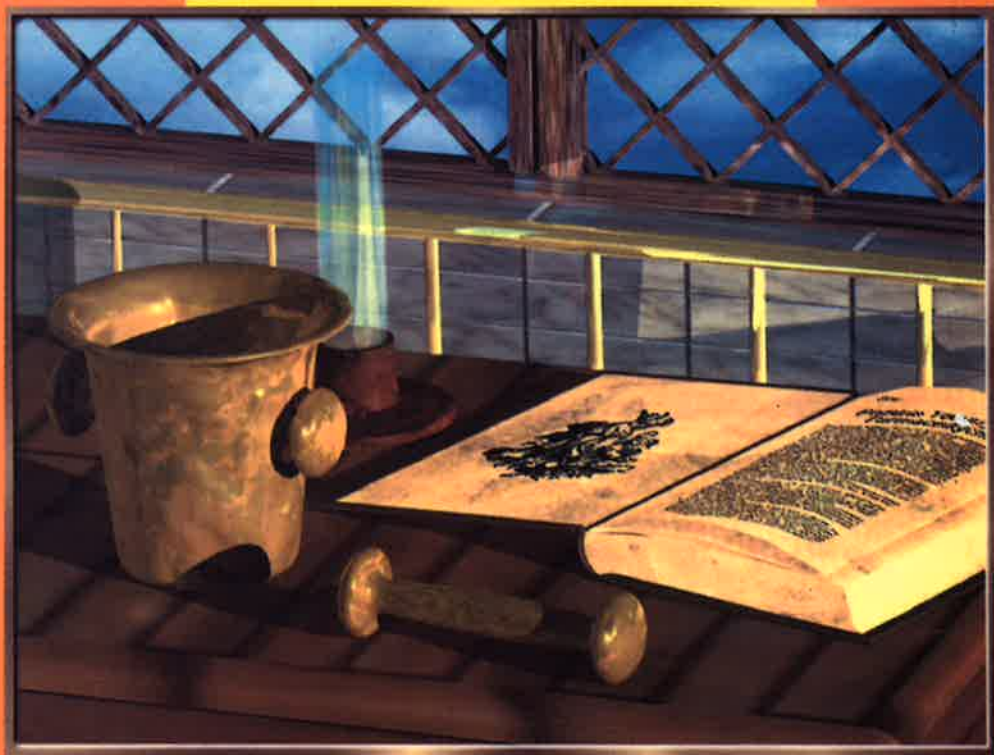


Roczniki Naukowe

Wrocławskiego Oddziału PTFarm



☛ Zeszyt nr 6 ☛

**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Oddział Wrocławski**

**Roczniki Naukowe
Wrocławskiego Oddziału
PTFarm**

**NR 6
2000**

Wrocław 2002

Nakładem Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

Redakcja
Prof. dr hab. Aleksander A. Kubis
dr Jan Małcr

PTFarm. Oddział Wrocławski

Copyright by PTFarm Oddział Wrocławski

ISSN 1509-5517

Nakład: 1200 egz.

Wydawca:
PTFarm Oddział Wrocławski

Realizacja wydania na zlecenie PTFarm:
BWR Opal Borowski, Niewiadomski tel. 0501 403 272, 0501 151 684

Wrocławski Oddział
Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

GMP drogą do jakości leków.

Jednym z najważniejszych problemów istniejących w farmacji, który nie może być rozwiązany w sposób jednorazowy jest jakość preparatów leczniczych. Leki zawsze były traktowane jako produkty szczególne. Ich produkcji i samemu produktowi końcowemu stawiano najwyższe wymagania, chociaż wraz z upływem lat zmieniały się poglądy co do kryteriów ich jakości.

Jeszcze nie tak dawno uważano, że jeżeli lek spełnia określone normy /zakładowe, farmakopealne/, nie zawiera zanieczyszczeń, których obecności zabraniają stosowne wymagania, a badania końcowe potwierdzają jego odpowiednią jakość to jest to produkt na pewno dobry. Tak rozumiana jakość środków leczniczych była jednak nastawiona głównie na eliminowanie przewidywalnych zagrożeń jego jakości. Nie gwarantowała natomiast nie dopuszczenia do sytuacji i zanieczyszczeń nie przewidywalnych, przypadkowych, których nie daje się stwierdzić przy pomocy badań produktu końcowego.

Równocześnie zmieniło się znaczenie ewentualnego popełnionego błędu w produkcji. Jest faktem, że obecnie ponad 99% leków znajdujących się w obrocie są to leki gotowe produkowane w dużych zakładach przemysłowych. Produkcję taką cechuje posługiwanie się w niej dużymi, liczącymi nawet kilkadziesiąt tysięcy opakowań, seriami. Jeżeli w trakcie produkcji dojdzie do popełnienia błędu i wprowadzenia do obrotu wadliwej serii to inna jest skala problemu związania z wycofaniem takiej ilości opakowań z obrotu, inny jest wymiar skutków ekonomicznych dla producenta i inne jest również zagrożenie wynikające z tego faktu dla pacjenta.

Te właśnie przyczyny doprowadziły w ostatnim okresie do zmiany podejścia do problemu zapewnienia jakości środków leczniczych na świecie i opracowaniu Zasad Dobrej Produkcji i Kontroli Leków. Pierwsze zapisy prawne zawierające Zasady pojawiły się w prawodawstwie Stanów Zjednoczonych i Kanady w latach sześćdziesiątych. Natomiast w unormowaniach międzynarodowych pierwsza wersja Zasad GMP została przyjęta przez Światową Organizację Zdrowia w 1969 roku, zmodyfikowana w 1975 i ostatecznie opracowana w 1980.

Zasady GMP przyjęte przez WHO były podstawą do opracowania i wprowadzenia w życie przez poszczególne kraje własnych ich tekstów, dostosowanych w treści do warunków lokalnego przemysłu farmaceutycznego danego kraju. Do opracowań najbardziej znanych i stojących na wysokim poziomie zalicza się unormowania publikowane przez amerykańską FDA, obowiązujące w Wielkiej Brytanii, czy wydane w 1988 roku Zasady GMP w Japonii.

Dla Europy, w tym również dla Polski, szczególne znaczenie mają Zasady wprowadzone we Wspólnocie Europejskiej. Ostatnią ich wersję określa Dyrektywa

91/356 EEC z 13.06.1991., która weszła w życie w 1992 roku. Obejmuje ona wymogi, dotyczące produkcji leków gotowych, natomiast w odniesieniu do produkcji surowców farmaceutycznych stosuje się zasady z 6 czerwca 1987 r. ustalone przez organy Konwencji o Inspekcji Farmaceutycznej.

Podstawowym aktem normatywnym regulującym produkcję leków w Polsce jest Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 08.07.1993 roku „w sprawie wymagań dotyczących wytwarzania środków farmaceutycznych i materiałów medycznych”. Zapisy tego aktu prawnego opierają się w pełni na treści Zasad GMP.

W Polsce tak naprawdę zaczęto mówić o GMP dopiero po roku 1990. Wcześniej tylko z danych literaturowych i uzyskiwanych w trakcie wyjazdów zagranicznych można było zebrać pewne wiadomości dotyczące tego tematu. Jednak w latach 1990-94 rozpoczął się okres intensywnego szkolenia, a następnie praktycznego wdrażania Zasad GMP przez polskich producentów, bądź zagranicznych, inwestujących w polską farmację.

Co skłoniło Polskę do przyspieszonego wdrażania Zasad Dobrej Produkcji Leków. Ważne jest przede wszystkim dobro pacjentów, ale nie bez znaczenia są w tym zakresie skutki stowarzyszenia, oraz perspektywa bliskiego wstąpienia do Unii Europejskiej. Już niedługo będą mogły być w obrocie na rynku wewnętrznym i eksportowane/niezależnie do jakiego kraju/ jedynie leki produkowane zgodnie z Zasadami GMP. Czyli jeżeli zakład przemysłu farmaceutycznego będzie chciał sprzedać swoje produkty to musi dostosować do nich warunki ich produkcji.

Zagrożeń dla polskiego przemysłu farmaceutycznego, wynikających z wejścia do Unii Europejskiej jest oczywiście znacznie więcej. Wynikają one m.in. ze zmian w ochronie intelektualnej produktu /pojawienie się pojęcia obok patentu procesowego patentu produktowego, ochronę patentową wskazań terapeutycznych, czy w końcu ochronę wyłączności danych/, nie bez znaczenia są też problemy ze stanowieniem cen leków itd. Zmiany te ograniczają znacznie możliwości produkowania leków odtwórczych, a te w większości są produkowane przez przemysł krajowy.

Na czym polega zmiana podejścia do jakości leków po wprowadzeniu Zasad dobrej ich produkcji?

Pogląd do niedawna uważany za słuszny, że pozytywna kontrola analityczna produktu finalnego jest dostatecznym dowodem dobrej jego jakości uznano za błędny ponieważ kontrola tą siłą rzeczy była ukierunkowana na sytuacje przewidywalne /np. pojawienie się określonych zanieczyszczeń na skutek stosowania danych surowców czy określonej aparatury/. Nie obejmowała natomiast błędów spowodowanych przez sytuacje nieoczekiwane, trudne do przewidzenia.

Według nowych poglądów samo badanie produktu końcowego nie daje gwarancji niedopuszczenia do pojawienia się w obrocie leku wadliwie wyprodukowanego. Ta właśnie przesłanka była powodem wprowadzenia dodatkowych wymagań w stosunku do producentów leków, ograniczających zdecydowanie możliwość pojawienia się w obrocie wadliwego produktu. Zgodnie z tą nową filozofią analiza końcowego produktu jest tylko dodatkowym potwierdzeniem prawidłowo przeprowadzonego procesu produkcyjnego.

Zgodnie z przyjętymi ustaleniami w produkcji leków należy niezbędnie dokonywać na bieżąco analizę całości procesu produkcyjnego w celu uchwycenia tych sytuacji, w których może dojść do popełnienia błędu oraz należy zorganizować taki system

kontroli, który nie dopuści do rozprzestrzenienia się skutków ewentualnego błędu na przykład. poddaniu dalszej obróbce wadliwego półproduktu. Należy pamiętać, że wszystkie wymogi Dobrej Produkcji Leków mają na celu zapobieganie pojawienia się błędów produkcyjnych, które nie mogą być łatwo, bądź w ogóle wykryte badaniami analitycznymi produktu końcowego. To właśnie zasady tak zorganizowanej produkcji leków są treścią Zasad GMP.

W ślad za opracowaniem Zasad GMP /Good Manufacturing Practice/ powstały inne „dobre praktyki”:

- **GLP /Good Laboratory Practice** Dobra Praktyka Laboratoryjna/ - zawiera wytyczne w sprawie organizacji pracy laboratoriów, które zapewniać powinny odpowiednią rzetelność uzyskiwanych wyników
- **GCP /Good Clinical Practice** Dobra Praktyka Kliniczna/ - wprowadza odpowiednie standardy w badaniach klinicznych leków, umożliwiające uzyskanie rzetelnych ocen o skuteczności działania leku, o jego toksyczności i ewentualnych działaniach ubocznych

Warto zaznaczyć, że w obrębie GMP opracowano i opublikowano szereg „dobrych praktyk” funkcjonujących jako przewodniki GMP. Do najczęściej stosowanych należą:

- **GCLP** Dobra Praktyka Kontroli Laboratoryjnej
- **GAP** Dobra Praktyka Analityczna
- **GSP** Dobra Praktyka Składowania
- **GVP** Dobra Praktyka Walidacyjna
- **GIP** Dobra Praktyka Informatyczna

Jaki zakres działań obejmują Zasady GMP. Opisują one wymogi odnoszące się do:

- Zarządzania jakością
- Personelu wytwórni
- Zabudowań i urządzeń
- Dokumentacji
- Procesów produkcyjnych
- Reklamacji i wycofywania produktu
- Inspekcji i auditów jakości

Warto zwrócić uwagę na niektóre wymogi Zasad GMP odnoszące się do powyższych elementów leków.

Personel musi być systematycznie i planowo szkolony. Szkolenia muszą obejmować całą załogę. Jest to jeden z nielicznych elementów przedsiębiorstwa, który nie jest walidowalny.

Dokumentacja jest kluczową sprawą w GMP. Stosowanie dobrej praktyki wytwarzania wprowadza bardzo dużą formalizację produkcji. Wszystko musi być opisane i zapisane. Każda czynność odbywa się wg. swojego regulaminu i z każdej z nich sporządza się protokół. Całość dokumentacji tworzy swego rodzaju system, na górze którego

są dokument koncesyjne, rejestracyjne, zakresy obowiązków. Niżej znajdują się dokumenty obejmujące całe przedsiębiorstwo typu planów i procedur ogólnych, a poniżej usytuowane są dokumenty produkcyjne.

Niedopuszczenie do pomylenia tożsamości produktu może to być wynikiem błędu personelu. Może nastąpić pomylenie etykiet na produkcie przejściowym lub końcowym. Może w końcu dojść do pomylenia produktów podobnych w toku produkcji.

Niezbędne są systemy, które zapobiegałyby tym zdarzeniom. Szczególnie newralgicznymi momentami w produkcji jest faza przechowywania surowców, okres ich odważania, etykietowania i cała gospodarka związana z przechowywaniem i wydawaniem etykiet.

Uniemożliwienie powstania zanieczyszczeń „krzyżowych” źródłem ich mogą być produkowane równolegle w wytwórni inne leki. Szczególnie dotyczy to substancji pylistych /produkcja tabletek, granulatów/. Niewielkie ilości substancji mogą przenosić się z powietrzem, na ubraniach personelu czy opakowaniach przemieszczanych w toku produkcji surowców. Może dojść do pojawienia się ich jako zanieczyszczeń w innym leku. Problem ten nabiera szczególnego znaczenia w przypadku związków toksycznych, czy silnie alergizujących.

Zapobieganie im to produkcja w danym pomieszczeniu tylko jednego produktu, niedopuszczenie do krzyżowania się dróg półproduktów i produktów, stosowanie systemu wyciągów, nawiewów czystego powietrza i śluz.

Czystość mikrobiologiczna jest jednym z najważniejszych elementów GMP.

I na koniec należy zwrócić uwagę na istniejące, słabe strony GMP. Należy do nich:

- Nieidentyfikowalność zasad oznacza ona brak wzorców do których można by przyrównać poszczególne elementy produkcyjne danej wytwórni. Zasady GMP wyznaczają cel do osiągnięcia, jakim jest jakość produktu i środki za pomocą których ten cel można osiągnąć.
- Zasady nie precyzują jak osiągnąć cel główny GMP określa co należy wykonać, posiadać, zainstalować, ale nie mówi jak to wykonać. Sposób wdrożenia Zasad pozostawia przedsiębiorstwu.
- Spójność systemu błąd jednego elementu systemu uniemożliwia osiągnięcie celu. Powoduje to konieczność wprowadzenia w nim zmian. Wszystkie elementy systemu są jednakowo ważne /nie ma ważniejszych i mniej ważnych/. Zmiana w jednym ogniwie powoduje zmiany w następnych.
- Konieczność doskonalenia systemu Zasady GMP nakazują stałe doskonalenie systemu. To co jest dobre i akceptowane dzisiaj jutro staje się przestarzałe i musi być zmienione.

Wdrożenie i przestrzeganie Zasad GMP jest dla wytwórcy na pewno sprawą kosztowną. Jednak bezpieczeństwo pacjenta wymaga, aby wymogi w nich zawarte były bezwzględnie przestrzegane w produkcji leków. Wymaga tego również istniejące prawo.

Substancje występujące w glonach morskich o potencjalnym działaniu Farmakologicznym

Wstęp

Do glonów (Phycophyta), nazywanych w języku angielskim „seaweed”, należą pod względem botanicznym klasy Phaeophyceae (Brunatnice), Rhodophyceae (Krasnorosty) oraz Chlorophyceae (Zielenice).

Spotyka się również inną klasyfikację tych organizmów morskich uwzględniającą ich rozmiary. Według tego podziału dzieli się je na mikro- i makroglony. Spotykane określenie Sinice odnosi się do Cyanobakterii, które nie są glonami, a należą do fototroficznych prokariotycznych mikroorganizmów.

Krasnorosty występują w morzach wszystkich stref klimatycznych, brunatnice dominują natomiast w zimnych wodach. Większość gatunków należących do zielenic spotyka się w regionach o klimacie cieplejszym.

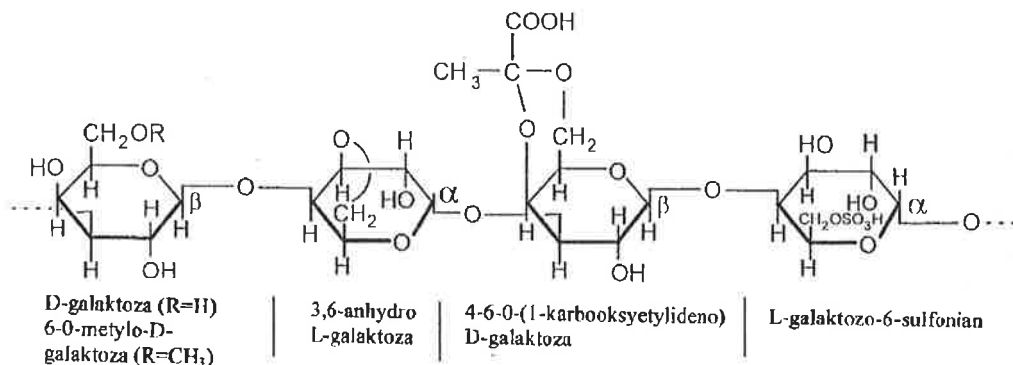
Dzięki zdolności do fotosyntezy glony są pierwotnymi producentami substancji organicznych mórz. Ponadto mają zdolność do wytwarzania szeregu wtórnych biologicznie aktywnych substancji.

W krajach azjatyckich glony są już od ponad 10 000 lat wykorzystywane jako pokarm. Jadalne glony np. *Porphyra columbina* (Rhodophyceae), *Ulva lactuca* (Chlorophyceae) oraz gatunki należące do rodzaju *Laminaria* (Phaeophyceae), są bogate w substancje balastowe, witaminy, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, przeciwutleniacze oraz składniki mineralne, a zatem mają duże znaczenie pod względem fizjologicznym i odżywczym (2, 7, 11, 21, 28-31).

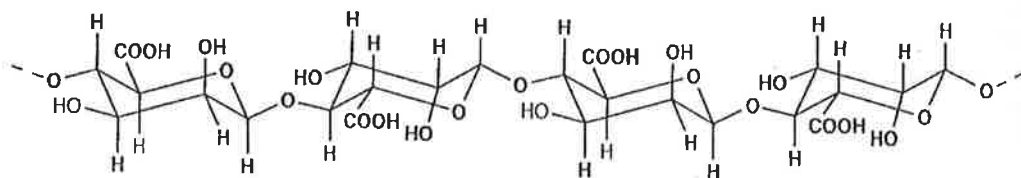
Zastosowanie w farmacji substancji pochodzących z glonów

Do celów farmaceutycznych są wykorzystywane substancje pochodzące z makroglonów i dotychczas znajdują głównie zastosowanie ze względu na ich właściwości fizykochemiczne (11). Znanymi przykładami są otrzymywane z krasnorostów poligalaktyany jak agar ryc. 1 oraz z pośród poliuronidów kwas alginowy ryc. 2, które występują w różnych glonach, np. w rodzaju *Laminaria* należących do klasy Phaeophyceae. Występujące w glonach polisacharydy względnie ich sole mają zdolność tworzenia żeli i dzięki temu znajdują wielostronne zastosowanie jako podłoża do pożywek mikrobiologicznych, pęczniących preparatów przeczyszczających, środków zagęszczających w przemyśle spożywczym i farmaceutycznym, jako nośniki

w chromatografii żelowej oraz w elektroforezie żelowej, ponadto jako dodatki do leków stosowanych w nadkwasocie oraz preparatów dietetycznych. Niektóre brunatnice jak *Fucus vesiculosus* morskoczyn pęcherzykowaty, *Fucus serratus* morskoczyn piłkowany oraz *Ascophyllum nodosum* workoliść członowaty ze względu na zawartość jodu, który przyspiesza biosyntezę hormonów tarczycy i przez to przemianę materii, znajdują zastosowanie jako składniki do preparatów odchudzających, ale działanie to nie zostało dotychczas w pełni potwierdzone.



Ryc. 1. Budowa chemiczna agaru

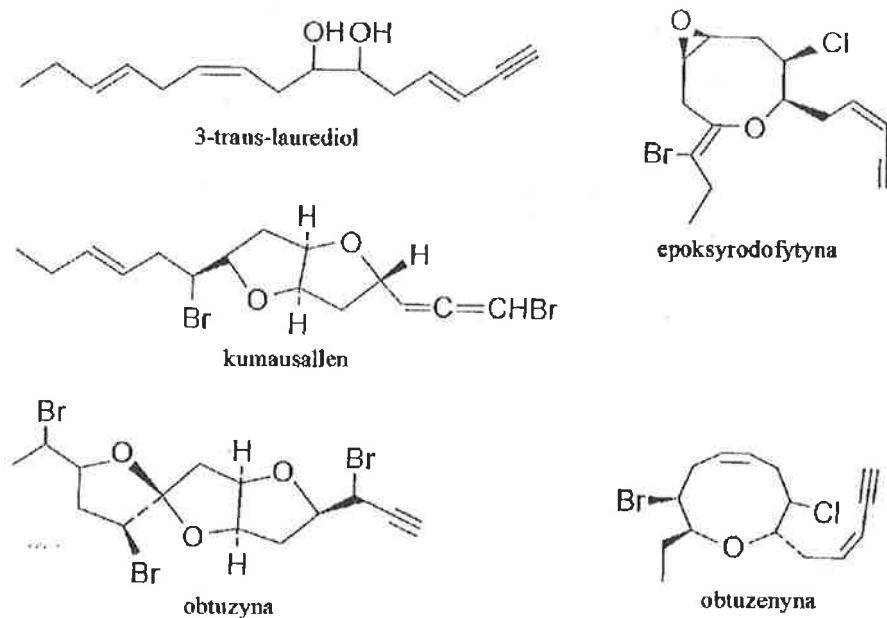


Ryc. 2. Kwas alginowy

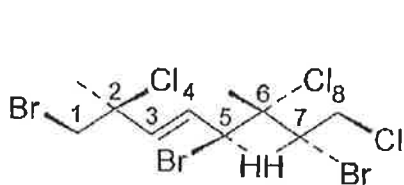
Liczba aktywnych substancji pochodzących z makroglonów o właściwościach farmakologicznych, które znalazły zastosowanie lecznicze jest dotychczas niewielka (11). Wzrastające zainteresowanie substancjami farmakologicznie czynnymi pochodzącymi z organizmów morskich, a z pośród nich również z glonów, doprowadzi niewątpliwie wkrótce do nowych odkryć. Wybrane biologicznie aktywne substancje z pośród przedstawicieli klas glonów Rhodophyceae, Chlorophyceae i Phaeophyceae mające szansę na wprowadzenie ich do terapii względnie mogące mieć znaczenie toksykologiczne zostaną poniżej omówione.

Substancje pochodzące z glonów o działaniu przeciwbakteryjnym

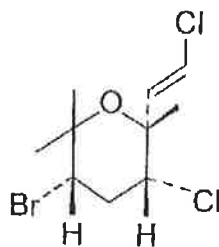
Makroglony, należące do różnych grup botanicznych wytwarzają drugorzędowe metabolity o różnej budowie chemicznej, które chronią je przed wodnymi zwierzętami roślinożernymi, oraz metabolity o działaniu przeciwbakteryjnym w obronie przed mikroorganizmami (18, 25, 27). Należą tu związki chemiczne z ugrupowaniami acetylenowymi np. obtuzyna i epksyrodofytyna występujące w różnych gatunkach *Laurencia* ryc. 3, monoterpeny, np. kostatolidyna i aplysiapyranozyd D wytwarzane przez krasnorosty ryc. 4, seskwiterpeny, np. chamigranoepoksyd zawarty w *Laurencia glomerata*, farnezyloepoksyd z brunatnic oraz furokaulerpina z gatunków *Caulerpa* ryc. 5, diterpeny, np. chlorodezmina występująca w zielenicach, spatol wytwarzany przez Phaeophyta, laurencianol z Rhodophyta ryc. 6 oraz połączenia w postaci polimerów pochodne floroglucyny otrzymywane z różnych brunatnic ryc. 7. Wykazują one nie tylko działanie przeciw drobnoustrojowe, lecz często mają właściwości cytostatyczne, oraz ichtiotoksyczne. Aplysiapyranozyd D działa cytotoksycznie na ludzkie komórki nowotworowe dla którego IC 50 wynosi 14 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$. Farnezyloacetonoepoksyd natomiast w doświadczeniach na zwierzętach wywołuje działanie spazmolityczne.



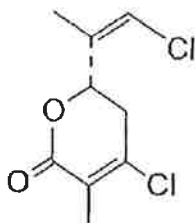
Ryc. 3. Poliiny występujące w krasnorostach (Rhodophyta)



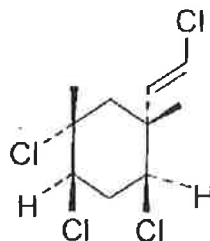
1,5,7 tribromo-2,6,8-trichloro-2,6-dimetylokten-3-en



aplasipyranosyd D

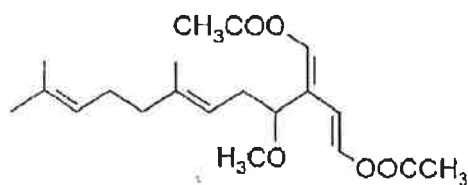


kostatolldyna

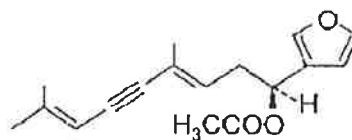


aplysiaterpenoid A

Ryc. 4. Halogenowane monoterpeny występujące w krasnorostach (Rhodophyta)

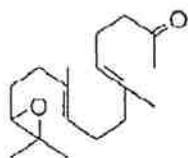


dihydrohipocefalina

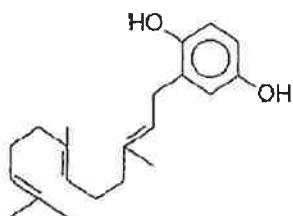


furokaulerpina

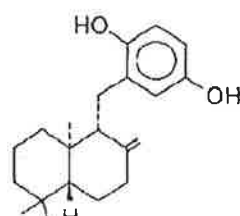
seskwiterpeny występujące w Chlorophyta



farnezyloepoksyd

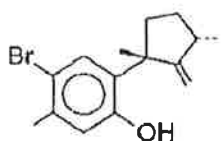


farnezylohydrochinon

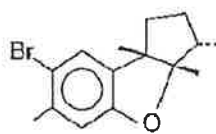


zonarol

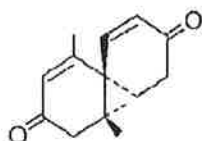
seskwiterpeny występujące w Phaeophyta



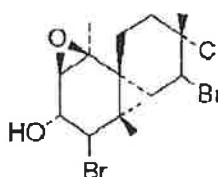
izolaurinterol



aplizyna



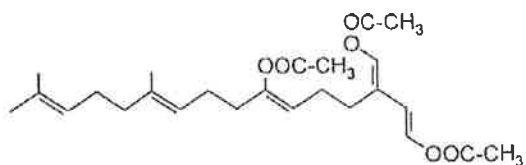
majuskulon



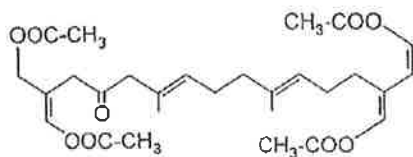
chamigranoepoksyd
z *Laurentia glomerata*

seskwiterpeny występujące w Rhodophyta

Ryc. 5. Seskwiterpeny występujące w glonach

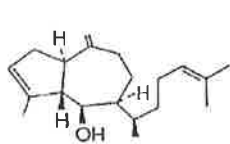


diterpen z *Penicillius dumetosus*

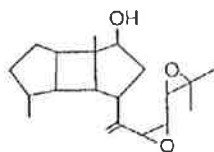


chlorodezmina

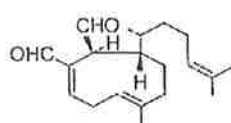
diterpeny z Chlorophyta



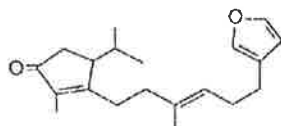
pachydiktyol A



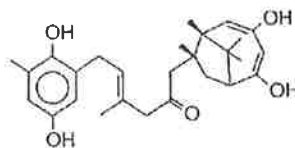
spatol



diktyodial

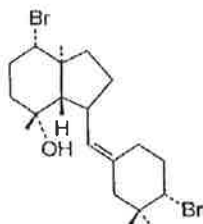


taonianon

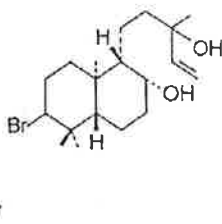


mediterranerol A

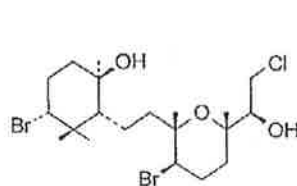
diterpeny z Phaeophyta



irieol



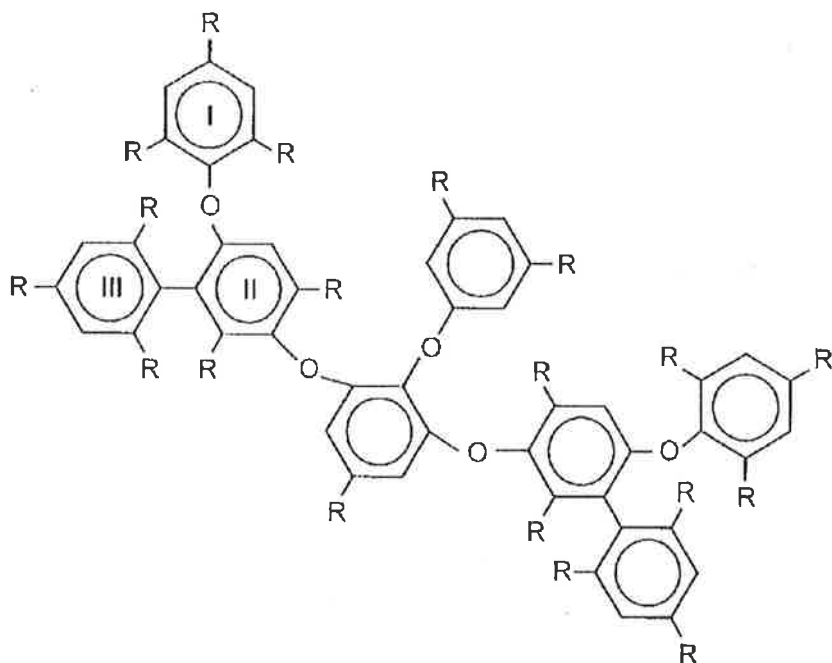
izokoncindiol



laurencianol

diterpeny z Rhodophyta

Ryc. 6. Diterpeny występujące w glonach



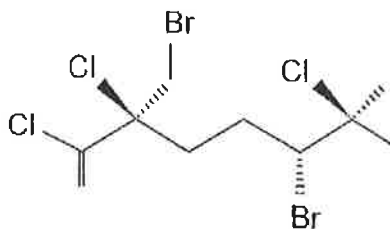
Ryc. 7. Florotaniny występujące w brunatnicach

Substancje występujące w glonach o działaniu przeciwwirusowym

Występujące w glonach sulfonowane polisacharydy wykazują działanie przeciwwirusowe. Hamujące działanie na replikację wirusa opryszczki typu 1 oraz 2 wykazują pochodzące z krasnorostów sulfonowany ksylomannan występujący w *Nothogenia fastigiata* oraz sulfonowany galaktan z *Cryptopleura ramosa* (1, 4, 15). Wyodrębniony z brunatnicy *Sargassum horneri* sulfonowany polisacharyd zawierający jako główny składnik fukozę wykazuje aktywność antywirusową przeciw HIV oraz cytomegaliiowirusom (HCMV) (11). Sulfonian rammanu występujący w zielenicy *Monostroma latissimum* hamuje replikację wirusa HSV-1, HIV-1 oraz HCMV (16). Sulfonowane polisacharydy z brunatnic, np. fukoidany są interesujące pod względem farmakologicznym jako substancje hamujące krzepliwość krwi (17).

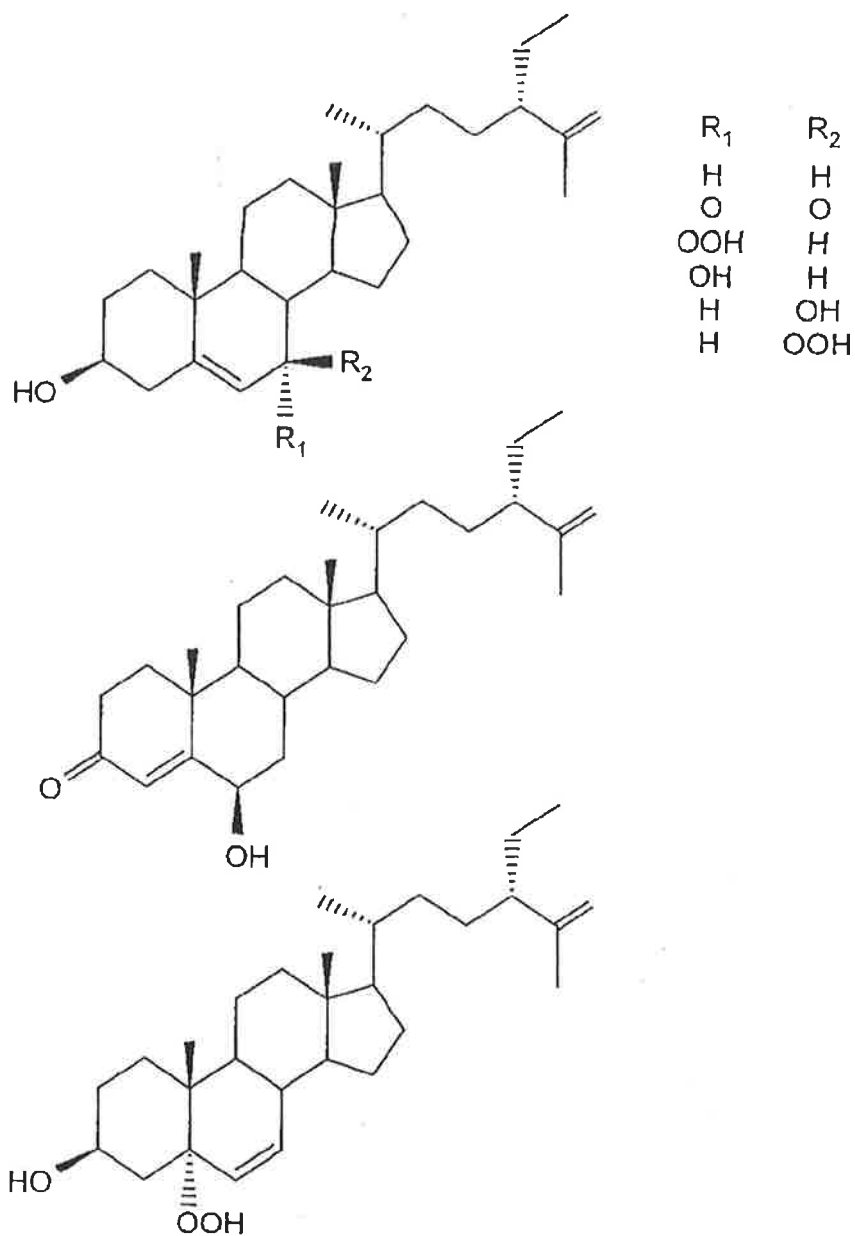
Substancje występujące w glonach o działaniu cytostatycznym i cytotoksycznym

Szczególnie interesujący pod względem właściwości przeciwnowotworowej jest halogenowany monoterpen halomon ryc. 8 występujący w krasnorosie *Portieria hornemannii*. W badaniach skriningowych na 60 różnych liniach komórek nowotworowych substancja ta wykazywała selektywną cytotoksyczność tylko przeciw określonym komórkom nowotworowym np. mózgowym, nerkowym i jelitowym. Przeciw białaczce działanie tej substancji było znacznie słabsze. Obecnie została ona poddana badaniom klinicznym ze względu na jej budowę chemiczną wskazującą na ten kierunek działania (5, 9, 10).



Ryc. 8. Halomon potencjalny cytostatyk występujący w *Portieria hornemannii* (Rhodophyta)

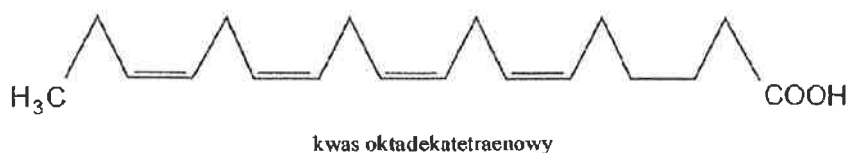
Utlenione sterole zawarte *Codium arabicum*, ryc. 9 wykazują również cytotoksyczne działanie na różne linie komórek nowotworowych, dla których IC 50 mieści się poniżej 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ (23). Do substancji o działaniu cytotoksycznym występujących w glonach należą również polietery z gatunków *Laurencia* (8), należą do nich ulwany będące sulfonowanymi polisacharydami zawartymi w *Ulva lactuca* (14), jak i 14-ketostypodioloctan otrzymany z *Stypolopodium flabelliforme* (3). Krasnorost *Gigartina tenella* zawiera substancję hamującą polimerazę DNA oraz odwrotną transkryptazę wirusa HIV (20).



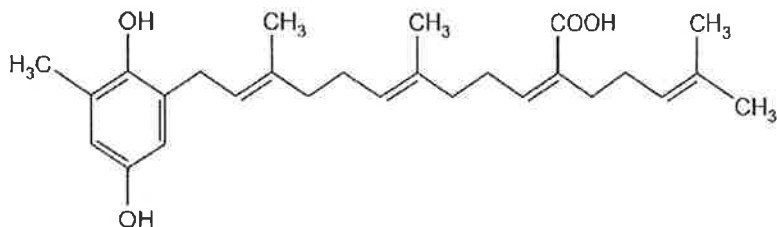
Ryc. 9. Cytoksyczne sterole występujące
w *Codium arabicum* (Chlorophyta)

Substancje występujące w glonach o działaniu przeciwzapalnym

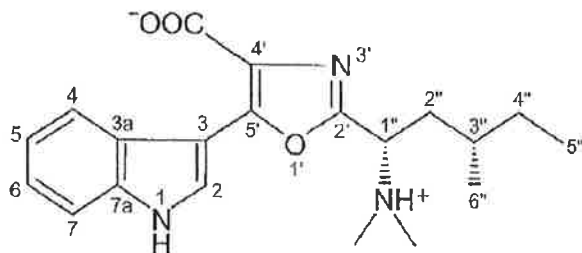
Zaobserwowano że, wiele substancji występujących w glonach wpływa na przemianę kwasu arachidonowego. Należą do nich wielonienasycone kwasy tłuszczowe z różnych gatunków jadalnych zielenic ryc. 10, które hamują syntezę leukotrienu B₄, leukotrienu C₄ oraz kwasu 5-hydroksyjeikozanotetraenowego, podobne właściwości wykazuje nejimoktyna hamująca lipooksygenazę (13) ryc. 11 występująca w brunatnicy *Sargassum yamade* (24). Substancje te są brane pod uwagę do dalszych badań jako potencjalne leki przeciwzapalne. Alkaloid indolowy martefragina A ryc. 12 występująca w krasnorosie *Martensia fragilis* wykazuje właściwości przeciwutleniające oraz jako zmiatacza wolnych rodników (19).



Ryc. 10. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe występujące w Chlorophyta



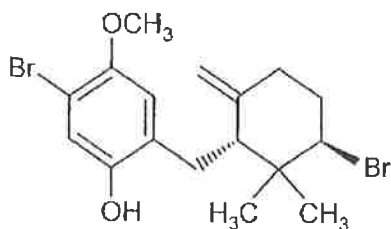
Ryc. 11. Nejimoktyna, inhibitor lipooksygenazy występujący w *Sargassum sp.* (Phacophyta)



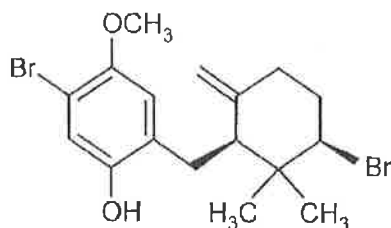
Ryc. 12. Martefragina A, antyoksydacyjny alkaloid indolowy występujący w *Martensia Fragilis* (Rhodophyta)

Inne biologicznie aktywne substancje zawarte glonach

Cyklomopole ryc.13 występujące w zielenicy *Cymopolia barbata* wypierają progesteron z jego receptorów w związku z czym mogłyby znaleźć zastosowanie jako „antyhormony” w leczeniu nowotworów progesterono zależnych (22).



LG100127



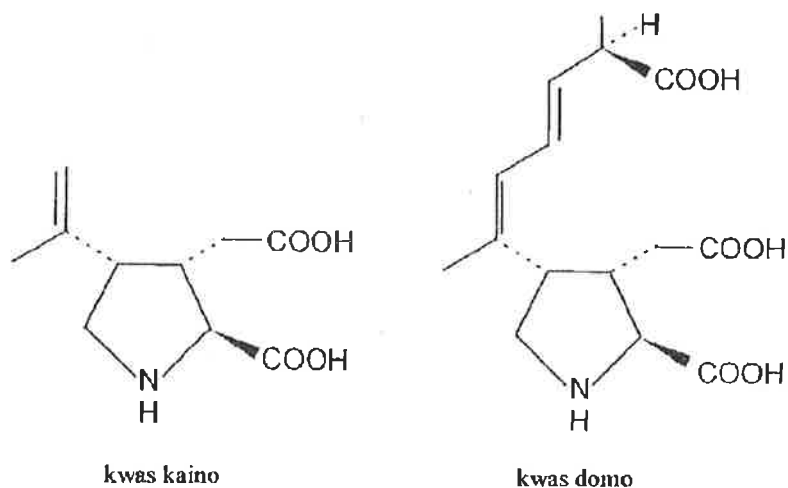
LG100128

Ryc. 13. Cyklomopole, modulatory ludzkich receptorów progesteronu występujące w *Cymopolia barbata* (Chlorophyta)

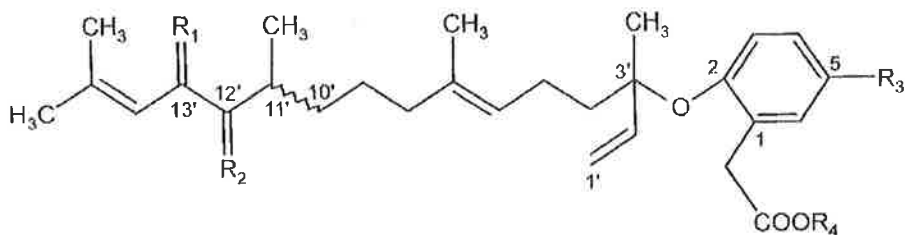
Na ryc. 14 zostały przedstawione kwasy domo i kaino należące do kwasów pyrrolidynokarbonowych, które zostały wyodrębnione z różnych krasnorostów jak np. z *Chondria armata* i *Diginea simplex*. Są one bezpośrednimi agonistami receptorów glutaminowych subtypu GC2. Wykazują silniejsze działanie depolaryzujące niż kwas glutaminowy i mają działanie neurotoksyczne. Po spożyciu odżywiających się glonami

małży *Mytilus edulis* zawierających do 900 $\mu\text{g/g}$ kwasu domo stwierdzono liczne przypadki zatruć. Substancje te mogą być wykorzystywane jako środki pomocnicze w badaniu procesów zachodzących w schorzeniach neurologicznych (25).

Wyizolowane z brunatnicy *Sargassum autumnale* nahokole ryc. 15 mogą znaleźć zastosowanie w hipertonii, arteriosklerozie i ostrym zawałe mięśnia sercowego (26).



Ryc. 14. Antagoniści kwasu glutaminowego występujący w glonach



Ryc. 15. Nahokole, występujące w *Sargassum autumnale* (Phaeophyta)

Inne możliwości zastosowania glonów w medycynie

Głony szkieletowe budujące trwałe rafy jak np. *Corallina officinalis* są wykorzystywane, po ich odpowiedniej obróbce, w postaci granulatu o dużej powierzchni właściwej jako wypełnienie ubytków kostnych. Duża powierzchnia właściwa granulatu stwarza odpowiednią powierzchnię przyczepu dla białek matrycowych kości w czasie ich regeneracji. Zastosowany implant jest dobrze tolerowany i ulega resorpcji (6).

Podsumowanie

Z powyższego zestawienia wynika, że makroglony mogą syntezować substancje o specyficznej budowie wykazujące niejednokrotnie interesujące działanie biologiczne. Dotychczasowe wyniki testów, które wcześniej stanowiły raczej przypadkowe spostrzeżenia niż rezultaty systematycznych badań, zostały w istocie uzyskane w warunkach *in vitro*. Jak wiele z tych substancji zostanie wykorzystanych w leczeniu jest uzależnione od wielu czynników takich jak np. dostatecznej ich dostępności oraz ich działania w warunkach *in vivo*. Droga prowadząca do ich zastosowania w leczeniu wymaga nie tylko szerokich badań ale też odpowiednich nakładów.

Prof. Dr. Ulrike Lindequist
Institut für Pharmazie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
Lehrstuhl für Pharmazeutische Biologie und
Institut für Marine Biotechnologie Greifswald e. V.

Tłumaczył
Aleksander A. Kubis

Literatura

1. Calucci M.J., Scolaro L.A., Errea M.I., Matulewicz M.C., Damonte E.B., (1997) Antiviral activity of natural sulphated galactans on Herpes virus multiplication in cell culture. *Planta med.* 63, 429-432.
2. Dagnelie P.C., (1997) Some algae are potentially adequate sources of vitamin B-12 for Vegans, *J. Nutr.* 127, 379.
3. Depix M.S., Martinez J., Santibanez F., Rovirosa J., San Martin A., Maccioni R.B., (1998) The compound 14-keto-stypodiol diacetate from the algae *Stypopodium flabelliforme* inhibits microtubules and cell proliferation in DU-145 human prostatic cells, *Mol. Cell. Biochem.* 187, 191-199.
4. Damonte E., Neyts J., Pujol C.A., Snoeck R., Andrei G., Ikeda S., Witvrouw M., Haines H., Matulewicz M.C., Cerezo A., Coto C.E., DeClerq E. (1994) Antiviral activity of a sulfated polysaccharide from the red seaweed *Nothogenia fastigiata*. *Biochem. Pharmacol.* 47, 2187-2192.
5. Egorin M.J., Sentz D.L., Rosen D.M., Ballesteros M.F., Kearns C.M., Callery P.S., Eiseman J.L. (1996) Plasma pharmacokinetics, bioavailability and tissue distribution in CD₂F₁ mice of halomon, an antitumor halogenated monoterpene isolated from the red alga *Portieria hornemannii*, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 39, 51-60
6. Ewers R., Simonos B. (1992) The phycogene hydroxylapatite - a new interconnecting porous biomaterial. In : *Biomaterials - Hard tissue repair and replacement*. Muaster D. (Ed.) Elsevier Science Publ. 67-79.
7. Fajardo M.A., Alvarez F., Pucci O.H., Martin-de-Portela M.L. (1998) Contents of various nutrients, minerals and seasonal fluctuations in *Porphyra columbina*, an edible marine alga from the Argentinic Patagonian coast, *Arch. Latinam. Nutr.* 48, 260-264.
8. Fernandez J.J., Souto M.L., Norte M. (1998) Evaluation of the cytotoxic activity of polyethers isolated from *Laurencia*, *Bioorg. Med. Chem.* 6, 2237-2243.
9. Fuller R.W., Cardellina J.H., Jurek J., Scheuer P.J., Alvarado-Lindner B., McGuire M., Gray G.N., Steiner J.R., Clardy J., Menez E., Shoemaker R.H., Newman D.J., Snader K.M., Boyd M. R. (1994) Isolation and structure/activity features of halomon-related antitumor monoterpenes from the red alga *Portieria hornemannii*, *J. Med. Chem.* 37, 4407-4411.
10. Fuller R.W., Cardellina J.H., Kato Y., Brinen L.S., Clardy J., Snader K.M., Boyd M.R., (1992) A pentahalogenated monoterpene from the alga *Portieria hornemannii* produces a novel cytotoxicity profile against a diverse panel of human tumor cell lines, *J. Med. Chem.* 35, 3007 - 3011.
11. Hoppe H.A., Levring T., Tanaka Y., Eds. (1979) *Marine Algae in Pharmaceutical Science*. Berlin, New York: Walter de Gruyter.
12. Hoshino T., Hayashi T., Hayashi K., Hamada J., Lee J.B., Sankawa U. (1998) An antivirally active sulfated polysaccharide from *Sargassum horneri* (TURNER) C. AGARDH., *Biol. Pharm. Bull.* 21, 730-734.
13. Ishihara K., Murata M., Kaneniwa M., Saito H., Shinohara K., Maeda-Yamamoto

- M.(1998) Inhibition of icosanoid production in MC/9 mouse mast cells by n-3 polyunsaturated fatty acids isolated from edible marine algae, *Biosci.Biotechnol.Biochem.* 62, 1412 - 1415.
14. Kaeffer B., Benard C., Lahaye M., Blottiere H.M., Cherbut C. (1999) Biological properties of ulvan, a new source of green seaweed sulfated polysaccharides, on cultured normal and cancerous colonic epithelial cells, *Planta med.* 65, 527 - 531.
 15. Kolender A.A., Pujol C.A., Damonte E.B., Matulewicz M.C., Cerezo A.S. (1997) The system of sulfated alpha-(1-3)-linked D-mannans from the red seaweed *Nohogenia fastigiata*: Structure, antiherpetic and anticoagulant properties, *Carbohydr.Res.* 304, 53-60.
 16. Lee J.B., Hayashi K., Hayashi T., Sankawa U., Maeda M., (1999) Antiviral activities against HSV-1, HCMV and HIV-1 of rhamnan sulfate from *Monostroma latissimum*, *Planta med.* 65, 439-441.
 17. Logeart D., Prigent-Richard S., Jozefonvicz J., Letourneur D.(1997) Fucans, sulfated polysaccharides extracted from brown seaweed, inhibit vascular smooth muscle cell proliferation. I. Comparison with heparin for antiproliferative activity, binding and internalization, *Eur.J.Cell Biol.* 74, 376 - 384.
 18. Lustigman B., Lee L.H., Thees N., Masucci J. (1992) Production of antibacterial substances by macroalgae of the New York/ New Jersey Coast, USA, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 49, 743 - 749.
 19. Nishida A., Fuwa M., Fujikawa Y., Nakahata E., Furuno A., Nakagawa M. (1998) *Tetrahedron Lett.* 39, 5983 - 5986.
 20. Ohta K., Mizushima Y., Hirata N., Takemura M., Sugawara F., Matsukage A., Yoshida S., Sakaguchi K. (1998) Sulfoquinovosyldiacylglycerol, KMO43, a new potent inhibitor of eukaryotic DANN polymerases and HIV reverse transcriptase type I from a marine red alga, *Gigartina tenella*, *Chem.Pharm.Bull* 46, 684- 686.
 21. Pak N., Araya H. (1996) Chilean edible sea macroalgae as sources of dietary fiber: effect on apparent digestibility of protein, fiber, and energy and fecal weight of rats, *Arch. Latinam. Nutr.* 46, 42 - 46.
 22. Pathirana C., Stein R.B., Berger T.S., Fenical W., Ianiro T., Mais D.E., Torres A., Goldman M.E. (1995) Nonsteroidal human progesterone receptor modulators from the marine alga *Cymopolia barbata*, *Mol. Pharmacol.* 47, 630 - 635.
 23. Sheu J.H., Liaw C.C., Duh C.Y. (1995) Oxygenated clerosterols isolated from the marine alga *Codium arabicum*. *J. Nat. Prod.* 58, 1521 - 1526.
 24. Segawa M., Shirahama H. (1987) *Chem. Lett.*, 1365 - 1366.
 25. Teuscher E., Lindequist U.: *Biogene Gifte*, 2nd edition, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, Jena, New York, 1994.
 26. Tsuchiya N., Sato A., Haruyama H., Watanabe T., Iijima Y (1998) Nahocols and isonahocols, endothelin antagonists the brown alga, *Sargassum autumnale*, *Phytochemistry* 48, 1003 - 1011.
 27. Valchos V., Critchley A.T., Von Holy A. (1996) Establishment of a protocol for testing antimicrobial activity in southern African macroalgae, *Microbios.* 88, 115 - 123.
 28. Wettern M. (1999) *Biotechnologie mit Algen.* *BIOforum* 22, 254 - 256.
 29. Yan X., Chuda Y., Suzuki M., Nagata T. (1999) Fucoxanthin as the major antioxidant

- in *Hijikia fusiformis*, a common edible seaweed, *Bisci. Biotechnol. Biochem.* 63, 605 - 607.
30. Yan X., Nagat T., Fan X. (1998) Antioxidative in some common seaweeds, *Plant Foods Hum. Nutr.* 52, 252 - 262.
31. Zhukova N.V., Svetashev V.I. (1999) A high level of dihomogammalinolenic acid in brown alga *Sargassum pallidum* (Turn.), *Phytochemistry* 50, 1209 - 1211.

Prof. dr Karl-Heinz Frömming

Instytut Farmaceutyczny Wolnego Uniwersytetu w Berlinie

Wygłoszono 02. 10. 2000 r w Jeleniej Górze

03. 10. 2000 r. we Wrocławiu

Cyklodekstryny jako nowe substancje pomocnicze o wielostronnym zastosowaniu

Wstęp

Nowa substancja pomocnicza badana pod kątem zastosowania w produkcji leków musi odpowiadać bardzo wysokim wymaganiom. Nie może wykazywać w podanej dawce własnego działania farmakologicznego, nie może budzić żadnych zastrzeżeń pod względem toksykologicznym, musi spełniać wszelkie wymagania pod względem farmaceutycznym, ponadto powinna być stosunkowo tania. Nowym substancjom pomocniczym stawia się dodatkowy wymóg, muszą wykazywać dodatkowe zalety w stosunku do już znanych.

Taką substancją pomocniczą, której zastosowaniem do celów farmaceutycznych był zaangażowany mój zespół badawczy są cyklodekstryny.

Około 35 lat temu rozpoczęliśmy badania nad możliwością zastosowania w farmacji kompleksów inkluzyjnych.

Cramer (1) zdefiniował w 1954 r. kompleksy inkluzyjne następująco: Kompleksy inkluzyjne tworzą związki chemiczne stanowiące układ dwóch składników, w którym molekula gościnna jest zamknięta całkowicie w wewnętrznej przestrzeni cząsteczki gospodarza. Przestrzeń ta może się znajdować wewnątrz pojedynczej cząsteczki gospodarza albo może powstać przez połączenie kilku molekuł.

Reakcja kompleksowania inkluzyjnego np. między jodem a skrobią polega na związaniu atomów jodu w helisowatym kanale cząsteczki amylozy.

Znany był fakt, tworzenia kompleksów inkluzyjnych przez mocznik, tiomocznik, kwas dezoksyholowy, amylozę i cyklodekstryny. Z pośród nich jedynie cyklodekstryny wydawały się nam najodpowiedniejsze aby wbudowywać do ich przestrzeni wewnętrznej cząsteczki gościnne o różnej budowie. Pod koniec lat 60-tych rozpoczęliśmy badania pod tym kątem.

Właściwości cyklodekstryn

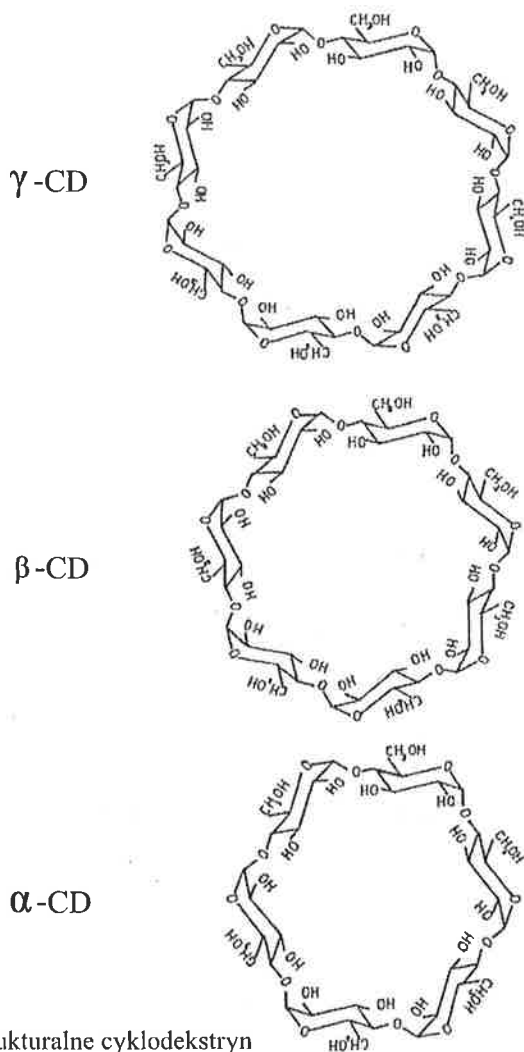
Cyklodekstryny są cyklicznymi oligosacharydami, które powstają ze skrobi pod wpływem enzymów, przy czym tworzy się mieszanina α -, β - i γ -cyklodekstryn, których budowa została przedstawiona na ryc. 1. α -Cyklodekstryna jest zbudowana z sześciu, β -cyklodekstryna z siedmiu a γ -cyklodekstryna z ośmiu cząsteczek glukozy. Wewnątrz

cząsteczki cyklodekstryn znajduje wolna przestrzeń, której rozmiary są zależne od ilości cząsteczek glukozy tworzących jej pierścień. Średnica tych przestrzeni wynosi około 0,45 nm dla α -, 0,7 nm dla β -, oraz 0,9 nm w przypadku γ -cyklodekstryny.

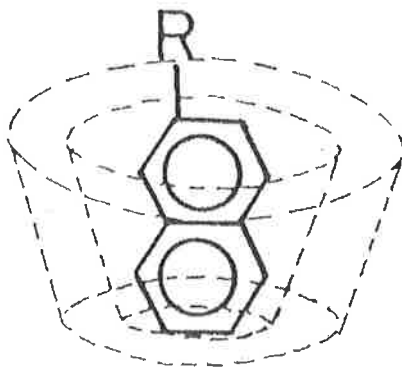
Cyklodekstryny mogą inkludować do ich przestrzeni wewnętrznej inną cząsteczkę np. substancji leczniczej co ilustruje ryc. 2.

Poszczególne cyklodekstryny różnią się pod względem rozpuszczalności w wodzie. Ich rozpuszczalność w 25^o C wynosi dla α -cyklodekstryny 14,5 g/100cm³, dla β -cyklodekstryny 1,58 g/100 cm³ a dla γ -cyklodekstryny 23,2 g/100cm³.

W latach 60 - tych była otrzymywana jedynie na skalę laboratoryjną metodami biotechnologicznymi z zadowalającą wydajnością β -cyklodekstryna. W tej technologii α -, i γ -cyklodekstryny powstawały w niewielkich ilościach jako produkty uboczne.



Ryc. 1. Wzory strukturalne cyklodekstryn



Ryc. 2. Schemat kompleksu inkluzyjnego pochodnej naftalenu z cyklodekstryną

Oddziaływanie między cyklodekstrynami a substancjami leczniczymi

Mimo interesujących właściwości cyklodekstryn, w początkowym okresie badań nad ich przemysłowym zastosowaniem należało rozwiązać szereg zagadnień.

1. Ze względu na ograniczone rozmiary wewnętrznej przestrzeni w pierścieniu cyklodekstryn można do nich inkorporować tylko określone substancje lecznicze. Struktura tych substancji musi mieć budowę przestrzenną mieszczącą się w ich wnętrzu.

2. Wewnętrzna przestrzeń w cyklodekstrynach ma właściwości lipofilowe. Aby mógł powstać stabilny kompleks inkluzyjny również substancja lecznicza musi wykazywać odpowiednią lipofilowość. Ta właściwość cyklodekstryn okazała się później ich zaletą gdyż właściwości lipofilowe mają trudno rozpuszczalne substancje lecznicze.

3. Udział procentowy substancji leczniczej w kompleksie inkluzyjnym z cyklodekstryną zależy od masy cząsteczkowej tej substancji i wynosi od 5% do 25%. Z tego powodu kompleksy te nadają się raczej do stosowania dla leków działających w małych dawkach. W przypadku leków wymagających dużych dawek przyrządzony preparat miałby zbyt dużą objętość.

4. W tym czasie nie były dostatecznie znane ich właściwości toksykologiczne

5. Szersze zastosowanie tych substancji było ograniczone ze względu na wysoką ceną.

W 1970 roku 1 kg β -cyklodekstryny przekraczał 1000 \$, a dzisiaj wynosi około 5 \$.

W literaturze tamtego okresu można było spotkać nieliczne publikacje na temat ich zastosowania do celów farmaceutycznych. Widzieliśmy jednak interesujące możliwości ich zastosowania w farmacji, co zachęciło nas do rozpoczęcia badań w tym kierunku.

W naszej pierwszej publikacji z 1972 roku na temat cyklodekstryn przedstawiliśmy możliwości ich zastosowań zestawione w tab. 1 (2).

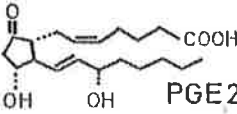
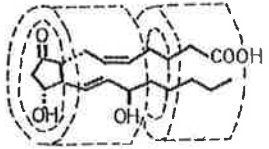
Tab. 1. Zastosowanie kompleksów inkluzyjnych z cyklodekstrynami do celów farmaceutycznych.

1. Przeprowadzenie płynnych substancji leczniczych w postać stałą
2. Maskowanie przykrego smaku lub zapachu
3. Stabilizacja substancji leczniczych podatnych na utlenienie lub hydrolizę
4. Zapobieganie niezgodnościom między substancjami leczniczymi lub pomocniczymi przez zakapsułkowanie niezgodnej substancji w cyklodekstrynach
5. Zwiększenie rozpuszczalności trudnorozpuszczalnych substancji leczniczych

Za pomocą cyklodekstryn można przetworzyć płynne substancje o właściwościach lipofilowych w postać stałego proszku. Jako przykłady można przytoczyć niskocząsteczkowe kwasy tłuszczowe albo olejki eteryczne. Nienasycone kwasy tłuszczowe oraz olejek czosnkowy w postaci kompleksu inkluzyjnego z β -cyklodekstryną nie wykazują swojego charakterystycznego zapachu.

Pierwsze praktyczne zastosowanie statych kompleksów inkluzyjnych z cyklodekstrynami zostało wykorzystane do stabilizacji substancji leczniczych wrażliwych na utlenienie lub hydrolizę. Publikacje te dotyczą stabilizacji izopropylazulenu (3), kwasu linolowego, linolenowego, oraz aldehydu cyamonowego (4), prokainy, atropiny oraz kwasu acetylosalicylowego (5). Podobnie w końcu lat 50 - tych Schlenk (6) wykorzystał cyklodekstryny do stabilizacji substancji leczniczych przed utleniającym działaniem tlenu. W połączeniach kompleksowych, tlen nie ma dostępu do grup podatnych na utlenienie gdyż są one osłonięte przez pierścień cyklodekstryny.

W 1971 roku autorzy japońscy opisali kompleks inkluzyjny β -cyklodekstryny z prostaglandynami (7). W czasie wielogodzinnego ogrzewania w 106°C tego kompleksu inkluzyjnego prostaglandyna E2 wykazywała znacznie większą trwałość niż niezwiązana ryc. 3. Ten addukt prostaglandyny z β -cyklodekstryną był pierwszym lekiem jaki znalazł zastosowania na drodze doustnej.

	1h	3h	8h
 PGE2	77 %	55%	30%
 PGE2-β-CD (4,7 %)	97%	93%	91%

Ryc. 3. Stabilizujący wpływ beta-cyklodekstryny na prostaglandynę E2, ogrzewaną w 106°C w podanych odstępach czasu

W przypadku preparatów wieloskładnikowych występują często niezgodności między jego składnikami. Takich niezgodności można uniknąć przez zamknięcie przynajmniej jednego niezgodnego składnika w cyklodekstrynie. Takie postępowanie jest stosowane w przemysłowych preparatach wielowitaminowych. Lipofilowa witamina D oraz menadion tworzą kompleksy inkluzyjne z cyklodekstryną co pozwala je oddzielić w mieszaninie od składników mogących powodować niezgodności.

Według wielu autorów (5, 8, 9) oddziaływania występujące w roztworze wodnym między substancjami leczniczymi a cyklodekstrynami prowadzące do powstania kompleksów inkluzyjnych przypisuje się tworzeniu wiązań wodorowych między tymi komponentami. Pozwala to trudno rozpuszczalne substancje przeprowadzić w roztwór wodny.

Zagadnienia biofarmaceutyczne i farmakokinetyczne

Przed rozpoczęciem badań nad zastosowaniem cyklodekstryn interesowały nas przede wszystkim następujące zagadnienia:

- z jaką szybkością następuje uwalnianie substancji leczniczej z kompleksów inkluzyjnych w warunkach *in vitro*
- jak wpływa inkluzyjnie związana cząsteczka leku na jej wchłanianie na drodze doustnej lub parenteralnej

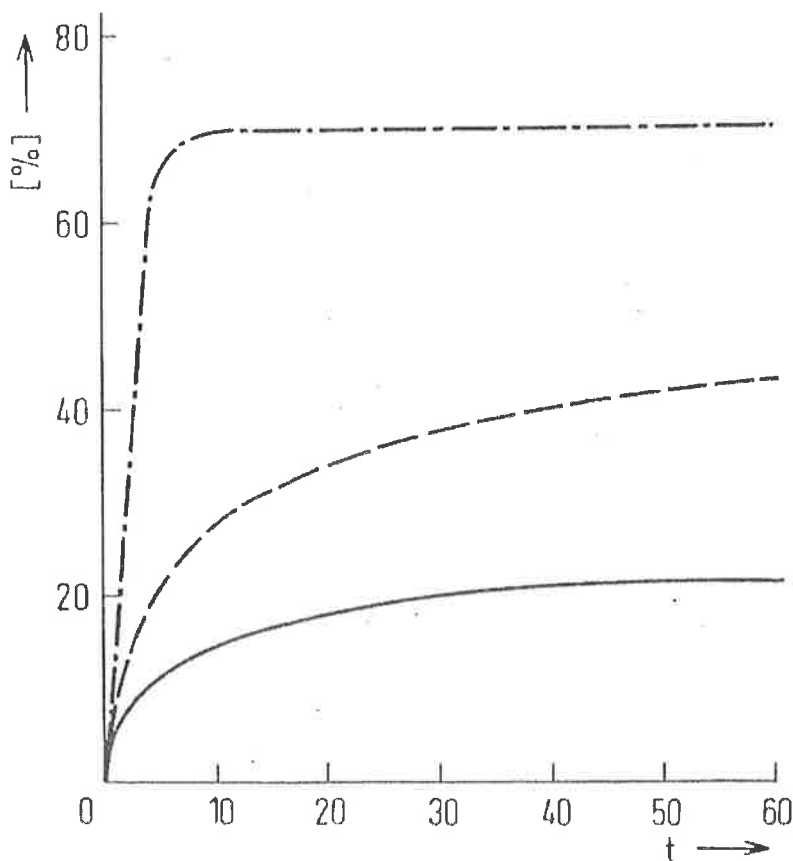
Pod koniec lat 60 - tych biofarmacja w Europie dopiero się rozwijała. W 1970 r. miałem możliwość pracować przez 7 miesięcy jako visiting Professor w laboratoriach twórcy farmakokinetyki i biofarmacji profesora E. R. Garretta na University of Florida. Zdobyte tam doświadczenia wykorzystaliśmy w badaniach nad biofarmaceutycznymi właściwościami inkluzyjnych połączeń z cyklodekstryną.

Stwierdziliśmy, że związany w postaci kompleksu inkluzyjnego kwas salicylowy, menadion oraz fenobarbital z β -cyklodekstryną ulegają w badaniach *in vitro* szybszej rozpuszczalności niż ich formy krystaliczne co ilustruje ryc. 4 na przykładzie menadionu (2). Szybkość ta jest większa niż w przypadku rozpuszczania mieszaniny fizycznej tych substancji z cyklodekstryną użytych w tych samych proporcjach ilościowych.

W przypadku menadionu mieszanina fizyczna ulegała jednak szybszemu rozpuszczaniu niż sama substancja lecznicza. Jest to związane z tym, że menadion tworzy w wodzie łatwo kompleksy inkluzyjne z α -, β - i γ -cyklodekstrynami co wpływa na przyspieszenia tego procesu, przedstawia to tabela 2.

Tab. 2. Stechiometria wiązania Menadionu w cyklodekstrynach w postaci kompleksów inkluzyjnych

Cyklodekstryny	Stosunek molowy menadion : CD	Zawartość menadionu w %	Autorzy publikacji
α	1 : 2	8,2	Hirayama, Uekama (10)
β	1 : 3	4,3	Frömming, Weyermann (2) Szejtli i wsp. (11)
γ	1 : 1	11,7	Lengyel, Szejtli (12)
γ	3,5 : 2	18,7	Frömming, Norwig (13)

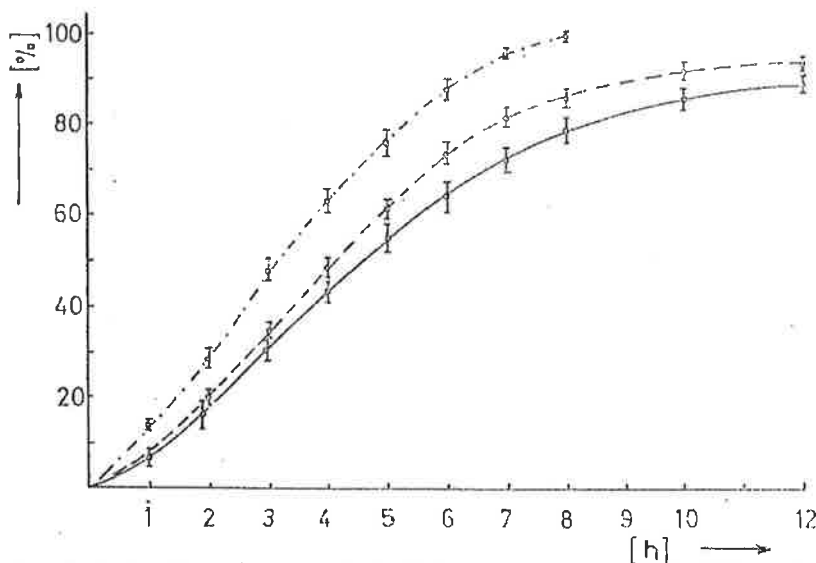


Ryc. 4. Wpływ beta-cyklodekstryny na szybkość rozpuszczania 170 mg menadionu

- - menadion
- - - - - mieszanina fizyczna menadionu z beta-cyklodekstryną
- · - · - kompleks inkluzyjny menadionu z beta-cyklodekstryną

Pierwsze badania na ludziach po podaniu doustnym kompleksu inkluzyjnego β -cyklodekstryny z kwasem salicylowym zostały przeprowadzone na 10 ochotnikach (14). Na podstawie sumy wydanych salicylanów z moczem uzyskano wyższe wartości dostępności biologicznej po zastosowaniu kompleksu inkluzyjnego w porównaniu do podania samego kwasu salicylowego jak i fizycznej mieszaniny tych składników ryc. 5.

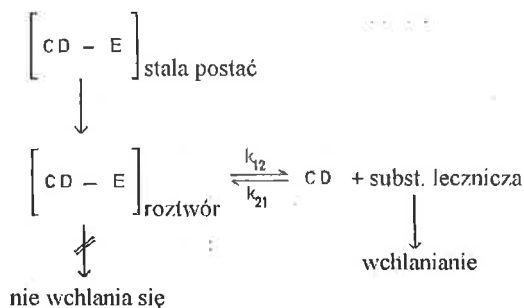
Do interpretacji tych wyników zastosowano przedstawiony na ryc. 6 ogólny model farmakokinetyczny. Substancja lecznicza występuje w nim w postaci połączenia inkluzyjnego [CD - E] w rozproszeniu molekularnym. Po podaniu doustnym w przewodzie pokarmowym ustala się stan równowagi między częścią rozpuszczonego i nie rozpuszczonego kompleksu. Część kompleksu stanowiącego roztwór ulega dysocjacji z uwolnieniem substancji leczniczej do treści przewodu pokarmowego.



Ryc. 5 Szybkość wydalania salicylanów z moczem po podaniu 200 mg kwasu salicylowego, 10 ochotników

- - kwas salicylowy
- - mieszanina fizyczna kwasu salicylowego z beta-cyklodekstryną
- · - · - kompleks inkluzyjny kwasu salicylowego z beta-cyklodekstryną

Wchłanianiu ulega tylko jej wolna forma, niezdysoncowany kompleks nie ulega resorpcji. Dalsza dysoncacja kompleksu umożliwia dalsze wchłanianie substancji leczniczej. Na tym etapie kończy się wpływ cyklodekstryny na proces farmakokinetyczny ponieważ zastosowana cyklodekstryna nie wywiera już wpływu na zachodzącą w organizmie dystrybucję, metabolizm i eliminację leku.

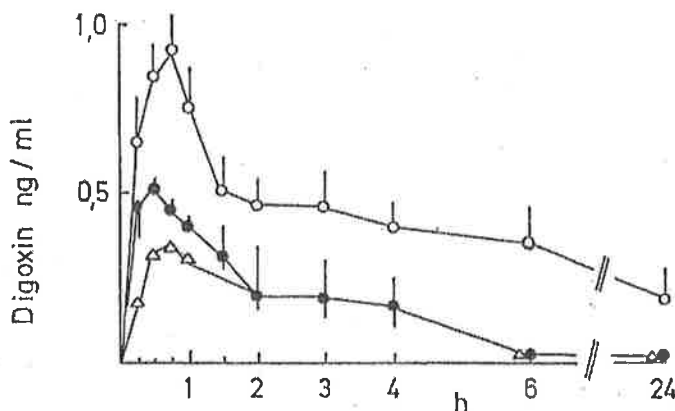


Ryc. 6. Model farmakokinetyczny dysoncacji kompleksu inkluzyjnego i wchłaniania substancji leczniczej

- CD - cyklodekstryna
- E - substancja czynna
- CD-E - kompleks inkluzyjny substancji czynnej z cyklodekstryną

Cyklodekstryny ze względu na swą dużą cząsteczkę nie ulegają wchłanianiu i nie docierają do układu krwionośnego. Kompleksowanie inkluzyjne trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych do podania doustnego ma wpływ na farmakokinetykę tyłkow fazy inwazyjnej. Wpływa istotnie na przyspieszone uwalnianie oraz wyższą dostępność biologiczną. Ten model farmakokinetyczny jest obecnie w całej rozciągłości akceptowany. Dotychczas w różnych laboratoriach była badana znaczna liczba substancji leczniczych przede wszystkim trudno rozpuszczalnych w wodzie pod kątem przyrządzania kompleksów inkluzyjnych z cyklodekstrynami.

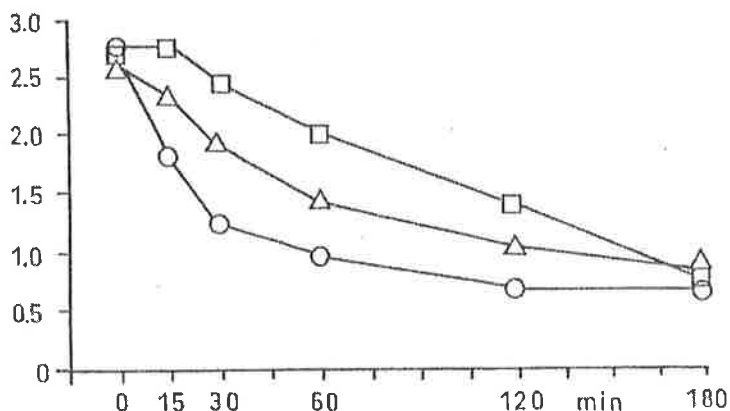
Przykładem zastosowania cyklodekstryń w leczeniu mogą być wyniki badań Uekama (15). Z trudno rozpuszczalnego glikozydu nasercowego digoksyny otrzymał on w postaci stałej kompleks inkluzyjny z γ -cyklodekstryną w stosunku molowym jak 1:4. Po podaniu tego kompleksu uzyskał w badaniach na psach znacznie wyższy jej poziom w krwi niż po podaniu preparatu kontrolnego w postaci tabletki co ilustruje ryc. 7. Ponadto zastosowanie digoksyny w postaci kompleksu zapobiegło znacznie jej hydrolizie z odczepieniem reszty cukrowej.



Ryc. 7. Wpływ kompleksu inkluzyjnego digoksyny z gamma-cyklodekstryną na jej poziom w osoczu u psów

- △—△ - po podaniu tabletki zawierającej 100 µg digoksyny
- - po podaniu kompleksu inkluzyjnego zawierającego 100 µg digoksyny
- - po podaniu kompleksu inkluzyjnego zawierającego 50 µg digoksyny

Innym przykładem może być kompleks inkluzyjny niesteroidowego leku przeciwbólowego piroksikamu. Ulega on szybkiej resorpcji, a przy bólach głowy wykazuje w krótszym czasie działanie przeciwbólowe niż podany wolny piroksikam ryc. 8 (16). Jego preparaty w postaci kompleksu inkluzyjnego znajdują się w handlu w kilku krajach w postaci tabletek, czopków lub w postaci proszków.



Ryc. 8. Natężenie bólu po podaniu 20 mg piroksikamu

- — □ - po podaniu kapsułki z piroksikamem
- △ — △ - po podaniu roztworu piroksikamu
- — ○ - po podaniu kapsułki z kompleksem inkluzyjnym piroksikamu z beta-cyklodekstryną

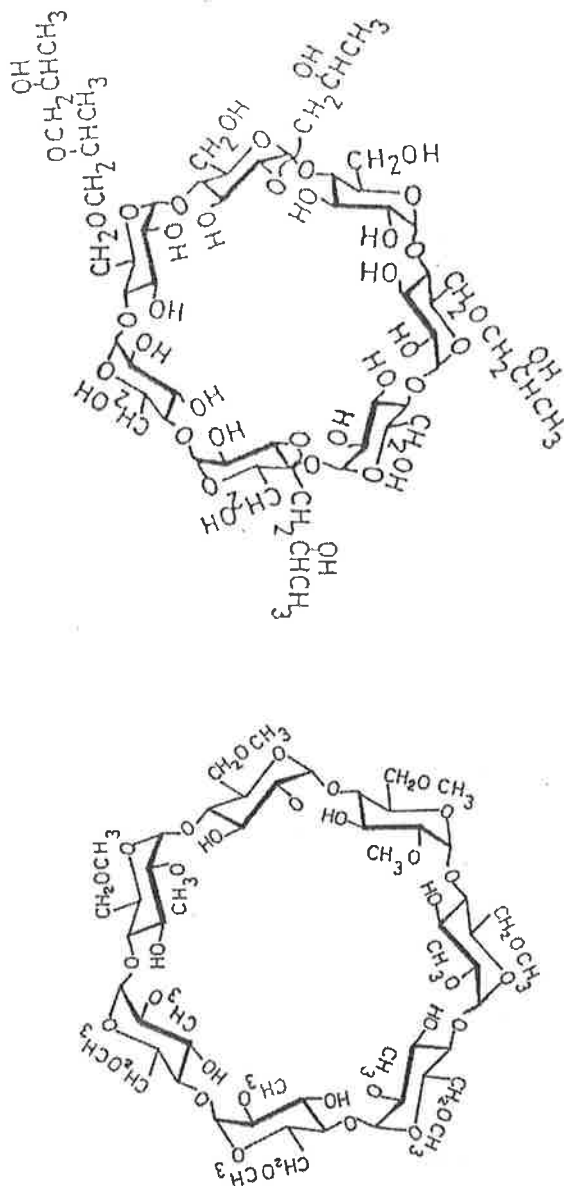
Pierwszym zastosowanym przez nas kompleksem inkluzyjnym z γ -cyklodekstryną u ludzi był stały kompleks furosemidu zawierający 11,3 % tego diuretyku. Otrzymano go przez wytrącenie lub przez liofilizację roztworów γ -cyklodekstryny z furosemidem a nawet za pomocą intensywnego ucierania obu składników. Wykazuje on w postaci kompleksu znacznie lepszą rozpuszczalność i wpływa podczas pierwszych trzech godzin po podaniu, na podwyższone wydalanie moczu oraz na lepszą dostępność biologiczną (17). W tab. 3 zestawiono średnią względną dostępność biologiczną tych formułacji, obliczoną na podstawie sumy wydalonego furosemidu po trzech godzinach po podaniu.

Tab. 3. Średnia względna dostępność biologiczna furosemidu przyjęta jako 100% w porównaniu do jego preparatów z γ -cyklodekstryną, n=6, dawka-40 mg

Furosemid	100%
Mieszanina furosemidu z γ - cyklodekstryną	145%
Kompleks inkluzyjny (otrzymany na drodze koprecypitacji)	155%
Kompleks inkluzyjny (otrzymany na drodze liofilizacji)	161%

Okolo 30% substancji leczniczych występujących we współczesnych farmakopeach jest trudno rozpuszczalna w wodzie, stanowi to poważny problem podczas przyrządzenia roztworów do podawania parenteralnego o określonej objętości i z wymaganą dawką. Nie zawsze udaje się dla takich substancji znaleźć inny solubilizator nie wywołujący podrażnienia lub działania alergizującego, spełnić to mogą cyklodekstryny.

W latach 80-tych pojawiły się syntetycznie otrzymane proste pochodne cyklodekstryn co umożliwiło poszerzenie ich zastosowań. Pochodne te wykazują szereg korzystnych właściwości. Pierwszą otrzymaną pochodną rozpuszczalną w wodzie był częściowo metylowany eter cyklodekstryny, - ryc. 9.



Ryc. 9. Rozpuszczalne w wodzie alkiloetery: 2,6-di-O-metylo-beta-cyklodekstryna (po lewej) oraz 2-hydroksypropylo-O-beta-cyklodekstryna (po prawej)

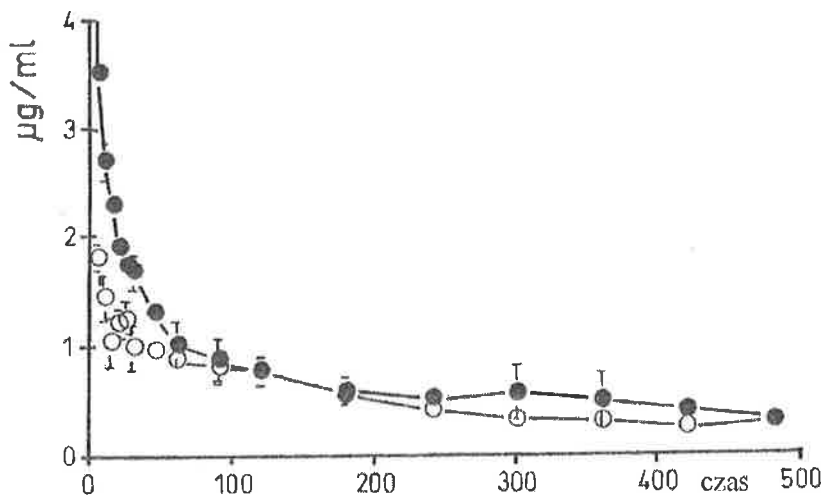
Jego właściwościom solubilizującym nie dorównuje do dzisiaj żadna inna substancja. Za jego pomocą uzyskano 40-to do 1200 krotny wzrost rozpuszczalności steroidów (18). Niestety pochodna ta wykazuje silne właściwości hemolityczne, wobec czego nie może służyć jako rozpuszczalnik do leków parenteralnych. Bardzo obiecujące są rozpuszczalne w wodzie pochodne hydroksypropylowe, a szczególnie 2 - hydroksypropylo - β - cyklodekstryna przedstawiona na ryc. 9 (18). Z dotychczasowych badań nad tą pochodną wynika, że jest ona stosunkowo mało toksyczna, nie wykazuje właściwości hemolitycznych. Stwarza to nadzieję, że może w przyszłości znaleźć zastosowanie do leków parenteralnych. Jej właściwości solubilizujące są jednak słabsze niż częściowo dimetylowane cyklodekstryny tab. 4 (19).

Tab. 4. Wpływ β -cyklodekstryny (β -CD), 2,6-dimetylo- β -cyklodekstryny (DIMEB) oraz 2-hydroksypropylo- β -cyklodekstryny (2-HPCD) na rozpuszczalność substancji leczniczych w wodzie

Substancja Lecznicza	Rozpuszczalność w wodzie w mg/ml	Wielokrotność rozpuszczalności		
		β -CD	2-DIMEB	HP β CD
Diazepam	55,2	3,6 x	9,0 x	2,8 x
Digitoksyna	15,5	27,0 x	390,0 x	150,0 x
Digoksyna	66,5	90,0 x	92,0 x	57,0 x
Flurbiprofen	44,0	2,4 x	44,0 x	28,0 x
Indometacyna	22,9	2,5 x	4,5 x	1,7 x
Fenytoina	28,0	10,0 x	13,0 x	14,0 x
Prednizolon	145,0	14,0 x	13,0 x	9,0 x
Progesteron	13,2	3,1 x	150,0 x	88,0 x
Testosteron	31,4	2,7 x	71,0 x	50,0 x

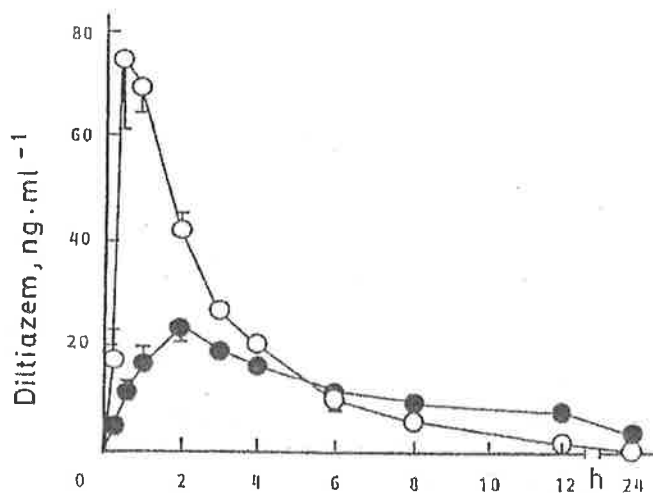
Brewster i współpracownicy badali na psach farmakokinetykę deksametazonu po dożylnym jego podaniu w postaci kompleksu inkluzyjnego z hydroksypropylo - β -cyklodekstryną, porównując ten proces z podaniem na tej samej drodze podobnie rozpuszczalnej soli sodowej estru fosforowego tej substancji leczniczej (20). Po podaniu kompleksu inkluzyjnego poziom deksametazonu w osoczu był znacząco wyższy niż o podaniu jego estru co ilustruje ryc. 10. Jest to spowodowane szybką dystrybucją deksametazonu po hydrolizie badanego kompleksu. Natomiast w przypadku jego estru poziom leku w osoczu był niższy gdyż jego hydroliza wymaga określonego czasu.

W przypadku stosunkowo trwałych kompleksów można uzyskać również efekt przedłużonego działania substancji leczniczej. Po podaniu w postaci kompleksu inkluzyjnego z cyklodekstrynami trudno rozpuszczalnego antagonisty wapnia diltiazemu uzyskano bardziej płaski jego poziom w osoczu niż po podaniu niekompleksowanej substancji leczniczej co obrazuje ryc. 11 (21).



Ryc. 10. Poziom deksametazonu w krwi u psów po dożylnym podaniu 5 mg tej substancji leczniczej w postaci :

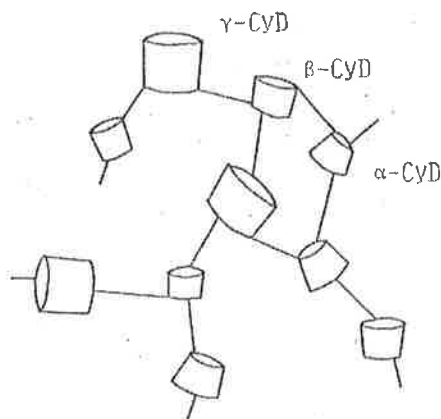
- — ○ - metafosforanu deksametazonu
- — ● - kompleksu inkluzyjnego deksametazonu z 2-hydroksypropylo-O-beta-cyklodekstryną



Ryc. 11. Poziom diltiazemu w osoczu u psów po podaniu na drodze doustnej 30 mg tej substancji leczniczej w postaci:

- — ○ - tabletki z diltiazemem
- — ● - tabletki z kompleksem inkluzyjnym diltiazemu z dietylo-O-beta-cyklodekstryną

Cyklodekstryny można poddać polimeryzacji za pośrednictwem innych substancji tworzących mostki między ich cząsteczkami co zostało schematycznie przedstawione na ryc. 12 (22). Tak otrzymane polimery znajdują zastosowanie jako substancje przyspieszające rozpad tabletek, a w analityce do rozdzielania mieszanin substancji chemicznych. Badania nad dalszymi możliwościami poszerzenia ich zastosowań do celów farmaceutycznych są w toku, a z pośród nich tylko niektóre zostaną tutaj wymienione.



Ryc. 12 Schemat polimeru mieszaniny cyklodekstryn

Przez podstawienie grup hydroksylowych w cyklodekstrynach za pomocą długich lipofilowych reszt alkilowych otrzymano połączenia o właściwościach amfifilowych znajdujące zastosowanie do stabilizowania emulsji oraz do sporządzania nanokapsulek, a ponadto mogą służyć jako nośniki leków (23). Dzięki temu, że cyklodekstryny wykazują zróżnicowane powinowactwo do wiązania substancji leczniczej mogą znaleźć zastosowanie do rozdziału np. racematów (25).

Przedstawione możliwości zastosowań cyklodekstryn do różnych celów farmaceutycznych uwidaczniają ich zalety w stosunku do innych substancji pomocniczych. Za ich pomocą można często uzyskać pożądane efekty zamiast wymagających użycia do tych celów dwu lub więcej innych substancji pomocniczych.

Przykładem takich zastosowań może być Prostavasine®, który jako pierwszy preparat leczniczy zawierający cyklodekstryny został dopuszczony do stosowania w Niemczech latach 80-tych (24). Jest to kompleks inkluzyjny α-cyklodekstryny z prostaglandyną E1 stosowany w podaniu dotętniczym w leczeniu chronicznego miażdżycowego zwężenia naczyń krwionośnych. Kompleks tej substancji leczniczej jest przyrządzany w postaci liofilizatu. W tym leku za pomocą kompleksu inkluzyjnego przeprowadzono nierozpuszczalną w wodzie płynną prostaglandynę w postaci stałej. Kompleks tej

substancji leczniczej jest rozpuszczalny w wodzie co umożliwiło jej zastosowanie na drodze parenteralnej. Jednocześnie dzięki jej kompleksowaniu otrzymano preparat o zwiększonej trwałości.

Tab. 5. Preparaty handlowe z zastosowaniem cyklodekstryn względnie pochodnych cyklodekstryn z następującymi substancjami leczniczymi

Substancja lecznicza	Postać leku	Nazwa handlowa
Prostaglandyna E1/ α -CD (20 μ g/ml w ampułce)	Ampułka z proszkiem do podania dotętniczego	Prostavasin
Prostaglandyna E1/ α -CD (500 μ g/ml)	Infuzja	Prostandin 500
Prostaglandyna E2/ β -CD	Tabletki podjęzykowe	Prostarmon E
OP-1206/ γ -CD	Tabletki	Opalmom
Pirosikam/ β -CD	Tabletki, proszki, czopki	Brexin, Cicladol
Olejek czosnkowy	Drażetki	Xund, Tegra, Allidex, Garlessence
Beneksate/ β -CD	Kapsułki	Ulgut, Lonmiel
Iod/ β -CD	Płyn do płukania gardła	Mena-Gargle
Deksametazon/ β -CD	Maść	Glymeason
Nitroglicerol/ β -CD	Tabletki podjęzykowe	Nitropen
Cefotiamheksetyl/ α -CD	Tabletki	Pansporin T
Cefalosporyna/ β -CD	Tabletki	Meiact
Kwas tioprofenowy/ β -CD	Tabletki	Surgamil
Chlorodiazepoksyd/ β -CD	Tabletki	Transillium
Itrakonazol/HP β -CD	Roztwór	Sporanox
Nimesulid/ α -CD	Proszek	Mesulide fast
Difenhydramina/ β -CD	Tabletki	Stada Reisepastille
Chloramfenikol/metylo- β -CD	Krople do oczu	Chlorocil

W 1998 roku na światowym rynku znajdowało się 17 substancji leczniczych stosowanych w postaci kompleksów z cyklodekstrynami co ilustruje tab. 5 (26). W tych preparatach jest zwykle stosowana β -cyklodekstryna; ale również znajdują tu zastosowanie α - i γ -cyklodekstryny oraz hydroksypropylo- i metylo- β -cyklodekstryna. Najszersze zastosowanie znalazły stałe postacie leków do podania doustnego, ale również dwa preparaty do iniekcji względnie do celów infuzyjnych, jak i czopki, roztwory do płukania gardła oraz krople do oczu.

Cyklodekstryny znajdują również szerokie zastosowanie w innych dziedzinach nie związanych z produkcją leków. Na 10 Międzynarodowym Kongresie 2000 poświęconym cyklodekstrynom podano, że 70% cyklodekstryn występujących na rynku znajduje zastosowanie poza farmacją. Często do tych celów stosuje się mniej oczyszczone produkty i przez to tańsze.

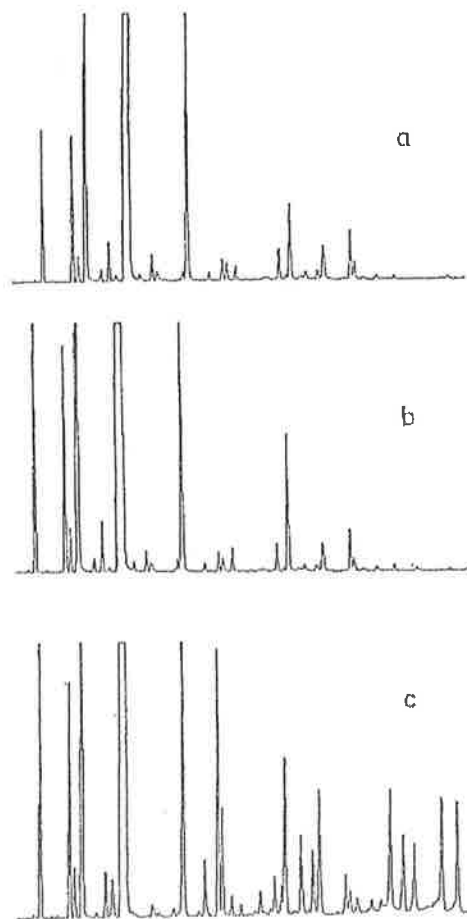
Zastosowanie cyklodekstryn w przemyśle spożywczym

Cyklodekstryny znajdują również zastosowanie w przemyśle spożywczym. Szczególnie w Belgii, Francji, Japonii, Węgrzech oraz w Stanach Zjednoczonych znajduje się na rynku szereg produktów spożywczych stabilizowanych tymi substancjami. W tych krajach są dopuszczone tylko określone cyklodekstryny do tego celu. W tab. 6 zestawiono ich zastosowanie i rolę jaką pełnią w środkach spożywczych (28).

Tab. 6. Zastosowanie cyklodekstryn w przemyśle spożywczym

● Stabilizacja smaku, aromatu i barwików Np.: Przyprawy pokarmowe jak: wanilia, olejek z dillonii, kolendrowy, majerankowy, anyżowy, pieprzowy, czosnkowy, pomarańczowy Barwiki pomidorowe w ketchupie Suchy ekstrakt z herbaty ● Ekstrakcja niepożądanych substancji z środków spożywczych Np.: Cholesterolu z masła i jaj Substancji gorzkich z soków pomarańczowego i grapefruitowego ● Zmiana stanu skupienia Np.: Tłuszcze względnie olejki eteryczne w postaci proszku
--

Z ryc. 13 wynika ich rola stabilizacyjna jaką pełni β -cyklodekstryna w postaci kompleksu inkluzyjnego z olejkiem pomarańczowym (27). Ryc. 13a przedstawia chromatogram świeżego olejku pomarańczowego, a chromatogram 13c taką samą próbkę przechowywaną w ciągu czterech tygodni, na którym są widoczne liczne dodatkowe piki pochodzące od produktów rozkładu składników badanego olejku eterycznego. Na chromatogramie 13b dla badanego kompleksu inkluzyjnego nie stwierdzono po 7 miesięcznym przechowywaniu dodatkowych pików w stosunku do chromatogramu wyjściowego 13a. Wynika z tego, że w kompleksie nie zaszły niekorzystne zmiany chemiczne w olejku.



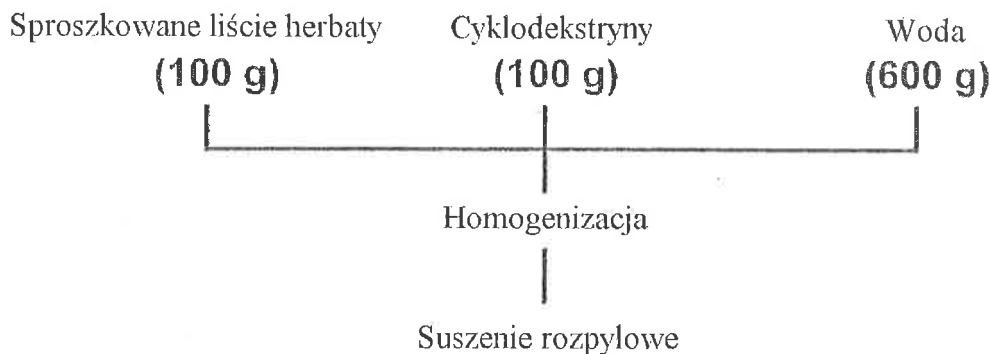
Ryc. 13. Wpływ kompleksowania inkluzyjnego olejku pomarańczowego za pomocą beta-cyklodekstryn na jego odporność na utlenianie

a: chromatogram gazowy świeżego olejku pomarańczowego

b: chromatogram kompleksu inkluzyjnego olejku pomarańczowego po 7 miesiącach przechowywania

c: chromatogram olejku pomarańczowego po 4 tygodniach przechowywania

W postaci kompleksów inkluzyjnych z cyklodekstrynami można związać od 6% do 11% olejków eterycznych. Barwiki pomidorowe w ketchupie można stabilizować przez dodatek 0,2% β -cyklodekstryny. Ogrzewanie przez dwie godzin takiego produktu w temperaturze 100° C nie powoduje zmiany zabarwienia. Stabilizowany proszkowy ekstrakt z herbaty jest przyrządzany przez homogenizację zawiesiny sproszkowanych liści herbaty i cyklodekstryny w wodzie a następnie jest poddany suszeniu rozpyłowemu (14). W Belgii jest w sprzedaży masło, z którego cholesterol został wyekstrahowany za pomocą β -cyklodekstryny. Z soku pomarańczy i grapefruitów można za pomocą cyklodekstryn wyekstrahować substancje gorzkie. Tłuszcze względnie olejki eteryczne można za ich pomocą przeprowadzić w postać suchego proszku.



Ryc. 14. Schemat przyrządzania stabilizowanego sproszkowanego wyciągu z liści herbaty

W Japonii, Francji i na Węgrzech znajduje się na rynku szereg preparatów kosmetycznych zawierających kompleksy inkluzyjne z cyklodekstrynami. Preparaty te zostały zestawione w tab. 7. Pochodne amfifilowe cyklodekstryn znalazły zastosowanie jako emulgatory w szamponach.

Tab. 7. Zastosowanie cyklodekstry w przemyśle kosmetycznym

- Utrwalanie i uwalnianie zapachów
Np.: perfum z płynów kosmetycznych , kremów, pomadek do ust, suchych szamponów do włosów
- Obniżenie względnie zamaskowanie niepożądanych zapachów
Np.: w dezodorantach, pastach do zębów, sprayach do włosów, wodach do płukania ust, kremach do opalania
- Zmiana stanu skupienia
Np.: suche szampony do włosów
- Działanie emulgujące
Np.: w szamponach

Zastosowanie cyklodekstry w przemyśle gospodarstwa domowego

W Stanach Zjednoczonych firma Procter and Gamble oferuje za pośrednictwem supermarketów stabilizowane za pomocą cyklodekstry perfumeryjne środki zapachowe tzw. „dryer sheets”. Pod wpływem wodnych roztworów środków piorących w czasie prania środki zapachowe zostają uwolnione nadając pranej bieliźnie przyjemny zapach co zostało zobrazowane w tab. 8.

Zastosowanie cyklodekstry w przemyśle tekstylnym

Tekstylia np. bawełniane, T-Shirts, skarpety sportowe mogą być pokrywane warstwą cyklodekstry wiązanych z tkaniną na zasadzie wiązań kowalencyjnych tab. 8. Dym jak i pot ulegają na tych tkaninach adsorpcji we wnętrzu cyklodekstry. Można tym sposobem usunąć nieprzyjemny zapach z otoczenia. W czasie prania zaadsorbowane w ten sposób substancje w zostają wyekstrahowane z ich wolnej przestrzeni a cyklodekstry pozostają nadal związane na powierzchni tkaniny pełniąc dalej rolę odwanającą.

Tab.8. Zastosowanie cyklodekstry w różnych dziedzinach przemysłu

- Przemysł gospodarstwa domowego
Utrwalanie zapachów („dryer Sheets”) jako dodatek do środków do prania
- Przemysł tekstylny
Kowalencyjne wiązanie pochodnych cyklodekstry na tkaninach celem:
 - wiązania składników zapachowych potu
 - stopniowego uwalniania środków zapachowych
- Synteza chemiczna, biotechnologia
Solubilizator substancji trudnorozpuszczalnych

Cyklodekstry mogą również pełnić odwrotną rolę. Ich pochodne po wypełnieniu substancjami zapachowymi i naniesieniu na powierzchnię tkaniny mogą być nośnikami substancji zapachowych. Substancje zapachowe pod wpływem wilgoci ulegają powolnemu uwalnianiu i rozprzestrzenianiu w powietrzu. To zastosowanie

cyklodekstryn nie znalazło dotychczas praktycznego zastosowania ale sam pomysł jest interesujący.

Zastosowanie cyklodekstryn w syntezie chemicznej i biotechnologii

W syntezie chemicznej i biotechnologii cyklodekstryny pełnią rolę solubilizatorów. Solubilizowanie substratów wpływa na przyspieszenie procesów syntezy chemicznej oraz procesów biotechnologicznych.

Jest to przegląd ponad 30-to letnich badań nad zastosowaniem cyklodekstryn w farmacji i innych dziedzinach przemysłowych. Badania w tej dziedzinie nie zostały zakończone ale rozwijają się nadal intensywnie. Cyklodekstryny znajdują coraz to szersze zastosowanie w różnych dziedzinach.

Prof. Dr. Karl-Heinz Frömming
Institut für Pharmazie
Freie Universität Berlin
Kelchstraße 31
12169 Berlin

Tłumaczył
A. A. Kubis

Piśmiennictwo

1. Cramer F.; Einschlußverbindungen, Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1954
2. Frömming K.-H., Weyermann I.; Arch. Pharm. 305, 290, 1972
3. Cramer F.; Chem. Ber., 84, 851, 1951
4. Schlenk H., Sand D. M., Tillotson J. A.; J. Amer. Chem. Soc., 77, 3587, 1955
5. Koizumi K., Tatsumi J., Ohae M.; Yakugaku Zasshi 89, 1594, 1969
6. Schlenk H.; US Patent nr 2.827.452, 1958
7. Hayashi M., Takatsuki I.; Ger. Offen. 2, 128, 674, 1971
8. Lach J. L. et al.; J. Pharm. Sci., 52, 132, 137, 1963; 53, 69, 924, 1964; 54, 1745, 1965
9. Schlenk H., Sand D. M.; J. Amer. Chem. Soc., 83, 2312, 1961
10. Hirayama F., Uekama K.; w: Duchêne (Hsg.) Cyklodextrins and their industrial uses, Editions de Santé, Paris 1987, str. 143
11. Szejtli J., Bolla-Pusztai E., Tardy-Lengyel M., Szabó P., Ferenczy T.; Pharmazie 38, 189, 1983
12. Lengyel M. T., Szejtli J.; J. Inclus. Phenom. 3, 1, 1985
13. Frömming K.-H., Norwig J., Mehnert W.; za Huber O., Szejtli J., Wyd.; Proc. 4th Intern. Symp. on Cyklodextrins, Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, Boston, London 1988, str. 277
14. Frömming K.-H., Weyermann I.; Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 23, 424, 1973
15. Uekama K., Fujinaga T., Hirayama F., Otagiri M.; J. Pharm. Sci. 72, 1338, 1983
16. Nappi G., Manzoni G. C., Oliani C.; Drug Investigation 2 (Suppl. 4), 79, 1990
17. Anschütz-Kolodziej J.; Dissertation Freie Universität Berlin 1985; Frömming K.-H., Hosemann R.; S.T.P. Pharma 1, 660, 1985
18. Frömming K.-H., Szejtli J.; Cyklodextrins in Pharmacy, Kluwer Acad. Publ. 1994, str. 25
19. Uekama K.; persönliche Mitteilung
20. Brewster M. E.; J. Parenteral Sci. Technol. 43, 231, 1989
21. Horiuchi Y., Hirayama F. H., Uekama K.; J. Pharm. Sci. 79, 128, 1990
22. Uekama K., Otagiri M.; CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 31, 1, 1997
23. Duchêne D., Bochot A.; Proc. 10th Intern. Symp. on Cyklodextrins 2000 in press
24. Frömming K.-H.; Dtsch. Apoth. Ztg. 127, 2040, 1987
25. Smolková-Keulemansová E.; zamieszczone w: Duchêne D.; Cyklodextrins and their industrial uses, Editions de Santé, Paris 1987 str. 257
26. Szejtli J.; persönliche Mitteilung 1998
27. Thoss M., Schwabe L., Frömming K.-H.; Pharmazie 49, 252, 1994
28. Materiały zestawione w tab. 6 do 8 pochodzą z wykładów oraz informacji firm podczas 10th Intern. Symp. on Cyklodextrins 2000, Ann Arbor, USA
Ponadto: Frömming K.-H. ; wydanie Müller R. H., Hildebrand G. E.; Technologia nowoczesnych postaci leków, Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa, 1998 str. 30

Nowa generacja leków przeciwzapalnych. Inhibitory COX-2.

Międzynarodowa Liga do Walki z Reumatyzmem opracowała listę chorób reumatycznych. W grupie tych chorób można wyróżnić m.in. zapalenie skóromięśniowe, reumatoidalne zapalenie stawów (rzs), chorobę zwyrodnieniową stawów (chzs), dyskopatie, chorobę artretyczną i inne.

W Polsce, w/g danych statystycznych, z powodu choroby zwyrodnieniowej stawów leczenia wymaga ok. 5 mln chorych, natomiast z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów ponad 400 tys. Powyższe dane świadczą o narastającym problemie społecznym a także leczniczym.

Większości chorób reumatycznych towarzyszy ból i pierwotny lub wtórny proces zapalny oraz czasami gorączka. Proces zapalny jest biologiczną odpowiedzią tkanek na bodźce fizyczne (urazy mechaniczne, ciepłe itp.), chemiczne i biologiczne (drobnoustroje, toksyny bakteryjne). Czynniki zapaleniotwórcze drażniąc receptory powoduje wyzwolenie w ognisku zapalnym mediatorów zapalenia np. histaminy czy prostanoidów oraz powoduje zmiany komórek tj. zwyrodnienia lub martwice.

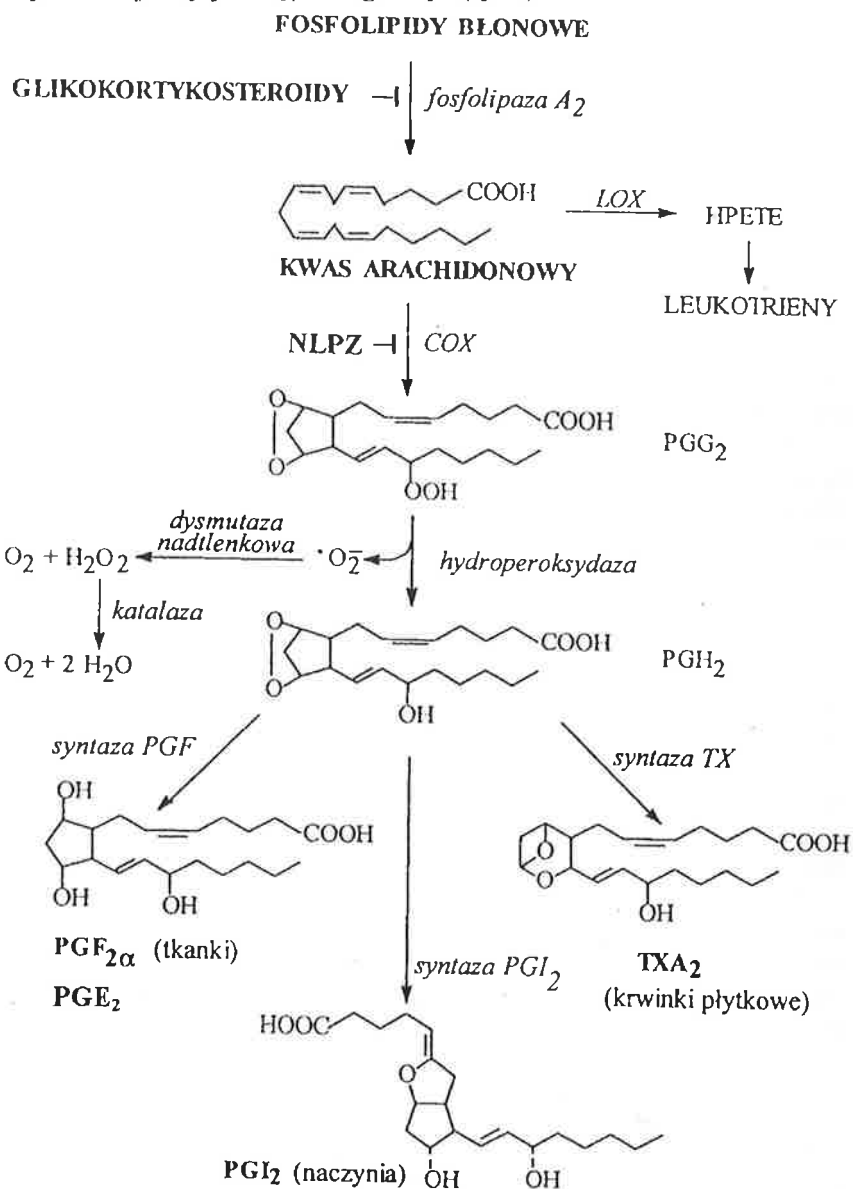
We wszystkich chorobach reumatycznych leczenie rozpoczyna się od stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), najczęściej salicylanów. Pierwszym lekiem z tej grupy była aspiryna, otrzymana na drodze syntetycznej w 1897 r. przez Felixa Hoffmana, a w 1899 r. firma Bayer rozpoczęła produkcję tego leku na szeroką skalę.

Po latach stosowania okazało się, że aspiryna w dawkach działających przeciwzapalnie ma wiele działań niepożądanych. W poszukiwaniu lepszego leku pojawiło się wiele nowych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Leki te posiadają silniejsze od aspiryny działanie przeciwzapalne, ale posiadają wciąż działania niepożądane. Wszystkie leki przeciwzapalne wywołują takie same, choć w różnym stopniu nasilone, działania niepożądane:

1. powodują nadżerki błony śluzowej żołądka, krwawienia z przewodu pokarmowego, anawet perforację żołądka i jelit,
2. działają nefrotoksycznie i zaburzają gospodarkę wodno-elektrolitową,
3. hamują czynność płytek krwi, przedłużają czas krwawienia,
4. mogą wywoływać napadowy skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą indukowaną aspiryną.

W 1971 r. John Vane wyjaśnił mechanizm działania NLPZ i okazało się, że leki te hamują aktywność cyklooksygenazy (COX) kwasu arachidonowego. COX i hydroperoksydaza są składowymi syntazy prostaglandyny H_2 (PGHS). Hamując COX

w efekcie końcowym hamuje się syntezę prostaglandyn (rys. 1).



Rys. 1. Biotransformacja kwasu arachidonowego

Kwas arachidonowy pod wpływem COX ulega cyklizacji do niestabilnego cyklicznego nadtlenu PGG₂, który następnie jest redukowany przez hydroperoksydazę do PGH₂. Przemianie PGG₂ w PGH₂ towarzyszy uwolnienie anionu ponadtlenkowego,

charakteryzującego się dużą reaktywnością. Anion ten jest częściowo wykorzystywany przez COX w reakcji utleniania kwasu arachidonowego, a częściowo ulega neutralizacji, w której biorą udział : dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza, peroksydaza glutationu i glutation.

W sprzyjających warunkach anion ponadtlenkowy jest substratem dla innych reaktywnych form tlenu t.j. H_2O_2 , rodnika hydroksylowego i tlenu singletowego. Reaktywne formy tlenu wchodzą w reakcje z komórkowymi biopolimerami prowadząc do degeneracji lub śmierci komórek. Anion ponadtlenkowy może stać się przekąźnikiem niszczenia komórek. Jedną z takich zmian jest m.in. rozpad mukopolisacharydów oraz depolimeryzacja kwasu hialuronowego - ważnego składnika tkanki łącznej. Zmiany te są przyczyną odczynów zapalnych.

Prostaglandyna H_2 jest podstawowym substratem do dalszej syntezy tromboksanu A_2 (TXA_2) w płytkach krwi, prostacykliny PGI_2 w śródbłonku naczyń krwionośnych lub prostaglandyn - PGE_2 , PGD_2 i PGF_{2a} w różnych tkankach.

Prostaglandyna E_2 jest przez wielu badaczy uważana za mediator lub modulator odczynu zapalnego, chociaż niektórzy uważają, że czynnikiem zapaleniotwórczym jest raczej PGG_2 . PGE_2 odpowiada nie tylko za powstawanie stanu zapalnego, pełni ona również rolę ochronną w błonie śluzowej żołądka lub w komórkach kanalików nerkowych.

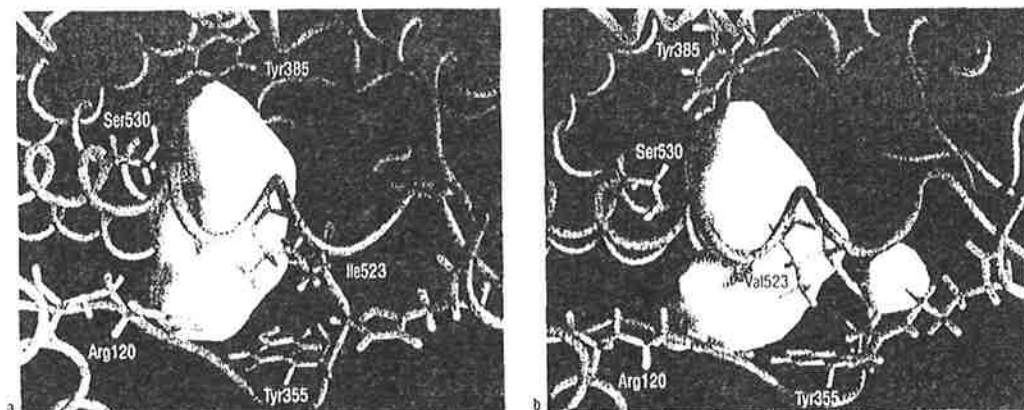
NLPZ hamując aktywność COX hamują syntezę prostaglandyn w różnych tkankach i tromboksanu A_2 w płytkach krwi. Zahamowanie produkcji PGE_2 daje efekt przeciwzapalny, ale równocześnie NLPZ działają ulcerogennie czy też nefrotoksycznie. Natomiast działanie hamujące czynność płytek krwi i wydłużające czas krwawienia związane jest z hamowaniem syntezy tromboksanu A_2 w płytkach krwi.

Omówiony mechanizm działania NLPZ sugeruje, że efekt terapeutyczny, ulcerogenny i przeciwpłytkowy związany jest z tym samym mechanizmem hamowania COX. Wątpliwości pojawiły się w momencie gdy stwierdzono, że leki o tej samej sile działania przeciwzapalnego posiadają zróżnicowane działanie ulcerogenne.

W latach 1990-91 okazało się, że COX nie jest enzymem tylko konstytutywnym. Stwierdzono, że COX może być indukowana przez cytokiny uczestniczące w procesie zapalnym. Ta indukowana forma COX jest obecnie znana pod nazwą COX-2, natomiast enzymowi nieindukowanemu (konstytutywnemu) nadano nazwę COX-1.

Struktura i rola COX

COX-1 i COX-2 są enzymami podobnymi do siebie, w 60% mają identyczne sekwencje aminokwasów. Dzięki technice krystalografii rentgenowskiej poznano trójwymiarową strukturę obu izoenzymów i przestrzenną konfigurację centrum aktywnego każdego z nich (rys. 2).



Rys. 2. (W/g Luong C.) Porównanie struktury centrum aktywnego w COX-1 (a) i w COX-2 (b). Wyraźnie widać boczną kieszeń w COX-2, w której umiejscawia się grupa sulfonowa wybiórczych inhibitorów COX-2 i warunkuje ich selektywność wobec tego izoenzymu

Oba izoenzymy związane są z błoną komórkową i zawierają długi, wąski kanał, z jednego końca haczykowato zagięty z hydrofobowym zamknięciem na drugim końcu. COX-2 posiada w swojej strukturze oprócz kanału także zagłębienie tzw. kieszonkę, za kształt której odpowiedzialna jest reszta waliny (w pozycji 523). Przypuszcza się, że kieszonka ta jest miejscem do którego przyłączają się cząsteczki wybiórczych inhibitorów COX-2. W COX-1 dostęp do analogicznego miejsca jest zablokowany przez resztę izoleucynową umieszczoną także w pozycji 523.

Dlatego też wybiórcze inhibitory COX-2 nie mogą łączyć się z COX-1, a hamowanie COX-2 jest zależne od czasu (stopniowe wysycanie miejsca wiążącego). Przyłączanie się cząsteczki leku do kieszonki enzymu odbywa się na drodze tworzenia wiązań kowalencyjnych. Tradycyjne leki z grupy NLPZ hamują oba izoenzymy COX przyłączając się do reszty argininowej (pozycja 120) za pomocą wiązania wodorowego. Powoduje to zablokowanie kanału cyklooksygenazy w połowie jego długości.

Izoenzym COX-1 jest enzymem konstytutywnym tzn. występuje stale w różnych tkankach w warunkach fizjologicznych i reguluje funkcje żołądka, jelit, nerek, płytek krwi i śródbłonna naczyniowego. Natomiast COX-2 jest izoenzymem indukowanym tzn. w stanach patologicznych COX może być indukowana przez różne czynniki tj. endotoksyny, cytokiny zapalne czy czynniki mitogenne. Charakterystykę obu izoenzymów przedstawia Tabela I.

Tabela 1. Charakterystyka izoenzymów COX

COX-1	COX-2
Izoenzym konstytutywny	Izoenzym indukowany
599 amonokwasów	604 aminokwasy
W stanach fizjologicznych występuje w żołądku, jelitach, nerkach, płytkach krwi, śródbłonku naczyń	Aktywowany w stanach zapalnych przez endotoksyny, cytokiny zapalne czynniki mitogenne
Glikokortykosteroidy nie hamują aktywności	Glikokortykosteroidy hamują aktywność

Podział inhibitorów COX

W 1998 r. na podstawie wyników badań biochemicznych, farmakologicznych i klinicznych zaproponowano podział inhibitorów COX na 4 grupy:

1. Wybiórcze inhibitory COX-1.

Leki tej grupy hamują aktywność COX-1 bez wpływu na aktywność COX-2. Jak narazie jedynym lekiem jest Aspiryna podawana w małych dawkach.

2. Niewybiórcze inhibitory COX

Leki tej grupy hamują oba izoenzymy. Należą do nich powszechnie stosowane NLPZ, takie jak np. ibuprofen, naproksen, indometacyna, aspiryna - podawana w dawkach średnich i dużych.

3. Inhibitory silniej hamujące COX-2 (Preferencyjne inhibitory COX-2).

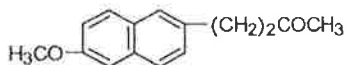
Leki z tej grupy mają działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne.

Do preferencyjnych inhibitorów COX-2 można zaliczyć: meloksikam (Movalis) i nimesulid (Aulin). Niektórzy autorzy uważają, że również nabumeton (Relifex) i etodolak (Zedolak - mezarejestrowany w Polsce) można także zakwalifikować do tej grupy (rys. 3).

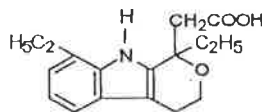
4. Wybiórcze inhibitory COX-2.

Związki tej grupy hamują aktywność izoenzymu COX-2 bez wpływu na COX-1.

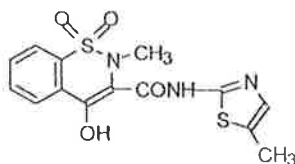
Do wybiórczych inhibitorów COX-2 należą celekoksyb (Celebrex) i rofekoksyb (Vioxx).



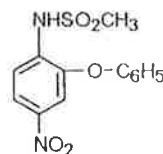
Nabumeton



Etodolak



Meloksikam

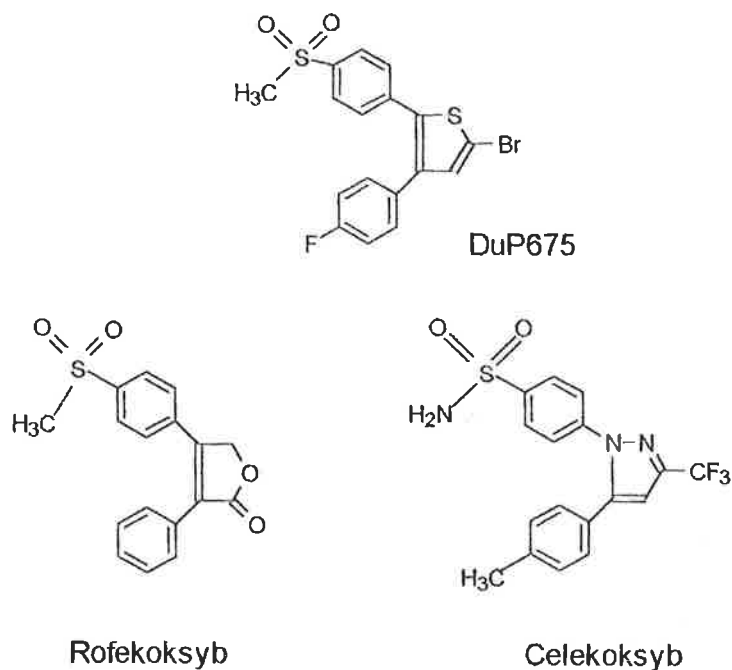


Nimesulid

Rys. 3. Struktury chemiczne preferencyjnych inhibitorów COX-2

Badania chemiczne i farmakologiczne wybiórczych inhibitorów COX-2.

Pierwszym nowosyntetyzowanym związkiem heterocyklicznym o potencjalnej wybiórczości do COX-2 był DuP675 (rys. 4). Związek ten w badaniach farmakologicznych działał silnie przeciwzapalnie bez działania ulcerogennego. Spostrzeżenie to skłoniło badaczy do poszukiwania nowych leków. Do chwili obecnej wyselekcjonowano dwa związki chemiczne, które wprowadzono do leczenia pod nazwą Celebrex i Vioxx.



Rys. 4. Struktury chemiczne wybiórczych inhibitorów COX-2

Celebrex i Vioxx hamują COX-2 100 razy silniej niż COX-1. Wybiórcze inhibitory COX-2 pozbawione są działania na płytki krwi, również nie działają ulcerogennie. Do oceny skuteczności hamowania COX-2 *in vivo* i *in vitro* służy test opracowany przez Carla Patrono i wsp. W teście tym oznacza się stężenie danego leku przy którym lek ten hamuje aktywność COX-1 lub COX-2 o 50% (IC₅₀). Następnie wylicza się wartość ze stosunku IC₅₀ COX-1 do IC₅₀ COX-2 (w zapisie skrótowym: COX-1/COX-2). Im wyższa wartość COX-1/COX-2 tym większa selektywność leku wobec COX-2. Przy użyciu tego testu badaniom poddano trzy grupy leków: klasyczne NLPZ, preferencyjne inhibitory COX-2 i wybiórcze inhibitory COX-2 (Tabela 2).

Tabela 2. Wartości hamowania COX-1/COX-2.

Nazwa grupy	Nazwa leku	COX-1/COX-2
Klasyczne NLPZ	np. Ibuprofen, naproksen indometacyna	0.5 - 3

Preferencyjne
inhibitory

Meloksykam, nimesulid

10 - 20

Wybiórcze
inhibitory COX-2

Celebrex, vioxx

150 - 250

Analizując otrzymane dane stwierdzono, że meloksykam i nimesulid w dawkach terapeutycznych hamują aktywność COX-1 kilka razy słabiej niż COX-2 i działają słabiej ulcerogennie niż klasyczne NLPZ.

Natomiast Celebrex i Vioxx hamują COX-2 około 100 razy silniej niż COX-1, a w dawkach terapeutycznych nie hamują aktywności COX-1 w płytkach krwi. Leki te nie działają ulcerogennie i prawdopodobnie będą bezpieczne dla pacjentów z astmą indukowaną przez aspirynę.

Metabolizm i interakcje wybiórczych inhibitorów COX-2.

Analizując właściwości farmakokinetyczne celebrexu i vioxxu stwierdzono, że wiążą się one z białkami w 87 - 97% (Vioxx przenika przez barierę krew-mózg i łożyskową). Metabolizm obu leków przebiega w wątrobie - Celebrex jest metabolizowany przy udziale cytochromu P-450 (CYP 2C9), natomiast Vioxx przez cytozolowe enzymy wątrobowe. W obu przypadkach powstają nieaktywne metabolity wydalone z moczem i kałem.

W związku z tym, że Celebrex jest metabolizowany przy udziale cytochromu P-450 należy zachować ostrożność przy kojarzeniu tego leku z inhibitorami konwertazy angiotensynowej, furosemidem, aspiryną, flukonazolem, solami litu i warfaryną. U osób z alergią na związki siarki nie powinno się stosować Celebrexu ze względu na obecność grupy sulfonamidowej w strukturze tego leku.

Natomiast przy stosowaniu Vioxxu należy zwrócić uwagę na łączenie go z rifampicyną i metotreksatem. Równoczesne podanie Vioxxu i Rifampicyny powoduje zmniejszenie stężenia Vioxxu, natomiast podanie z metotreksatem powoduje podwyższenie stężenia Vioxxu.

Zastosowanie wybiórczych inhibitorów COX-2

Wybiórcze inhibitory COX-2 są nową grupą leków przeciwzapalnych działających mniej szkodliwie na przewód pokarmowy. Czy ta grupa leków zastąpi klasyczne NLPZ pokaże przyszłość. Potrzebne są dalsze badania ze szczególnym uwzględnieniem działań niepożądanych nieopisanych do tej pory.

W chwili obecnej uważa się, że wybiórcze inhibitory COX-2 mogą być stosowane

w chorobach reumatologicznych jako leki przeciwzapalne i przeciwbólowe.

W latach 80 i 90 wykryto korzystne działanie NLPZ w prewencji nowotworów jelita grubego i przełyku. Stwierdzono, że w tkance nowotworowej wykrywa się zwiększone ilości PGE_2 i że za nadprodukcję tej prostaglandyny odpowiedzialna jest nadekspresja COX-2. W tym przypadku wybiórcze inhibitory COX-2 mogą odegrać istotną rolę, o wiele większą niż NLPZ.

W literaturze pojawiają się coraz częściej doniesienia informujące o tym, że wybiórcze inhibitory COX-2 mogą znaleźć zastosowanie w bolesnym miesiączkowaniu, w urazach sportowych, w leczeniu zagrażającego przedwczesnego porodu i w prewencji choroby Alzheimera.

Piśmiennictwo

1. Williams K.J., Higgs G.A.: *Journal of Pathology*, 1988, 156, 101-110
2. Kuehl F.A.Jr., Humes J.L., Egan R. W., Ham E.A., Beveridge G.C., Van Arman C.G.: *Nature*, 1977, 265, 170-173
3. Kimmey M.B. *Journal of Rheumatology*, 1992, 19(36), 68-73
4. Schafer A.1.: *American Journal of Medicine*, 1999, 106, 258-268
5. Fu J. Y., Masferrer J.L., Siebert K. et al.: *J.Biol. Chem.*, 1990, 265(28), 16737-40
6. Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I., Bukasa A., Mitchell J.A., Vane J.R.: *Pharmacology*, 1999, 96, 7563-7568
7. Konturek J.W., Dembiński A., Konturek S. J.: *Gastroenterology*, 1998, 114, 245-255
8. Gans K.R., Galbraith W., Roman R.J., et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1990, 254, 180-187
9. Chan C.C., Boyce S-, Brideau C., et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1999, 290, 551-560
10. Hawkey C.J., *Lancet*, 1999, 353, 307-314
11. Lipsky P.E., *Journal of Rheumatology*, 1999, 26(56), 25-30
12. Luong C., Miller A., Barnett J., Chów J., Ramesha C., Browner M.F., *Nature Structural Biology*, 1996, 3, 927-933
13. Reguła J., *Medycyna po Dyplomie*, wydanie specjalne, luty, 2000, 14-27
14. Szechiński J., *ibid*, 2000, 28-31
15. Chłopicki S., Gryglewski R.J., *ibid*, 2000, 4-13

Suplementacja preparatami magnezowymi.

(tekst sponsorowany GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.)

Rola magnezu w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu.

Magnez jest pierwiastkiem bardzo rozpowszechnionym w przyrodzie jednak od wielu lat w krajach cywilizowanych obserwuje się postępujący niedobór magnezu w środowisku. Już ponad 25 lat temu na jednym z kongresów poświęconych niedoborom magnezu J.Durlach stwierdził, że „charakterystycznym znamieniem współczesnego świata jest stale obniżający się poziom jonów magnezu”.

Główne przyczyny niedoborów magnezu w organizmie człowieka to:

- niska zawartość magnezu w glebie (stosowanie nawozów sztucznych, głównie azotowych i potasowych) i w wodzie („mięka woda”)
- spożywanie żywności wysokoprzetworzonej
- dieta bogata w tłuszcz i białka
- przewlekły alkoholizm
- działanie niektórych leków (antybiotyki, diuretyki, leki przeczyszczające, antykoncepcyjne)

Magnez jest drugim po potasie najważniejszym kationem obecnym w organizmie człowieka. W ciele dorosłego człowieka znajduje się około 2000 mEq magnezu z czego 50% jest w kościach, 45% w płynie śródkomórkowym i 5% w płynie pozakomórkowym.

Jako pierwiastek katalityczny i tkankotwórczy odgrywa on znaczącą rolę w fizjologii naszego organizmu [1-3]. Magnez jako aktywator ponad 300 enzymów uczestniczy w przebiegu wielu szlaków metabolicznych związanych z przemianą białek, kwasów nukleinowych, lipidów i węglowodanów a także w procesach transportu elektrolitów. Uczestniczy także w czynności wielu narządów i układów, a w szczególności w czynności ośrodkowego układu nerwowego, mięśni prążkowanych (szkieletowych) i układu krążenia.

W praktyce klinicznej mamy najczęściej do czynienia z powszechnym problemem niedoboru magnezu, rzadko zaś z nadmiarem magnezu, który prawie zawsze jest natury jatrogennej.

Magnez a leczenie wybranych stanów chorobowych.

1. Magnez w chorobach serca i naczyń

Najbardziej istotne wydaje się działanie jonów magnezu na układ krążenia a w szczególności na mięsień sercowy. Związki magnezu stosowane są jako leczenie wspomagające w: chorobie niedokrwiennej serca, stanach pozawałowych serca,

wadach serca przebiegających z zaburzeniami rytmu, stanach po zapaleniu mięśnia serca. Uzasadnione jest także stosowanie magnezu w chorobach naczyń – nadciśnienie tętnicze, żylaki i stany zakrzepowe żył (26).

Tak powszechna potrzeba stosowania preparatów magnezowych w schorzeniach kardiologicznych wynika z faktu, że magnez zachowuje się wobec mięśnia sercowego w sposób antagonistyczny do wapnia. Zmniejsza przewodnictwo i pobudliwość. Wykazuje też działanie energetyczne. Jego działanie ochronne na serce przejawia się w przeciwdziałaniu niedotlenieniu i niedokrwieniu mięśnia sercowego. Chroni także ściany naczyń, przeciwstawiając się nadmiarowi wapnia i zmianom tkanki łącznej oraz wywierając bezpośrednie działanie przeciwskurczowe [16,17].

Niedobór magnezu sprzyja chorobie naczyniowej poprzez swoje działanie na przemianę fosforo-wapniową kalcynozy oraz na przemiany białkowe, węglowodanowe i glikoproteinowe, zmiany typu starzenia się tkanki łącznej, na przemiany tłuszczowe i tłuszczowo-białkowe, sprzyjające wystąpieniu miażdżycowych zaburzeń lipidów we krwi [7,10,18].

2. Magnez a zespół przewlekłego zmęczenia.

Przyczyny i podłoże zespołu przewlekłego zmęczenia nie zostały jeszcze dokładnie zdefiniowane, wiadomo jednak, że stres, pośpiech, nieregularny tryb życia, przepracowanie prowadzi do wyczerpania organizmu i predysponują do rozwoju choroby.

Stres jest sytuacją szczególnego zagrożenia dla gospodarki magnezowej. Zwiększona pod wpływem działania stresorów sekrecji katecholamin, glikokortykoidów i hormonów tarczycy powoduje hipermagnezurię a niewyrównana utrata wiedzy do deficytu magnezowego co z kolei nasila reakcje stresowe – tworzy się więc klasyczne „circulus vitiosus”, które możemy przerwać zwiększając podaż magnezu.

3. Magnez a schorzenia neurologiczne.

Najczęściej opisane i najczęściej spotykane objawy niedoboru magnezu dotyczą właśnie układu nerwowego (ośrodkowego, obwodowego lub autonomicznego). Niedobór magnezu wywołuje rozproszoną nadpobudliwość nerwowo-mięśniową, ogarniającą układ nerwowy zależny od naszej woli i układ autonomiczny. Zmiany neuromediatorów i neuromodulatorów ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu niedoboru mogą objawiać się schematycznie w zwiększonym turn-over amin biogennych: serotoniny, acetylocholin i katecholamin, połączonych z redukcją przemian GABA i tauryny, co w konsekwencji prowadzi do zwyrodnienia komórek Purkiniego, uszkodzenia hipokampu, zapalenie naczyń i gleju i uszkodzenia mózdzku [6,14].

4. Magnez a cukrzyca.

Zaburzenie gospodarki magnezowej w cukrzycy jest bardzo częste – przyjmuje się, że co szósty pacjent z cierpiący na tą chorobę ma niedobory magnezu. Spowodowane jest to głównie zaburzeniami czynności nerek często występuje zwiększone wydalanie moczu (polinuria). Także duży lub długotrwały niedobór magnezu może powodować zmniejszenie wydzielania insuliny, wywołane przemęceniem komórek β włączonych do homeostazy w niedoborze magnezu. Objawia się to dolegliwościami typu omdleniowego, a nawet drgawkom występującym na czczo.

Niedobór magnezu jest szczególnie niebezpieczny w okresie noworodkowym [10,12].

5. Magnez a osteoporoza.

W metabolizmie układu kostnego ważną rolę obok wapnia pełni także magnez, którego obecność jest niezbędna dla rozwoju kości i ich mineralizacji. Oddziałując na syntezę i aktywację fosfataz zasadowych, pirofosfataz, adenylozotrifosfatazy oraz na tworzenie się kolagenu i mukopolisacharydów siarczanowych magnez aktywizuje kostnienie, oddziałując zarówno na macierz białkową kości, jak i na ich mineralizację poprzez aktywację osteoblastów i osteoklastów [7,19].

Suplementacja magnezu – kryteria wyboru preparatów magnezowych.

Z badań statystycznych wynika, że dzisiejsza dieta zaspokaja tylko 50% dobowego zapotrzebowania organizmu na magnez.

Zalecane dzienne dawki spożycia magnezu i witaminy B₆ są też uzależnione od wieku i płci, które przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Zalecane dzienne dawki spożycia magnezu (według materiałów informacyjnych GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.)

Zalecane dzienne dawki spożycia magnezu (źródło: wg Food and Nutritional Board of the National Research Council)			
Grupa ludności	Wiek w latach	Magnez(mg) zjonizowane	Witamina B ₆ (mg)
Niemowlęta		77-100	1,6
Dzieci	1-3	170	1,6
Dzieci	4-6	240	1,7
Dzieci	7-9	280	1,7

Dziewczynki	10-15	330	1,7-2,6
Dziewczynki	16-18	380	1,7-2,6
Chłopcy	10-15	330	1,7-2,6
Chłopcy	16-18	440	1,7-2,6
Kobiety	19-60	380	2,6
Kobiety	Powyżej 60	330	3,0
Mężczyźni	19-60	440	2,9
Mężczyźni	Powyżej 60	380	3,0
Kobiety ciężarne		440	3,4
Kobiety karmiące		500	3,0

Przy tak dużych i powszechnych niedoborach magnezu, które występują w populacji Polaków rzeczą bardzo ważną jest suplementacja preparatami magnezowymi.

Obecnie na polskim rynku farmaceutycznym jest dostępnych wiele preparatów, które w swoim składzie zawierają magnez.

Chcąc dokonać najbardziej optymalnego wyboru trzeba zwrócić uwagę na skład i postać preparatu.

• Wybór substancji czynnej.

Bardzo istotnym czynnikiem warunkującym efektywność preparatu magnezowego jest zastosowana sól magnezu.

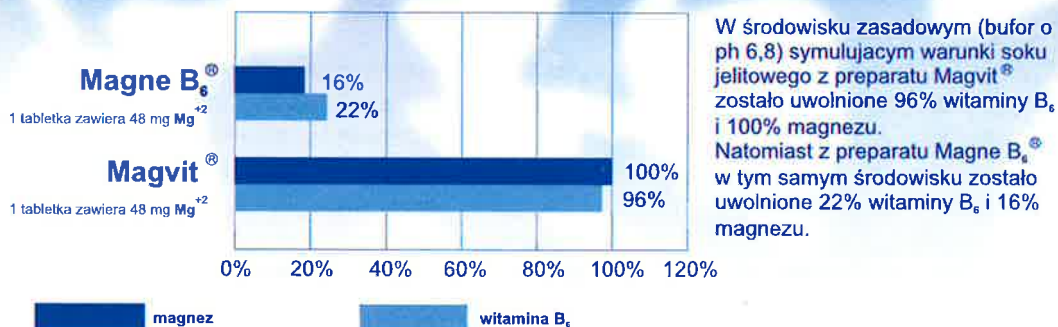
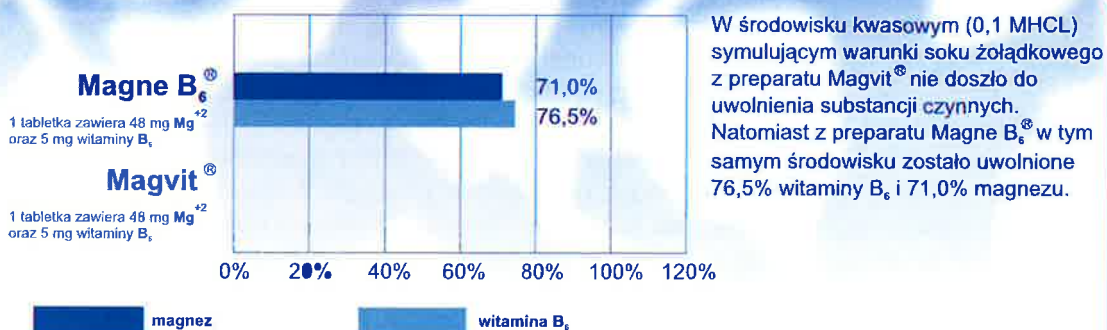
Mleczan magnezu, który jest składnikiem Magvitu ułatwia wchłanianie i transport magnezu przez błony komórkowe. Sól magnezowa kwasu mlekowego ulega wątrobowemu metabolizmowi do jonów wodorowęglanowych, które zwiększają zasadowość płynów pozakomórkowych, sprzyjającą między innymi wchłanianiu magnezu do krążenia ogólnego a także wpływa korzystnie na:

- układ krążenia – obniża ciśnienie krwi w nadciśnieniu tętniczym oraz działa przeciwobrzękowo;
- układ moczowy – zapobiega rozwojowi kamicy szczawianowo- wapniowej

• Synergistyczne działanie magnezu i witaminy B6.

Dokonując wyboru preparatu magnezowego trzeba zwrócić także uwagę na obecność witaminy B6 w produkcie. Wchłanianie magnezu w układzie pokarmowym wzrasta wraz ze zwiększonym spożyciem białka oraz w obecności witaminy B6 i laktozy. [6,7,23,24].

Porównanie uwalniania magnezu i witaminy B₆ z preparatów : Magvit[®] i Magne B₆[®] przeprowadzone in vitro w farmakopealnych warunkach badania preparatów dojelitowych.



Rys. 1 Porównanie uwalniania magnezu i witaminy B₆ z preparatów : Magvit[®] i Magne B₆[®] (według materiałów informacyjnych GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.).

Ocenia się, że obecność witaminy B₆ w preparacie magnezowym zwiększa wchłanianie magnezu w jelitach (do 40%) i zmniejsza jego utratę przez nerki.

Także prawidłowe działanie układu nerwowego jest uzależnione od witaminy B₆.

- Postać preparatu

Gospodarka magnezem zależy w głównej mierze od stanu strukturalno-czynnościowego układu pokarmowego. Jego wchłanianie odbywa się głównie w jelicie cienkim i jest ujemnie skolerowane z podażą.

Wchłanianie magnezu jest składową dwóch mechanizmów: jeden to zwykły proces dyfuzji biernej, dominujący przy wyższych stężeniach magnezu; drugi odbywający się przy niskich stężeniach magnezu w jelicie to proces transportowy aktywny. Przy bardzo dużej podaży magnezu obserwuje się spadek wchłaniania jelitowego [6-8,20]. Odsetek zresorbowanego magnezu waha się w warunkach prawidłowych od 24-76% (25)

Ze względu na miejsce wchłaniania magnezu optymalną postacią preparatu jest forma dojelitowa tabletek. Właśnie taka postać preparatu dzięki otoczce, nierozpuszczalnej w kwaśnym środowisku soku żołądkowego gwarantuje uwalnianie substancji aktywnych w alkalicznym obszarze jelita krętego w miejscu ich maksymalnego wchłaniania.

Badania porównawcze przeprowadzone przez Jerzego Masiakowskiego z Katedry i Zakładu Farmacji Klinicznej z Poznania (Terapię i Leki 5/2001) dotyczące uwalniania substancji aktywnych z dwóch wybranych preparatów magnezowych (Magvit i Magne B6), pozwoliły stwierdzić, że **jedynie preparat Magvit spełnia kryteria preparatu dojelitowego.**

Spełnienie wszystkich tych kryteriów przez preparat warunkuje optymalne wykorzystanie magnezu a właśnie efektywną suplementację chcemy polecić naszym pacjentom.

Wyniki porównania uwalniania przedstawia rys.1 (patrz wkładka).

Piśmiennictwo

1. Aikawa J.K. Mg : its biologic significance. CRC Press, Boca/Raton, Florida, 129 p., 1980
2. Agus Z.S., Wasserstein A., Goldfarb S. : Disorders of Ca and Mg homeostasis. *Am. J. Med.* , 72, 3, 473-482, 1982
3. Durlach J. ; Magnesium deficiency and convulsions. *Lancet* , (Nov. 23) 1145, 1968
4. Walasek L. : Znaczenie niedoboru magnezu w praktyce klinicznej. *Farmacja* 4, 29-35, 1998
5. Benech H., Grognet J.M. : Recent data on the evaluation of magnesium bioavailability in humans. *Mag. Rese.* 8, 277-284, 1995
6. Rudziński J : Niedobory magnezu w chorobach przewodu pokarmowego. *Farmacja* 4, 25-35, 1998
7. Schaafsma G : Bioavailability of calcium and magnesium. *Eur. J. Clin. Nutr.* 51 suppl. 1 : 13-16, 1997
8. Walasek L., Rudziński J., Kula Z., Rybacki C. : Utajony niedobór magnezu u chorych z przewlekłymi chorobami przewodu pokarmowego. Zastosowanie testu obciążenia magnezem . *Biul Magneziol.* 2, 9-17, 1997
9. Saris N.E.L. Mervala E., Karppanen H., Khawaja J. A., Lewenstam A. : Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin. Chim. Acta* 249, 1-26, 2000
10. Compuzano S., Modollel J. : Effects of antibiotics, N acetyl aminoacyl-t RNA and other agents on the elongation factor Tu dependent and ribosome dependent GTP hydrolysis promoted by 2' (3') O Phenylalanyladenine : *Eur. J. Biochem.* , 117 1, 27-31, 1981
11. Schwartz R. : ²⁶Mg as probe in research on the role of Mg in nutrition and metabolism . *Fed. Proc.*, 41, 10, 2709-2713, 1982
12. Fontenot J.P., Bunce G. E., Webb Jr. K. E., Allen V. G. : Role of Mg in animal nutrition. John Lee Pratt Animal Nutrition Program, Blacksburg, Va., 248, 1983
13. Dehaene G., i wsp. : Frequence du syndrome d'alcoolisme foetal. *Nouv. Pres. Med.*, 6, 20-25, 1997
14. Durlach J. : Rapports experimentaux et cliniques entre magnesium et hypersensibilite. *Rev. Franç. Allerg.* , 15, 133-146, 1975
15. Durlach J., Durlach V., Rayssiguier Y., Bara M., Guet-Bara A. : Magnesium and blood pressure. II . Clinical studies. *Magnes Res* 2, 147-153, 1992
16. Danysz A. : *Kompedium Farmakologii i Farmakoterapii*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002

17. Mindell E. : Biblia suplementów. Wydawnictwo Wiedza i Życie, Warszawa 1999
18. Elin R.J., Hosseini J.M. : Mg content of lymphocytes from cell cultures. Fed. Proc 43, 670, 1984
19. Durlach J. : Deficit magnesic et pathologie osteo-articulare. I. Volume des Rapports SGEMV ed. Vittel 251-296, 1971
20. Durlach J. : Magnesium et appareil digestif. Vie Med. 54, 4327-4334, 1973
21. Ruml L.A. Pak C.Y.C. : Effect of potassium magnesium citrate on thiazyde-induced hypokalemia and magnesium loss. Am. J. Kid. Dis. 34, 107-113, 1999
22. Combs G.F. Jr.L. : The Vitamins . Academic Press 1998
23. Mindell E. : Biblia witamin. Wydawnictwo Wiedza i Życie , Warszawa 1993
24. Brandys J., Danek A., Krasowska H., Krówczyński L., Krupińska J., Mach Z., Melzacka M.: Zarys biofarmacji. PZWL Warszawa 1984
25. Marcinkowska-Suchowierska E. :Metabolizm magnezu w zdrowiu i chorobie. Post.Nauk.Med. 1991)
26. Dudek H.: Magnez pierwiastek energii. Wydawnictwo Psychologii i Kultury. Warszawa 1999

opracował dr n. farm. Jan Meler

MAGVIT[®]

Profilaktyka i leczenie niedoborów magnezu



**Jedyny DOJELITOWY preparat magnezowy
zawierający mleczan magnezu i witaminę B₆**

– DOJELITOWA postać tabletki umożliwia uwalnianie substancji aktywnych
w miejscu ich maksymalnego wchłaniania (jelito kręte).⁽¹⁾

(1) Opracowano na podstawie "Porównanie uwalniania substancji aktywnych z dwóch wybranych preparatów magnezowych przeprowadzone w farmakopalnych warunkach badania preparatów dojelitowych" prof. zw. dr hab. Jerzy Masiakowski, Terapia i Leki 2001/5.

Skrócona informacja o leku: Skład: 1 tabletkę zawiera 470 mg mleczanu magnezu (48 mg jonów magnezu) i 5 mg witaminy B₆. Wskazania: Profilaktyka i leczenie niedoborów magnezu. Dawkowanie: Dorosli: 3 razy dziennie po 1-2 tabletki. Dzieci powyżej 6 roku życia 3 razy dziennie 1 tabletkę. Przeciwwskazania: Niewydolność nerek, hipermagnezemia, blok przedsionkowo-komorowy, myasthenia gravis. Interakcje: Związki magnezu zmniejszają wchłanianie tetracylin, tetracyklin, preparatów żelaza, związków fluoru i doustnych leków przeciwzakrzepowych pochodnych warfaryny. Fosforany, duże dawki wapnia, nadmiar lipidów, fitiany zmniejszają wchłanianie magnezu z przewodu pokarmowego. Antybiotyki aminoglikozydowe, leki moczopędne, cisplatyna, cyklosporyna, mineralokortykoidy nasilają wydalanie magnezu z moczem. Ciąża i laktacja: stosować wyłącznie w porozumieniu z lekarzem. Działania niepożądane: Rzadko mogą wystąpić zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, wymioty, luźne stolce. Opakowanie jednostkowo zawiera 50 tabletek dojelitowych. Przed użyciem zapoznać się z ulotką informacyjną. Pełna informacja o leku na ulotce dołączonej do opakowania.

Dalsze informacje o leku dostępne na życzenie:
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Biuro w Warszawie: Al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa
tel. (0-22) 576 90 00, fax: (0-22) 576 90 01
www.risy.pl



GlaxoSmithKline