

## • FARMACEUTICKÝ OBZOR 1-2/2001 – SÚHRNY

S. Szucsová, I. Kondel: Významné jubileum časopisu Farmaceutický obzor /s. 3-4

### • Personálie

M. Chalabala: Životné jubileum profesora Petra Kovácsa /s. 5-6

### • Prehľady a experimentálne práce

M. Chalabala: Liečivo a liek /s. 7-11

M. Benešová, M. Almásiová, L. Černušková, M. Pšenák: Substrátová špecifita aminopeptidáz z mitochondrií a chloroplastov kukurice Zea mays L.  
/s. 12-15

V izolovaných chloroplastoch a mitochondriách klíčnych rastlín kukurice sa identifikovali aminopeptidázy s rôznou substrátovou špecifitou. Použitím chromogénnych substrátov p-nitroanilidov (p-NA) a b-naftylamidov (b-NA) aminokyselín: L-Ala-, L-Leu-, L-Phe-, L-Pro-, L-Glu-, L-Tyr-, D-Ala-, D-Leu-, D-Phe- sa zistila v oboch organelach najúčinnejšia hydrolýza L-Ala-, L-Phe-, a L-Leu-pNA. Aplikovanie špecifických proteázových inhibítormov ukázalo, že na cheletačné látky boli významne citlivejšie chloroplastové aminopeptidázy. Ich aktivitu účinne inhibuje aj inhibítorm serínových proteáz - fenylmetyl sulfonyl fluorid (PMSF).

Kľúčové slová: aminopeptidázy - mitochondrie - chloroplasty - purifikácia - substrátová špecifita.

H. Komjáthyová, K. Cibirová, M. Benešová, M. Pšenák: Solubilné proteíny a proteolytické aktivity v hľuzách Colchicum autumnale L. /s. 16-19

Obsah solubilných bielkovín je v oboch hľuzách Colchicum autumnale L. veľmi nízky (2 – 4 % sušiny). Hladina solubilných bielkovín sa výrazne nemení v priebehu ročného životného cyklu hľúz. Fyzický zánik materskej hľuzy sprevádza rozklad všetkých v nej prítomných bielkovín. Pri hodnotení profilu bielkovín sa zistila prítomnosť siedmich rôznych proteínov v solubilnej frakcii spolu s veľkým proteínovým komplexom, ktorý pozostáva zo štyroch – šiestich podjednotiek. Tento proteínový komplex je pravdepodobne špecifickou zásobnou bielkovinou hľúz. V solubilnej frakcii sa dokázala prítomnosť endopeptidázovej a aminopeptidázovej aktivity. Diskutuje sa účasť týchto proteolytických aktivít v degradácii zásobných proteínov a v proteínovom obrate.

Kľúčové slová: hľuzy – solubilné proteíny – endopeptidázová a aminopeptidázová aktivita

M. Obložinský, L. Bezákova: Fosfolipáza D – enzym signálnych transdukčných procesov /s. 20-23

Článok sa zaoberá základnými funkciami fosfolipázy D (PLD), ktorá plní kľúčovú úlohu v signálnych transdukčných procesoch. PLD je charakterizovaná z hľadiska jej

katalytického účinku, izoenzýmových foriem a subcelulárnej lokalizácie. Hlavná časť je venovaná produktom metabolizmu membránových fosfolipidov a charakteristike receptoovor-efektorových systémov, s dôrazom na úlohu PLD v týchto procesoch. Rozpracovaná je aj komplexná funkcia PLD v signálnom systéme a regulácia jej aktivity v živočíšnej bunke.

Kľúčové slová: fosfolipáza D – transdukcia signálu – receptorovo-efektorový systém – transfosfatidylácia – kyselina fosfatidová – fosfolipáza C – bunková odpoveď

Hrabovská, A., Paulíková, I., Helia, O., Devínsky, F.: Účasť butyrylcholinesterázy na hydrolyze krátkoreťazcových benzoylcholínov v mikrozómovej frakcii plúc a pečene potkana /s. 24-28

Organické amóniové soli typu N-(2-benzoxyloxyethyl)-alkyldimethylamónium bromidov sú tvorené homologickým radom Ar-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N+(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>.Br-, ktorý vo svojej štruktúre obsahuje biodegradačne labilnú esterovú väzbu, na základe ktorej patria medzi dezinficienciá a antiseptiká soft charakteru. Biotransformujú sa prednostne hydrolyticky na kyselinu benzoovú a substituovaný cholín. Rýchlosť enzymovej hydrolyzy je závislá od chemickej štruktúry (dĺžky alifatického reťazca na amóniovom dusíku) a stúpa do počtu uhlíkov 10, s ďalším predĺžovaním alifatického reťazca rýchlosť klesá.

Cieľom práce bolo na základe inhibičných štúdií vyselektovať enzym zodpovedný za hydrolytický proces uvedených substrátov v závislosti od dĺžky alifatického reťazca.

Dôkaz aktivity butyrylcholinesterázy v biodegradačnom hydrolyticom procese krátkoreťazcového BCH4 sme postavili na princípe inhibície cholínesteráz fyzostigmínom. Na prítomnosť fyzostigmínu veľmi citlivou reagovala plúcna mikrozómová esteráza, ktorej IC<sub>50</sub> dosahovala veľmi nízke hodnoty 6,84.10-7 mol/l KI v koncentračnom rozpätí inhibítora 5.10-8 – 1.10-6 mol/l je 2,09.10-7 mol/l. Poriadkovo vyššie hodnoty inhibičných parametrov sme zaznamenali v pečeni potkana IC<sub>50</sub> = 1,31.10-6 mol/l a KI = 1,89.10-6 mol/l. Aj tieto hodnoty sú však signifikantné pre dôkaz BuCHE aktivity, zvlášť v súčinnosti so špecifickou aktivitou KM a VMAX ako to práca podrobne uvádzá.

Kľúčové slová: butyrylcholinestráza – benzoylcholíny – enzymová hydrolyza

Švec P., Ambrošová Ž., Brašnanová J., Blašková E., Tažká D., Vaja V., Kyselovič J., Seginko J.: Účinok fytosterolov na vybrané parametre experimentálnej aterosklerózy na Pražských hereditárne hypercholesterolemických potkanoch (PHHC) /s. 29-35

Vývoj v problematike srdcovo-cievnych chorôb ukázal, že najúčinnejším prostriedkom v znižovaní chorobnosti a úmrtnosti na ischemickú chorobu srdca a ďalšie aterosklerózou podmienené choroby je prevencia.

Jednou zo základných úloh v tejto oblasti je snaha o znižovanie plazmatickej a tkanivovej hladiny cholesterolu a ochrana endotelu ciev. Výsledky predloženej štúdie,

získané pri podávaní zmesi fytosterolov hereditárne hypercholesterolemickým potkanom naznačujú, že túto úlohu by mohli pliť tieto rastlinné produkty. Výrazne znižujú plazmatickú hladinu cholesterolu, znižujú aj hladinu cholesterolu v niektorých tkanivách a majú aj endotel-ochranný efekt. Prejavilo sa to v znížení plazmatickej endolemie a v zlepšení relaxačnej schopnosti aorty po acetylcholíne.

Dá sa očakávať, že renesancia fytosterolov vo forme liekov, prípadne potravinových doplnkov môže významne obohatiť paletu prostriedkov, využiteľných pri kontrole hypercholesterolémie, ako významného rizikového faktora ateroskleroticky podmienených srdcovo-cievnych ochorení.

Kľúčové slová: srdcovo-cievne choroby – experimentálna ateroskleróza – fytosterol – hypercholesterolemický potkan – kontrola hypercholesterolémie

F. Gazdik, V. Špringer, A. Vdovcová, K. Gazdiková: Farmakoekonomika v terapii bronchiálnej astmy /s. 36-40

Alergické ochorenia zaujímajú globálne v celkovej morbidite tretie miesto za kardiovaskulárnymi a onkologickými ochoreniami. Na Slovensku je situácia obdobná. Alergickou rinitídou je postihnutých 20% a bronchiálnou astmou približne 5% celej populácie. Z toho vyplývajú nielen medicínske ale aj sociálno-ekonomicke problémy. Farmakoekonomickej kalkulácií sa vo vyspelých západoeurópskych štátach venuje zvýšená pozornosť a je stále viac aktuálnou aj v našom transformujúcim sa zdravotníctve. Liečba bronchiálnej astmy na jednej strane patrí medzi finančne nákladnú liečbu, ale na druhej strane intenzívnu protizápalovou liečbou sa dokázal znížiť počet hospitalizovaných pacientov so status asthmaticus. Preto je potrebné pri liečbe bronchiálnej astmy zohľadňovať aj cenu lieku. Predložená práca predstavuje analýzu spotreby antiastmatík (terapeutické profily a ekonomicke podmienky) u 238 pacientov s bronchiálnou astmou liečených ambulantne v Bratislave.

Kľúčové slová: bronchiálna astma – farmakoekonomika - antiastmatiká

V. Špringer, M. Chalabala: Koxiby, inhibítory cyklooxygenázy /s. 41-45

Koxiby sú selektívne inhibítory enzymu COX-2 tvoriace novú podskupinu antireumatík a antiflogistík v rámci ATC systému. Patrí k nim celecoxib (CELEBREXR) a rofecoxib (VIOXXR). Selektívna blokáda COX-2 umožňuje, aby protizápalový a protireumatický efekt nesprevádzali nežiaduce účinky štandardných NSAR. Z tejto skupiny liečiv už po prvom roku uvedenia do terapie bol CelebrexR vyhlásený ako liek roka 2000. Ďalší vývoj v tejto skupine by mohol ovplyvniť hypotetický izoenzým COX-3 so schopnosťou produkovať protizápalové prostanoidy.

Kľúčové slová: Koxiby - inhibítory COX-1 - inhibítory COX-2 - celecoxib - rofecoxib - antireumatiká - antiflogistiká

M. Uher, J. Čižmárik: Deriváty kyseliny kojovej s antifungálnym účinkom /s. 46-48

V prehľadnom referáte sa uvádzajú deriváty kyseliny kojovej, látky prírodného pôvodu, ktoré majú antifungálne účinky. Tieto deriváty majú charakter potenciálnych

liečiv. Biologicky sú účinné ako samotné, ale najmä vo forme chelátov s rozličnými kovmi (napríklad meďou, zinkom, mangánom, horčíkom alebo niklom).

Kľúčové slová: 4H-pyran-4-óny - kyselina kojová - deriváty kyseliny kojovej - antifungálna účinnosť

Správy z EÚ /s. 49

Správy /s. 53

## FARMACEUTICKÝ OBZOR 1-2/2001 – SUMMARY

S. Sucsová, I. Kondel: Important Jubillée of the Journal Farmaceutický obzor /p. 3-4

- Personalities

M. Chalabala: Life Jubilee of Profesor Peter Kovács /p. 5-6

- Reviews and Articles

M. Chalabala: Medicinal Substance and Medicinal Product /p. 7-11

M. Benešová, M. Almásiová, L. Černušková, M. Pšenák: Substrate Specificity of Aminopeptidases from Mitochondria and Chloroplasts from Zea Mays L. /p. 12-15

A purified fraction was prepared from isolated mitochondria and chloroplasts. The organelles were isolated from seedlings of Zea mays L. Presence of aminopeptidase activities in isolated protein fraction was tested by using of p-nitroanilides (p-NA) and b-naphthylamides (b-NA) of aminoacids L-Ala-, L-Leu-, L-Phe-, L-Pro-, L-Glu-, L-Tyr-, D-Ala-, D-Leu-, D-Phe- as substrates. The highest aminopeptidase activity were estimated for L-Ala, L-Phe and L-Leu. The aminopeptidase activity was sensitive to specific inhibitors of metalloenzymes. Phenylmethanesulfonyl fluoride as a specific inhibitor of serine protease was more active for chloroplastic than mitochondrial aminopeptidase activity.

Keywords: Aminopeptidases - mitochondrion - chloroplasts - purification - substrate specificity

H. Komjáthyová, K. Cibirová, M. Benešová, M. Pšenák: Soluble Proteins and Proteolytic Activities in the Corms of Colchicum autumnale L. /p. 16-19

The content of soluble proteins is very low in both corms of Colchicum autumnale L. (2 – 4 % of dry weight). The level of these proteins does not change significantly during the whole annual life – cycle of the corms. In the fraction of the soluble proteins 5 – 7 different proteins were identified together with one dominant protein complex consisting of 4 or 6 protein subunits. This protein complex seems to be a plant specific reserve protein. The presence of endopeptidase and aminopeptidase

activities in the soluble fraction of both corms is discussed in relation to the protein degradation and protein turnover in these organs of *Colchicum autumnale* L.

K e y w o r d s: Corms – soluble proteins – endopeptidase and aminopeptidase activity

M. Obložinský, L. Bezáková: Phospholipase D – enzyme of Signal Transductional Processes /s. 20-23

The paper deals with the basic functions of phospholipase D (PLD) which has key role in the signal transductional processes. PLD is characterized from point of its catalytic action, isoenzymatic forms and subcellular localization. The main part of the article deals with the metabolism products of membrane phospholipides as well as with the characteristics of receptor-effector systems. The role of PLD in these processes is stressed. The complex function of PLD in the signal system as well as the control of its activity in animal cell are also discussed.

K e y w o r d s: phospholipase D – transduction of signal – receptor-effector system – transphosphatidilation – phosphatidic acid – phospholipase C – cell response

A. Hrabovská, I. Paulíková, O. Helia, F. Devínsky: Participation of butyryl choline esterase on hydrolysis of short-link chains bezoyl cholines in microsomal fraction of lungs and liver of rat /p.24-28

The organic ammonium salts of N-(2-benzyloxyethyl)-alkyldimethylammonium bromide type are formed by homologous series Ar-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N+(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>.Br-, which contains in its structure biodegradably unstable ester bond. On the basis of it these compounds belong among disinfectant and antiseptic agents of soft character. They are mainly hydrolytically biotransformed on benzoic acid and substituted choline. The rate of enzymatic hydrolysis depends on chemical structure (the length of aliphatic chain on ammonium nitrogen) and it rises to the number of 10 carbons. With additional extension of aliphatic chain it drops rapidly.

The aim of the paper was to select on the basis of inhibitory studies the enzyme responsible for hydrolytic process of mentioned substrates depending on the length of aliphatic chain.

The proof of butyryl choline esterase activity in short-link chain BCH4 in biodegradable hydrolytic process was based on the principle of inhibition of choline esterase by physostigmine. The lung microsomal esterase with very low values 6,84.10<sup>-7</sup> of IC<sub>50</sub> reacted very sensitively on physostigmine. The Ki value in concentration range of inhibitor 5.10<sup>-8</sup> – 1.10<sup>-6</sup> mol/l is 2,09.10<sup>-7</sup> mol/l. Higher values of inhibitory parameters IC<sub>50</sub> = 1,31.10<sup>-6</sup> mol/l and Ki = 1,89.10<sup>-6</sup> mol/l were found in the liver of rat.

But

also these values are significant for the proof of BuCHE activity, mainly in cooperation with specific activity KM and VMAX as it was verified in detail in the study.

K e y w o r d s: butyryl choline esterase – benzoyl cholines – enzymatic hydrolysis

P. Švec, Ž. Ambrošová, J. Braššanová, E. Blašková, D. Čažká, V. Vaja, J. Kyselovič, J. Seginko: Effect of phytosterols on selected parameters of

experimental atherosclerosis on Prague hereditary hypercholesterolaemic rats /p. 29-35

The development in the problems of cardio-vascular diseases showed that the prevention is the most effective means how to decrease the morbidity and mortality on ischaemic heart disease and the other diseases caused by atherosclerosis. One of the basic tasks in this field is the effort how to decrease the plasmatic and tissue cholesterol level and how to protect the blood vessel endothelium. The results of the paper which studied the administration of phytosterols to hereditary hypercholesterolaemic rats indicate that this task may fulfil the mentioned plant products. They significantly decrease plasmatic and tissue cholesterol levels and they also have the protective effect on endothelium. The results proved the decrease of plasmatic endolaemia and the improvement of aortal relaxing ability after the administration of acetylcholine. It can be expected that the revival of phytosterols in the form of medicaments or as food complements may significantly extend the spectrum of means used in the control of hypercholesterolaemia which is significant risk factor of atherosclerotic cardio-vascular diseases.

**K e y w o r d s:** cardio-vascular diseases – experimental atherosclerosis – phytosterol – hypercholesterolaemic rat – control of hypercholesterolaemia

F. Gazdík, V. Špringer, A. Vdovcová, K. Gazdíková: Pharmacoeconomics in the Therapy of Bronchial Asthma /p. 36-40

Nowadays there exists an estimation that every second man suffers from sensitive skin diseases and respiratory system diseases. Sensitive diseases occupy the third place in the total morbidity next cardiovascular and cancer diseases.

Situation in the Slovak Republic is very similar. Approximately 20 % of population has sensitive rhinitis and approximately 5 % is affected by asthma. Such situation is connected to socialeeconomic problems. In foreign countries the higher attention is dedicated to farmacoeconomical calculation and it becomes more and more actual in our health service. On the one hand treatment of bronchial asthma belongs to expensive one, but on the other hand with enough intensive antiinflammatory treatment the number of patients with status asthmaticus has been decreased.

Submitted work represents analysis of antiasthmatics consumption (therapeutic profiles and economic conditions) in cases of 238 patients with bronchial asthma who are treated in ambulances in Bratislava.

**K e y w o r d s:** bronchial asthma – antiasthmatics – pharmacoeconomy

V. Špringer, M. Chalabala: Coxibs, Cyclo-Oxygenase Inhibitors /p.41-45

Coxibs are selective inhibitors of COX-2 enzyme, creating a new subgroup of anti-rheumatics and antiinflammatory drugs in the range of ATC system. To this group there belong Celecoxib (CELEBREX) and Rofecoxib (VIOXX). Selective blockade of COX-2 enables that antiinflammatory and antirheumatic effects are not accompanied by the adverse drug reaction of standard NSAR. The first year after the reconciling to therapy, Celebrex was declared as a brand of the year 2000.

Further development in this group could influence theoretic iso-enzyme COX-3 with ability to produce antiinflammatory prostanoids.

**K e y w o r d s:** Coxibs - COX-1 inhibitors - COX-2 inhibitors – celecoxib – rofecoxib - antirheumatics - antiinflammatory drugs

M. Uher, J. Čižmárik: Koic acid derivatives with antifungal effect /p. 46-48

The paper deals with the koic derivatives, the compound of natural origin with antifungal action. The derivatives have the character of potential drugs. The derivatives themselves are biologically active, but mainly as chelates with various metals (e. g. copper, zinc, manganese, magnesium or nickel).

**K e y w o r d s:** 4H-pyran-ones – koic acid – koic acid derivatives – antifungal activity

• News from EU /p. 49

• News /p. 53