

# Suplementacja żelaza – preparaty nowej generacji

## Iron supplementation – the new generation of formulations

Wojciech Fijałkowski<sup>1</sup>, dr hab. Magdalena Przybyło<sup>1,2</sup>, dr n. med. Jacek Jagas<sup>3</sup>,  
lek. Małgorzata Jagas<sup>4</sup>, prof. dr hab. n. med. Wojciech Witkiewicz<sup>3</sup>, prof. dr hab. Marek Langner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Wydział Podstawowych Problemów Techniki, Politechnika Wrocławska

<sup>2</sup>Lipid Systems sp. z o.o., Wrocław

<sup>3</sup>Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

<sup>4</sup>Wojewódzki Szpital Zespolony, Leszno

ORCID: Magdalena Przybyło – 0000-002-0216-6456; Wojciech Witkiewicz – 0000-0002-4194-1160; Marek Langner – 0000-0003-1772-4550

Nr art. Lek.202307.01 © P

■ **Słowa kluczowe:** niedokrwistość, suplementacja żelaza, żelazo liposomowe, postacie doustne.

■ **Streszczenie:** Żelazo jest jednym z kluczowych metali niezbędnych do utrzymania prawidłowego metabolizmu człowieka. Brak lub niewłaściwa biodystrybucja żelaza prowadzi do układowej niewydolności organizmu i/lub efektów toksycznych, będących przyczyną przewlekłych procesów degeneracyjnych. Każda interwencja w homeostazę żelaza, ze względu na możliwość wystąpienia efektów toksycznych, musi być wsparta diagnostycznie. Artykuł nakreśla mechanizmy odpowiedzialne za homeostazę żelaza w organizmie człowieka. Na bazie tego opisu omówiono możliwości suplementacji żelaza z zastosowaniem dostępnych na rynku preparatów. Na zakończenie przedstawiono dwa, oparte na liposomach, preparaty nowej generacji (SiderAL® i FELIP®), które charakteryzują się wysoką biodostępnością żelaza oraz zredukowanymi działaniami niepożądanymi dla pacjenta.

■ **Keywords:** anemia, iron supplementation, liposomal iron, oral formulations.

■ **Abstract:** Iron is one of the key metals necessary to maintain proper human metabolism. The lack or inappropriate biodistribution of iron leads to systemic failure of the body and/or toxic effects that are the cause of chronic degenerative processes. Each intervention in iron homeostasis, due to the possibility of toxic effects, must be supported diagnostically. The article outlines the mechanisms responsible for iron homeostasis in the human body. Then, based on this description, the possibilities of iron supplementation based on preparations available on the market are discussed. Finally, two new generation liposome-based preparations (SiderAL® and FELIP®) are presented. These products are characterized by high bioavailability of iron and reduced inconveniences for the patient.

### Wprowadzenie

Żelazo jest jednym z krytycznych elementów procesów metabolicznych zachodzących w organizmie [1]. Enzymy, w których znajduje się żelazo, stanowią ok. 37% wszystkich oksydoreduktaz, a 7% wszystkich białek znajdujących się w reticulum endoplazmatycznym i mito-

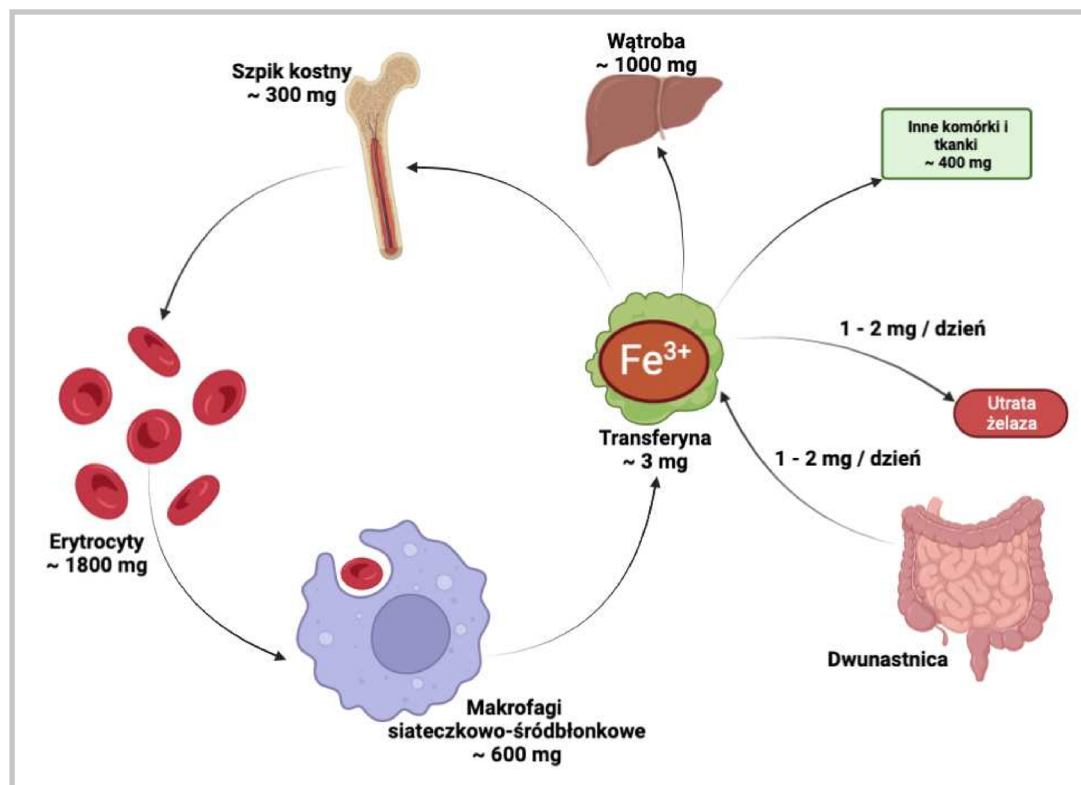
chondrium wymaga żelaza w swojej strukturze. Funkcje, w jakie zaangażowane jest żelazo w ludzkim organizmie, to m.in.: transport i magazynowanie tlenu, produkcja energii, synteza hormonów czy prawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego [2]. Białka posiadające w swojej strukturze żelazo w formie wolnego

jonu, centrów żelazowo-siarkowych czy grup hemowych kodowane są przez co najmniej 398 ludzkich genów, co stanowi 2% całego ludzkiego genomu [1]. Patologie wynikające z zakłócenia homeostazy żelaza mogą być konsekwencją zarówno jego niedoboru, nadmiaru, a także jego niewłaściwej dystrybucji w organizmie [1].

Niedokrwistość (anemia), rozumiana jako obniżony poziom hemoglobiny we krwi, jest najczęściej występującym powikłaniem spowodowanym zaburzoną homeostazą żelaza. Może mieć podłoże genetyczne, co powoduje, że hemoglobina nie jest wytwarzana lub wytwarzana jest w postaci niefunkcjonalnej. Jej przyczyną może być także brak mikroelementów niezbędnych do wytwarzania hemoglobiny, w tym witaminy C, B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> czy kwasu foliowego [1], a także żelaza, które jest jej niezbędnym elementem. Brak jego dostępności na potrzeby erytropoezy może mieć podłoże genetyczne, fizjologiczne lub

być konsekwencją stylu życia. Gospodarka żelazem jest zaburzona w wyniku mutacji genu HFE, powodującej niedobory hormonu hepcydyny czy genu HJV kodującego hemojuwelinę [3]. Nie są to jednak częste przypadki. Znacznie częściej niedokrwistość wynikająca z braku dostępności do zasobów żelaza w organizmie jest spowodowana przewlekłym stanem zapalnym lub innymi czynnikami fizjologicznymi [4]. Jednakże główną przyczyną niedokrwistości są niedobory żelaza wynikające z braku równowagi pomiędzy metabolicznym zapotrzebowaniem a ilością pozyskiwaną z pożywienia. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) szacuje, iż nawet 50% wszystkich niedokrwistości jest wynikiem niedostatecznego poziomu żelaza w organizmie [5].

Nie tylko niedobory żelaza, ale i jego nadmiar jest dla organizmu niebezpieczny. Stosunkowo rzadziej występująca hiperferrytynemia może być spowodowana wadą genetyczną, choroba-



**Rysunek 1.** Schemat biodystrybucji żelaza w organizmie człowieka wraz z zaznaczonymi najważniejszymi przepływami. Schemat jest zaadaptowany z [18].

mi metabolicznymi, stylem życia (np. alkoholizm), czy procedurami medycznymi (nadmierna suplementacja albo częste przetaczanie krwi) [6]. Dane kliniczne wskazują na to, że nadmiar żelaza jest jednym z czynników wpływających na przewlekłe procesy degeneratywne w organizmie, w tym degradację układu nerwowego [7-9], która prowadzi do choroby Alzheimera, Parkinsona czy uwiądu starczego [10-12]. Wolne rodniki, powstające w wyniku przeładowania organizmu jonami żelaza, są odpowiedzialne za destabilizację błon komórkowych, degradację białek i kwasów nukleinowych, a w skrajnym przypadku za śmierć komórki w wyniku procesu zwanego ferroptozą [13,14]. Uważa się, że ich nadmiar jest także czynnikiem wpływającym na rozwój arteriosklerozy i wynikających z niej chorób wieńcowych oraz udarów mózgu [15-17].

Ponieważ nadmiar żelaza jest szkodliwy, to działania mające na celu przywrócenie jego homeostazy powinny być prowadzone z dużą ostrożnością. Działania takie powinny być planowane i monitorowane na podstawie danych diagnostycznych. Choć przywrócenie homeostazy żelaza w przypadku niedokrwistości wynikającej z braku żelaza wydaje się łatwe do osiągnięcia, to schorzenie to w dalszym ciągu jest powszechnie występującą, niezaspokojoną potrzebą medyczną.

## ■ Absorpcja, biodystrybucja i homeostaza żelaza

Mechanizmy absorpcji, biodystrybucji i homeostazy żelaza w organizmie odzwierciedlają fakt, że jest ono potencjalnym źródłem groźnych dla organizmu wolnych rodników. Mechanizmy te są złożonymi procesami zapewniającymi bezpieczny transport oraz odpowiednie warunki, które umożliwiają wykorzystanie żelaza w procesach metabolicznych. Żelazo może znajdować się na dwóch poziomach utlenienia. Dobrze rozpuszczalny w płynach fizjologicznych jon żelazawy ( $Fe^{+2}$ ), o rozpuszczalności sięgającej 2 M. Jon ten jest wysoce aktywny (toksyczny). Natomiast utleniony jon żelazawy, tj. jon żelazowy ( $Fe^{+3}$ ), nie rozpuszcza się w wodzie (gra-

nica rozpuszczalności wynosi  $10^{-17}$  M), co powoduje, że w organizmie nie występuje on w formie wolnej. Jon żelazowy jest zawsze związany z białkami. Redystrybucja i funkcjonalizacja żelaza opierają się na naprzemiennej redukcji jonów żelazowych i utlenianiu jonów żelazawych.

Rys. 1 prezentuje ilościowo zarówno biodystrybucję żelaza w organizmie, jak i przepływy pomiędzy ważnymi dla jego homeostazy tkankami. W organizmie zdrowego człowieka znajduje się ok. 3000 mg jonowego żelaza. Niemal dwie trzecie związane jest w hemoglobinie, 15% w mioglobinie i innych enzymach, pozostałe 25% jest zmagazynowane w cytoplazmie komórek [1]. Największe zapotrzebowanie na żelazo w ludzkim organizmie wykazuje szpik kostny, gdzie zachodzi erytropoeza (utrzymanie funkcjonalnej populacji erytrocytów). Cykl życiowy erytrocytów to ok. 120 dni, co jest równoznaczne z wymianą prawie 1% całej ich populacji każdego dnia. Erytrocyty dojrzewają w szpiku kostnym, gdzie ich cytoplazma wypełnia się zawierającą żelazo hemoglobiną. Natomiast po utracie funkcjonalności erytrocyty są usuwane przez makrofagi w śledzionie [19]. Oznacza to, że oddalone od siebie erytropoeza w szpiku kostnym oraz eliminacja niefunkcjonalnych erytrocytów w śledzionie wymagają nieustannego przepływu żelaza, który jest zapewniony przez trzy białka: transferryny, ferroportyny i receptory transferryn. Niedobory żelaza uzupełniane są z pokarmu w dwunastnicy i w jelicie czczym zarówno w formie hemu, jak i w formie jonowej [20]. Znajdująca się w błonie plazmatycznej enterocytów reduktaza redukuje jony żelazowe do żelazawych, które następnie transportowane są do cytoplazmy komórek przez transportery jonów dwuwartościowych [21] (rys. 2A). Żelazo hemowe, będące na trzecim stopniu utlenienia, przedostaje się ze światła jelita do enterocytów, gdzie następnie ulega rozkładowi, w wyniku czego dopiero tam powstają wolne jony żelazawe [22]. Pozyskane w obu procesach żelazo jest magazynowane w ferrytynach (rys. 2A). W nabłonku jelita żelazo może być przechowy-

wane przez dwa/trzy dni, później w wyniku łuszczenia się enterocytów jest ono tracone. To jeden z mechanizmów odpowiedzialnych za niedopuszczenie do nadmiernej absorpcji żelaza. Jony żelazowe są następnie transportowane z cytoplazmy enterocytów do układu krążenia poprzez ferroportynę [23].

Po stronie zewnętrznej bazolateralnej błony plazmatycznej żelazo w wyniku utlenienia przez hefajstynę i/lub celuroplazminę łączy się z transferryną, która jest wyspecjalizowanym białkiem krwi transportującym jony żelazowe. Pobieranie związanego z transferryną żelaza przez komórki w organizmie jest kontrolowane poprzez poziom ekspresji receptorów transferrynowych.

Mówiąc o procesach redukcji żelaza, trzeba wspomnieć również o roli, jaką odgrywa w nich witamina C, która służy za donor elektronów, ułatwiając przejście z nierozpuszczalnej w wodzie formy  $Fe^{3+}$  do rozpuszczalnej w wodzie formę  $Fe^{2+}$  [24]. Odgrywa ona ważną rolę w absorpcji żelaza w jelicie, nie tylko redukując jony żelazowe w świetle jelita, ale co ważniejsze – jest konieczna do funkcjonowania reduktazy w błonie plazmatycznej enterocyty [24]. Witamina C jest także niezbędna do utrzymania homeostazy żelaza w cytoplazmie komórek [24].

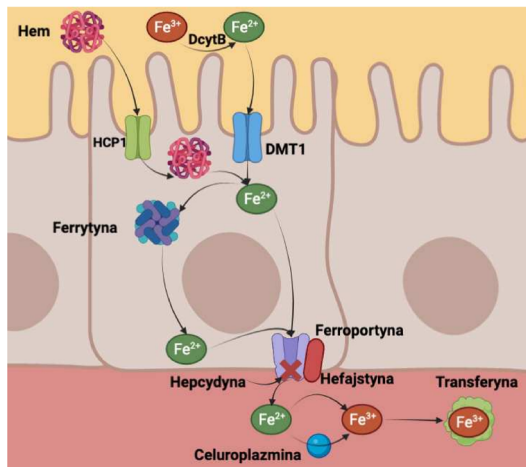
Kiedy enterocyty w jelicie odpowiedzialne są za uzupełnienie niedoborów żelaza w organizmie, to hepatocyty i makrofagi są kluczowe w jego redystrybucji i magazynowaniu (rys. 2B i 2C) [22,25]. Makrofagi zaangażowane są także w pozyskanie żelaza z erytrocytów, a następnie włączenia go do krwioobiegu w formie związanej z transferryną. Jonowe żelazo związane z transferryną wchłaniane jest przez komórki organizmu na drodze endocytozy z udziałem procesów molekularnych, podobnych do tych zachodzących w apikalnej błonie plazmatycznej enterocytów. Cytoplazma makrofagów oraz hepatocytów jest głównym miejscem, gdzie mieszczą się zapasy żelaza związane z ferrytynami [26,27]. Znajdujące się w wątrobie hepatocyty kontrolują także ilość dostępnego dla organizmu żelaza, które trafia do

nich drogą krążenia wrotnego po absorpcji w jelicie. Ilość żelaza znajdującego się w obiegu regulowana jest epigenetycznie przez dostępną ilość transferryn oraz hormonalnie przez białko wątrobowe hepcydynę [28]. Hepcydyna kontroluje ilość redystrybuowanego żelaza poprzez indukowanie proteolizy ferroportyny w makrofagach, enterocytach i hepatocytach [29]. Ilość uwalnianej przez wątrobę hepcydyny jest kontrolowana epigenetycznie, gdy poziom żelaza przekracza fizjologicznie dopuszczalne wartości oraz gdy pojawiają się oznaki stanu zapalnego [30,31].

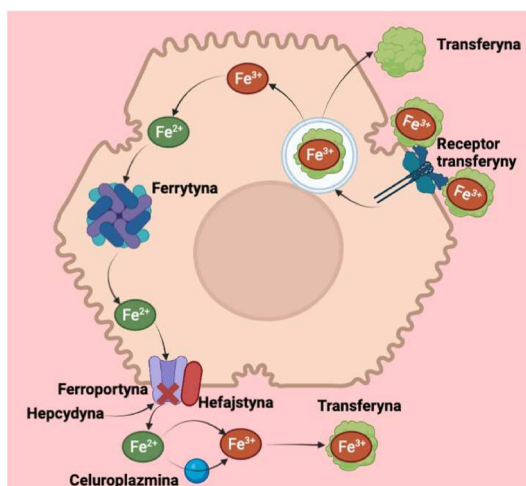
Wszelkie nadmiary fizjologicznie wymaganych jonów żelazawych, znajdujące się w płynach ustrojowych, ze względu na toksyczność są usuwane przez makrofagi lub kompleksowane z wyspecjalizowanymi białkami (np. laktoferyną) i/lub elementami płynów fizjologicznych (np. cytrynianami) [33-35]. Utrata zdolności eliminacji jonów żelazawych lub ich nadmierna podaż może prowadzić do nieodwracalnych zmian wywołanych generowanymi przez jony żelazawe wolnymi rodnikami [36].

### ■ **Suplementacja żelaza w niedokrwistości wynikającej z niedoborów żelaza**

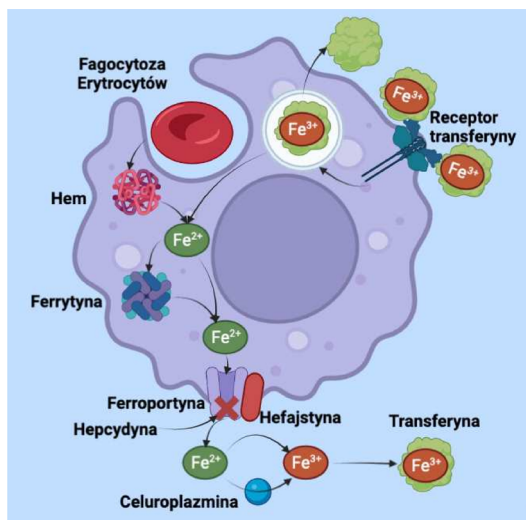
Żelazo tracone jest w ilości ok. 1–2 mg/dzień w wyniku złuszczenia oraz okazjonalnego krwawienia [1,37]. Jego niedobory uzupełniane są w wyniku absorpcji z pożywienia przez enterocyty zarówno w formie hemu (15%), jak i w formie jonowej (85%). Pomimo że zapotrzebowanie organizmu człowieka na żelazo jest niewielkie, to niedokrwistość wynikająca z braku żelaza stanowi problem medyczny w skali świata. Oznacza to, że nie każda dieta zaspokaja zapotrzebowanie organizmu na żelazo. Dobrze przyswajalna hemowa (30%) postać żelaza znajduje się wyłącznie w diecie mięsnej, natomiast gorzej przyswajalna forma jonowa żelaza (2%) znajduje się praktycznie w każdym pokarmie [38]. Aby zaspokoić zapotrzebowanie organizmu, dieta powinna zawierać ok. 20 mg żelaza, z czego



Panel A



Panel B



Panel C

**Rysunek 2.** Schematyczna reprezentacja metabolizmu żelaza w kluczowych dla jego homeostazy komórkach. Panel A przedstawia absorpcję żelaza w jelcu przez enterocyt. Fizjologicznie żelazo jest pobierane w formie hemowej przez receptor HCP1 (ang. *Haem Carrier Protein 1*) oraz w formie jonowej przez DMT1 (ang. *Divalent Metal Transporter 1*) po uprzedniej redukcji przez Dcyt B (ang. *Duodenal cytochrome B*). Żelazo jest pozyskiwane z hemu w endosomie oraz transportowane do cytoplazmy przez DMT1. W cytoplazmie część żelaza jest składowana w ferrytynach, a niewielka ilość pozostaje w cytoplazmie w formie jonów żelazawych. Jony żelazawe transportowane są przez ferroportynę. Po wyjściu do przestrzeni pozakomórkowej wiążą się z transferyną, po uprzednim utlenieniu przez hefajstynę lub celulo plazminę.

Panel B pokazuje metabolizm żelaza w hepatocycie. Transferyna przenosząca żelazo wiąże się z receptorem transferyny. Żelazo jest uwalniane z transferyny w endosomie, skąd po uprzedniej redukcji jest transportowane do cytoplazmy przez DMT1. Żelazo jest składowane w ferrytynach do późniejszego wykorzystania. Część jonów żelazawych jest wprowadzana do krwiobiegu po przejściu przez ferroportynę, gdzie wiąże się z transferyną. Chwilowe proporcje składowanego i uwalnianego żelaza zależą od aktualnego zapotrzebowania organizmu. Panel C pokazuje metabolizm żelaza w makrofagu. Makrofag podobnie jak hepatocyt pobiera żelazo, wiążąc holotransferynę z receptorem transferynowym. Transferyna po endocytozie uwalnia żelazo w endosomie i powraca na powierzchnię komórki w formie apotransferyny. Żelazo z niefunkcyjnych erytrocytów jest uwalniane w endosomie, skąd transportowane jest przez DMT1 do cytoplazmy. Pozyskane żelazo jest składowane w ferrytynie lub transportowane przez ferroportynę do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, gdzie wiąże się z transferyną. Na wszystkich schematach zaznaczone jest miejsce działania hepcydyny, której stężenie reguluje ilość żelaza w krwiobiegu. Schematy zostały zaadaptowane z [32].

wchłanianie jest nie więcej niż 10%, co wskazuje na niską efektywność procesów absorpcji [39]. Dodatkowo na wchłanianie żelaza duży wpływ ma skład diety. Witamina C oraz tkanka mięsna wspomagają absorpcję żelaza, natomiast polifenole, kwas fitynowy i szczawiovowy, jak też wapń hamują jego wchłanianie [39]. Niedobory żelaza występują także w wyniku zmniejszonego wchłaniania, jak to ma miejsce w znacznej części populacji seniorów czy w trakcie trwania przewlekłych chorób [10,40]. W takich przypadkach konieczna jest kontrolowana suplementacja [41].

Jak wspominaliśmy wcześniej, modyfikacja homeostazy żelaza nie jest zabiegiem pozbawionym ryzyka, ponieważ zarówno niedobory, jak i nadmiar żelaza mają negatywne konsekwencje zdrowotne. W drastycznych przypadkach stosuje się zabiegi iniekcji roztworu żelaza, gdy istnieje konieczność jego szybkiego uzupełnienia lub flebotomii, gdy poziom żelaza w organizmie jest za wysoki [42]. Projektowanie terapii oraz interwencja dietetyczna i/lub medyczna mająca na celu przywrócenie homeostazy żelaza powinno być oparte na diagnostyce. Preparaty w formie zastrzyków charakteryzują się stuprocentową biodostępnością, jednakże forma ta jest w fizjologicznie najmniej obojętnej postaci, tj. niezwiązanej z białkami [41]. Jeśli źródłem obniżonego poziomu żelaza jest zaburzone wchłanianie, to terapia z wykorzystaniem zastrzyków była do niedawna jedynym skutecznym rozwiązaniem. Jeśli jednak zaburzona jest gospodarka transporterów lub zastrzyk administrowany jest nieprawidłowo, może dojść do zwiększenia ilości niebezpiecznego dla organizmu poziomu jonów żelazowych w krwiobieg, co prowadzi do powstawania nadmiaru wolnych rodników. Także bakterie infekujące ranę powstałą podczas wkłucia szybciej się namnażają, co przyspiesza infekcję, a w skrajnych przypadkach doprowadza do sepsy. Aby zwiększyć bezpieczeństwo zastrzyków, powstały preparaty, w których podawane żelazo jest związane z glukonianem, dekstranem, ferumoksytolem lub izomaltozydo-

lem [43,44]. Modyfikacje te znacząco zwiększają bezpieczeństwo tej formy podaży żelaza.

Optymalnym i społecznie pożądanym sposobem przywrócenia homeostazy żelaza jest suplementacja doustna. Preparaty doustne to zarówno sole żelazowe, jak i żelazawe. Ich biodostępność jest ograniczona, czy to przez niską rozpuszczalność, czy też fizjologicznie ograniczony czas ekspozycji enterocytów. Aby przyspieszyć rozpuszczanie soli żelaza, stosuje się zwiększającą powierzchnię desorpcji mikronizację [39]. Same sole żelaza mają często efekt drażniący, a niezabsorbowane żelazo stymuluje uciążliwy dla pacjenta wzrost flory bakteryjnej jelita. Pacjenci przyjmujący tradycyjne doustne postaci żelaza często skarżą się na dolegliwości układu pokarmowego, takie jak zaparcia, biegunka, nudności czy zgaga [45]. Nadmierne wchłanianie żelaza przez enterocyty przy jednoczesnym przewlekłym zablokowaniu jego uwalniania do krwiobieg przez hepcydynę, jak wspomniano wcześniej, prowadzi do ich złuszczenia. Efekt ten, występując sporadycznie, nie prowadzi do trwałych zmian, jednakże przewlekłe złuszczenie nabłonka jelita może doprowadzić do trwałego uszkodzenia błon śluzowych. Wszystko to powoduje, że w wielu przypadkach doustne podawanie żelaza w tradycyjnej postaci jest dla pacjenta rozwiązaniem trudnym do zaakceptowania [46].

Aby poprawić komfort terapii oraz zwiększyć biodostępność, preparaty żelaza czasami oferowane są w formie płynnej lub skompleksowane ze związkami chelatującymi. Jednakże preparaty płynne są mniej stabilne mikrobiologicznie, co wiąże się z koniecznością stosowania konserwantów. Natomiast wykorzystanie chelatów tylko nieznacznie zwiększa biodostępność trudno przyswajalnych jonów żelazowych.

Absorpcję żelaza można znacząco podnieść, zastępując preparaty jonowe dobrze przyswajalną hemową postacią żelaza [47]. Jednakże spożywanie hemowej postaci żelaza także jest obciążone ryzykiem komplikacji [48]. Nie

ma jednak jednoznacznych danych klinicznych wskazujących na korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania hemowej postaci żelaza. Innym sposobem zwiększenia absorpcji żelaza jest skompleksowanie go z białkami spożywczymi lub innymi elementami diety [39]. Zabiegi takie pozwalają tylko w niewielkim stopniu zwiększyć absorpcję żelaza.

Najbardziej obiecującym rozwiązaniem jest nowa generacja doustnego żelaza, która charakteryzuje się doskonałą biodostępnością. W preparatach tych żelazo jest skompleksowane lub „zamknięte” w nanostrukturach zbudowanych z białek, polimerów czy lipidów [46,49-51]. Bardzo wydajne wchłanianie preparatów nowej generacji jest konsekwencją wnikania struktur mniejszych niż 200 nm do organizmu w wyniku transcytozy [52-54]. Ta droga wchłaniania różni się od sposobu, w jaki absorbowane są tradycyjne postaci żelaza w wyniku działania białek zlokalizowanych w błonie plazmatycznej enterocytów [34]. Szereg przeprowadzonych badań wskazuje, że stosowanie żelaza zagregowanego z biokompatybilnymi nanoagregatami nie tylko podnosi jego biodostępność, ale także ogranicza szereg dolegliwości towarzyszących suplementacji żelaza [41,52,55,56].

## ■ Żelazo w liposomach

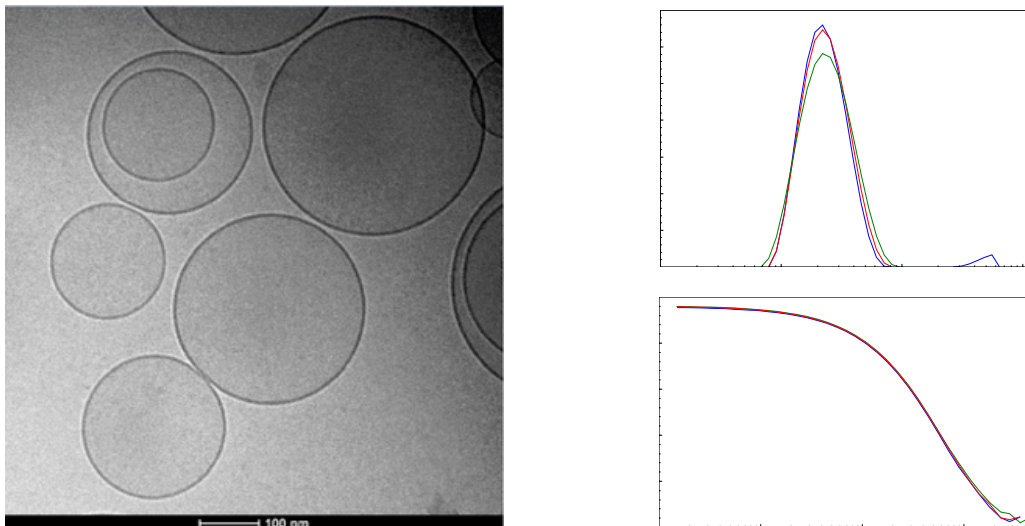
Pomimo szeregu pozytywnych przedklinicznych badań *in vitro* i *in vivo* oraz pomyślnych badań klinicznych, w których oceniano biodostępność żelaza podawanego doustnie w postaci nanopreparatów, na rynku obecne są tylko produkty o statusie suplementów: SiderAL<sup>®</sup> oraz FELIP<sup>®</sup> [4,47,50,57-59]. Te dwa preparaty różnią się między sobą nie tylko postacią, ale także składem i topologią oraz miejscem powstawania liposomów (tab. 1).

SiderAL<sup>®</sup> powstał na bazie technologii Sukrosom<sup>®</sup>. Technologia to opiera się na założeniu, że składniki podane w formie suchej po uwodnieniu w układzie pokarmowym formują liposomy, w których zawarte jest żelazo. Oznacza to, że Si-

derAL<sup>®</sup> nie zawiera w swoim składzie liposomów. Rozwiązanie takie nie gwarantuje, że nanostruktury powstające w układzie pokarmowym będą miały fizjologicznie korzystne cechy oraz że proces ten nie będzie zaburzony przez składniki diety. Dodatkowo nie ma danych doświadczalnych, pokazujących jak wygląda topologia Sukrosomów<sup>®</sup> i jak zależy od warunków ich powstawania.

Preparat FELIP<sup>®</sup> jest gotową postacią liposomalną. Jest dostępny w postaci płynnej, co oznacza, że to prawdziwa i jak dotąd jedyna obecna na rynku postać liposomalna żelaza. W preparacie tym liposomy o pożądanych rozmiarach są formowane w unikalnym i opatentowanym procesie wytwarzania (LipoShell<sup>®</sup>). Rozmiary liposomów w preparacie z żelazem (rys. 3) są tak dobrane, aby mogły przeniknąć przez barierę śluzu i nienaruszone znaleźć się w układzie limfatycznym na drodze transcytozy, gdzie żelazo jest włączone do fizjologicznego obiegu przez makrofagi. To bardzo wydajna i niezmiernie bezpieczna forma dostarczania żelaza. Pomimo tak znacznych różnic, oba preparaty charakteryzują się wysoką biodostępnością, w niektórych przypadkach uzyskuje się wyniki leczenia niedokrwistości porównywalne z tymi, gdy żelazo podawane jest w formie zastrzyków [52,55].

Porównanie nanopreparatów z klasycznymi doustnymi formami żelaza jednoznacznie wskazuje na ich przewagę z punktu widzenia biodostępności, jak i komfortu pacjenta [53]. Brak liposomów w SiderAL<sup>®</sup> oznacza, że ewentualne formowanie liposomów w układzie pokarmowym nie jest dobrze kontrolowane. W konsekwencji tylko niewielka część powstających nanostruktur będzie miała parametry umożliwiające wnikanie przez układ limfatyczny. W przypadku preparatu FELIP<sup>®</sup> wszystkie znajdujące się w produkcji liposomy mają wymiary umożliwiające wchłanianie na drodze transcytozy. W obu preparatach zastosowano jony żelazowe. Aby wspomóc wchłanianie w przypadku SiderAL<sup>®</sup> dodano do preparatu witaminę C. Zaznaczyć w tym miejscu należy, że podawanie witaminy C razem z jonami żelaza spowoduje uwolnienie wolnych rodników



**Rysunek 3.** Liposomy znajdujące się w preparacie FELIP®. Lewy panel pokazuje obraz liposomów uzyskany z wykorzystaniem techniki CryoTEM (mikroskopia elektronowa). Natomiast prawy panel pokazuje rozkład rozmiarów liposomów w preparacie FELIP®, wraz z odpowiednią krzywą autokorelacyjną, uzyskany techniką dynamicznego rozpraszania światła.

**Tabela 1.** Charakterystyka liposomowych preparatów żelaza

Nazwa parametru	SiderAL®	FELIP®
Producent	PharmaNutra S.p.A.	Lipid Systems sp. z o.o.
Kraj	Włochy	Polska
Technologia	sukrosomalna®	LipoShell®
Forma	proszek	żel
Substancja czynna	pirofosforan żelaza (III)	cytrynian amonu żelaza (III)
Substancje pomocnicze	<ul style="list-style-type: none"> <li>skrobia ryżowa,</li> <li>emulgatory: estry sacharozy i kwasów tłuszczowych, lecytyna słonecznikowa, białka mleka</li> <li>substancje przeciwzbrylające: fosforan trójwapniowy, hydroksypropylometyloceluloza, sole magnezowe kwasów tłuszczowych, dwutlenek krzemu</li> <li>żelatyna</li> <li>substancja wypełniająca: celuloza mikrokryształiczna</li> <li>witamina C (L-askorbinian)</li> <li>barwniki: tlenki i wodorotlenki żelaza, dwutlenek tytanu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>substancja wypełniająca: glicerol, woda</li> <li>stabilizator: pektyny</li> <li>nośnik: oczyszczone fosfolipidy z lecytyny sojowej i rzepakowej</li> <li>aromat naturalny</li> </ul>



Nazwa parametru	SiderAL®	FELIP®
Obecność liposomów w preparacie	nie	tak
Rozmiar liposomów	brak danych	< 200 nm
Badania skuteczności z udziałem ludzi	tak	w trakcie badań
Poziom zamknięcia żelaza	brak danych	> 50%
Obniżenie krzywej wzrostu bakterii	brak danych	tak
Potwierdzona zwiększona skuteczność w stosunku do wolnej formy soli	tak [41,46,55,60-62]	badania w trakcie

oraz utlenienie witaminy C. W rezultacie zamierzony efekt zwiększenia absorpcji żelaza będzie ograniczony. Fakty te wskazują, że w przypadku SiderAL® w głównej mierze wykorzystywana jest tradycyjna droga wchłaniania żelaza.

W FELIP® witamina C nie występuje, co jest konsekwencją odmienną strategii zastosowanej w celu zwiększenia absorpcji żelaza. Żelazo zawarte w liposomach wnika najpierw do układu limfatycznego, gdzie pobierane jest przez makrofagi, które są w stanie pozyskać zawarte w liposomach żelazo i bezpiecznie wprowadzić je do krwiobiegu.

Najważniejsza z punktu widzenia wchłaniania żelaza różnica pomiędzy preparatami wynika z faktu, iż liposomy znajdujące się w FELIP® są na tyle stabilne, że nie są wrażliwe na składniki treści układu pokarmowego (dane przygotowane do publikacji). W przypadku SiderAL® liposomy formowane są z zawartych w preparacie składników, co w połączeniu z elementami diety powoduje, że ich właściwości są trudne do przewidzenia.

Na uwagę zasługują także składy obu preparatów. Wytworzenie stabilnej w wodzie zawiesiny liposomów jest możliwe w przypadku preparatu FELIP® dzięki unikalnej metodzie ich wytwarzania. Ich rozmiary i skład nie zmieniają się w całym okresie trwałości preparatów, tj. w czasie ponad dwóch lat. Rozwiązanie zastosowane w Sukrosomach® nie daje takich możliwości, co powoduje, że w preparacie nie ma liposomów, a tylko potrzebne do ich uformowania składniki. Ponieważ część składników SiderAL® nie jest dostępna w postaci krystalicznej (lipidy), konieczne były dodatkowe zabiegi, aby preparat się nie brylił. Wszystko to powoduje, że skład SiderAL® jest znacznie bardziej złożony niż skład FELIP®.

### ■ Podsumowanie

Żelazo to konieczny dla funkcjonowania organizmu metal, który zaangażowany jest w wiele kluczowych procesów metabolicznych. Jednocześnie żelazo jest bardzo niebezpiecznym materiałem, który niekontrolowany czyni w organizmie wiele

szkód. Oznaką braku żelaza w organizmie jest łatwo diagnozowalna niedokrwistość. Powszechnie występująca niedokrwistość wynikająca ze zwiększonego zapotrzebowania i/lub upośledzonego wchłaniania jest poważnym problemem medycznym. Takie niedobory można usunąć poprzez właściwą suplementację, wspartą diagnostyką oraz nadzorowaną przez lekarza. Najchętniej stosowana forma suplementacji to wygodna dla pacjenta podaż doustna. Jednakże niska biodostępność tradycyjnych preparatów zawierających żelazo wymaga częstego ich stosowania, co w przypadku uporczywej czy głębokiej niedokrwistości często powoduje uciążliwe dolegliwości układu pokarmowego, a w skrajnych przypadkach uszkodzenia błon śluzowych jelita. Suplementację żelaza można znacząco poprawić, stosując preparaty nowej generacji, zdolne wykorzystać transcytotyczną drogę wchłaniania, która jest niedostępna dla preparatów tradycyjnych.

W preparatach nowej generacji żelazo nie występuje w postaci roztworu prostego, a raczej w formie zawiesiny drobin o fizjologicznie korzystnych właściwościach. Obecnie dostępne są na rynku dwa preparaty tego typu. SiderAL® ma postać nieuwodnionej mieszaniny składników, które w wyniku niekontrolowanych procesów zachodzących w układzie pokarmowym tworzą agregaty lipidowe (zwane Sukrosomami®). Brak jest danych doświadczalnych na temat topologii tych agregatów. W przeciwieństwie do SiderAL®, FELIP® jest prawdziwym preparatem liposomowym. Liposomy te tworzone są w precyzyjnie kontrolowanym procesie produkcji i charakteryzują się właściwościami, które znacząco podnoszą biodostępność zawartego w nich żelaza. Pomimo tak znaczących różnic, przeprowadzone badania *in vivo* pokazują, że oba preparaty znacząco zwiększają absorpcję żelaza. Nie do pominięcia jest także fakt, że te dwa preparaty charakteryzują się obniżonym ryzykiem występowania niedogodnych dla pacjentów zaburzeń układu pokarmowego.

Nadesłano: 17-07-2023

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolsce.pl

#### Piśmiennictwo:

1. Abbaspour, N., R. Hurrell, and R. Kelishadi, Review on iron and its importance for human health. *Journal of Research in Medical Sciences*, 2014. 19(2): p. 164-174.
2. Waldvogel-Abramowski, S., et al., Physiology of Iron Metabolism. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 2014. 41(3): p. 213-221.
3. Brissot, P., et al., Iron disorders of genetic origin: a changing world. *Trends in Molecular Medicine*, 2011. 17(12): p. 707-713.
4. Yuan, L., et al., Effect of iron liposomes on anemia of inflammation. *International Journal of Pharmaceutics*, 2013. 454(1): p. 82-89.
5. De Benoist, B., et al., Worldwide prevalence of anemia 1993-2005., WHO, Editor. 2008, WHO Press: Geneva.
6. Krzyżowska, K., Eszyk, J., Gonciarz, M., Ferritin - assessment of iron status and diagnostic value. *Lekarz POZ*, 2020. 5: p. 272-277.
7. Arber, C.E., et al., Review: Insights into molecular mechanisms of disease in neurodegeneration with brain iron accumulation: unifying theories. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 2016. 42(3): p. 220-241.
8. Baringer, S.L., I.A. Simpson, and J.R. Connor, Brain iron acquisition: An overview of homeostatic regulation and disease dysregulation. *J Neurochem*, 2023. 165(5): p. 625-642.
9. Carocci, A., et al., Oxidative stress and neurodegeneration: the involvement of iron. *Biomaterials*, 2018. 31(5): p. 715-735.
10. Angelova, D.M. and D.R. Brown, Iron, Aging, and Neurodegeneration. *Metals*, 2015. 5(4): p. 2070-2092.
11. Coradduzza, D., et al., Ferroptosis and Senescence: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*, 2023. 24(4).
12. Lillian, A., et al., Pathophysiology and Neuroimmune Interactions Underlying Parkinson's Disease and Traumatic Brain Injury. *Int J Mol Sci*, 2023. 24(8).
13. Jakubczyk, K., et al., Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage. *Pol Merkuriusz Lekarski*, 2020. 48(284): p. 124-127.
14. Stoyanovsky, D.A., et al., Iron catalysis of lipid peroxidation in ferroptosis: Regulated enzymatic or random free radical reaction? *Free Radic Biol Med*, 2019. 133: p. 153-161.
15. Basuli, D., et al., Epidemiological associations between iron and cardiovascular disease and diabetes. *Frontiers in Pharmacology*, 2014. 5.
16. Deng, X., et al., The mechanism of ferroptosis in early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Front Immunol*, 2023. 14: p. 1191826.
17. Wang, L., et al., Ironing out macrophages in atherosclerosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2023. 55(1): p. 1-10.
18. Hentze, M.W., M.U. Muckenthaler, and N.C. Andrews, Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*, 2004. 117(3): p. 285-97.
19. Camaschella, C., et al., The mutual control of iron and erythropoiesis. *International Journal of Laboratory Hematology*, 2016. 38: p. 20-26.
20. Borkowska, A. and J. Antosiewicz, Żelazo - przyjaciel, który bywa toksyczny. *Kosmos*, 2020. 69(4): p. 757-764.
21. Andrews, N.C. and P.J. Schmidt, Iron homeostasis. *Annu Rev Physiol*, 2007. 69: p. 69-85.
22. Slusarczyk, P. and K. Mleczko-Sanecka, The Multiple Facets of Iron Recycling. *Genes (Basel)*, 2021. 12(9).
23. Ward, D.M. and J. Kaplan, Ferroportin-mediated iron transport: expression and regulation. *Biochim Biophys Acta*, 2012. 1823(9): p. 1426-33.
24. Lane, D.J.R. and D.R. Richardson, Bonnie and Clyde: Vitamin C and iron are partners in crime in iron deficiency anaemia and its potential role in the elderly. *Aging-Us*, 2016. 8(5): p. 1150-1152.
25. Gammella, E., et al., Macrophages: central regulators of iron balance. *Metallomics*, 2014. 6(8): p. 1336-1345.
26. Barisani, D., et al., Evidence for a low Km transporter for non-transferrin-bound iron in isolated rat hepatocytes. *Am J Physiol*, 1995. 269(4 Pt 1): p. G570-6.
27. Donovan, A., et al., The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab*, 2005. 1(3): p. 191-200.
28. Peyssonnaud, C., et al., TLR4-dependent hepcidin expression by myeloid cells in response to bacterial pathogens. *Blood*, 2006. 107(9): p. 3727-32.
29. Nemeth, E. and T. Ganz, The Role of Hepcidin in Iron Metabolism. *Acta Haematologica*, 2009. 122(2-3): p. 78-86.

30. Viatte, L. and S. Vaulont, Hcpidin, the iron watcher. *Biochimie*, 2009. 91(10): p. 1223-1228.
31. Filipczyk, L., P. Król, and A. Wystrychowski, Hcpidin - a hepatic hormone that controls iron homeostasis. *Forum Nefrologiczne*, 2010. 3(4): p. 233-242.
32. Toblli, J.E. and M. Angerosa, Optimizing iron delivery in the management of anemia: patient considerations and the role of ferric carboxymaltose. *Drug Design Development and Therapy*, 2014. 8: p. 2475-2491.
33. Daru, J., *et al.*, Serum ferritin thresholds for the diagnosis of iron deficiency in pregnancy: a systematic review. *Transfusion Medicine*, 2017. 27(3): p. 167-174.
34. Muckenthaler, M.U., *et al.*, A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell*, 2017. 168(3): p. 344-361.
35. Xing, Y., *et al.*, Dietary Heme-Containing Proteins: Structures, Applications, and Challenges. *Foods*, 2022. 11(22).
36. Valko, M., *et al.*, Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Archives of Toxicology*, 2016. 90(1): p. 1-37.
37. Hunt, J.R., C.A. Zito, and L.K. Johnson, Body iron excretion by healthy men and women. *Am J Clin Nutr*, 2009. 89(6): p. 1792-8.
38. Prentice, A.M., *et al.*, Dietary strategies for improving iron status: balancing safety and efficacy. *Nutrition Reviews*, 2017. 75(1): p. 49-60.
39. Piskin, E., *et al.*, Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. *ACS Omega*, 2022. 7(24): p. 20441-20456.
40. Madu, A.J. and M.D. Ughasoro, Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Medical Principles and Practice*, 2017. 26(1): p. 1-9.
41. Bazeley, J.W. and J.B. Wish, Recent and Emerging Therapies for Iron Deficiency in Anemia of CKD: A Review. *Am J Kidney Dis*, 2022. 79(6): p. 868-876.
42. Sebastiani, G. and K. Pantopoulos, Disorders associated with systemic or local iron overload: from pathophysiology to clinical practice. *Metallomics*, 2011. 3(10): p. 971-986.
43. Baillie, G.R., Comparison of rates of reported adverse events associated with i.v. iron products in the United States. *Am J Health Syst Pharm*, 2012. 69(4): p. 310-20.
44. Fishbane, S., A. Mathew, and N.D. Vaziri, Iron toxicity: relevance for dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2014. 29(2): p. 255-259.
45. McDonagh, T. and I.C. Macdougall, Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail*, 2015. 17(3): p. 248-62.
46. Pergola, P.E., S. Fishbane, and T. Ganz, Novel Oral Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019. 26(4): p. 272-291.
47. Span, K., *et al.*, A novel oral iron-complex formulation: Encapsulation of hemin in polymeric micelles and its in vitro absorption. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2016. 108: p. 226-234.
48. Voltarelli, V.A., *et al.*, Heme: The Lord of the Iron Ring. *Antioxidants (Basel)*, 2023. 12(5).
49. Baumgartner, J., *et al.*, Iron from nanostructured ferric phosphate: absorption and biodistribution in mice and bioavailability in iron deficient anemic women. *Sci Rep*, 2022. 12(1): p. 2792.
50. Pisani, A., *et al.*, Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2015. 30(4): p. 645-652.
51. Fijałkowski, W., *et al.*, Liposomes - a known unknown pharmacological tools. *Lek w Polsce*, 2023. 33: p. 30-38.
52. Fabiano, A., *et al.*, Ex Vivo and in Vivo Study of Sucrosomial((R)) Iron Intestinal Absorption and Bioavailability. *Int J Mol Sci*, 2018. 19(9).
53. Dalek, P., *et al.*, Bioavailability by design - Vitamin D(3) liposomal delivery vehicles. *Nanomedicine*, 2022. 43: p. 102552.
54. Mironov, A.A., *et al.*, Intracellular Membrane Transport in Vascular Endothelial Cells. *Int J Mol Sci*, 2023. 24(6).
55. Bertani, L., *et al.*, Oral Sucrosomial Iron Is as Effective as Intravenous Ferric Carboxy-Maltose in Treating Anemia in Patients with Ulcerative Colitis. *Nutrients*, 2021. 13(2).
56. Elli, L., *et al.*, Sucrosomial Iron Supplementation in Anemic Patients with Celiac Disease Not Tolerating Oral Ferrous Sulfate: A Prospective Study. *Nutrients*, 2018. 10(3).
57. Battistelli, M., S. Salucci, and E. Falcieri, Morphological evaluation of liposomal iron carriers. *Microsc Res Tech*, 2018. 81(11): p. 1295-1300.
58. Gomez-Ramirez, S., *et al.*, Sucrosomial((R)) Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018. 11(4).
59. Xu, Z., *et al.*, Encapsulation of Iron in Liposomes Significantly Improved the Efficiency of Iron Supplementation in Strenuously Exercised Rats. *Biological Trace Element Research*, 2014. 162(1-3): p. 181-188.
60. Bastida, G., *et al.*, Sucrosomial Iron Supplementation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease Patients Refractory to Oral Iron Treatment. *Nutrients*, 2021. 13(6).
61. Karavidas, A., *et al.*, Oral sucrosomial iron improves exercise capacity and quality of life in heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: a non-randomized, open-label, proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail*, 2021. 23(4): p. 593-597.
62. Venturini, E., *et al.*, Short-term treatment of iron deficiency anemia after cardiac surgery. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2022. 40: p. 101038.