

NÖVÉNYI SZEREK HELYE A MAI GYÓGYSZERKINCSEBEN

Gyógyszerészet 60. 757-761. 2016.

Coleus forskholii – forskolin

Kiss Tivadar

A forskolin az 1970-es évek óta ismert, gyógyászati alkalmazhatóságát tekintve sokoldalúan vizsgált, ám ma már elsősorban preklinikai vizsgálatokban cAMP-szint emelésére alkalmazott vegyület. Újabban fogyasztószerként népszerű – nem tiszta formában alkalmazva, hanem a vegyületet nagy mennyiségben tartalmazó növények extraktumának részeként. A forskolint tartalmazó *Coleus* fajok dísnövényként ismertek, a kertészeti nemesítésnek köszönhetően eltérő színváltozatokkal, változatos levéllemez-színmintázattal és alakkal, valamint levélszélmintázattal rendelkeznek (**1. ábra**). Május végétől egészen az első fagyokig a kertekben és a balkonládákban dísnövényként találkozhatunk velük. Bár a *Coleus* fajok évelő növények, a hidegebb telek miatt évente újra kell ültetni őket. Magyar nyelvterületen díszcsalán, virágcsalán és mozaikvirág néven ismerik a kerti változatokat.

Botanikai jellemzők és rendszertan

Az indiai csalán (*Coleus forskholii* Willd [Briq.], Lamiaceae) (**2. ábra**) a trópusi és szubtrópusi területeken őshonos. Élő növényként az indiai szubkontinensen, Pakisztánban, Sri Lankán, a trópusi Észak-Afrikában, Ázsiában, Dél-Amerikában és Ausztráliában a helyi flóra része. A növény külleme alapján a csalánra emlékeztet, de rendszertanilag távol áll tőle. Az 50-60 cm magas növény tojásdad alakú levéllemezrel rendelkezik, amely zöld színű és fogazott szélű. Apró virágai kék színűek. A föld alatti része elágazó főgyökérzet, amely egyes populációknál gumóvá módosulhat. A legújabb rendszertani megfontolások alapján a Lamiaceae családon belül a *Coleus* a *Plectranthus* nemzetségbe került beolvasztásra, amely fajszáma így 300 körüli. Az indiai csalán új hivatalos neve a *Plectranthus barbatus* Andr., de számos egyéb szinonimnévvel is rendelkezik (*Plectranthus forskholii*, *P. forskalaei*, *P. kilimandschari*, *P. grandis*, *Coleus forskholii*, *C. kilimandschari*, *C. coerulescens*, *C. commosus*, *C. barbatus*) [1–3].

Népi gyógyászati alkalmazás

Az indiai csalán népi gyógyászati alkalmazása főleg az ájurvédikus gyógyászatban ismert. Emésztőszervrendszeri (kólika, májelégtelenség, hasfájás, fog- és ínybetegség), légzőszervrendszeri (megfázás, asztma, hörghurut, tüdőgyulladás) panaszok kezelésére, szív-elégtelenségre (angina, magas vérnyomás) és bőrproblémákra (sebek gyógyítása, véraláfutás) alkalmazták. Gyulladáscsökkentő, fertőtlenítő és fájdalomcsillapító hatása mellett idegrendszeri problémák (szédülés, zavartodottság) kezelésére is felhasználták [4].

Növénykémiai és farmakológiai vizsgálatok

A növény az 1970-es években került a tudomány látókörébe. Az indiai növények szisztematikus szűrővizsgálatán egy időben, de egymástól függetlenül két intézet, a Central Drug Research Institute (Lucknow, India) és a Hoechst Research Centre (Bombay, India) is dolgozott. Az indiai csalán gyökérkivonata hipotenzív hatásának bizonyult. Ezután kezdődött meg a növény intenzív kémiai és farmakológiai vizsgálata [5–8].

A növénykémiai vizsgálatok során 43 labdánvázas (pl. forskolin – **3.a ábra**), 25 abietánvázas diterpént (pl. koleon F – **3.b ábra**) izoláltak, valamint a növény illóolajának összetételét írták le.

A farmakológiai vizsgálatokat növényi kivonatokkal, 10% forskolinra standardizált kivonatokkal, va-



1. ábra: Díszcsalán színkavalkád



2. ábra: *Coleus forskholii*

lamint forskkolinnal és származékaival végezték. A *szerves oldószerrel* készült lipofil kivonat gyulladáscsökkentő, antimikrobiális, antioxidáns, citotoxikus, hipotenzív, spazmolitikus és hepatoprotektív aktivitással rendelkezett. A *vizes kivonat* hipotenzív, vércukorszintcsökkentő és göresoldó aktivitást mutatott. A vizes kivonat a zsírmáj kialakulását lassította, a testsúlyt csökkentette, valamint a kolesztázist enyhítette. A vizsgálatokat nagyrészt *in vitro*, vagy *in vivo* állatkísérleteken végezték, humán klinikai vizsgálatok csak kis számban fordultak elő [2, 9].

A forskolin

A forskolin a növény által termelt diterpén. A vegyületet a fent említett két kutatócsoport 1974-ben egymástól függetlenül izolálta koleonol és forskolin néven. A későbbi szerkezetvizsgálat során derült fény a két vegyület azonosságára [10]. A vegyület az őszí vegétációs szakaszban begyűjtött gyökérben található a legnagyobb mennyiségben (a szárított drog 0,07%-0,58%-a). A gyógyászatban való potenciális alkalmazhatóságát korlátozza a rossz vízoldékonysága (0,001%). A forskolin gyors és reverzibilis módon közvetlenül stimulálja az adenil-ciklázst, így a cAMP termelését fokozza. A cAMP másodlagos hírvívő anyagként szerteágazó úton változatos sejtválasz kialakulásához vezet. A forskolin

vizsgált farmakológiai aktivitásai alapvetően két csoportba sorolhatók: cAMP-hoz köthető és a cAMP-től független aktivitások.

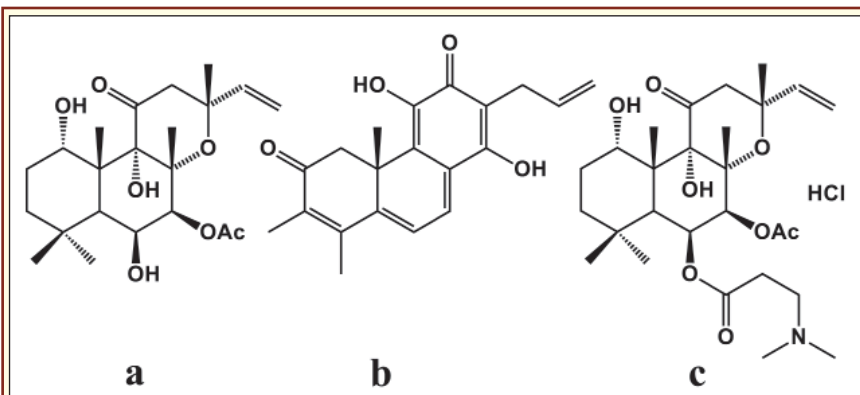
A *légutak* és a tüdő simaizom-relaxáló hatását több kutatócsoport *in vitro* és *in vivo* állatkísérletekben vizsgálta. A cAMP-hoz kötődő, többféle mechanizmus által szabályozott Ca^{2+} -ionáram változás a bronchusok tágulását és a tüdő légutainak és véredényeinek dilatációját okozzák. Forskolinnal kezelt tengerimalacoknál az antigénnel kiváltott anafilaxiás hörgőgörcs nem alakult ki. Humán vizsgálatoknál az inhalált forskolin a légzés minőségét javította, a 10 mg *per os* forskolin pedig az asztma tüneteit csökkentette [9, 14].

A forskolin a gyulladási mediátorok szintjét csökkenti. A karrageninnel kiváltott patkányláb-ödéma teszten, valamint krotonolajjal kiváltott fülduzzadás teszten gyulladáscsökkentőnek bizonyult.

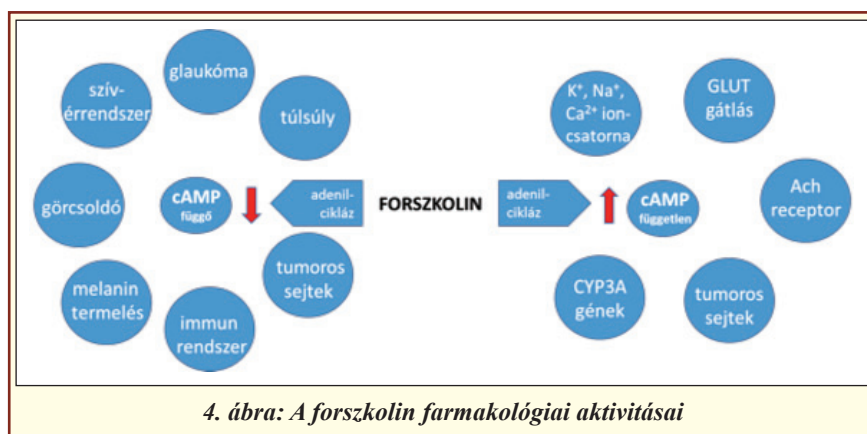
Urogenitális aktivitását állatkísérletekben és *in vitro* módszerekkel vizsgálták. A forskolin a kutyavese afferens arterioláinak dilatációját és ennek következtében fokozott natriurézist idézett elő. A natriurézissel a vérnyomáscsökkentés is magyarázható. A vegyület embriotoxicitása szempontjából fontos eredmény, hogy a forskolin patkányoknál a megtermékenyítéstől számított 16. naptól a méh-simaizom összehúzó-dást csökkentette, valamint *in vitro* BeWo sejtvonalon a szinciciális trofoblaszt differenciálódást indukálta [15–17].

A forskolin növeli a szemben a csarnokvíz elfolyását, ennek következtében pedig csökkenti a szemnyomást. Egészséges önkénteseken végzett kísérletekben 1% koncentrációban a hatás kiváltható volt, miközben a sugártest vérellátása fokozódott, a vérnyomás és pulzus jelentősebben nem emelkedett. A csimpánzokban és nyulakban indukált *glaukóma* helyi kezelése azonban nem vezetett jelentős javuláshoz a forskolin rossz vízoldékonysága miatt [18, 19].

A forskolin bőrgyógyászati alkalmazhatóságát is vizsgálták. Helyi alkalmazásával a szőrtüszőkben a *melanintermelődés* fokozódott humán szőrtüszőkben is. Állatkísérletben forskolin tartalmú kenőcsök a



3. ábra: A *Coleus forskholii* vegyületei



szőrnövekedést fokozták. Ezen eredményekre alapozva hajnövekedést serkentő és ősülést csökkentő terméket szabadalmaztattak [20, 21]. Mivel a forskolin hatással van a DNS hibajavító mechanizmusára, valamint fokozza a melanintermelést, véd az UV-A és UV-B sugárzás ellen. Egy esetleírás szerint csökkentette 4 páciens esetében a *psoriasis* tüneteket, de ezzel kapcsolatban széleskörű tanulmány nem született [22].

A forskolin *tumoros sejtvonalak* esetén biztató eredményeket mutatott emberi gyomorkarcinóma sejteknél (BGC-823, SGC-7901), a CD34⁺, a mieloid- és a limfóma sejtek esetében a sejtek növekedésének gátlásával és a tumoros sejtek szelektív apoptózisának indukálásával. A sejtes immunválasz és a makrofág-aktivitás fokozásának köszönhetően serkenti az immunrendszert. A forskolinval való előkezelés 70%-kal csökkentett a patkányokba injektált B16-F10 tumoros sejtek kolonizációját. A forskolin gátolja a vérlemezké aggregációt is [9, 23].

A *központi idegrendszeri hatásra* összpontosító vizsgálatok potenciális neuroprotektív és antidepresszáns hatást rendelnek a forskolinhoz. Az eredmények indokolják az Alzheimer-kór megelőzésében és tüneteinek visszafordításában való szerepének további vizsgálatát. A neuroprotektív aktivitás az acetilkolin-észteráz promóter aktiválásával, a NO-szintézis aktiválásával az alkohol indukálta apoptózis meggátlásával magyarázható. A forskolin csökkenti a pentiléntetrazol által kiváltott rohamok görcsküszöbértékét, a hippokampális sejtenyészet esetében pedig a β -amiloidok gátló aktivitását megszüntette és a hosszútávú potenciáció (LTP) újrarendeződését segítette [6, 9].

Gastrointesztinális hatásának (savelválasztás, bél-nyelvéválasztás fokozás, simaizomlazító aktivitás), valamint a lipolízis elősegítő aktivitásnak köszönhetően a forskolin újabb a testsúlyszabályozásban is perspektivikus vegyületnek tekintik. 11 klinikai vizsgálatban 10% forskolinra standardizált kivonatokkal kezelt résztvevők mindegyikénél BMI- és testsúlycsökkenést figyeltek meg. A vizsgálat során nem lépett fel kardiovaszkuláris mellékhatás, egyedüli mel-

lékhatásként néhány betegnél jelentkezett enyhe hasmenés. Mivel a klinikai vizsgálatok általában nyílt jelölésűek voltak, továbbá egyéb követelmények is csorbították az objektív értékelhetőséget, ezen aktivitás is további kutatásra szorul [24, 25].

A forskolin cAMP-től független aktivitásai közé a zsírszövetsejtek glükóztanszportereinek gátlása, a Na⁺, K⁺ és Ca²⁺-ionszatornák módosítása, az acetilkolinreceptor gátlása, tumoros sejtvonalokban a citotoxicitás növelése, CYP3A1 és CYP3A4 gén expressziójának növelése tartozik. GABA_A, glicin és nikotinos acetilkolinreceptorhoz közvetlenül kötődve deszenzitizálja azokat.

A forskolin túladagolás esetén depresszáns, valamint mivel a CYP3A gének expresszióját indukálja, ezért más gyógyszerek metabolizmusát befolyásolhatja.

A vegyület terápiás hasznosításának egyik akadálya a forskolin rossz vízoldékonysága. A biohasznosulás növelése érdekében előállított forskolinanalógok vizsgálata lehetőséget adott hatás-szerkezet összefüggések tanulmányozására. A *Nippon Kayaku* által szabadalmaztatott származék a kolforsin dapropát HCl (Adehl, NKH477) (**3.c ábra**), amely jelenleg is alkalmazott kardiotonikum és antiasztmatikum Japánban [26].

Összegzés

A *Coleus forskholii* diterpén vegyületei közül a forskolin az adenil-cikláz enzim és a cAMP vizsgálatok fontos eszköze. A forskolinval végzett farmakológiai vizsgálatok számos potenciális gyógyászati alkalmazhatóságát vizsgálták. Mivel a vizsgálatok nagy része *in vitro*, vagy állatkísérleteket ölelt fel, a biztonságos humán alkalmazást további vizsgálatoknak kell megelőzni. A forskolin származékai közül az NKH477 gyógyszerként jelenleg is alkalmazták.

A *Coleus forskholii* számos étrend-kiegészítő alapanyagául szolgál. A vásárlók jellemzően a fogyás reményében vásárolják ezeket a termékeket, jóllehet, mint láthattuk, a növény ilyen jellegű hatása nem kellőképpen bizonyított. Ugyanakkor számos, kísérletesen kimutatott bioaktivitása felveti a nemkívánatos hatások és kölcsönhatások veszélyét.

A forskolin példája is rámutat arra, hogy mennyire indokolt lenne egy mellékhatás-bejelentő rendszer működtetése étrend-kiegészítők esetén is. Ahhoz, hogy a forskolin terápiásan is alkalmazható szerré váljon, további vizsgálatokra lenne szükség – de erre (szabadalmi okokból) elsősorban származékai esetén számíthatunk.

IRODALOM

1. Hara, H.: J. Japanese Bot. 47, 193–203 (1972). – 2. Alasbahi, R., Melzig, M.: Planta Med. 76, 653–661 (2010). – 3. Coleus forskohlii. Monograph., Altern. Med. Rev. 11 (2006) 47–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16597194>. – 4. Shivaprasad, H.N., Pandit, S., Bhanumathy, M., Manohar, D., Jain, V., Thandu, S.A., Su, X.: Orient. Pharm. Exp. Med. 14, 301–312 (2014). – 5. De Souza, N.J.: Natural products research at Hoechst Pharmaceuticals Limited, India., in: Symp. Pap. - IUPAC Int. Symp. Chem. Nat. Prod., 11th, Izd. BAN, 1978: pp. 544–557. – 6. Dubey, M.P., Srimal, R.C., Nityanand, S., Dhawan, B.N.: J. Ethnopharmacol. 3, 1–13 (1981). – 7. Dubey, M.P., Srimal, R.C., Patnaik, G.K., Dhawan, B.N.: Indian J. Pharmacol. 6, 15–16 (1975). – 8. Tandon, J.S.S., Dhar, M.M.M., Ramakumar, S., Venkatesan, K., Ram Kumar, S., Venkatesan, K.: Indian J. Chem. Sect. B-Organic Chem. Incl. Med. Chem. 15B, 880–883 (1977). – 9. Alasbahi, R., Melzig, M.: Planta Med. 76, 753–765 (2010). – 10. Viswanathan, N., Gawad, D.: Indian J. Chem. Sect. B-Organic Chem. Incl. Med. Chem. 24B, 583 (1985). – 11. De Souza, N.J., Dohadwalla, A.N., Reden, J., Reden, Ür.: Med. Res. Rev. 3, 201–219 (1983). – 12. Ammon, H.P., Müller, A.B.: Planta Med. 473–7 (1985). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3006108>. – 13. Bhat, S.V., Dohadwalla, A.N., Bajwa, B.S., Dadkar, N.K., Dornauer, H., de Souza, N.J.: J. Med. Chem. 26, 486–92 (1983). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6682146>. – 14. Misra, A., Srivastava, S., Srivastava, P., Shukla, P., Agrawal, P.K., Rawat, A.K.S.: Ind. Crops Prod. 84, 50–58 (2016). – 15. Nadeem, U., Ye, G., Salem, M., Peng, C.: Biol. Reprod. 91, 76–76 (2014). – 16. Vedernikov, Y.P., Syal, A.S., Okawa, T., Saade, G.R., Garfield, R.E.: Am. J. Obstet. Gynecol. 182, 620–624 (2000). – 17. Tamaki, T., Hasui, K., Shoji, T., Aki, Y., Kiyomoto, H., Iwao, H., Abe, Y.: Jpn. J. Pharmacol. 55, 161–4 (1991). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2041222>. – 18. Majeed, M., Nagabhusanam, K., Natarajan, S., Vaidyanathan, P., Karri, S.K., Jose, J.A.: Saudi J. Ophthalmol. 29, 197–200 (2015). – 19. Lee, P.Y., Podos, S.M., Serle, J.B., Camras, C.B., Severin, C.H.: Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960). 105, 249–52 (1987). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3813959>. – 20. Keikichi, S., Koji, T., Akira, F., Makota, E.: EP 295, 903 (1988). – 21. Hayashi, T.: Fragr. J. 28, 45–49 (2000). – 22. Puranam, K., Surekha, R.H.: Int. J. Pharma Bio Sci. 5, 68–73 (2014). – 23. Agarwal, K.C., Parks, R.E.: Int. J. Cancer. 32, 801–804 (1983). – 24. Kamohara, S.: Pers. Med. Universe. 5, 16–20 (2016). – 25. Stohs, S.J., Badmaev, V.: Phytther. Res. 30, 732–740 (2016). – 26. Hosono, H., Fujita, A., Izumi, G., Tatee, T., Takahira, T., Furuta, Y., Sakai, M., Ishizuka, O., Terada, T., Itoh, J.: Pharmaceutical use of forskolin derivatives, US5789439 A, 1998. <http://patft.uspto.gov/netacgi/nph/Parser?Sect2=PTO1&Sect2=HITOFF&p=1&u=/netahtml/PTO/search-bool.html&r=1&f=G&l=50&d=PALL&RefSrch=yes&Query=PN/5789439>.

Kiss T.: *Coleus forskohlii* – *forscolin*

SZTE GYTK Farmakognóziái Intézet, 6720 Szegeđ, Eötvös u. 6.



Örömmel tájékoztatjuk, hogy a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság
Gyógyszeranalitikai Szakosztálya
2017. április 20-22. között
Galyatetőn, a Hunguest Hotel Galya-ban
 rendezi meg a



XLII. GYÓGYSZERANALITIKAI TOVÁBBKÉPZŐ KOLLOKVIUMOT.

A kollokvium tudományos programján a következő témák szerepelnek:

1. nap: Gyógyszerminőség hatósági szemszögből

2. nap: Mintaelőkészítés

3. nap: Minőségbiztosítás – Gyógyszerkönyvek, standardok minősítése, adatintegritás

A rendezvény továbbképző programja minél szélesebb szakmai kör érdeklődésének szeretne megfelelni, így a gyógyszeranalitika, gyógyszer minőség-ellenőrzés, ipari gyógyszerészet új eredményei mellett, foglalkozni kíván többek között a kutatás-, fejlesztés-, hatósági ellenőrzés feladataival is.

A továbbképző kollokvium akkreditálása megtörtént, az ezt igénylő résztvevőknek

20 továbbképzési pontot biztosít.

Jelen kollokviumon lehetőség nyílik poszter előadás bejelentésére is.

A Kollokvium részletes tudományos programja, s a jelentkezési lap a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság honlapján (www.mgyt.hu) lesz elérhető.

Szívélyes üdvözléttel az MGYT Gyógyszeranalitikai Szakosztály Vezetősége nevében:

Vitányiné Dr. Morvai Magdolna
szakosztályelnök

Dr. Völgyi Gergely
titkár