

[5] Moura Liane I.F. et al., 2013, „Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment – A review” *Acta Biomaterialia* 9, 7093–7114.

[6] Hilton J.R., Williams D.T., Beuker B., Miller D.R., Harding K.G., 2004, “Wound dressings in diabetic foot disease”, *Clin Infect Dis*, 39(Suppl. 2): S100–103.

[7] Rosiak J., 1994, “Radiation formation of hydrogels for drug delivery”, *J. Controlled Release*, 31, 9–19

[8] Rosiak J.M. and Yoshii F., 1999, „Hydrogels and their medical applications”, *Nucl. Instr. and Meth., B*, 151(1-4), 56–64.

[9] Fonder M.A., Lazarus G.S., Cowan D.A., Aronson-Cook B., Kohli R., Mamelak A.J., 2008, „Treating the chronic wound: a practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings”, *J Am Acad Dermatol*; 58:185–206.

[10] Huang S., Fu X., 2009, “Naturally derived materials – based

cell and drug delivery systems in skin regeneration”, *J Control Release*; 142:149–59.

[11] Sun G., Zhang X., Shen Y., Sebastian R., Dickinson L.E., Fox-Talbot K., et al., 2011, “Dextran hydrogel scaffolds enhance angiogenic responses and promote complete skin regeneration during burn wound healing” *PNAS*, 108:20976–20981.

[12] Hwang M.R., Kim J.O., Lee J.H., Kim Y.I., Kim J.H., Chang S.W., et al., 2010, “Gentamicinloaded wound dressing with polyvinyl alcohol/dextran hydrogel: gel characterization and in vivo healing evaluation”, *AAPS PharmSciTech*; 11:1092–1103.

[13] Kulwas A. et al., 2015, “Circulating endothelial progenitor cells and angiogenic factors in diabetes complicated diabetic foot and without foot complications”, *Journal of Diabetes and Its Complications*, 29, 686–690.

Michał Gacki

michal.gacki@dokt.p.lodz.pl

Institut Chemii Ogólnej i Ekologicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka

Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne – dawniej i dziś

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należą do największej i najbardziej popularnej grupy leków o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym i przeciwzapalnym [1]. Termin ten (niesteroidowe leki przeciwzapalne) pierwszy raz został użyty przez Withehausa w 1960 roku, podczas Międzynarodowego Kongresu Endokrynologii w Kopenhadze [2]. Jednakże naturalne preparaty o działaniu kojącym były stosowane od bardzo dawna. Już ponad 2500 lat temu leczono pacjentów roślinami zawierającymi w swoim składzie naturalne źródło salicylanów. Hipokrates zalecał stosowanie ekstraktu z kory wierzby w celu złagodzenia bólu porodu i obniżenia gorączki. Jako środek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy stosowano również wywar z suszonych liści mitru czy wyciąg z topoli. Erę syntetycznych niesteroidowych leków przeciwzapalnych zapoczątkowało otrzymanie przez Kolbe kwasu salicylowego w 1859 roku [3, 4]. Masowa produkcja tego leku rozpoczęła się w 1860 roku. Jednak ze względu na toksyczność (drażniące błonę śluzową żołądka) oraz niedobry smak nie stosowanego go zbyt chętnie. Zsyntezowanie pochodnej kwasu salicylowego (kwas acetylosalicylowy) przez Feliksa Hofmana w 1897 roku zapoczątkowało poszukiwanie leków o silniejszym działaniu i mniejszej toksyczności [5, 6]. Prawdziwy przełom nastąpił w latach dziewięćdziesiątych XX wieku, kiedy to

John Vane odkrył mechanizm działania NLPZ, wydarzenie to zbiegło się z odkryciem dwóch izoform cyklooksygenazy (COX-1, COX-2) przez Simmondsa [4].

Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dotyczącej terapii bólowej, niesteroidowe leki przeciwzapalne są podstawowymi lekami zalecanymi w terapii bólu umiarkowanego i łagodnego. W przypadku bólów przewlekłych NLPZ znajdują się na pierwszym miejscu tzw. „drabiny analgetycznej” tj. schematu podawania leków w celu zmniejszenia bólu [3]. Ostatnie doniesienia wskazują, że NLPZ mogą zapobiegać powstawaniu raka jelita grubego, zmniejszając także ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera [7, 8].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne należą do najczęściej przepisywanych medykamentów na świecie, codziennie stosuje je ponad 30 milionów ludzi [9, 10]. Dowodem ich popularności są podawane w bilionach liczby sprzedawanych i przepisywanych tabletek. Każdego roku w USA sprzedaje się ok. 30 miliardów tabletek niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz ok. 70 milionów recept przepisywanych przez lekarzy [11]. Obecnie szacuje się, że rocznie wykorzystuje się 45 tysięcy ton kwasu acetylosalicylowego. Dochody ze sprzedaży NLPZ na świecie sięgają 14 bilionów dolarów rocznie [4]. Ogromna popularność tych leków



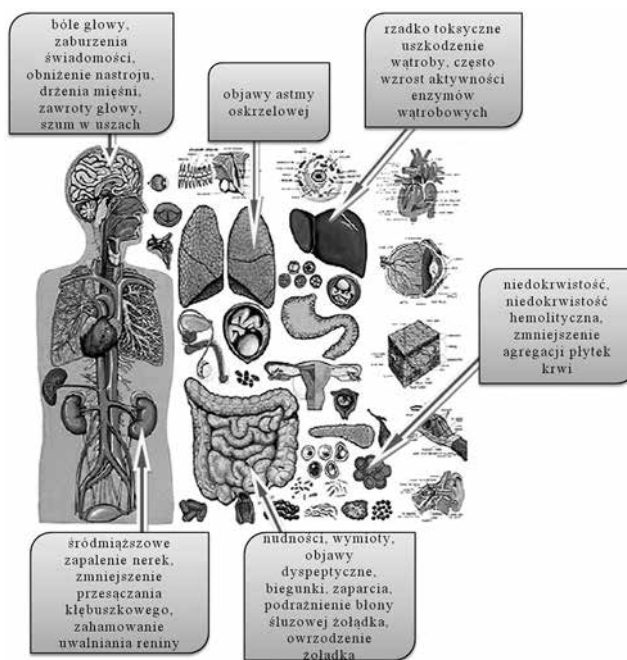


Rys. 1. Charakterystyka popularnych medykamentów [13]

może świadczyć o ich skuteczności [11] oraz zróżnicowanej aktywności przeciwbólowej, przeciwgorączkowej i przeciwzapalnej [12]. Do najbardziej popularnych NLPZ zaliczamy m.in. diklofenak, ketoprofen, kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, naproxen [10]. Charakterystykę niektórych z nich przedstawia rys. 1.

Bardzo szerokie rozpowszechnienie i ogólnodostępność niektórych preparatów bez recepty wiąże się z dużą częstotliwością objawów niepożądanych [14]. Popularne działania niepożądane przedstawia rysunek 2. Jak wskazują obserwacje kliniczne, NLPZ są odpowiedzialne za przeszło ok. 20% wszystkich rejestrowanych corocznie na świecie działań niepożądanych i znajdują się w pierwszej piątce przyczyn hospitalizacji w wyniku ciężkich powikłań polekowych [15]. W USA corocznie jest 100 tysięcy hospitalizacji spowodowanych występowaniem powikłań na skutek stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W większości są to krwawienia z przewodu pokarmowego i objawy pogorszenia funkcji nerek. Dotyczy to głównie osób po 65 roku życia [16].

Skutki uboczne stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych wynikają z mechanizmu ich działania [9], który polega na hamowaniu aktywności enzymów biorących udział w przemianie kwasu arachidonowego. Należą do nich cyklooksygenaza-1 (COX 1), cyklooksygenaza-2 (COX-2) oraz w mniejszym stopniu lipooksygenazy [11]. Forma indukowana COX-2 powstaje głównie w odpowiedzi na bodziec zapalny, natomiast konstytutywna COX-1 odpowiedzialna jest za tworzenie prostaglandyn (PG) w warunkach fizjologicznych m.in. w celu zapewnienia działania ochronnego PG na błonę śluzową żołądka [3]. Hamowanie



Rys. 2. Działania niepożądane NLPZ [15]

aktywności obu form cyklooksygenaz powoduje zmniejszenie wytwarzania prostaglandyn nasilających proces zapalny, jak również prostaglandyn o działaniu ochronnym [12]. Mechanizmy wpływu NLPZ na COX-1 i COX-2 są różne i zależą od budowy chemicznej poszczególnych leków [17]. Obecnie znane są preparaty działające wybiórczo i selektywnie względem obu form cyklooksygenazy (tabela 1) [18]. Zsyntezowanie wybiórczych inhibitorów COX-2, pozwoliło na zmniejszenie powikłań ze strony układu pokarmowego o 50% [16].

Tabela 1. Podział NLPZ względem selektywności działania na COX-1 i COX-2 [18]

Preparaty nieselektywne (klasyczne)	Preparaty selektywne	Preparaty wybiórcze (koksycyby)
Siła działania na COX-1 i COX-2 podobna	Siła działania na COX-2 większa niż na COX-1	Siła działania na COX-2 >> COX-1
<ul style="list-style-type: none"> – ibuprofen – indometacyna – ketoprofen – naproksen 	<ul style="list-style-type: none"> – nimesulid – meloksykam – diklofenak 	<ul style="list-style-type: none"> – rofekoksyb – celekoksyb

Wzrost świadomości oraz wiedzy na temat toksyczności NLPZ doprowadziły do zmniejszenia zużycia tych leków na świecie. Obserwuje się wzmożone badania farmakologiczne nad otrzymaniem bardziej skutecznych i bezpiecznych preparatów [19]. Obiecujące wyniki dają badania właściwości kompleksotwórczych NLPZ z metalami. Jak się okazuje kompleksy metali z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi wykazują niższą toksyczność i wyższą aktywność w porównaniu do wolnego leku [20, 21]. W ostatnim czasie badania połączeń koordynacyjnych metali z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi jest bardzo popularne. W dostępnej literaturze najczęściej badane były kompleksy z metalami: miedzią, manganem, cynkiem i srebrem. Sharma wraz z współpracownikami zbadali właściwości fizykochemiczne i biologiczne kompleksu cynku z naproksenem. Okazuje się, że otrzymany związek charakteryzuje się wyższą aktywnością i większą rozpuszczalnością w porównaniu do leku macierzystego. Ponadto jony cynku cechują właściwości przeciwrzodowe i przeciwzapalne. W konsekwencji otrzymany kompleks wykazywał znacznie mniejszą tendencję do działań niepożądanych [21]. W 2014 roku Feng i współpracownicy opracowali metodę syntezy szeregu kompleksów kwasu mefenamowego z manganem i zbadali ich efekt farmaceutyczny. Po wykonaniu testów okazało się, że wszystkie otrzymane związki wykazują wyższą aktywność hamującą względem lipooksygenazy (LOX-1), w porównaniu do wolnego liganda. Ponadto kompleksy te wykazują wyższą aktywność przeciwutleniającą. Prace te stanowią dowód doświadczalny, że kompleksy metali z NLPZ mogą wchodzić w interakcje z enzymami w sposób bardziej specyficzny i bardziej efektywny niż wolny lek [22].

W ramach badań eksperymentalnych wykonanych podczas realizacji pracy inżynierskiej opracowałem metody syntezy i otrzymałem w postaci stałej połączenia koordynacyjne cynku z ketoprofenem (nazwa handlowa ketonal)

nieopisane dotychczas w literaturze naukowej. Właściwości koordynacyjne otrzymanych połączeń zbadłem metodami spektroskopowymi w podczerwieni, które w sposób jednoznaczny potwierdziły tworzenie wiązania koordynacyjnego między atomem centralnym, a ligandem. Wykonane badania derywatograficzne metodą TG/DTG pozwoliły określić wpływ kompleksowania na właściwości termiczne.

Mając na uwadze fakt że, niesteroidowe leki przeciwzapalne wykazują właściwości kompleksujące jony metali, a otrzymane połączenia charakteryzują się lepszym działaniem farmakologicznym oraz mniejszą toksycznością. Można sądzić, że w najbliższym czasie chemia koordynacyjna stanie się nową ścieżką na drodze rozwoju niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Literatura

- [1] Bloor K.M., 1996, Is there scope for improving the cost-effective prescribing of NSAIDs?, *Pharmacoeconomics*, 9(6), 484-496.
- [2] Buer J.K., 2014, Origins and impact of the term 'NSAID', *Inflammopharmacol*, 22, 263-267.
- [3] Międzybrodzki M., 2004, Kierunki poszukiwań i zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, *Postępy Hig Med. Dośw.*, 58, 438-448.
- [4] Świerkot J., 2005, Czy można poprawić klasyczne niesteroidowe leki przeciwzapalne? *Reumatologia*, 43(3), 171-176.
- [5] Vonkeman H.E., 2010, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention, *Complications of Therapy*, 39, 294-312.
- [6] Patrono C., Rocca B., 2009, Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Past, present, future, *Pharmacological Research*, 59, 258-289.
- [7] Etminan M., Gill S., Samii A., 2003, Effect of non-steroidal antiinflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies, *BMJ*, 327, 128-31.
- [8] Szekely C.A., Town T., Zandi P.P., 2007, NSAIDs for the chemoprevention of Alzheimer's disease, *Subcell Biochem*, 42, 229-48.
- [9] Lee M., Feldman M. 1997, The aging stomach: implications for NSAID, *Gastropathy*, 41, 425-426.
- [10] Reguła J., Wocial T., Kraszewska E., 2011, Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w Polsce- badanie ankietowe



u 38 tysięcy chorych, *Gastroenterologia Kliniczna*, 3(2), 72-78.

[11] Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G., 1999, Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs, *New Engl J Med*, 340, 1888-99.

[12] Puskiewicz M., 2003, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Przewodnik lekarza*, 3, 32-38.

[13] <http://www.zdrownaturalnie.pl/2015/03/zestawienie-popularnych-lekow.html> 20.10.2015.

[14] Rell K., 2011, Wybrane aspekty bezpieczeństwa leczenia NLPZ, *Radiatr Med. Rodz*, 7 (1), 41-48.

[15] Korzeniowska K., Wietlicka I., Szałek E., 2010, Działania niepożądane w przewodzie pokarmowym po terapii NLPZ – opis przypadku, *Współczesna Farmacja*, 3, 102-107.

[16] Lisowska B, Rell-Bakalarska M, Rutkowska-Sak L., 2006, Niesteroidowe leki przeciwzapalne – blaski i cienie, *Reumatologia*, 44, 106-11.

[17] Zejc A., Grczyca M., *Chemia Leków*. Warszawa : Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1998.

[18] Claria J., 2003, Cyclooxygenase-2 Biology, *Current Pharmaceutical Design*, 9, 2177- 2190.

[19] Pereira-Leite., Nunes C., Reis S., 2013, Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with membranes: In vitro assessment and relevance for their biological actions, *Progress in Lipid Research* 52, 571–584.

[20] Edrissi M., Razzaghi N., Madjidi B., 2008, Interaction of mefenamic acid with kobalt (II) ions in aqueous media. Evaluation via classic and response surface methods, *Turk J. Chem.*, 32, 505-519.

[21] Sharma J., 2003, Zinc–naproxen complex: synthesis, physicochemical and biological evaluation, *Int. J. Pharm.*, 260, 217-227.

[22] Feng J., Du X., 2014, Manganese-mefenamic acid complexes exhibit high lipooxygenase inhibitory activity, *Royal Society of Chemistry*, 43, 10930-10939. ●

M. Prochoń, Y-H. Tshela Ntumba

mirosława.prochon@p.lodz.pl

Instytut Technologii Polimerów i Barwników ITPiB, Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka

Czy warto stosować biopolimery i ich modyfikacje?

Dużym zainteresowaniem obecnie cieszą się materiały pozyskane z odnawialnych źródeł energii, co jest zgodne z jedną z zasad „zielonej chemii” określonej przez m.in. Paula T. Anastasa [1-2]. Mówi ona o redukcji lub eliminacji zarówno używania jak i wytwarzania niebezpiecznych substancji. Idee „zielonej chemii” jak najbardziej proklamują wykorzystanie biomasy pochodzącej z odnawialnych źródeł energii (Rys. 1). Dodatkowo, założenia te mówią również o poszukiwaniu i projektowaniu alternatywnych rozwiązań, które będą zapobiegały tworzeniu się nowych, czasami i szkodliwych odpadów, ograniczając przy tym stosowanie surowców pochodzących z nieodnawialnych źródeł energii.

Obecnie szeroko prowadzone są wielokierunkowe badania opierające się na zastosowaniach biomasy czyli biodegradowalnej frakcji produktów lub pozostałości po produkcji rolniczej. Pod pojęciem biomasy najczęściej rozumie się biopolimery pochodzenia zwierzęcego lub roślinnego. Należą do nich; keratyny, kolageny, chityna i chitozan,

skrobie, celulozy, ligniny czy chociażby soja. Często, aby je dalej przetwarzać, modyfikuje się w różny sposób w celu ich aplikacji całkowitej lub jako dodatków do innych komponentów. Niezwykle istotnym tutaj aspektem jest dobór metod ich modyfikacji zgodnie z późniejszym przeznaczeniem już gotowego wyrobu.

Bardzo często stosuje się metody opierające się na chemicznych modyfikacjach. Wykonuje się więc na przykład: estryfikacje, hydrolizy, pirolizy lub reakcje odwrotne czyli polimeryzacje, polikondensacje itd. Estry są to związki zawierające funkcjonalną grupę estrową – COO –, która jest związana z dwóch stron z grupą organiczną (R-COO-R₁), powstałe w wyniku reakcji estryfikacji najczęściej kwasu karboksylowego i alkoholu przy użyciu katalizatora np. kwasu siarkowego (Rys. 2). Na drodze reakcji estryfikacji otrzymuje się często modyfikowaną celulozę, którą dalej wykorzystuje się jako superabsorber w aplikacjach kosmetycznych, pieluchach etc.



Rys. 1. Alternatywne źródła energii (elektrownie wiatrowe, solarne, wodne), biomasa [3]