

## Alaptid – bezpečnostní profil

stanovení alaptidu ve směsích jakožto bezpečného přípravku – přiznání zdravotního tvrzení dle čl. 13.1. direktivy EC/432/2012 z 25.5.2012



### 1/ Alaptid :

Sumárně **C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**, **IUPAC Name: (S)-8-methyl-6,9-diazaspiro[4.5]dekan-7,10-dione**, **CS 231227**; **VÚFB 15754**; **CAS 90058-29-0**; **BRN 5936003**; **CID 119329**

**InChI:** InChI=1S/C9H14N2O2/c1-6-7(12)11-9(8(13)10-6)4-2-3-5-9/h6H,2-5H2,1H3,(H,10,13)(H,11,12)/t6-/m0/s1

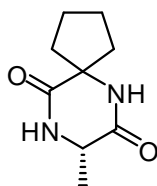
**Isomeric SMILES:** C[C@H]1C(=O)NC2(CCCC2)C(=O)N1

XLogP3-AA	0.2
H-Bond Donor	2
H-Bond Acceptor	2
Rotatable Bond Count	0
<b>Tautomer Count</b>	<b>6</b>

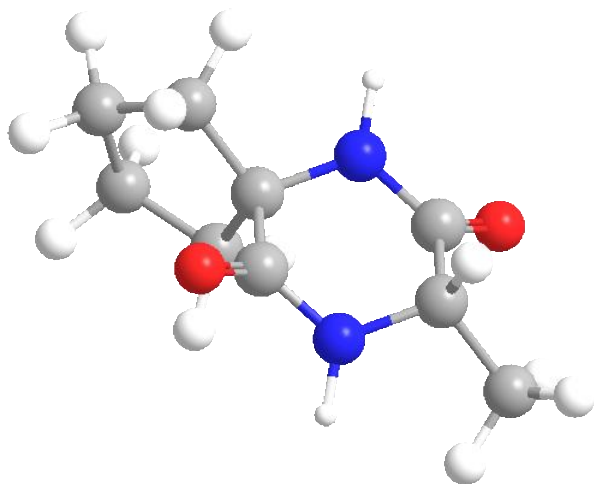
Molecule Weight:

182.22

Alaptid má strukturu znázorněnou vzorcem



a patří strukturně do skupiny diketopiperazinů, cyklických dipeptidů sestávajících ze dvou molekul  $\alpha$ -aminokyselin. Jednou z komponent je achirální, nepřírozená kyselina 1-aminocyklopentan-1-karboxylová, zatímco druhá složka, vnášející do struktury optickou aktivitu, je esenciální aminokyselina *L*-alanin (kyselina (*S*)-2-aminopropanová). Proto je alaptid chirální, jak ukazuje jeho 3D-struktura a vykazuje optickou aktivitu.



Další údaje zabývající se práškovou difrakcí je možno najít na odkazu níže:

<http://www.imc.cas.cz/nmr/projekt/ws/alaptide2.pdf>

## 2/ Výzkum ve VÚFB Praha:

V diploidních buňkách novorozených dětí byl izolován tzv. „tělu vlastní“ neurotripeptid **L-prolyl-L-leucylglycinamid**, který má mimořádné regenerační účinky ověřené na tkáňových kulturách savčích organismů; alaptid je jeho stabilním syntetickým analogem se stejnými účinky, který se vyrábí ze stejných dvou aminokyselin, kterými jsou: L-alanin a L-leucin. **L-prolyl-L-leucylglycinamid** je totiž trávicími enzymy likvidován a funkce v organismu je tedy neznatelná.

Alaptid jakožto spirocyklický derivát výše zmíněného neurotripeptidu (Alaptid je cyklický dipeptid obsahující fragment aminocyklopentylkarboxylové kyseliny a je analogem přirozeného neuropeptidu propyl-leucyl-glycinamidu (dříve melanostatin nebo MIF I, dnes PLG)). Byl připraven v rámci studia spiroderivátů MIF ve VÚFB v Praze v r. 1986, jehož použití jako terapeutického agens je limitováno jeho snadnou enzymatickou hydrolýzou. Zmíněné deriváty byly syntetizovány především proto, aby byla tato nevýhoda eliminována.

*Kasafírek e. Et al. Čs.Pat. 231 227 (1986); 260 899 (1989);Us pat. 5,318,973 (1994)*

Alaptid byl testován na diploidní linii buněk lidských embryonálních plic LEP-19 s koncentrací 5, 10 a 100 µg/ml média, kde vykázal stimulační účinek na růst a množení buněk bez transformačních změn jejich morfologie. V *in vitro* testech bylo rovněž prokázáno, že alaptid v nižších koncentracích zvyšuje proliferaci keratinocytů, což pravděpodobně významně ovlivňuje regeneraci epidermálních buněk a oba zmíněné efekty mohou významně přispět k hojivému účinku alaptidu. Alaptid pravděpodobně působí negativně na inhibici uvolňování hormonu stimulujícího melanocyty, a tím zvyšuje koncentraci melanocytů v epidermu. Melanocyty významně ovlivňují tvorbu a funkci keratinocytů prostřednictvím organel známých jako melanosomy.

Jako analog MIF (melanocyte stimulin hormone release inhibiting factor) působí obdobným způsobem, což je v pozadí jeho pozitivního vlivu na epitelizaci pokožky v místě poškození. Vliv MIF na

nervové synapse (což bylo potvrzeno i u alaptidu) a jeho význam pro obnovu nervových buněk tento závěr podporují a tedy prokazují.

Alaptid je charakterizován velmi dobrou lokální i celkovou tolerabilitou.

Závěrem lze konstatovat, že terapeutický profil alaptidu se vyznačuje významným regeneračním efektem, který je doprovázen minimálními toxickými účinky.

### 3/ Toxicita alaptidu:

Kromě jiných efektů, byl u alaptidu prokázán významný hojivý a regenerační účinek na experimentálních zvířecích modelech. Na mnoha dalších modelových a experimentálních pokusech byla prokázána i téměř nulová toxicita (BATERIE TESTŮ PRO HODNOCENÍ GENOTOXICKÉHO ÚČINKU PROKÁZALA, ŽE I DESETINÁSOBEK PŘEDPOKLÁDANÉ DENNÍ DÁVKY LZE POVAŽOVAT ZA ZCELA BEZPEČNÝ, tj. 200 mg/den, DDD = 20 mg). Teratogenní a embryotoxický účinek alaptidu nebyl pozorován. Hodnocení subchronické a chronické toxicity bylo provedeno na dvou živočišných druzích, potkanech a psech, v dávkách 0,1; 1,0 a 20 mg/ml u potkanů; 0,1; 1,0 a 10 mg/ml u psů – žádné toxické efekty nebyly zaznamenány.

K dispozici je materiál „ALAPTID – šestiměsíční toxikologická studie na krysách a psech“, sestavil a zredigoval MUDr J. Němec, VÚFB Pardubice-Rosice, 1990 (61 stran textu, autoři Prof. MUDr V. Vortel, DrSc, Doc. MUDr M. Grim, CSc. a kolektiv) se závěrem: alaptid podávaný perorálně v dávkách (až dvěstě násobek zamýšlené klinické dávky), jakých bylo v pokusech použito, není hepatotoxický ani nefrotoxický.

Hodnota **NOAEL** (no observed adverse effect level) nebyla u alaptidu stanovena, protože ani při 10-ti násobné dávce oproti PDE (= 20 mg) nebyly pozorovány žádné nežádoucí efekty či účinky a to na žádných savcích druzích. Experimentální výpočet NOAEL:

$NOAEL = PDE \text{ (g/den)} \times (\Sigma F1-F5) / \text{hmotnost člověka}$

$NOAEL = 0,020 \times 1000 / 70 = 0,286 \text{ g/den, tj. } 286 \text{ mg/den.}$

F1 Mezidruhov <sup>á</sup> extrapolace (2-12), zde 10: výpočty jsou založeny na údajích získaných pro myši
--

F2 Vnitrodruhov <sup>á</sup> různorodost (10), zde 10: hodnota F2 obvykle představuje heterogenitu lidské populace, aby byly zahrnuty i děti a staří lidé, kteří jsou citlivější
--

F3 Délka zkoušek toxicity (1-10), zde 10: krátkodobé studie (myši)
--

F4 Potenciál pro senzitivizaci (1-10), zde 1: nebyly zjištěny žádné případy potenciálu pro senzitivizaci
--

F5 NOAEL byla stanovena z LD50 (viz dále), zde 1: byla použita NOAEL
--

Hodnoty v tabulce získány na základě výzkumu ve VŠCHT Praha.

Hodnota PDE byla stanovena na základě klinických testů pro oblast nootropní látky a řešení žaludečních vředů a je 20 mg/den pro člověka (viz výše).

Vypočtená hodnota NOAEL pro alaptid je řádově vyšší než mají např. běžně používané látky ve sterilních roztocích pro CRRT metody: NaCl 22,5 mg/den, KCl 4,1 mg/den, MgCl<sub>2</sub> 1,05 mg/den nebo

třeba pro NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 58,7 mg/den. Hodnota NOAEL alaptidu je nejbližší asi glukóze, její NOAEL je 315 mg.

#### **Alaptid byl dále testován:**

- ✓ Antiulcerozní a kognitivní testy
- ✓ Vliv na chování zvířat se zaměřením na procesy učení a paměti
- ✓ Test pasivního vyhýbání a amnézie u potkanů (k ovlivnění procesů paměti dochází při konsolidaci paměťové stopy, působení je dlouhodobé, alaptid vykazuje i antiamnestické působení)
- ✓ Test podmíněné chuťové averze (alaptid neovlivnil extinkci chuťové averze)
- ✓ Byla provedena baterie testů na behaviorální, neurologické a vegetativní parametry (např. Irwinovo vyšetření, provokovaná reakce strnutí, tonická nehybnost, analgezie v „tail flick“ testu, motorická koordinace na rotujícím válci i změny vyvolané ozářením – 30 Gry)
- ✓ Spontánní aktivita (test otevřeného pole)
- ✓ Vliv alaptidu na různé mediátorové systémy (bez minimálního ovlivnění dopaminu, uptake GABA a inhibice vzniku supersenzitivity DA receptorů nebylo nic nalezeno)
- ✓ Hodnocení obratu dopaminu ve striatu potkanů po jednorázovém i opakovaném podání alaptidu, bez nálezu zvýšené konc. HVA (kys. Homovanilová)
- ✓ Hodnoceno ovlivnění obratu serotoninu u potkanů (žádný účinek), hodnocení dopaminergní supersenzitivity navozené neuroleptikem „isofloxythepinem“; alaptid má významný nálezk implikující možnost bránění vzniku tarditvních dyskinezi u neuroleptik při spolupodávání alaptidu
- ✓ V in vitro testech nebyla zjištěna afinita alaptidu k dopaminovým, muskarinovým, benzodiazepinovým, alfa<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> receptorům ani k receptorům imipraminovým, desipraminovým a receptorů kalciového kanálu
- ✓ In vivo testy aplikace alaptidu potkanům neovlivnila dekarboxylázu glutamátu, vysokoafinitní GABA receptor ani inkorporace C14 z glukózy do aminokyselin
- ✓ Bylo prokázáno nevykazování antikataleptického účinku u potkanů v testu dle Boissiera a Simona
- ✓ U bdělých opic *Macaca mulata* obojího pohlaví alaptid v dávce 10 mg/kg p.o. alaptid nevyvolal žádné změny TK ani tepové frekvence proti hodnotám kontrol v intervalech 30 min a 24 hod po aplikaci
- ✓ Alaptid neovlivňuje arytmogenní účinek akonitinu
- ✓ Po jednorázovém podání alaptidu v dávkách 100 a 300 mg/kg p.o (!) myším byla hodnocena hmotnost a buněčnost lymfoidních orgánů (slezina, brzlík a kostní dřeň); nebyly zaznamenány žádné statisticky významné změny, nebyla v těchto dávkách ovlivněna ani

fagocytární aktivita peritoneálních makrofágů, zvýšil se ale fagocytární index u vyšších dávek (pozn.

- ✓ Alaptid nerestauruje počty leukocytů u myši s leukopenií vyvolanou azathiorpinem
- ✓ V dalších i výše uvedených testech vykazoval alaptid imunomodulační aktivitu, v systémech in vitro se projevila po podání alaptidu spíše stimulace funkční aktivity lymfocytů, kdežto in vivo došlo sice k určitému zvýšení počtu imunokompetentních buněk (zvláště v krvi), ale humorální i buněčná imunita byly utlumeny.
- ✓ Byl prokázán vliv na hojení žaludečních lézí
- ✓ Atd.

Minimální toxicity alaptidu byly ověřeny i na software SciFinder (viz soubor přiložený jako objekt), Derek Nexus, ToxSys, DART, TOXLINE; alaptid je dále jedna z mála látek, která „obchází“ systém jaterních izozymů P 450, v organismu tedy nemetabolizuje a vylučuje se močí beze změny struktury ve velmi krátké době bez jakékoli zádrže v organismu – 90% do 15-20 hodin (ve výše zmíněném materiálu je i citace o tom, že v močovém sedimentu kontrolních i pokusných zvířat nebyly, mimo běžného nálezu spermií u samců a ojedinělé bakteriurie u obou pohlaví, zjištěny žádné odchylky od fyziologické normy).

Další součástí prováděných testů je působení alaptidu na experimentálně vyvolané léze žaludku u potkanů. Pokusy byly prováděny po subkutním i perorálním podání alaptidu před aplikací ulcerogenního podnětu, byly provedeny následující testy:

- 1/ léze po podvazu pyloru podle Shaye
- 2/ stresové vředy u imobilizovaných zvířat
- 3/ rezerpinové, indometacinové a fenylbutazonové vředy
- 4/ vliv různých nekrotizujících látek

Vedle lézí žaludku byl sledován i obsah celkových bílkovin, pepsinogenů, a hexóz v homogenátech žaludeční sliznice

#### **Dílčí závěr:**

alaptid byl účinný ve většině experimentálních modelů žaludečních vředů a erozí jak při parenterálním, tak při perorálním podání. Alaptid působí pozitivně na regenerační procesy i tzv. organoprotektivním působením – ovlivněním lokálního cévního systému, ovlivněním funkce bazální membrány či buněčné proliferace.

#### **Mechanismus účinku**

Řada dějů v organismu je na různé úrovni ovlivňována peptidy, i většina hormonů patří mezi peptidy. Peptidy by v řadě případů mohly být (nebo jsou) nejhodnějším farmakem pro léčbu, zejména u stavů spojených s deficitem některých v organismu důležitých látek - viz např. inzulín. Bohužel, většina přirozených peptidů má některé nevýhodné vlastnosti, které téměř znemožňují jejich užití jako farmaka - většinou možnost jen parenterální aplikace, často příliš krátkodobý účinek, složitá syntéza nebo náročná extrakce s možností nežádoucích příměsí, nestabilita v roztoku a v neposlední řadě i vysoká cena preparátů. Proto se stále větší pozornost věnuje syntetickým analogům

přirozených peptidů, které mohou při srovnatelné účinnosti postrádat alespoň část z výše uvedených "negativních vlastností" přirozených peptidů.

V rámci rozvoje peptidového programu v bývalém VÚFB byl syntetizován i **alaptid**, jedná se chemicky o cyklo (L-alanyl-1-amino-1-cyklopentanokarbonyl). Je to originální syntetický spirocyklický dipeptid, cyklický analog tripeptidu L-prolyl-leucyl-glycinamidu, který je nazýván PLG (dříve melanostatin či MIF-I). Velkou předností alaptidu, proti jeho přirozené předloze, je odolnost vůči peptidázám a tedy i možnost perorálního podávání.

PLG je relativně malý fragment hormonu oxytocinu, který však vykazuje zcela jiné účinky, například blokuje aktivaci opioidních receptorů a současně působí jako allosterický modulátor D<sub>2</sub> a D<sub>4</sub> subtypů dopaminergních receptorů, stejně jako inhibuje uvolňování jiných neuropeptidů jako např. a-MSH a potencuje aktivitu melatoninu. Tento komplex účinků profiluje jeho možné antidepresivní, nootropní a antiparkinsonické působení, avšak převážně jen po parenterálním podání ve srovnání s perorálním podáním (při perorálním podání je účinek pomalejší, ale pro klienta komfortnější). Příznivě ovlivňuje procesy učení a paměti nejen u laboratorních zvířat. Alaptid je syntetický analog PLG, lze tedy předpokládat, že alespoň částečně se bude jeho mechanismus účinku i účinnost se vzorem překrývat. Plný mechanismus (mechanizmy) účinku alaptidu nejsou dosud zcela poznány.

Základní část farmakologického hodnocení alaptidu byla zaměřena na jeho centrální účinky, zejména na vliv na procesy učení a paměti. Výsledky této části preklinického hodnocení lze stručně shrnout v tom smyslu, že se jedná o látku, která příznivě ovlivňuje chování laboratorních zvířat v testech používaných pro hodnocení účinku látek na procesy učení a paměti. Při srovnání s piracetamem v těchto testech měl alaptid obdobné nebo spíše nepatrně lepší účinky. Alaptid rovněž ovlivňuje dopaminergní systém, aniž by působil přímo na dopaminergní receptory, autoři mluví o modulátoru dopaminergního systému, alaptid snižuje sérové hladiny prolaktinu. Na základě těchto výsledků byl vysloven předpoklad možného uplatnění alaptidu v léčbě onemocnění spojených s poruchami paměti různého původu, u mírných defektů kognitivních funkcí např. při počínající senilní demenci, po mozkových traumatech, iktech. Pro mírný dopaminergní účinek by se mohl použít i u poklesu intelektu u některých parkinsoniků. Později v klinickém hodnocení u pacientů s počínající demencí vaskulárního i Alzheimerova typu byla potvrzena jeho relativně slušná účinnost doprovázená výbornou snášenlivostí.

Dalším významným efektem alaptidu jsou jeho experimentálně prokázané proliferativní (granulační a epitelizační) účinky u mechanického i tepelného poškození kůže laboratorních zvířat. Alaptid nesporně in vitro zvyšuje proliferaci keratinocytů a vykazuje stimulační účinek na růst a množení buněk bez transformačních změn jejich morfologie (diploidní linie lidských embryonálních plic). Existuje názor, že by alaptid mohl modulovat aktivitu epidermálního růstového faktoru. Později v rámci klinického hodnocení lokálních lékových forem alaptidu (gel, mast) u pacientů s bérčovými vředy, dekubity či popáleninami až středního rozsahu byla tato relativně velmi dobrá účinnost potvrzena i u lidí. V rámci testování lokálních lékových forem bylo na Farmaceutické fakultě UK v Hradci Králové potvrzeno vstřebávání alaptidu lidskou kůží, které bylo výrazně závislé na složení a kvalitě gelového či mastového základu. Na Veterinární a farmaceutické univerzitě v Brně bylo potvrzeno, že alaptid až výrazně zvyšuje průnik různých léčivých látek kůží, působí jako takzvaný „transdermal penetration enhancer“, na což byl přiznán světový patent. I tento mechanismus se může podílet na účinku alaptidu (i po perorálním podání). Klinické testování alaptidu v lokální lékové formě (mast) bylo bohužel dokončeno pouze u veterinární formy a Alaptid byl pro své hojivé účinky u nás registrován pro veterinární použití.

Další součástí preklinického hodnocení alaptidu bylo jeho hodnocení u experimentálního poškození žaludeční sliznice – podvaz pyloru u potkana, stresové, rezerpinové, indometacinové a fenylbutazonové vředy (viz výše), vždy došlo k rychlejšímu hojení žaludečních lézí po podávání

alaptidu. Mechanismus tohoto účinku není příliš jasný, pravděpodobně půjde o kombinaci více účinků – hojivé lokální účinky granulační a epitelizační, možné ovlivnění lokálního cévního zásobení, či možný cytoprotektivní účinek zprostředkovaný ovlivněním sekrece jiných látek – prostaglandinů (?). Později v klinickém hodnocení byl sice prokázán určitý antiulcerózní efekt alaptidu (u žaludečních i duodenálních vředů), opět doprovázený výbornou snášenlivostí, ale s účinností v dnešní době užívaných antiulceróz (PPIs, H<sub>2</sub>-antagonisté) by se již nedal srovnávat, ale jeho dlouhodobé podávání by při vynikající snášenlivosti mohlo působit jako určitá prevence proti vzniku žaludečních vředů.

Poslední část možného mechanismu působení alaptidu se týká jeho možného vlivu na imunitní děje. Někteří autoři uvádějí, že po perorálním podání se alaptid vstřebává do krve, krevním řečištěm se dostává do oslabené tkáně a zde aktivuje bílé krvinky (T-lymfocyty), které spouštějí obranou reakci – fagocytózu. Nutno říci, že tento návrh mechanismu působení je sice zajímavý, je potvrzen experimentálními nálezy, ale není zatím zcela potvrzen nálezy u lidí i když je to velmi pravděpodobné. V experimentech u myši byla prokázána na dávce závislá imunomodulační aktivita alaptidu. Po vysokých dávkách mírně potlačoval humorální i celulární imunitní reakce, na druhé straně po nízkých dávkách byl pozorován imunostimulační účinek. Po vysokých dávkách alaptidu byl nalezen zvýšený počet imunokompetentních buněk v periferní krvi a mírný pokles koncentrace buněk v thymu, signifikantní pokles GVHR a mírný pokles produkce protilátek. Po podání malých dávek alaptidu byla zaznamenána stimulace GVHR, zvýšená produkce protilátek a stimulace fagocytární aktivity. I v jiné studii na jiném pracovišti byla též u potkanů prokázána zvýšená buněčná imunitní odpověď po alaptidu. Rovněž bylo zjištěno, že alaptid stimuluje produkci TNF-a u myších makrofágů.

Vstřebávání alaptidu po perorálním podání bylo potvrzeno farmakokinetickými studiemi u potkanů i lidí. V rámci farmakokinetické studie (<sup>3</sup>H-alaptid) u potkanů bylo zjištěno rychlé vstřebávání po perorálním podání, průnik hematoencefalickou bariérou a vylučování nezměněné látky močí. U lidí po dávce 40 mg p.o. byla průměrná maximální dosažená hladina alaptidu v krvi (n=6) 760 ng/ml (T<sub>max</sub> = 3.5 hod.), poločas eliminace byl 14.2 hodiny. Během 24 hodin se přes 90% podané dávky vyloučilo v nezměněné formě močí. Ustálená hladina alaptidu po opakovaném podávání alaptidu u 22 zdravých dobrovolníků (2 x 5 mg/den) kolísala přibližně v rozmezí 100 (minimum) až 250 (maximum) ng/ml. Výsledky byly srovnány s modelovými hladinami alaptidu, tyto byly při opakované aplikaci v dobrém souladu.

#### Poznámka:

Byly provedeny testy hodnotící distribuci triciovaného alaptidu v těle potkana a jeho vylučování močí a stolicí. H<sup>3</sup>-alaptid se po perorálním podání rychle vstřebává z trávicího traktu potkana a během 60 min dosáhne max. koncentrace v orgánech (nejvyšší hladiny v ledvinách, nejnižší v mozku). Za 12 hod je nejvyšší koncentrace v mozku, za 24 hodin se více než 90% podané dávky alaptidu vyloučí močí bez změny struktury, tj. bez metabolizace.

#### Akutní toxicita:

Organism	Test Type	Route	Reported Dose (Normalized Dose)	Effect	Source
mouse	LDLo	oral	500mg/kg (500mg/kg)		Drugs of the Future. Vol. 15, Pg. 445, 1990.
rat	LD	oral	> 1gm/kg (1000mg/kg)		Drugs of the Future. Vol. 15, Pg. 445, 1990.



### **Subchronická toxicita:**

4-týdenní toxikologická studie (60 M + 60 F potkani a 18 M + 18 F u psů) v dávkách 10 a 20 mg/kg p.o.: nenalezeny žádné známky systematického tox. působení alaptidu (u potkanů ve velkých dávkách zjištěn mírný centrální útlum, u psů v nejvyšší dávce zjištěn nezávažné změny v morfologii leukocytů). EKG u psů: u několika psů malé prodloužení síňokomorového vedení (úsek PQ)

### **Chronická toxicita:**

Šestiměsíční toxicity popsány výše

### **Speciální toxicity, genotoxicita, reprodukční toxicita:**

U všech testů byly použity pozitivní i negativní kontroly, provedené testy (Amesův test, chromozomální analýza kostní dřeně čínských křečků, test kancerogenity a cytotoxicity in vitro, test dominantních letálních mutací, spermatest, fertilitní test a test fetální toxicity) neprokázaly žádné riziko mutagenního, teratogenního, embryotoxického či kancerogenního působení alaptidu ani ve vysokých dávkách – z testu vyplývá, že ani desetinásobek alaptidu v klinické denní orální dávce nepředstavuje genotoxické působení a to jak pro testovací systémy, tak ani pro člověka.

### **Popis Amesova testu:**

Alaptid byl testován v dávce 1-1000 µg/miska. U histidin-auxotrofních kmenů Salmonella typhimurium TA 97, TA 98 a TA 100 s a bez metabolické aktivace (S9), testování bylo provedeno 2x (vždy v triplicátech). Nebyl zjištěn vyšší počet revertant (tedy mutagenní účinek) – proti kontrolní skupině.

Byly prováděny testy v klinických perorálních indikacích: žaludeční a duodenální vředy, nootropní indikace. Alaptid příznivě ovlivňoval zejména orientaci pacienta, kognitivní funkce a interpersonální vztahy. Vyššího rozdílu proti placebo bylo dosahováno u demencí Alzheimerova a smíšeného typu než u vaskulárního typu. Dle stupnic MMSE a SCAG vesměs nebyly tyto rozdíly mezi alaptidem a placebem významné, u stupnice CGI, posuzující stav komplexněji, byly rozdíly i statisticky významné.

V EEG nálezech po 3 měs. léčby nebyly zaznamenány významnější rozdíly mezi aplikací alaptidu a placebo, po 6 měs. bylo však u alaptidu, zejména u demencí Alzheimerova a smíšeného typu, dosaženo lepších výsledků - výrazně nižší zastoupení zhoršených nálezů. Ke zlepšení stavu došlo u 98,8% pacientů. Snášlivost alaptidu byla výborná, nedošlo k významnějšímu ovlivnění tlaku krve či tepové frekvence, ani k výraznějším systematickým změnám v hodnotách základních hematologických a biochemických parametrů. Nedošlo ani k negativním ovlivněním EKG nálezů. Zdá se, že jediným vedlejším účinkem, kde je souvislost s podáváním alaptidu aspoň částečně prokázána (vymizení po snížení dávky) je určitá aktivita pacienta, projevující se zvýšením úzkosti či neklidu nebo dráždivostí. Ve srovnání s jinými nootropiky, kde je tato aktivita pozorována násobně častěji, četnost této aktivace je však minimální – pozorováno u 3 z 57 pacientů /5.3%/.

Alaptid není dále ani mutagenní, nemá žádný vedlejší účinek, ani kontraindikaci a může být kombinován s jakýmkoli léčivem bez sebemenší interakce a to právě kvůli nereaktivním ligandům alaptidové chirální struktury.



Alaptid není a ani nemůže být imunogenní vzhledem k příliš malé Mr. (182,22)

Replikace DNA vychází zcela v pořádku (alaptid podporuje správnost replikace DNA). Alaptid je naprosto neškodná látka, což je prvořadá vlastnost pro to, aby byla použita do přípravků per-orálních i topických.

[http://neurofarm.lf1.cuni.cz/publications/2008/NEL\\_Alaptide\\_2008.pdf](http://neurofarm.lf1.cuni.cz/publications/2008/NEL_Alaptide_2008.pdf)



Alaptide\_toxicity\_SF  
20111108.rtf



ALAPTIDE  
Basisinformationen.dc

#### **4/ Patenty, publikace alaptidu:**

V současné době je užití alaptidu popsáno mnoha světovými patenty (mj. i léčba rakoviny mozku v kombinaci s jinými léčivými látkami, např. s aminokyselinou L-dopa, dále epilepsie, schizofrenie, ale i řešení Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby atd). Alaptid není účinná látka, jde „jen“ o významný excipient, jehož vliv pro organismus je potencován energetickými donory, viz CZ PUV 26721 U1.

<http://www.patentstorm.us/search.html?q=alaptid&s.x=9&s.y=11>

<http://www.patentstorm.us/search.html?q=alaptide&s.x=8&s.y=9>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8168462>

[http://journals.lww.com/behaviouralpharm/Abstract/1992/04000/Prolonged\\_social\\_recognition\\_in\\_male\\_rats\\_treated.5.aspx](http://journals.lww.com/behaviouralpharm/Abstract/1992/04000/Prolonged_social_recognition_in_male_rats_treated.5.aspx)

<http://www.hindawi.com/journals/ijpep/2010/537639/>

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.2042-7158.1991.tb03200.x/abstract>

atd.

#### **5/ Klinické testy alaptidu:**

- a) Nootropikum (I. Fáze, farmakokinetická studie per-orálního podávání),
- b) Žaludeční a duodenální vředy (II. Fáze klinických testů), US patent 5,182,285; EU patent 8071105997.6
- c) Antiparkinsonikum, Antialzheimer agent (sběr dat, mj. i Doc. MUDr Ivan David, CZ); např. : <http://www.hindawi.com/journals/ijpep/2010/537639/>

- d) Sterilní 1% a 2% gely (dekubity, bércové vředy a popáleniny), klinické testy po IV. fázi ukončeny na základě dráždivosti pomocných látek (!) v gelu – CZ i přes vynikající výsledky

**Dále:**

- Podstatou stimulace účinku alaptidu je minim. dávka v souladu se zákonem dle Arndt-Schulze.
- Nově vytvořené buňky po aplikaci alaptidu si zachovávají funkční identitu (stejný fenotyp, kontaktní inhibice tohoto štěpení)
- Alaptid způsobí, že kostní dřeň zvýší aktivitu T-lymfocytů jejich produkcí v krevním a lymfatickém řečišti
- Alaptid zvyšuje mozkové funkce podstatně lépe než přípravky na bázi jinanu dvoulaločného (AKTIVACE CENTRÁLNÍ MONOAMINERGNI TRANSMISE)
- Alaptidu byl prokázán významný radioprotektivní a chemoterapeutický efekt (alaptidem aktivované enzymy dokážou udržet onkoprotein „pp60“ v buněčném limitu i přes každodenní transformaci buněk) atd.
- Alaptid spustí opět výrobu kolagenu a má významný liftingový efekt (vlasy, nehty, vrásky)

## 6/ Závěr:

alaptid je naprosto neškodná a přitom velmi účinná látka, jejíž čas pomalu přichází, viz např. samostatné prohlášení Prof. Vladimíra Krále z VŠCHT Praha.

v Praze dne v dubnu-září 2017 vypracovali:

RNDr. Václav Plaisner v.r. (biolog a vynálezce molekuly alaptid) v.r.

Doc. Ing. Josef Hájíček, Ph.D. (vědecko-výzkumný pracovník VÚFB, později Zentiva, k.s.) v.r.

Ing. Jiří Lávička, jednatel Alagenex, s.r.o. a majitel PUV CZ 26721 U1, v.r.

podklady: PharmDr. Radomír Souček, expert na klinické testování, v.r.

kontrola: Prof. Ing. Jiří Dohnal, Ph.D, MBA

copy:

Prof.MVDr. Jiří Ruprich, od 1.7.2012 člen managementu EFSA

<http://www.efsa.europa.eu/en/mbmembers/member/jiriruprich.htm>

Ing. Bohumil Hlavatý, předseda ČASP