

# Testovanie biologickej dostupnosti magnézia v komerčných prípravkoch

V. Šimunková, D. Mináriková, M. Cibulka, M. Špaglová

## Súhrn

Cielená suplementácia horčíka, či už z dôvodu jeho nedostatočného nutričného príjmu, alebo aj z dôvodov terapeutických indikácií, je v praxi bežná. Pre účinné vstrebávanie iónov horčíka ( $Mg^{2+}$ ) pri jeho suplementácii je nevyhnutnou podmienkou dobrá rozpustnosť chemickej zlúčeniny. Je známe, že organické zlúčeniny horčíka majú lepšiu rozpustnosť než jeho anorganické zlúčeniny. Výber preparátu na dosiahnutie požadovaného efektu suplementácie horčíka je však často založený na empirii, pričom chýbajú dôkazy o farmakokinetike jednotlivých prípravkov s obsahom horčíka, ktoré by jednoznačne preukazovali biologickú dostupnosť magnézia vzhľadom na rôznu chemickú zlúčeninu horčíka v jednotlivých komerčných prípravkoch. Veľmi prínosnú štúdiu v tomto smere publikovala v roku 2019 skupina z Belgicka, v ktorej autori hodnotili 15 rôznych komerčne dostupných prípravkov s obsahom horčíka (v stave liekov a výživových doplnkov) dvoma prístupmi *in vitro* a následne testami *in vivo* na dobrovoľníkoch. Štúdia potvrdila lepšiu, ale rozdielnu biologickú dostupnosť jednotlivých organických zlúčenín magnézia a zároveň overila validnosť metodológie založenej na testoch *in vitro*, ktoré umožňujú predikovať biologickú dostupnosť  $Mg^{2+}$  *in vivo*. Dihydrát magnézia orotát v štúdiu preukázal najvyššiu absorpciu v simulovanom prostredí tenkého čreva *in vitro* a výborné disolučné parametre *in vitro*. V praxi je vhodné používať také prípravky horčíka, pri ktorých sa preukázala výborná biologická dostupnosť presvedčivými dôkazmi.

## Kľúčové slová

horčík – biologická dostupnosť – absorpcia

## Summary

**Testing the bioavailability of magnesium in commercial preparations.** Targeted magnesium supplementation, either because of its insufficient nutritional intake or therapeutic indications, is common in practice. Good solubility of the chemical compound is a prerequisite for efficient absorption of magnesium ions ( $Mg^{2+}$ ) during its supplementation. It is known that organic magnesium compounds have better solubility than its inorganic compounds. However, choosing the appropriate magnesium formulation in order to achieve a desired effect of magnesium supplementation is often empirical and there is a lack of evidence of the pharmacokinetics of individual magnesium-containing formulations that would clearly demonstrate the bioavailability of different commercial formulations with respect to different magnesium compounds. A very beneficial study in this regard was published in 2019 by a team from Belgium, in which the authors evaluated 15 different commercially available magnesium-containing formulations (available as medicines and dietary supplements) by two *in vitro* approaches and subsequent *in vivo* tests on volunteers. The study confirmed better, but different, bioavailability of individual organic magnesium compounds, and at the same time, the study verified the validity of the methodology based on *in vitro* tests. These findings allow to predict *in vivo* bioavailability of  $Mg^{2+}$ . Dihydrate magnesium orotate demonstrated the highest absorption in an *in vitro* simulated small intestinal environment and excellent *in vitro* dissolution parameters in the study. Magnesium formulations with excellent bioavailability confirmed by convincing evidence should be recommended in practice.

## Key words

magnesium – bioavailability – absorption

## ÚVOD

Nosičové systémy sú samy osebe jednoduché alebo zložené chemické zlúčeniny, polyméry, nano- a mikročastice, ktorých úlohou je naviazať molekuly liečiva, dopraviť ich do organizmu a zabezpečiť, aby sa liečivo z nich nešpecificky alebo špecificky uvoľnilo. Pomáhajú liečivám nielen zachovať a zlepšovať ich stabilitu, ale dokážu ich aj veľmi presne uvoľňovať v požadovanom množstve a intervaloch, alebo pri konštantnej

rýchlosti. Moderné liekové formy už obsahujú nosičové systémy, ktoré na základe rôznych fyzikálno-chemicko-biologických vlastností dokážu liečivo efektívne dopraviť do cieľového tkaniva bez toho, aby sa neželane vstrebalo na inom mieste. V neposlednom rade je častou výhodou nosičových systémov aj zníženie nežiaducich účinkov alebo ochrana pred enzymatickým rozkladom. Moderná medicína využíva rôzne koloidné nosiče liečiv, ako sú napr. mi-

cely, ale aj lipozómy, nanočastice alebo emulzie či mikroemulzie. Takto navrhnuté nosičové systémy zabezpečujú, že fyzikálno-chemické vlastnosti liečiva sa môžu v želateľnom smere modifikovať tak, aby sa napr. zvýšil prechod biologickými membránami, a tým sa aj zvýšila biologická dostupnosť liečiv. Neraz býva problémom splnenie podmienky, že dané nosičové systémy musia byť biologicky odbúrateľné, nesmú spôsobovať nežiaduce imunitné reakcie a musia byť

stabilné v krvi, čo je aj dnes veľká výzva pre farmaceutických technológov a farmakológov [1]. Ak sa pri výbere pomocných látok pri príprave nosiča použijú také, ktoré sú telu prirodzené, zaťaženie organizmu pri ich metabolizácii je menšie, rovnako ako aj výskyt potenciálnych imunitných reakcií.

Vitamíny a minerály sú mikronutrienty nevyhnutné pre všetky metabolické procesy organizmu (vrátane ľudského) a používajú sa aj z liečebných dôvodov. Jedným z príkladov môže byť horčík. Ako už bolo publikované v mnohých článkoch, horčík je ako prvok pre fungovanie ľudského organizmu veľmi dôležitý, zapája sa do stoviek enzymatických reakcií, je potrebný pre správne fungovanie mozgu, srdca a kostrového svalstva, podieľa sa na regulácii dôležitých biochemických procesov [2,3]. Jeho deficit v ľudskom organizme môže mať rôzne následky – od ľahkých prejavov až po veľmi vážne zdravotné komplikácie a stavy. Primárne sa ukladá v kostiach, svaloch, mäkkých tkanivách a menej ako 1 % je prítomné v extracelulárnej tekutine [4]. Zhruba 30 % prijatého horčíka jedlom alebo pitnou vodou sa vstrebe v čreve, aj keď rozsah absorpcie závisí od stavu horčíka v tele (zvýšená v prípade deficitu  $Mg^{2+}$ ). Homeostáza horčíka sa ďalej reguluje exkréciou a reabsorpciou v obličkách, kde sa spätne vstrebáva asi 95 % filtrovaného horčíka. K hlavným metódam stanovenia hladiny horčíka patrí sérová analýza, ktorá však nepoukazuje na celkový obsah horčíka v organizme [5,6]. Ako sľubná metóda objektívneho stanovenia bilancie/deficitu/stavu homeostázy horčíka u človeka sa javí stanovenie odpadu horčíka v 24-hodinovom zbieranom moči. Keďže je všeobecne známe, že pri deficite horčíka dochádza k jeho zvýšenej retencii, a tým k zníženému vylučovaniu močom, bola vyvinutá aj ďalšia metóda na odhalenie deficitu horčíka v tele, a to pomocou intravenózneho záťažového testu, ktorý je však z technického hľadiska náročnejší na uskutočnenie [7].

Vo výskumoch sa potvrdilo, že príjem horčíka z potravy je v priemere nižší než jeho odporúčaná denná dávka [8]

a takmer 50 % populácie má subklinický deficit horčíka [9]. Potreba suplementovať horčík vzniká pri rôznych fyziologických aj patologických stavoch organizmu v akútnej alebo chronickej fáze. V praxi je preto pomerne rozšírené používanie veľkého počtu rôznych prípravkov s obsahom horčíka. Môže ísť o lieky alebo výživové doplnky variabilného zloženia s rôznou, často aj suboptimálnou účinnosťou. Horčík je v nich prítomný ako dvojmocný kation ( $Mg^{2+}$ ) v chemických zlúčeninách anorganického alebo organického charakteru. **Horečnaté soli anorganických kyselín alebo oxidy (napr. oxid horečnatý, chlorid horečnatý, uhličitan horečnatý) sa vyznačujú nízkou rozpustnosťou v gastrointestinálnom systéme a v dôsledku toho aj nízkou biologickou dostupnosťou horčíka, a to napriek zvyčajne vyššiemu obsahu elementárneho  $Mg^{2+}$  v jednotlivej dávke. Naopak, soli horčíka s organickými kyselinami (napr. askorbát, citran, orotát, aspartát, glycinát horečnatý) sú dobre rozpustné a v štúdiách sa preukazuje ich lepšia biologická dostupnosť v porovnaní s anorganickými zlúčeninami [10,11]. Dobrá rozpustnosť v mieste vstrebávania je kľúčová pre dobrú biologickú dostupnosť horčíka, lebo umožňuje uvoľnenie jeho dvojmocných kationov, ktoré sa môžu vstrebať v čreve pasívnym aj aktívnym mechanizmom. Čím je rozpustnosť soli horčíka nižšia, tým menej  $Mg^{2+}$  sa môže vstrebať, a to aj napriek veľkému množstvu elementárneho  $Mg^{2+}$  v jednotlivej dávke.** Toto nielenže limituje žiadaný efekt suplementácie alebo liečby, ale nevstrebávaný podiel horčíka sa z organizmu vylučuje, viaže na seba vodu, a má tak nežiaduce laxatívne účinky [12].

Ako zaujímavý nosič  $Mg^{2+}$  sa používa kyselina orotová. Je to telu prirodzená látka, ktorej prítomnosť bola potvrdená aj v ľudskom kolostre a mlieku. V minulosti sa mylne považovala za vitamín B13; v ľudskom tele je vhodným nosičom aj pre iné kovové prvky a minerálne látky. Podľa systému International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC – Medzinárodná únia čistej

a aplikovanej chémie) má názov kyselina 2,4-dioxo-1H-pyrimidine-6-karboxylová, alebo 6-karboxyurcil. Je to biela kryštalická látka s relatívne nízkou molekulovou hmotnosťou (156,1 g/mol), vďaka ktorej môže lepšie prenikať biologickými bariérami. Pokiaľ sa samotná kyselina podáva ako dihydrát, stúpa jej hydrofilita a rozpustnosť v organizme [13]. Preto je využitie kyseliny orotovej ako nosiča výhodné nielen pre horčík, ale napr. aj pre zinok a iné kovové prvky.

**Pri výbere prípravkov na suplementáciu magnézia či už z dôvodu jeho nedostatočného nutričného príjmu, ale najmä v prípade jeho cielenej terapeutickéj suplementácie, sa odporúča uprednostniť tie, kde je horčík viazaný na organickú kyselinu.** Existuje málo presvedčivých literárnych údajov, ktoré by preukazovali reálnu biologickú dostupnosť komerčne používaných prípravkov s obsahom horčíka vzhľadom na typ chemickej zlúčeniny, ktorá slúži ako nosič  $Mg^{2+}$ . Veľmi prínosný výskum v tejto oblasti realizovala Dr. Laura Blancquaert so svojím tímom v Belgicku; publikovali ho v roku 2019 v prestížnom časopise *Nutrients* [14]. Výskum je cenný nielen z hľadiska samotných výsledkov, ktoré ukazujú rozdiely v biologickú dostupnosť  $Mg^{2+}$  vzhľadom na rôznych nosič/chemickú zlúčeninu, ale aj pre zvolenú metodiku. Cieľom štúdie bolo poskytnúť validnú metodológiu založenú na testoch *in vitro*, ktoré by umožnili predikovať biologickú dostupnosť *in vivo* ako zásadného parametra pre účinnú suplementáciu horčíka, a to hodnotením bežne dostupných prípravkov. Použitú metodiku v tomto článku opisujeme len stručne, v prípade záujmu a najmä pre potreby klinického a vedeckého výskumu ju čitateľ nájde v originálnej publikácii uvedenej v zozname literatúry.

## METODIKA A METÓDY SKÚMANIA V ŠTÚDIU

Na predikovanie a hodnotenie biologickú dostupnosti horčíka v celkovom počte 15 komerčne dostupných perorálnych magnéziových prípravkov (v stave liekov a výživových doplnkov) au-

Tab. 1. Prípravky s obsahom horčíka hodnotené v štúdiu [14].

Kód	Názov prípravku	Výrobca	Obsah Mg <sup>2+</sup> (mg)	Forma Mg (sol)	Galenická forma
A	Ultractive Magnesium	Oystershell	196	oxid horečnatý + + magnézium glycerofosfát	tableta
B	MagnéVieB6	Sanofi-Aventis Francúzko	100	citran horečnatý	tableta
C	Promagnor	Merck	450	oxid horečnatý	kapsula
D	Mag 2	Cooper	100	uhličitan horečnatý	tableta
E	Magnesium Verla N tablets	Verla	40	citran horečnatý + magnézium bis(hydrogén-L-glutamát)	tableta
F	Magnerot	Wörwag Pharma	32,8	dihydrát magnézium orotát	tableta
G	Mag 2 24 h	Cooper	300	oxid horečnatý	kapsula
H	Polase	Pfizer	19	citran horečnatý	tableta
I	Biolectra	Hermes Arzneimittel	400	oxid horečnatý	kapsula
J	High Absorption Magnesium	Doctors 's Best	100	chelát magnézium glycinát lyzinátu	tableta
K	MagOx 400	Akorn Consumer Health	241,3	oxid horečnatý	tableta
L	Magnesium 500	Nature 's Bounty	500	oxid horečnatý	tableta
M	Magnesium Citrate 200 mg	Now Foods	200	citran horečnatý	tableta
N	Slow-Mag	Purdue Products	71,5	chlorid horečnatý	tableta
O	B-Magnum	Merck	450	oxid horečnatý	tableta

tori v Belgicku použili analýzu *in vitro* a testovanie *in vivo* na dobrovoľníkoch (tab. 1) [14].

Pri testoch *in vitro* sa používal simulátor ľudského intestinálneho mikrobiálneho ekosystému SHIME® a disolučné testy. Metodika skúmania bola nastavená veľmi dobre, lebo klasické disolučné metódy, ktoré uvádza aj Európsky liekopis ako metódy hodnotenia pevných liekových foriem, nezahŕňajú použitie umelých ekosystémov napodobňujúcich gastrointestinálny mikrobióm, vrátane simulácie podmienok v žalúdku a čreve nalačno a po jedle. SHIME® systém sa skladá z piatich reakčných častí, ktoré simulujú rôzne časti gastrointestinálneho traktu človeka [15]. V danej štúdiu systém najskôr simuloval žalúdok a potom tenké črevo, pričom experimentálne podmienky testu sa upravili tak, aby simulovali fyziologické pochody [16]. V prípade simulácie žalúdku sa hodnotenie robilo za podmienok nalačno s udržaním stabilného kyslého prostredia (pH = 2) a za podmienok po jedle, pričom daný stav bol v systéme SHIME® nasimulovaný zmesou definovaného výživného média. V prí-

pade simulácie prostredia tenkého čreva sa do reakčnej žalúdovej zmesi pridala štandardizovaná pankreatická a žľčová tekutina [14]. Simulácia absorpčných procesov sa robila statickou dialyzačnou metódou s použitím celulózovej membrány. Ako výstupná hodnota sa sledovalo proporcionálne množstvo Mg<sup>2+</sup> uvoľnené po podaní prípravku za stanovený čas z elementárneho množstva Mg<sup>2+</sup> v jednotlivých dávkach prípravku. V prípade simulovaného prostredia žalúdka a čreva toto množstvo Mg<sup>2+</sup> vyjadrovalo biologickú disponibilitu („*bioaccessibility*“), teda mieru liberácie, resp. uvoľnenia Mg<sup>2+</sup> z danej chemickej zlúčeniny. Všeobecne ju môžeme charakterizovať ako také množstvo, ktoré je prístupné pre ďalšie procesy, napr. vstrebávanie. V prípade dialyzačnej frakcie vzoriek zo simulovaného čreva množstvo Mg<sup>2+</sup> vyjadrovalo biologickú dostupnosť („*bioavailability*“), teda množstvo, ktoré sa vstrebe do systému a môže dosahovať účinok.

Rýchlosť uvoľňovania Mg<sup>2+</sup> sa testovala *in vitro* aj miešadlovou metódou v disolučnom médiu 0,1 mol/dm<sup>-3</sup> HCl a vo fosfáto-

vom pufrí s pH 6,8 pri teplote 37 ± 0,5 °C; vyjadriť sa disolučnými parametrami ako čas potrebný na uvoľnenie 80 % horčíka a ako percentuálne množstvo horčíka uvoľneného za 120 min. rozpúšťania.

Testovanie biologickej dostupnosti *in vivo* prebiehalo na zdravých dobrovoľníkoch, rekreačne cvičiacich 1 – 3-krát týždenne a spĺňajúcich inklúzne kritérium pre vek (18 – 50 rokov) a exklúzne kritériá (nefajčiar, bez užívania výživových doplnkov za posledné tri mesiace pred testovaním). Aj keď doteraz žiadny dôkaz nenaznačuje, že sa vstrebávanie horčíka v čreve líši medzi pohlaviami, je známe, že estrogén ovplyvňuje distribúciu a vylučovanie horčíka [17], preto sa väčšina štúdií o biologickej dostupnosti horčíka vykonávala iba u mužov. Zaujímavosťou na tejto štúdiu bolo, že zahrnula aj ženy. Účastníci museli splniť presné inštrukcie pri príjme jedla a vody už v deň pred testovaním, na testovaní boli nalačno, užili stanovenú dávku prípravku a dostali štandardizovanú potravu a vodu, aby sa zaistili čo najhomogénnejšie podmienky stanovenia koncentrácie hor-



Graf 1. Relatívna  $Mg^{2+}$  absorpcia (%) 15 prípravkov s obsahom horčíka *in vitro* simuláciou tenkého čreva metódou SHIME® v podmienkach nalačno a po jedle [14].

číka v odobratých vzorkách krvi a moču v stanovených časových intervaloch meraním zmeny absorbancie pri 340 nm v dôsledku tvorby NADPH. Tá je priamo úmerná koncentrácii  $Mg^{2+}$ , ktoré sú ko-faktorom enzymatickej reakcie vedúcej k tvorbe NADPH.

Testovanie *in vivo* sa uskutočnilo v dvoch fázach. Fáza A predstavovala dvojito zaslepenú, placebo kontrolovanú randomizovanú intervenciu, v ktorej sa porovnal prípravok s najlepšimi výsledkami v teste *in vitro* s placebo. Fáza B predstavovala randomizovanú skríženú štúdiu, v ktorej sa porovnávali prípravky s najlepšimi a najhoršími výsledkami v teste *in vitro* navzájom.

Výsledky testovania *in vivo* sa štatisticky spracovali a vyjadrili ako priemerné hodnoty so štandardnou odchýlkou, pričom sa použila hladina štatistickej významnosti  $p \leq 0,05$ . Pri porovnaní

sa použila štatistická metóda ANOVA a Bonferroniho korekcia ( $p \leq 0,005$ ).

## VÝSLEDKY A HLAVNÉ ZISTENIA ŠTÚDIE

### Testovanie *in vitro*

Pri použití technológie SHIME® sa ukázalo, že hodnotené prípravky sa správajú odlišne v prostredí žalúdka a čreva, ako aj v podmienkach nalačno a po jedle.

V prostredí simulovaného žalúdka sa zistila rozdielna biologická disponibilita  $Mg^{2+}$ , teda množstvo uvoľneného  $Mg^{2+}$ :

- Vysoké množstvo uvoľneného  $Mg^{2+}$  v žalúdku za podmienok nalačno aj po jedle dosiahli prípravky obsahujúce (A) oxid horečnatý + magnézium glycerofosfát, (B) citran horečnatý, (H) citran horečnatý, (J) chelát magnézium glycinát lyzinátu.
- Vysoké množstvo uvoľneného  $Mg^{2+}$  v žalúdku po jedle a nižšie v podmien-

kach nalačno mal prípravok (D) s obsahom uhličitanu horečnatého.

- Stredné množstvo uvoľneného  $Mg^{2+}$  mali prípravky (F), (M) a (K), obsahujúce dihydrát magnézium orotát, citran horečnatý a oxid horečnatý.
- Nízke až nulové množstvo uvoľneného  $Mg^{2+}$  sa zistilo pri prípravkoch (G), (I), (L), (C) a (O), obsahujúcich oxid horečnatý, ďalej v prípravku (N) s obsahom chloridu horečnatého a v prípravku (E) s obsahom citranu horečnatého + magnézium bis(hydrogén-L-glutamátu).

Dobrá biologická disponibilita („*bio-accessibility*“), teda veľké množstvo uvoľneného  $Mg^{2+}$  v žalúdku však neznamená dobrú biologickú dostupnosť hodnotených prípravkov s obsahom horčíka. Pre biologickú dostupnosť je totiž dôležité, aby sa uvoľnené množstvo  $Mg^{2+}$  vstrebalo v čreve [18]. Ukázali to aj výsledky

Tab. 2. Disolučné parametre *in vitro* 15 hodnotených prípravkov s obsahom horčíka [14].

Kód	Názov prípravku	Forma Mg (sol)	Čas potrebný na uvoľnenie 80 % horčíka (min.)		Množstvo uvoľneného horčíka (%) za 120 min.	
			v 0,1 mol/ /dm <sup>-3</sup> HCl	pri pH 6,8	v 0,1 mol/ /dm <sup>-3</sup> HCl	pri pH 6,8
A	Ultractive Magnesium	oxid horečnatý + magnézium glycerofosfát	< 10	< 10	95	100
B	MagnéVieB6	citran horečnatý	22	22	96	100
C	Promagnor	oxid horečnatý	> 120	> 120	28	23
D	Mag 2	uhlícitan horečnatý	< 10	120	98	80
E	Magnesium Verla N tablets	citran horečnatý + magnézium bis(hydrogén-L-glutamát)	> 120	43	4	100
F	Magnerot	dihydrát magnézium orotát	10	< 10	96	100
G	Mag 2 24 h	oxid horečnatý	> 120	> 120	27	3
H	Polase	citran horečnatý	24	28	100	100
I	Biolectra	oxid horečnatý	> 120	> 120	68	13
J	High Absorption Magnesium	chelát magnézium glycinát lyzinátu	37	> 120	100	64
K	MagOx 400	oxid horečnatý	< 10	> 120	100	27
L	Magnesium 500	oxid horečnatý	> 120	> 120	39	13
M	Magnesium Citrate 200 mg	citran horečnatý	> 120	> 120	64	35
N	Slow-Mag	chlorid horečnatý	> 120	> 120	0	25
O	B-Magnum	oxid horečnatý	60	> 120	95	20

simulácie *in vitro* metódou SHIME® v čreve nalačno a po jedle, keď sa biologická dostupnosť horčíkových prípravkov vyjadri ako percento absorbovaného Mg<sup>2+</sup> z iniciálnej dávky. Výsledky sú v grafe 1 [14].

- Najvyššiu absorpciu dosiahli prípravky s obsahom zlúčenín horčíka v nasledujúcej postupnosti: (F) dihydrát magnézium orotát, (H) citran horečnatý, (A) oxid horečnatý + magnézium glycerofosfát, (B) citran horečnatý a (J) chelát magnézium glycinát lyzinátu, a to za podmienok nalačno aj po jedle.
- Prípravok (E) obsahujúci citran horečnatý + magnézium bis(hydrogén-L-glutamát) vykázal strednú absorpciu v podmienkach po jedle, v podmienkach nalačno boli výsledky porovnateľné s prvou skupinou.
- Prípravok (N) obsahujúci chlorid horečnatý vykázal strednú absorpciu bez ohľadu na podmienky.

- Prípravky (D) a (M), obsahujúce uhlícitan horečnatý a citran horečnatý, mali strednú absorpciu, mierne vyššiu v podmienkach po jedle.
- Prípravky (K), (I), (L), (C), (G) a (O) obsahujúce oxid horečnatý mali najnižšiu absorpciu.

Je dôležité si všimnúť, že aj keď v niektorých komerčných prípravkoch išlo o rovnakú chemickú zlúčeninu, napr. citran horečnatý, absorpčné profily horčíka sa pri nich odlišovali. Tento fakt autori štúdie nijako nezdôvodnili. Domnievame sa však, že to môže byť spôsobené rôznou kvalitou vstupných surovín, rôznou kombináciou pomocných látok v daných prípravkoch, alebo rôznymi výrobnými postupmi, ktoré mohli v hodnotených prípravkoch ovplyvniť biologickú dostupnosť horčíka. Je preto dôležité uvedomiť si, že aj keď citrany ako organické soli horčíka patria k dobre rozpustným formám a mohli by sme ich

považovať za dobrú voľbu pri výbere prípravku, biologická dostupnosť jednotlivých prípravkov môže byť rôzna, čo môže následne ovplyvniť požadovanú účinnosť suplementácie.

Disolučné vlastnosti chemických zlúčenín horčíka, ako rýchlosť a kompletnosť disolúcie, sú ďalšími farmakokinetickými charakteristikami, ktoré prispievajú k výslednej miere jeho biologickej dostupnosti. Výsledky z pozorovania disolúcie *in vitro* preukázali rozdielne disolučné parametre hodnotených prípravkov; tieto sa vyjadri ako čas potrebný na uvoľnenie 80% horčíka a ako percentuálne množstvo horčíka uvoľneného za 120 min. v prostredí 0,1 mol/dm<sup>-3</sup> HCl a vo fosfátovom pufrí s pH 6,8, čo predstavuje podmienky v žalúdku a v tenkom čreve. Výborné disolučné parametre a prípravky, ktoré ich dosiahli, uvádza tab. 2:

- Čas potrebný na uvoľnenie 80 % Mg<sup>2+</sup> menej ako 10 min. (t80% < 10 min),



a to najmä v prostredí simulujúcom tenké črevo dosiahli prípravky (A) a (F), obsahujúce oxid horečnatý + magnézium glycerofosfát a dihydrát magnézium orotát.

- Vysoké percento uvoľneného  $Mg^{2+}$  (minimálne 95 %) z dávky za 120 min. pri oboch pH sa potvrdilo pri prípravkoch (A), (B), (F) a (H), obsahujúcich oxid horečnatý + magnézium glycerofosfát, citran horečnatý, dihydrát magnézium orotát a citran horečnatý.

### Testovanie *in vivo*

Vo fáze A bol testovaný prípravok (A), obsahujúci oxid horečnatý + magnézium glycerofosfát, ktorý v testovaní *in vitro* dosiahol najvyššie množstvo uvoľneného  $Mg^{2+}$  v simulovanom žalúdku a porovnával sa s placebo. V experimente sa ukázalo, že hladina horčíka v sére oproti placebo významne vzrástla (o 8,4 %), rovnako sa tieto výsledky prejavili aj v hodnotách celkovej prírastkovej plochy pod krivkou (iAUC), ktorá sa vypočítala pre daný časový rámec, počas ktorého sa sérum odoberalo. Pri sledovaní hladiny horčíka v moči autori štúdie nezistili žiadny rozdiel v jeho vylučovaní močom oproti placebo.

Vo fáze B sa prípravok (A), obsahujúci oxid horečnatý + magnézium glycerofosfát, porovnával s prípravkom (O) obsahujúcim oxid horečnatý, ktorý v testovaní *in vitro* dosiahol najhoršie výsledky. Zistili sa významné rozdiely horčíka v sére v porovnaní s hladinou pred podaním oboch prípravkov (časový bod 0); rozdiely boli významné aj vzájomne medzi hladinou oboch sledovaných prípravkov v prospech prípravku (A) oxid horečnatý + magnézium glycerofosfát, čo malo vplyv aj na hodnoty plochy pod krivkou (iAUC). Podanie jednej tablety prípravku (A) oxid horečnatý + magnézium glycerofosfát (196 mg elementárneho horčíka) viedlo k významne vyššej hladine horčíka v sére v porovnaní s jednou tabletou prípravku (O) (oxid horečnatý), hoci tá mala viac než dvojnásobný obsah elementárneho horčíka (450 mg). V tejto fáze sa tiež nezistilo významné zvýšenie hladiny horčíka v sére pri dvojnásob-

nej dávke 396 mg elementárneho horčíka prípravku (A) oxid horečnatý + magnézium glycerofosfát v porovnaní s jednou tabletou (196 mg elementárneho horčíka). Podobne ako vo fáze A, ani tu sa nezistil žiadny rozdiel vo vylučovaní horčíka močom. V oboch fázach autori nezistili žiadne významné rozdiely u mužov a žien.

### DISKUSIA K ŠTÚDIU

Primárnym cieľom predloženej štúdie bolo zistiť prediktívnu hodnotu testov *in vitro* na biologickú dostupnosť magnézia a overiť ju testovaním *in vivo*. Na tieto účely sa použilo 15 vzoriek rôznych komerčne dostupných prípravkov s obsahom horčíka. *In vitro* sa použila technológia SHIME® simulujúca ľudský gastrointestinálny trakt, a disolučné metódy, ktoré relatívne jednoducho vypovedajú o rozpustnosti chemickej zlúčeniny. Štúdia preukázala vzájomnú koreláciu medzi obidvomi metódami *in vitro* a tiež medzi testovaním *in vitro* a *in vivo*. Autori sa preto domnievajú, že **výsledky testovania *in vitro* je možné považovať za prediktory biologickej dostupnosti v podmienkach *in vivo*.**

Aj keď vstrebávanie horčíka v organizme závisí od mnohých faktorov, rozhodujúcim je typ nosiča dvojmocných katiónov horčíka. Jeho chemický charakter determinuje rozpustnosť a uvoľnenie  $Mg^{2+}$  pre procesy absorpcie v črevnom trakte, čo je nevyhnutné pre účinnú suplementáciu, najmä pokiaľ ide o liečbu. Štúdia preukázala, že existujú rozdiely v biologickej dostupnosti nielen medzi anorganickými a organickými zlúčeninami horčíka, ale aj medzi jednotlivými typmi organických zlúčenín horčíka. Ani vysoké množstvo elementárneho  $Mg^{2+}$ , typické pre ťažko rozpustné anorganické zlúčeniny, pravdepodobne nezlepší jeho biologickú dostupnosť, čo preukázala aj predložená štúdia. Autori štúdie navyše upozorňujú, že obsah elementárneho  $Mg^{2+}$  v jednotlivej dávke niektorých komerčne dostupných prípravkov dokonca prekračuje tzv. Tolerable Upper Intake Level (UL), teda najvyššiu dávku, pri ktorej sa neočakáva nežiaduci vplyv na zdravie. Tá je

pri horčíku v USA stanovená na 350 mg denne a v Európe na 250 mg denne.

**Môžeme teda konštatovať, že na dosiahnutie vysokej biologickej dostupnosti magnézia, by prípravok mal obsahovať takú organickú zlúčeninu, ktorá je schopná z jednotlivej dávky rýchlo a úplne uvoľniť dvojmocné katióny  $Mg^{2+}$  v mieste ich vstrebávania (v čreve), aby sa v maximálnej miere absorbovali a aby nevstrebali množstvo  $Mg^{2+}$  bolo čo najmenšie.**

### ZÁVER A ODPORÚČANIE PRE PRAX

- Predložená štúdia jednoznačne potvrdila rozdiely v biologickej dostupnosti komerčne používaných prípravkov s obsahom horčíka, najmä vzhľadom na typ chemickej zlúčeniny.
- Biologická dostupnosť magnézia dôrazne závisí od jeho chemickej zlúčeniny (anorganická a organická zlúčenina), nie od vysokého množstva elementárneho  $Mg^{2+}$  v jednotlivej dávke. Rýchle a úplné uvoľnenie  $Mg^{2+}$  z jeho chemickej zlúčeniny v mieste vstrebávania (v čreve) dáva predpoklad jeho dobrej biologickej dostupnosti (absorpcii  $Mg^{2+}$ ).
- Štúdia poskytla validnú metodológiu založenú na testoch *in vitro*, ktoré umožňujú predikovať biologickú dostupnosť *in vivo* a takto aj účinnosť suplementácie horčíka. Je možné ju uplatniť na hodnotenie biologickej dostupnosti aj iných mikronutrientov, a tak predísť užívaniu menej účinných prípravkov na trhu.
- Dihydrát magnézium orotát v štúdiu preukázal najvyššiu absorpciu v simulovanom prostredí tenkého čreva *in vitro* (90 % v podmienkach nalačno a 85 % po príjme potravy) a výborné disolučné parametre *in vitro* (viac ako 80 % uvoľneného magnézia do 10 min. a 96 – 100 % množstvo magnézia uvoľnené za 120 min.).
- Praktický prínos štúdie spočíva v uvedomení si, že príčinou nedosiahnutia účinnej suplementácie magnézia v praxi môže byť suboptimálna biologická dostupnosť, a to aj v prípade, že

ide o organické zlúčeniny horčíka. Preto je vhodné používať také, pri ktorých sa preukázala výborná biologická dostupnosť presvedčivými dôkazmi.

## Literatúra

- Küçüktürkmen B, Bozkır A. Chapter 10 – A new approach for drug targeting to the central nervous system: lipid nanoparticles. Nanoarchitectonics in Biomedicine 2019; 335–369. [on-line]. Dostupné na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128162002000141>.
- Vachulová A, Vašková A. Magnézium, jeho fyziológia a možnosti substitúcie. Súč Klin Pr 2017; 2: 10–16.
- de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. Physiol Rev 2015; 95(1): 1–46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014.
- Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. Clin Biochem Rev 2003; 24(2): 47–66.
- Ranade VV, Somberg JC. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. Am J Ther 2001; 8(5): 345–357. doi: 10.1097/00045391-200109000-00008.
- Saris NE, Mervaala E, Karppanen H et al. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. Clin Chim Acta 2000; 294(1–2): 1–26. doi: 10.1016/S0009-8981(99)00258-2.
- Zadák Z, Tichá A, Hyšpler R. Suplementace horčíku – farmakologické mechanismy, metody podání a pastil. Klin Farmakol Farm 2017; 31(3): 16–18.
- EFSA, Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific opinion on dietary reference va-

lues for magnesium. EFSA Journal 2015; 13(7): 4186. doi: 10.2903/j.efsa.2015.4186.

- Costello RB, Elin RJ, Rosanoff A et al. Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: the time has come. Adv Nutr 2016; 7(6): 977–993. doi: 10.3945/an.116.012765.
- Rylander R. Bioavailability of magnesium salts – a review. J Pharm Nutr Sci 2014; 4: 57–59. doi: 10.6000/1927-5951.2014.04.01.8.
- Kappeler D, Heimbeck I, Herpich C et al. Higher bioavailability of magnesium citrate as compared to magnesium oxide shown by evaluation of urinary excretion and serum levels after single-dose administration in a randomized cross-over study. BMC Nutrition 2017; 3: 7. doi: 10.1186/s40795-016-0121-3.
- Mináriková D, Grofik M, Stanko P et al. Magnézium v praxi lekárnik. Súč Klin Pr 2020; 2: 5–17.
- National Center for Biotechnology Information, PubChem Compound Summary for CID 967, Orotic acid. 2021. [on-line]. Dostupné na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/967#section=Computed-Properties>.
- Blancquaert L, Vervaeke C, Derave W. Predicting and testing bioavailability of magnesium supplements. Nutrients 2019; 11(7): 1663. doi: 10.3390/nu11071663.
- Van de Wiele T, Van den Abbeele P, Ossieur W et al. The Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME). In Impact of Food Bioactives on Gut Health; Springer: Basel 2015: 305–317. doi: 10.1007/978-3-319-16104-4\_27.
- Mackie A, Bajka B, Rigby N. Roles for dietary fibre in the upper GI tract: the importance of viscosity. Food Res Int 2016; 88: 234–238.

17. Seelig MS. Interrelationship of magnesium and estrogen in cardiovascular and bone disorders, eclampsia, migraine and premenstrual syndrome. J Am Coll Nutr 1993; 12(4): 442–458. doi: 10.1080/07315724.1993.10718335.

18. Schuchardt JP, Hahn A. Intestinal absorption and factors influencing bioavailability of magnesium – an update. Curr Nutr Food Sci 2017; 13(4): 260–278. doi: 10.2174/1573401313666170427162740.

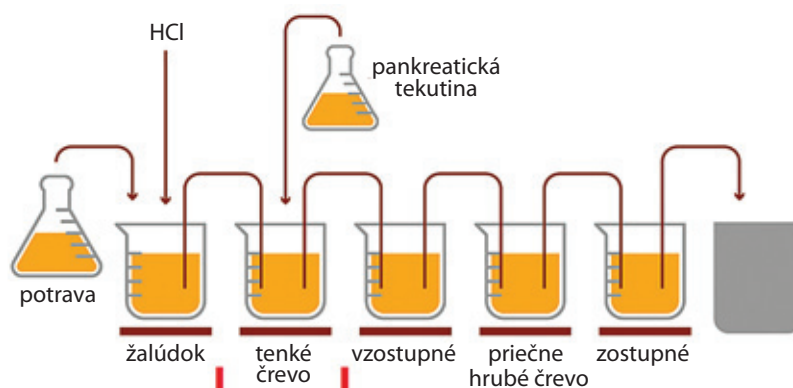
Autori článku nedeklarovali konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: • D. Mináriková: prednášajúci Wörwag Pharma Slovensko s.r.o. • M. Cibulka: participácia na klinických štúdiách/firmerom grante spoločnosti NuOmix Research, k.s., prednášajúci pre spoločnosť Wörwag Pharma Slovensko s.r.o.

PharmDr. Veronika Šimunková, PhD.<sup>1</sup>  
doc. PharmDr. Daniela  
Mináriková, PhD., MSc.<sup>2</sup>  
MUDr. Michal Cibulka, PhD.<sup>3</sup>  
PharmDr. Miroslava Špaglová PhD.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerzita Komenského v Bratislave,  
Farmaceutická fakulta, Katedra galenickej  
farmácie

<sup>2</sup> Univerzita Komenského v Bratislave,  
Farmaceutická fakulta, Katedra organizácie  
a riadenia farmácie

<sup>3</sup> BioMed – Martinské centrum pre  
biomedicínu, JLF UK v Martine  
simunkova@fpharm.uniba.sk



**Bioaccessibility** = miera uvoľnenia (liberácia)  
množstvo Mg<sup>2+</sup>, prístupné pre ďalšie procesy,  
napr. vstrebávanie.

≠

**Bioavailability** = biologická dostupnosť  
množstvo Mg<sup>2+</sup>, ktoré sa vstrebe do systému a môže  
dosahovať účinok.

**Obr. 1. Simulátor ľudského intestinálneho mikrobiálneho ekosystému SHIME® – Model (Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem).**

Upravené podľa Microbiome Labs. COPYRIGHT © 2021 MICROBIOME LABS., online [cit. 2021-04-11], dostupné na: <https://microbiomelabs.com/home/press/microbiome-labs-publishes-megasporebiotic-megaprebiotic-synbiotic-study/>.