 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. ŘEŽÁBEK, V. ZIKÁN und M. SEMONSKÝ¹⁴

Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie,
Kovářská 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. ŘEŽÁBEK, J. BÍLEK und M. SEMONSKÝ, *Endocrinologia exp.*, im Druck.

¹⁴ Für die technische Assistenz danken wir Frau M. KOMMEROVÁ und Frau V. MAŠITOVÁ.