

Papaweryna – współczesne zastosowanie w farmakoterapii i jej trwałość

Papaverine – its application in pharmacotherapy and stability

Andrzej Czyrski, Tadeusz Hermann

Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Papaweryna jest lekiem o działaniu spazmolitycznym. Jest ponadto wykorzystywana w chirurgii naczyń. Ze względu na obecność grupy metylenowej ulega utlenieniu do papawerynolu, papaweraldyny oraz brunatnej pochodnej, jaką jest chlorek 2,3,9,10-tetrametoksy-12-okso-12H-indolo[2,1-a]-izochinolinowy. Papawerynol oraz papaweraldyna charakteryzują się słabszym działaniem spazmolitycznym. W zależności od użytego rozpuszczalnika rozkład papaweryny może przebiegać w różnych kierunkach. (*Farm Współ* 2012; 5: 83-87)

Słowa kluczowe: trwałość leku, papaweryna, papawerynol, papaweraldyna

Summary

Papaverine is a spasmolytic drug and it is used also in cardiovascular surgery. Due to the presence of methylene group it can be oxidized to papaverinol, papaveraldine and 2,3,9,10-tetramethoxy-12-oxo-12H-indolo[2,1-a]-isoquinolinium chloride. Papaverinol and papaveraldine possess lower spasmolytic activity. The papaverine decomposition products depend of the used solvent.(*Farm Współ* 2012; 5: 83-87)

Keywords: drug stability, papaverine, papaverinol, papaveraldine

Papaweryna jest pochodną izochinolinową o działaniu spazmolitycznym. W leczeniu stosuje się chlorowodorek papaweryny, który jest rozpuszczalny w wodzie. Obecnie jego zastosowanie jest ograniczone, niemniej ze względu na właściwości spazmolityczne jest uznawany za lek standardowy w zakresie działania rozkurczającego mięśnie gładkie. Wykorzystując jej budowę zsyntetyzowano grupę nowych leków spazmolitycznych. Jednym z nich jest drotaweryna (pochodna tetrahydroizochinolinoliny), która występuje pod nazwą handlową NO-SPA i charakteryzuje się silniejszym działaniem od chlorowodoru papaweryny [1-3].

Papaweryna hamuje aktywność fosfodiesterazy (PDE) [4-6], co prowadzi do zwiększenia stężenia wewnątrzkomórkowych cAMP oraz cGMP. Sam enzym został odkryty w 1886 roku przez Henry Slater. Był on astmatykiem, który stwierdził, że po wypiciu filiżanki kawy na pusty żołądek jego oddech

się uspakajał. Przypisać to można łagodnemu efektowi bronchodilatacyjnemu kofeiny – słabego inhibitora fosfodiesterazy. Fosfodiesteraza występuje w 11 formach izoenzymatycznych [7]. Papaweryna to inhibitor PDE1 (stymulowanej przez kalmodulinę), PDE2 (stymulowanej przez cGMP) oraz PDE4 (stymulowanej przez cAMP) oraz PDE10A (stymulowanej przez cAMP) [8]. Izoenzym PDE1 znajduje się w mięśniówce gładkiej, PDE2 w sercu oraz płucach, PDE4 w wątrobie oraz płucach a PDE10A w mózgu. Dzięki umiejscowieniu PDE10A w ośrodkowym układzie nerwowym (striatum) papaweryna polepsza funkcje kognitywne u szczurów, u których indukowano schizofrenię za pomocą fencyklidyny [9]. Jej zastosowanie ogranicza selektywność działania, a także przez parametry farmakokinetyczne [10]. Biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$) wynosi 0,25-1,3 h [8,11].

Chlorowoderek papaweryny jest stosowany w dawkach 30-120 mg. Gwarantuje to szybkie zniesienie skurczu i co się z tym wiąże szybkie uwolnienie od bólu związanego ze skurczem mięśni. Badania *in vitro* dowiodły, że siła działania rozkurczającego zależy od dawki. W niektórych krajach np. w Izraelu stosuje się połączenia papaweryny z niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) np. diklofenakiem sodu. Na podstawie badań stwierdzono, że diklofenak sodu podobnie jak chlorowoderek papaweryny uwalnia od bólu. Dzięki temu można stosować go u ludzi, u których stwierdzono przeciwwskazania do stosowania NLPZ [8].

Ze względu na mechanizm działania chlorowoderek papaweryny stosuje się w chirurgii naczyń celem zniesienia skurczu. W tym celu stosuje się dawkę 300 mg rozpuszczoną w 100 ml wody. Skurczone miejsce ostrykiwane jest roztworem leku. W przypadku skurczów występujących w wielu miejscach należy zachować ostrożność, bowiem może dojść do hipotensji na skutek wielomiejscowego może lepiej podania leku. To z kolei może prowadzić do wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Działanie spazmolityczne utrzymuje się przez 30 do 60 minut [11-13]. W przypadku wlewu dożylnego działanie trwa 12-24 godzin. Wlew należy następnie powtórzyć [14]. Aby zapewnić dłuższy efekt wazodilacyjny przeprowadzono prace nad wszczepieniem peletek z papaweryną w rozgałęzienia tętnic. Peletki uwalniają lek stopniowo. Badania wykazały, że podanie dokanałowe jest w stanie zapobiec występowaniu skurczów przez 14 dni. Niemniej ta metoda wymaga jeszcze dalszych prac zanim zostanie wprowadzona do leczenia [15]. Poza iniekcjami i peletkami zastosowanie znalazły również kompresy nasączone roztworem chlorowodorku papaweryny – w wyniku okładu wyizolowane naczynie rozkurczą się. Działanie to powoduje dyfuzja leku z kompresu do komórek mięśni gładkich tętnicy [16].

Podana dotętniczo wraz z innymi czynnikami wazodilacyjnymi, takimi jak nitroprusydek sodu czy też adenozyne, rozszerza naczynia, niemniej musi być zastosowana w ciągu dwóch dni od wystąpienia krwotoku. Taki sposób leczenia znajduje zastosowanie w znoszeniu skurczów naczyń, których nie można rozszerzyć balonikiem (np. przednia tętnica mózgu, odgałęzienie środkowej tętnicy mózgowej) [17,18].

Chlorowoderek papaweryny wydłuża czas drożności cewników w tętnicach obwodowych u noworodków, u których konieczne jest częste pobieranie próbek krwi.

Cewniki w tętnicach obwodowych zakłada się, gdy nie można założyć cewnika do tętnicy pępowinowej. Tętnice obwodowe wykazują skłonność do skurczów, co skutkuje skróceniem czasu użytkowania cewnika. Podanie papaweryny wydłuża ten czas [19]. Ponadto może być również zastosowana w zwiększaniu przepływu krwi przez „by-pass” udowo-podkolanowy [20].

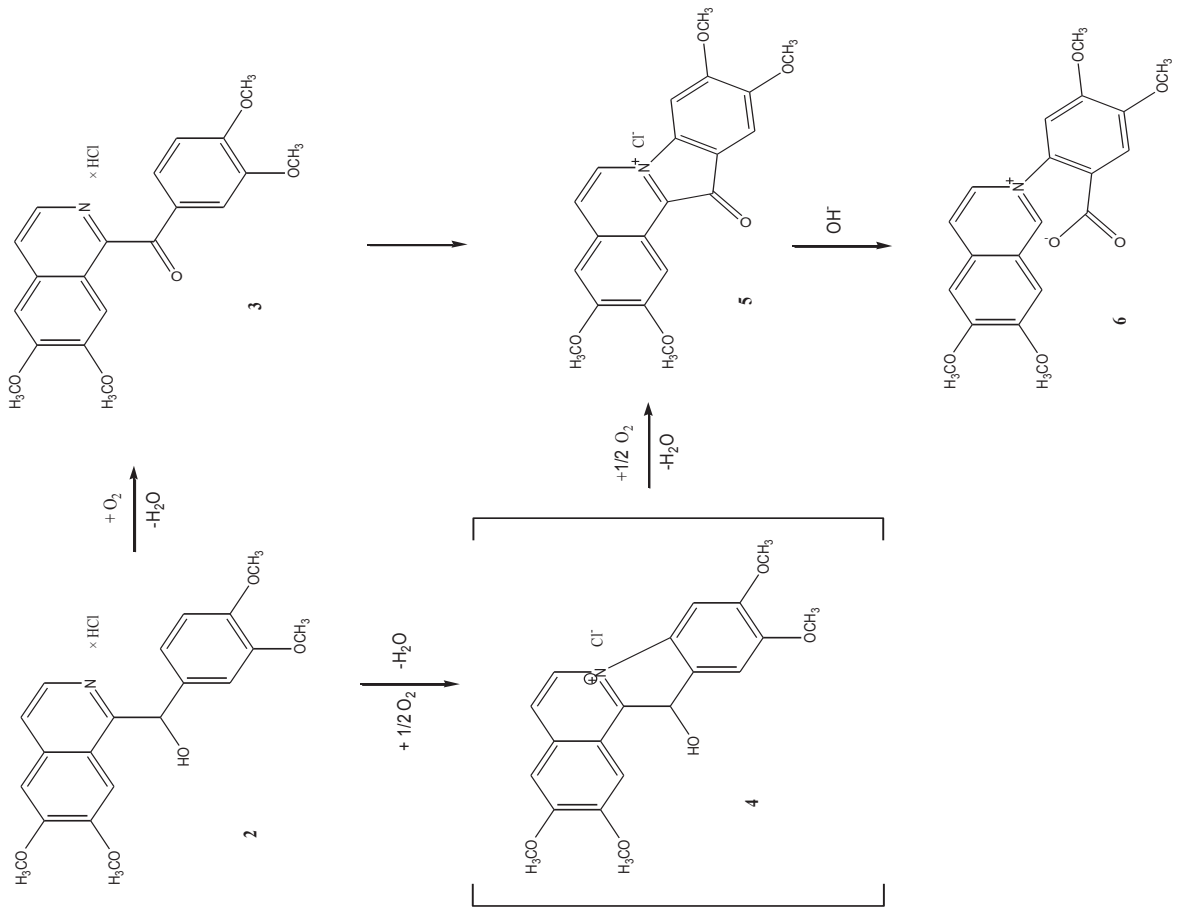
Chlorowoderek papaweryny kiedyś stosowano w leczeniu kłopotów ze wzrodem w postaci iniekcji do ciał jamistych. Ze względu na efekty uboczne takie jak priapizm i ból metoda ta obecnie nie jest powszechnie stosowana ze względu na dostępność innych środków farmakologicznych [21-24].

Podczas badań *in vitro* stwierdzono, że chlorowoderek papaweryny może uszkadzać komórki nabłonka. Badania przeprowadzono na liniach komórkowych tętnic świni i mięśni gładkich aorty szczura. Za mechanizm powodujący zniszczenie komórek odpowiedzialny jest najprawdopodobniej gromadzący się komórkowy cAMP, który doprowadza do aktywacji cAMP zależnej kinazy odpowiedzialnej za fragmentację DNA w jądrze komórki. Za kolejny mechanizm uszkadzający można uznać kwasowy odczyn iniekcji, który może prowadzić do koagulacji białek błon komórkowych [25,26].

W przypadku szybkiego podania dożylnego wysokich dawek papaweryny można doprowadzić do niedowładu połowicznego, wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego, rozszerzenia źrenicy, ślepoty na jedno oko oraz depresji sercowo-oddechowej. Niektórzy postulują, że ze względu na tworzenie mikrokryształów może dochodzić do niedrożności naczyń [12,27]. Roztworów chlorowodorku papaweryny nie należy łączyć z heparyną, ponieważ dochodzi do strącania osadu zasady [14].

Ampułkowane roztwory chlorowodorku papaweryny są trwałe. Niemniej po trzech latach przechowywania pojawia się żółte, nawet brunatne zabarwienie [28,29]. Produktami rozkładu są m.in. papawerynol (alkohol II-rzędowy), papaweraldyna (keton). Produkty te są wynikiem utlenienia grupy metylenowej w mostku łączącym pierścień izochinolinowy z pierścieniem fenylovym [30]. Zanieczyszczają one roztwory. Skutkuje to osłabionym działaniem farmakologicznym i wzrostem toksyczności w porównaniu z papaweryną [31].

Kilka lat temu rozwiązano strukturę nowego produktu odkrytego w latach 50. XX wieku. Po raz pierwszy zidentyfikowano go jako brunatną plamę



- 1-chlorowodorek papaweryny
- 2-chlorowodorek papawerynolu
- 3-chlorowodorek papawerynalu
- 4-prawdopodobny produkt pośredni
- 5-chlorek 2,3,9,10-tetrametoksy-12-okso-12-H-indolo[2,1-a]izochinolinowy
- 6-sól wewnętrzna 2-(2-karboksy-4,5-dimetoksyfenyl)-6,7-dimetoksyzochinolinowa.

Rycina 1. Schemat rozkładu chlorowodoru papaweryny
 Figure 1. The pathway of papaverine hydrochloride decomposition

na chromatogramie. Oznaczono go jako „X” [28]. W wyniku analizy widma wykonanego w podczernieniu stwierdzono obecność grupy karbonylowej. Analiza polarograficzna także potwierdziła jej obecność, ponieważ nowy związek uległ redukcji. Dzięki zastosowaniu polarografii możliwe było oznaczenie obok siebie papaweraldyny oraz związku „X” [32]. Przeprowadzone później badania za pomocą zaawansowanych technik NMR i MS pozwoliły ostatecznie rozwiązać strukturę nowej pochodnej [33]. Jest to chlorek 2,3,9,10-tetrametoksy-12-okso-12*H*-indolo[2,1-*a*]-izochinolinowy. Stwierdzono, że może on również powstawać z papawerynolu, papaweraldyny oraz N-tlenku papaweryny. Reakcje te przebiegają z różną szybkością. Najszybciej powstaje on z papawerynolu, wolniej z papaweraldyny oraz z papaweryny zasady i N-tlenku papaweryny. Najwolniej powstaje z chlorowodoru papaweryny [33]. Zalkalizowanie wodnych roztworów związku X prowadzi do powstania nowej pochodnej o charakterze soli wewnętrznej. Jest to sól wewnętrzna 2-(2-karboksy-4,5-dimetoksyfenilo)-6,7-dimetoksyozochinoliniowa [34] (Rycina 1).

W roztworach chloroformowych chlorowodoru papaweryny proces fotorozkładu zachodzi szybciej niż w roztworach wodnych. Obok papawerynolu oraz papaweraldyny wykazano obecność N-tlenku papaweryny. Pfeifer i wsp. wykryli go w roztworach

niewodnych papaweryny, które zostały eksponowane na światło dzienne. Został on wyizolowany za pomocą chromatografii preparatywnej. Stwierdzono także obecność N-tlenku 6,7-dimetoksyizochinoliny. Z kolei zachodząca w roztworach alkoholowych fotoalkilacja prowadzi do powstania 1-metylo oraz 1-etylodimetoksyizochinoliny [34-38].

Ocena stabilności substancji leczniczej jest kluczowym parametrem bezpieczeństwa farmakoterapii. Przykład chlorowodoru papaweryny dowodzi, że rozkład może przebiegać w wielu kierunkach i produkty rozkładu mogą ulegać dalszej degradacji. Zwiększa to ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, jaki i zmniejsza siłę działania leku.

Adres do korespondencji

Andrzej Czyrski

Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

ul. Święcickiego 6; 60-781 Poznań

☎ (+48 61) 854 64 33

✉ aczyrski@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Kostowski W, Hermann Z. Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Warszawa: WL PZWL; 2007.
2. Romics I, Molnar DL, Timberg G, Jelakovich B, et al. The effect of drotaverine hydrochloride in acute colicky pain caused by renal and ureteric stones. *Brit J Urol* 2003; 92:92-6.
3. Gorczyca M, Zejc A. Chemia leków. Warszawa: WL PZWL; 2002.
4. Zajac M, Pawelczyk E. Chemia leków dla studentów farmacji i farmaceutów. Poznań: AMiKM; 2002.
5. Perk G, Hanna S, et al. Lethal oral papaverine overdose. *Am J Emerg Med* 2003;21:245.
6. Sivrikaya A, Celik O, et al. The effect of diclofenac sodium and papaverine on isolated human ureteic smooth muscle. *Int J Urol Neph* 2003;35:479-83.
7. Boswell-Smith V, Spina D, et al. Phosphodiesterase inhibitors. *Br J Pharmacol* 2006;147:S252-S257.
8. Snir N, Moskovitz B, et al. Papaverine hydrochloride for the treatment of renal colic – an old drug revisited. A prospective randomized study. *J Urology* 2008;179:1411-4.
9. Hebb A, Robertson H, et al. Phosphodiesterase 10A inhibition is associated with locomotor and cognitive deficits and increase anxiety in mice. *Eur. Neuropsychopharmacol* 2008;18:339-63.
10. Schmidt C, Chapin D, et al. Preclinical characterisation of selective phosphodiesterase 10A inhibitors: A new therapeutic approach to the treatment of schizophrenia. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325:681-90.
11. Formica F, Ferro O, et al. Effects of papaverine and glycerilnitrate-verapamil solution as topical and intraluminal vasodilators for internal thoracic artery. *Ann Thorac Surgery* 2006;81:120-4.
12. Carhuapoma J, Qureshi A, et al. Intra-arterial papaverine –induced seizures; case report and review of the literature. *Surg Neurol* 2001;55:159-63.

13. Vilandt J, Kjargard H, et al. Intraluminal papaverine with pH 3 doubles blood flow in the internal mammary artery. *Scand Cardiovasc J* 1999;33:330-2.
14. Duckwiler G. Balloon angioplasty and intra-arterial papaverine for vasospasm. *J Stroke Cerebrovasc* 1997;6:261-3.
15. Dalbasti T, Karabiyikoglu M, et al. Efficacy of controlled-release papaverine pellets in preventing symptomatic cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 2001;95:44-50.
16. Koramaz I, Ozkan M, et al. Effects of papaverine and carbon dioxide alone or in combination on the blood flow of internal thoracic artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:1126-30.
17. Vajkoczy P, Horn P, et al. Effect of intra-arterial papaverine on regional cerebral blood flow in hemodynamically relevant cerebral vasospasm. *Stroke* 2001;32:498-505.
18. Clouston JE, Numaguchi Y, et al. Intraarterial papaverine infusion for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Am J Neuroradiol* 1995;16:27-38.
19. Griffin P, Siadaty M. Papaverine prolongs patency of peripheral arterial catheters in neonates. *J Pediatr* 2005;146:62-5.
20. Pedersen G, Laxdal E, et al. Flow measurement and after papaverine injection in above-knee prosthetic femoropopliteal bypass. *J Vasc Surg* 2006;43:729-34.
21. Secil M, Arslan D, et al. The prediction of papaverine induced priapism by color doppler sonography. *J Urology* 2001;165:416-8.
22. Pawlicki B. Leczenie zaburzeń erekcji iniekcjami do ciał jamistych. *Seksuologia Pol* 2003;1:31-4.
23. Başar M, Batislam E, et al. Sildenafil citrate for penile hemodynamic determination: an alternative to intracavernosal agents in doppler ultrasound evaluation of erectile dysfunction. *Urology* 2001;57:623-6.
24. Ardicoglu A, Kocakoc E, et al. Effectiveness of vardenafil versus papaverine in penile doppler ultrasonography. *Urol Int* 2005;75:75-9.
25. Gao YJ, Stead S, et al. Papaverine induces apoptosis in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Life Sci* 2002;70:2675-85.
26. Mäyränpää M, Simpanen J, et al. Arterial endothelial denudation by intraluminal use of papaverine-NaCl solution in coronary by-pass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:560-6.
27. Elliot J, Newell D, et al. Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1998;88:277-84.
28. Machovičová F, Parrák V. Die papierchromatographische Trennung von Papaverin, Papaverinol und Papaveraldin. *Pharmazie* 1959;14:10-12.
29. Hermann T, Lisowski Z, Wroński A. Badania nad trwałością roztworów iniekcyjnych chlorowodoru papaweryny. *Biul Wojsk Akad Med (Łódź)* 1965;8:235-41.
30. Piotrowska K, Hermann TW, Augustyniak W. Photooxidation of papaverine, papaverinol and papaveraldine in their chloroform solutions. *Acta Pol Pharm* 2002;59:359-64.
31. Rác I, Varsányi D. Spektrophotometrische Mikrobestimmung der Zersetzungsprodukte des Papaverins. *Pharm Ztrhalle* 1962;101:18-25.
32. Pawełczyk E, Hermann T. Charakterystyka chemiczna produktów rozkładu leków. I. Badania polarograficzne nad produktami rozkładu chlorowodoru papaweryny. *Chem Anal* 1968;13:617-25.
33. Girreser U, Hermann T, Piotrowska K. Oxidation and degradation products of papaverine. Part 2[1]: Investigations on the photochemical degradation of papaverine solutions. *Arch Pharm Pharm Med Chem* 2003;336:401-5.
34. Girreser U, Czyrski A, et al. Synthesis and structure elucidation of a new isoquinolinium inner salt. *Tetrahedron Lett* 2009;50:4610-2.
35. Pfeifer S, Behnsen G, et al. Zersetzungsprodukte von Papaverin. *Pharmazie* 1972;27:342-3.
36. Pfeifer S, Behnsen G, et al. Stabilität von Alkaloiden in organischen Lösungsmitteln. Teil 1. *Pharmazie* 1972;27:639-47.
37. Pfeifer S, Behnsen G, et al.: Stabilität von Alkaloiden in organischen Lösungsmitteln. Teil 3. *Pharmazie* 1972;27:734-8.
38. Sternitz FR, Seiber RP, et al. Imino photoalkylations. Papaverine, phenanthridine and general mechanism. *J Org Chem* 1968;33:1136-40.