

WIADOMOŚCI FARMACEUTYCZNE

Oficjalny Organ Polskiego Powszechnego T-wa Farmaceutycznego

ROK LXV.

Nr 10 (1927).

6 MARCA 1938 R.

REDAKCJA I ADMINISTRACJA CZYNNA OD GODZINY 8³⁰ — 15³⁰ W SOBOTY OD 8³⁰ — 13³⁰
PRÓCZ NIEDZIEL I ŚWIĄT

Warszawa 1, Długa 16. Tel. 11-16-50.

Skrzynka pocztowa 19.

Konto czekowe P. K. O. 947.

PRENUMERATA: Kwartalnie 12 zł. — Za granicą 18 zł. — Numer pojedynczy 1 zł.

TREŚĆ: Dr Wanda Brydówna: Witaminy rozpuszczalne w wodzie. — Farmakopea polska II. — Przegląd Prawny. — Sprawy zawodowe. — Warszawskie T-stwo Farmaceutyczne. — Kronika. — Nowe wydawnictwa. — Odpowiedzi Redakcji. — Ofiary.

Dr WANDA BRYDÓWNA
docent Politechniki Warszawskiej.

Witaminy rozpuszczalne w wodzie*)

Witaminy grupy B.

Rozpuszczalna w wodzie witamina B jest historycznie pierwszą ze znanych witamin. Podstawy badań nad witaminą B pochodzą od Funka, który już w r. 1911 wyodrębnił tę witaminę z kleju ryżowego w formie krystalicznej, jak również słusznie stwierdził, że jest to związek zawierający azot. Pomimo tak szczęśliwego początku, badania nad wyodrębnieniem witaminy B trwały jeszcze 20 lat, gdyż nie jest ona substancją jednorodną, tylko mieszaniną, którą udało się rozdzielić na cały szereg czynników zaliczanych dziś do wspólnej grupy witamin B. Obecnie znamy sześć a może nawet siedem witamin B, oznaczonych dla odróżnienia B₁, B₂, ..., B₆, ale czy wszystkie są indywidualnymi chemicznymi, lub czy nie istnieje ich więcej, to okaże dopiero przyszłość. Dopiero dwie z witamin tej grupy są całkowicie poznane i opracowane. Obydwie są związkami pod względem chemicznym całkowicie różnymi. To podciąganie pod jedną grupę substancji całkowicie różnych, zarówno pod względem chemicznym jak i fizjologicznym posiada dziś już tylko historyczne uzasadnienie. Wspólną cechą wszystkich witamin grupy B jest ich rozpuszczalność w wodzie, poza tym brak wszystkich tych witamin w pożywieniu wywołuje zahamowanie wzrostu młodych zwierząt, wszystkie wreszcie występują w tych samych surowcach.

WITAMINA B₁.

B₁-awitaminoza.

Brak witaminy B₁ w spożywanych pokarmach wywołuje chorobę, zwaną beri-beri. Jest to choroba znana od 1000 lat — choroba ludności żywiącej się głównie ryżem, szerząca się w tropikalnej wschodniej Azji, w Japonii, częściowo w Brazylii i na wybrzeżach Afryki. Beri-beri powstaje wskutek wyłącznego spożywania ryżu łuszczonego, gdyż wraz z otrębami także i witami-

na B₁ zostaje odrzucona. Objawy tej choroby znane są w dwóch formach jednej tzw. suchej i drugiej tzw. mokrej. Formę suchą charakteryzuje znieczulenie i unieruchomienie mięśni zwłaszcza w odnóżach, co prowadzi do zupełnej sztywności stawów. Forma mokra charakteryzuje się tym, że wskutek zatrzymywania wody przez tkanki powstają obrzmienia na różnych częściach ciała. Zbieranie się wody w mięśniu sercowym prowadzi do śmierci wskutek rozszerzenia serca. Wszystkim tym objawom towarzyszy przyspieszony puls i przeszkody w oddychaniu. Badania anatomiczne wskazały na uszkodzenia tkanki nerwowej. Choroba ta do dzisiaj nie została opanowana. Liczba wypadków beri-beri na Filipinach wynosiła w r. 1936 150.000. Nowsze badania wykazały, że beri-beri nie jest czystą B₁ awitaminozą; prawdopodobnie jest ona spowodowana równoczesnym brakiem witamin B₂ i B₄. Obiektem doświadczalnym dla studiowania tej choroby są ptaki. Kury lub gołębie żywione wyłącznie ryżem łuszczonym zapadają na chorobę bardzo podobną do ludzkiej beri-beri, tzw. Polyneuritis gallinarum. Odkrycia tego dokonał Eijkman już w r. 1897 i było ono początkiem naukowych badań nad witaminami. Polyneuritis u gołębi powstaje na tle porażenia nerwów czuciowych i ruchowych i posiada objawy szczególnie charakterystyczne. Przejawia się mianowicie skłonnością do napadów kurczów, przyczyną między innymi objawami głowa ptaka zostaje odchylona i przez skurcz nerwów zupełnie przegięta i położona na grzbiecie. Dawki witaminy B₂ przeciwdziałają tym objawom w sposób zdumiewająco szybki. Już po kilku godzinach ptak przybiera pozycję normalną. Jest to jedna z najpiękniejszych fizjologicznych metod wykrywania witaminy — metoda, której żadna inna nie dorównywa w szybkości.

Polyneuritis u gołębi nie jest również czystą B₁-awitaminozą ale powstaje na tle równoczesnego braku witamin B₂ i B₅, które są czynnikami wzrostowymi. Witamina B₁ usuwa porażenia nerwów charakterystyczne dla beri-beri i polyneuritis i stąd w nowszej litera-

*) Dokończenie pracy pt. „Witaminy”, zamieszczonej w nrach 6 i 7 „Wiad. Farm.”.

tuż uzyskała nazwę witaminy przeciwnerytycznej lub aneuryny. Pewne badania nad działaniem fizjologicznym witaminy B₁ świadczą o tym, że witamina B₁ ma coś wspólnego z węglowodanową, a także tłuszczową przemianą materii i to w tym sensie, że nadmiar węglowodanów przyspiesza, a nadmiar tłuszczów opóźnia wybuch B₁-awitaminozy. Sprawa ta jest przedmiotem ciągłej dyskusji pełnej poglądów sprzecznych, tak że związek pomiędzy witaminą B₁ a węglowodanami i tłuszczami nie jest jeszcze całkowicie wyjaśniony.

Wylerywanie i oznaczanie witaminy B₁.

Nie znamy dotąd chemicznych metod oznaczania witaminy B₁. Ostatnio w stadium opracowywania jest pewna metoda kolorymetryczna oznaczania B₁ w obecności żelazicyjanku potasowego. Istnieje natomiast kilka doskonałych testów fizjologicznych. Najczęściej używana jest metoda oparta na leczeniu kurczów poli-nerwicznych gołębi. Na diecie wolnej od B₁ gołębie przybierają ową charakterystyczną postawę, polegającą na kurczowym odchyleniu głowy w kierunku grzbietu, a pod wpływem dostatecznej jednorazowej dawki B₁ już po kilku godzinach powracają do postawy normalnej. Dzienną dawkę dla gołębia oblicza się dzieląc ilość zastrzykniętej substancji przez ilość dni, która upłynęła aż do wystąpienia nowego ataku. Ustalona na podstawie tego testu jednostka witaminy B₁ wynosi 1,5 γ.

W Anglii stosuje się inną metodę oznaczania witaminy B₁, polegającą na pomiarach in vitro zużycia tlenu przez mózg polineurytycznych gołębi. Mózg gołębi zdrowych posiada bowiem stałe zużycie tlenu, a w przypadku polineurytycznej jest ono silnie obniżone. Jest to objaw specyficzny B₁-awitaminozy i stąd może służyć za podstawę do ilościowego oznaczania witaminy B₁.

Charakterystycznym objawem B₁-awitaminozy jest także zwalnianie pulsu serca. Służy on również za podstawę do oznaczania witaminy B₁. Z intensywności i czasu trwania podwyższenia pulsu podczas dawkowania witaminy B₁ można wnioskować o zawartości witaminy w badanym preparacie. Zwierzętami używanymi do tych doświadczeń są szczury.

Występowanie witaminy B₁.

Witamina B₁ występuje przeważnie w towarzystwie innych witamin grupy B. Jest mocno rozpowszechniona w przyrodzie, ale we wszystkich surowcach znajduje się w bardzo dużym rozcieńczeniu. Najobfitszym jej źródłem są otręby ryżowe, a także drożdże. Wszystkie gatunki zboża zawierają pewne, większe lub mniejsze, ilości witaminy B₁, ale podczas mielenia zboża prawie cała ilość witaminy pozostaje w otrębach. Ponadto wskutek dobrej rozpuszczalności w wodzie i wrażliwości na ciepło bardzo wiele witaminy ulega zniszczeniu w czasie gotowania potraw, tak że w rezultacie tylko nikłe ilości pozostają nienaruszone. Otrzymanie witaminy B₁ w stanie czystym jest nader uciążliwe. Z 50 kg wysuszonych drożdży otrzymać można 60 mg czystej witaminy, a z 50 kg otrębów ryżowych 250 mg. Witamina B₁ została wyodrębniona w formie krystalicznego chlorowodoru.

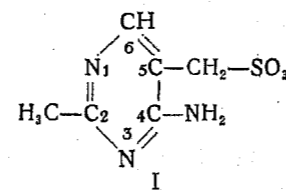
Budowa witaminy B₁.

Witamina B₁ ma skład elementarny C₁₂H₁₆ON₄S. Jest to jedyna ze znanych dotąd witamin, zawierająca w swym składzie siarkę. Nad budową witaminy B₁

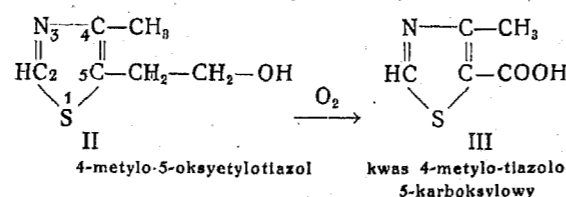
pracowały głównie dwa instytuty naukowe: uniwersytecka pracownia w Getyndze pod kierunkiem A. Windausa i pracownia uniwersytetu w Kolumbii pod kierunkiem R. R. Williamsa. Prace nad budową witaminy B₁ stanowią klasyczny i łatwy przykład odbudowy cząsteczki organicznej, stąd warte są szczególnego przytoczenia. Wielkie ułatwienie badań nad budową witaminy B₁ stanowiła ta okoliczność, że cząsteczka witaminy pod wpływem szeregu czynników rozpada się na dwa fragmenty, które można było badać oddzielnie. Najprzejrystszy rozpad cząsteczki następuje pod wpływem siarczynu sodowego. Na tej drodze Williams w r. 1935 otrzymał dwa fragmenty: kwas o wzorze sumarycznym C₆H₆O₃N₂S i zasadę o wzorze C₆H₁₀ONS. C₁₂H₁₆ON₄S + H₂SO₃ = C₆H₆O₃N₂S + C₆H₁₀ONS.

Kwas o wzorze C₆H₆O₃N₂S zawierał łatwą do stwierdzenia grupę SO₃H, o której Williams słusznie sądził, że weszła do cząsteczki wskutek działania siarczynu. Poza tym produkt ten zawierał jedną grupę NH₂ oraz dwa III-rzędowe atomy azotu, które ze względu na skład elementarny i na ogólną własność tego związku mogły być tylko w pierścieniu. Pierścień ten mógł być 5- lub 6-członowy, a zatem albo imidazolowy albo pirymidynowy.

Ze względu na charakterystyczne smugi widma absorpcyjnego mógł to być tylko pierścień pirymidynowy. Ponadto widmo badanego związku wykazało tak duże podobieństwo z widmem aminopirymidyny, że można go było pożytywać za jej pochodną. W cząsteczce aminopirymidyny zawarte są cztery z sześciu atomów C badanego kwasu sulfonowego. Pozostałe dwa muszą się tam znajdować w formie łańcuchów bocznych. Wybór pomiędzy możliwymi izomerami dokonany został na drodze syntezy. Grewe dokonał w r. 1936 w Getyndze syntezy kwasu 2-metylo-4-amino-pirymidyno-5-sulfonowego (I), który okazał się identyczny z kwasem sulfonowym uzyskanym z witaminy B₁ przez rozszczepienie jej siarczynomem.

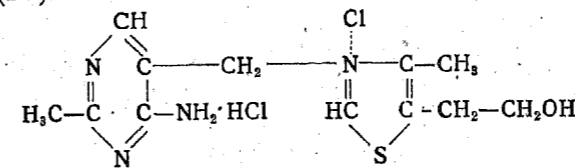


Kwas 2-metylo-4-aminopirymidyno-5-metylosulfonowy



W ten sposób budowa kwaśnego produktu rozpadu siarczynowego witaminy B₁ została oznaczona. Pozostawało do zbadania fragment zasadowy o wzorze C₆H₁₀ONS. W tym produkcie Williams stwierdził obecność łańcucha bocznego — CH₂·CH₂OH, który utleniał się do grupy — COOH; przy tym powstawał kwas C₄H₄NSCOOH. Ten sam kwas otrzymał już wcześniej Windaus przez bezpośrednie utlenienie witaminy B₁. Na podstawie temperatury topnienia oraz widma absorpcyjnego kwas ten zidentyfikowano z kwasem 4-metylotiazolo-5-karboksylowym (III), związkiem znanym od dawna. Zasadowy produkt rozszczepienia siarczynowego witaminy B₁ (C₆H₁₀ONS) mógł być zatem 4-metylo-5-oksyetylotiazolem (II), co istotnie potwierdziła

synteza tego związku. Dzięki powyższym badaniom budowa obydwóch fragmentów rozpadu siarczynowego witaminy B₁ została dokładnie poznana, a równocześnie zdobyta została pewna wskazówka co do wzajemnego połączenia obydwóch fragmentów. Fragment pirymidynowy musi być połączony z fragmentem tiazolowym poprzez ten atom węgla, przy którym stoi grupa — SO₃H. Połączenie musi być poza tym poprzez atom N pierścienia tiazolowego, ponieważ witamina B₁ ma charakter IV-rzędowej zasady, podczas gdy tiazolowy produkt rozpadu posiada N III-rzędowy. Te dane pozwoliły na ustalenie wzoru strukturalnego witaminy B₁ (IV).



IV
witamina B₁ (chlorowodorek)

Synteza witaminy B₁.

Pełne potwierdzenie tego wzoru uzyskano na drodze całkowitej syntezy witaminy B₁, której dokonał Williams pod koniec roku 1936. Niezależnie od niego w laboratorium I. G. Farbenindustrie w Elberfeldzie Andersag i Westphal wykonali również syntezę witaminy B₁, którą ogłosili w r. 1937. Oprócz witaminy B₁ otrzymali również syntetycznie jeden z jej izomerów mający grupę — CH₃ w położeniu 6 (zamiast 2) pierścienia pirymidynowego. Ten izomer posiada podobne, ale słabsze nieco działanie fizjologiczne od witaminy B₁. Na tym przykładzie zostało stwierdzone, podobnie jak w przypadku witaminy D, że działanie witaminowe nie jest związane ze specyficzną budową jednej tylko substancji.

Za pomocą metod syntetycznych można produkować witaminę B₁ w ilościach dowolnych i kosztem wprost znikomym w porównaniu z kosztami przeróbki tysięcy ton otrębów ryżowych.

Według najnowszych badań Löhmana i Schustera witamina B₁ oprócz działania przeciwnerytycznego posiada inną jeszcze ważną funkcję biologiczną. Ester pirofosforowy tej witaminy jest mianowicie grupą czynną fermentu, którego zadaniem jest dekarboksylowanie kwasu pirogronowego, tworzącego się w ustroju zwierzęcym z węglowodanów. Prawdopodobnie bez tego fermentu kwas pirogronowy zbierałby się w tkankach i zatrzymywałby je. Jest to ważny przyczynek do znajomości roli witaminy B₁ w węglowodanowej przemianie materii. W świetle tych badań staje się zrozumiałe, stwierdzone wielokrotnie, zwiększone zapotrzebowanie witaminy B₁ w razie wzmożonego spożycia węglowodanów. Badania Eulera z r. 1937 potwierdziły również, iż witaminę B₁ można uważać za kokarboksylazę. O próbie syntezy tego fermentu donoszą Stern i Hofer, którzy działaniem tlenochlorku fosforu na witaminę B₁ otrzymali substancję o własnościach kokarboksylazy.

WITAMINA B₂.

B₂-awitaminoza i oznaczanie witaminy B₂.

Sprawa B₂-awitaminozy była do niedawna błędnie interpretowana. Witamina B₂ uchodziła bowiem przez dłuższy czas za czynnik, chroniący przed charakterystyczną chorobą skóry, zwaną pelagrą. Dopiero w ostatnich latach stwierdzono, że pelagra jest skomplikowaną

awitaminozą i że występowanie jej związane jest prawdopodobnie z brakiem kilku witamin, różnych jednak od B₂. Witaminowe działanie B₂ polega natomiast na jej wpływie wzrostowym. U człowieka czysta B₂-awitaminoza jest nieznaną; w braku witaminy B₂ rozwija się skomplikowany obraz choroby, objawiający się przede wszystkim zahamowaniem wzrostu, któremu towarzyszą schorzenia skóry i zmiany w krwi. To samo dotyczy zwierząt doświadczalnych. Odpowiednie dawki witaminy B₂ usuwają tylko zahamowanie wzrostu.

Do oznaczania witaminy B₂ używa się testu wzrostowego, opracowanego na szczurach. Jednostką witaminy B₂ jest ilość witaminy, która w dawkach dziennych powoduje przyrost młodych szczurów, ważących 35 g, o 40 g w ciągu 30 dni. To odpowiada 7 — 8 γ czystej witaminy dziennie na szczura.

Występowanie witaminy B₂.

Witamina B₂ jest ogromnie w przyrodzie rozpowszechniona. Wskazówką wytyczną przy wyodrębnieniu tej witaminy było spostrzeżenie, że wraz ze wzbogacaniem się w wyciągach roślinnych substancji przyspieszającej wzrost, wzrasta się żółta barwa i zielona fluorescencja takich wyciągów. Pochodzi to od obecności barwnika rozpuszczalnego w wodzie obdarzonego charakterystyczną zieloną fluorescencją, któremu ze względu na żółtą barwę nadano nazwę flawiny. Ow barwnik poraz pierwszy został wyodrębniony w stanie czystym z serwatki mleka i stąd nazwano go laktoflawiną. Badania chemiczne i biologiczne nad tym barwnikiem wykazały jego identyczność z witaminą B₂. Laktoflawina jest do tego stopnia rozpowszechniona w całym świecie roślinnym i zwierzęcym, że według obecnych poglądów jest ona składnikiem każdej żyjącej komórki. Specjalnie bogate w laktoflawinę są niektóre bakterie i drożdże. Laktoflawinę w stanie czystym wyodrębniono nie tylko z mleka, lecz również z jaj, z wątroby, a także z zielonych roślin. Wydajność laktoflawiny z 5400 l serwatki wynosiła 1 g, ale zawartość laktoflawiny w 1 litrze serwatki wynosi ok. 0,5 mg. W ciągu dwuletnich badań nad laktoflawiną przerobiono ok. 80.000 litrów serwatki i to w jednej tylko pracowni naukowej w Heidelbergu.

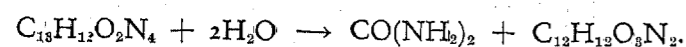
Budowa witaminy B₂.

Wyjaśnieniem budowy laktoflawiny zajmowali się głównie dwaj znakomici organicy: R. Kuhn w Heidelbergu i P. Karrer w Zurychu. Oznaczenie budowy witaminy B₂ było do pewnego stopnia ułatwione dzięki pewnej reakcji, której ulega ona pod działaniem światła. Witamina B₂ czyli laktoflawina ma skład elementarny C₁₇H₁₂O₆N₄. Jest ona rozpuszczalna w wodzie, posiada żółtą barwę i zieloną fluorescencję. Naświetlenie alkalicznego roztworu laktoflawiny prowadzi do rozszczepienia cząsteczki, przy czym powstaje inny barwnik już nierozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny natomiast w chloroformie. Ten nowy barwnik nazwano lumilaktoflawiną; posiada on wzór sumaryczny C₁₃H₁₂O₂N₄. Porównanie składu elementarnego laktoflawiny oraz produktu jej naświetlania wskazuje, że zachodząca tu reakcja fotochemiczna polega na odczepieniu jakiegoś fragmentu cząsteczki, którego skład elementarny (—C₄H₆O₄) jest całkowicie podobny do składu cukru.

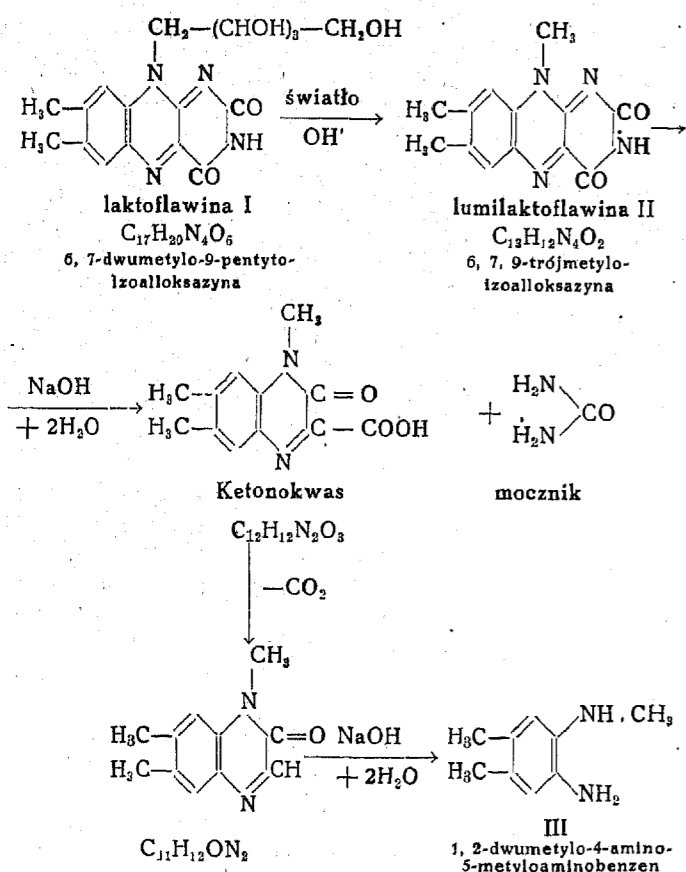


To wzbudziło odrazu podejrzenie, że ów łatwo odcze-

piający się fragment stanowi w cząsteczce laktoflawiny łańcuch boczny, zawierający cztery grupy —OH, o przypuszczalnej budowie: —CHOH.CHOH.CHOH.CH₂OH. I rzeczywiście w zgodności z tym stwierdzono, że laktoflawina daje się łatwo acetylować przy czym pobiera 4 reszty acetylowe, a lumilaktoflawina nie ulega wcale działaniu bezwodnika octowego. Dalsze badania dotyczyły budowy lumilaktoflawiny. Zawiera ona 4 atomy N, ale działaniu kwasu azotowego nie ulega, więc nie posiada grup —NH₂. Alkaliczna hydroliza lumilaktoflawiny daje mocznik obok ketonokwasu o wzorze sumarycznym C₁₂H₁₂O₃N₂.



Dzięki tej hydrolizie wszystkie atomy węgla cząsteczki lumilaktoflawiny zostały uchwycone w formie produktów odbudowy. Bliższe zbadanie kwaśnego produktu hydrolizy wskazało, że traci on łatwo cząsteczkę CO₂, dając związek o wzorze: C₁₁H₁₂ON₂. Dokładne badania nad własnościami wszystkich wymienionych produktów odbudowy cząsteczki lumilaktoflawiny pozwoliły Kuhnowi w r. 1935 na postawienie hipotezy, że podstawowym elementem budowy laktoflawiny jest układ izoalloksazynowy. Pierwszą wskazówką było tu podobieństwo widma absorpcyjnego alloksazyny do widma laktoflawiny. Przyjęcie układu izoalloksazyny tłumaczy dobrze wszystkie reakcje odbudowy, dokonane z cząsteczką laktoflawiny.



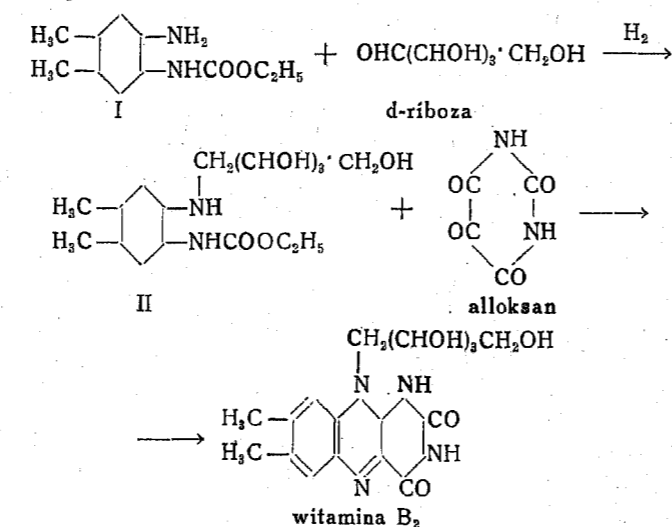
W myśl hipotezy Kuhna laktoflawina byłaby zatem 6,7-dwumetylo-9-pentyto-izoalloksazyną (I), a lumilaktoflawina, 6, 7, 9-trójmetyloizoalloksazyną (II). Wkrótce po postawieniu tej hipotezy powiadło się Kuhnowi i Rudy'emu uzyskać piękny i przekonujący dowód, przemawiający dobitnie na jej korzyść. Tym dowodem było wyodrębnienie 1,2-dwumetylo-4-amino-5-metyloamino-benzenu (III) jako produktu ener-

gicznej alkalicznej hydrolizy laktoflawiny. Po ustaleniu wzoru strukturalnego laktoflawiny pozostawało jedynie do rozstrzygnięcia jaką budowę przestrzenną posiada odczepiający się łatwo pod wpływem światła łańcuch boczny laktoflawiny. To zagadnienie rozstrzygnięto na drodze syntezy.

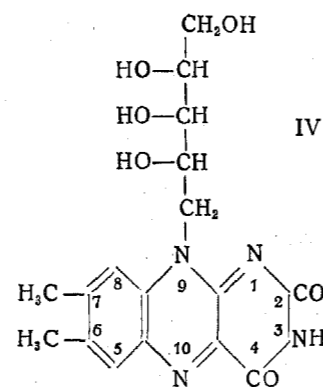
Synteza witaminy B₂.

W ciągu r. 1935 obydwaj instytuty, zajmujące się zagadnieniem flawin, pracownia Kuhna i pracownia Karrera opracowały niezależnie jedna od drugiej różne sposoby otrzymywania flawin na drodze syntetycznej.

Synteza Karrera w najogólniejszym zarysie była następująca: przez redukcję równocząsteczkowych ilości d-ribozy i pochodnej karbetoksylowej dwumetylo-o-fenyleno-dwuaminy (I) otrzymuje się związek typu (II). Ten po zmydleniu grupy karbetoksylowej sprzęga się w roztworze kwaśnym z alloksanem (III) na laktoflawinę.



Jest jasne, że zmieniając z jednej strony dwuaminy, z drugiej cukier można otrzymać szereg różnych flawin. Tą metodą, jak również dwiema różnymi metodami Kuhna zsyntetyzowano w ciągu niespełna dwóch lat przeszło 30 flawin, różniących się między sobą położeniem i budową łańcuchów bocznych w cząsteczce izoalloksazyny. Wszystkie flawiny syntetyczne badane były na drodze biologicznej, przy czym na podstawie testu wzrostowego stwierdzono, że naturalna witamina B₂ jest identyczna z 6,7-dwumetylo-9-d-ribitylo-izoalloksazyną (IV).



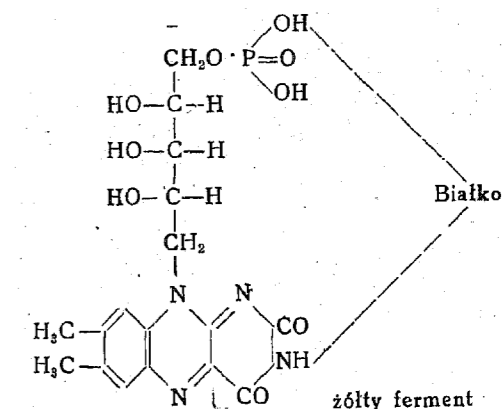
Badania nad innymi syntetycznymi flawinami wskazały, że wpływ wzrostowy nie jest specyficzną własnością laktoflawiny, jakkolwiek jest on w wysokim stopniu zależny od drobnych zmian w budowie i konfi-

guracji. Z pomiędzy syntetycznych flawin oraz pochodnych laktoflawiny kilka wywoływało dodatni efekt wzrostowy, przeważnie słabszy jednak niż sama laktoflawina. Fizjologicznie czynne były mianowicie: czteroacetylo-laktoflawina, kwas laktoflawino-fosforowy (w tym samym stopniu co laktoflawina) i dwuacetonolaktoflawina. Z pośród syntetycznych flawin tylko 6,7-dwumetyloflawiny były fizjologicznie czynne i to tylko dwie: 6,7-dwumetylo-9-l-arabityloflawina i 6,7-dwumetylo-9-ksylityloflawina.

Żółty ferment.

Znaczenie biologiczne laktoflawiny nie ogranicza się jedynie do jej wpływu wzrostowego na organizm zwierzęcy. Posiada ona również własność odwracalnej redukcji. Może pobierać mianowicie wodór ulegając przy tym redukcji na bezbarwny leukozwiązek i z kolei może ten wodór dalej oddawać. Ponieważ utrata wodoru równoważna jest w sensie chemicznym utlenieniem, zatem laktoflawina ulega kolejno redukcji i utlenieniu. Ta własność laktoflawiny jest przyczyną jej rozpo-wszechnienia w przyrodzie i jej wielkiego znaczenia biologicznego. Wchodzi ona bowiem w skład żółtego fermentu, odkrytego przez Warburga i Christiana w r. 1932. Fizjologiczne znaczenie owego fermentu polega właśnie na jego odwracalnej redukcji, przez co gra on pewną rolę w procesach oddychania. W tkankach, pobierających tlen za pośrednictwem zawierającego żelazo czerwonego fermentu, ferment żółty spełnia prawdopodobnie jakąś funkcję pomocniczą i zapewne dlatego znajduje się w każdej komórce żyjącej. Poza tym pewne rodzaje bakterii cały proces oddychania załatwiają za pośrednictwem żółtego fermentu, a także stwierdzony został katalityczny udział tego fermentu w procesach fermentacji. Ów żółty ferment wykazywał takie same działanie wzrostowe co laktoflawina i pod wpływem naświetlania dawał tak samo jak ona lumiflawinę. Z tego fermentu, według doświadczeń H. Theorella, działaniem bardzo rozcieńczonego kwasu solnego w temp. 0° można przez dializę wydzielić laktoflawinę, ale nie w stanie wolnym, tylko w formie jej estru fosforowego. Niedializującym składnikiem fermentu jest wysokocząsteczkowe białko. Na podstawie powyższych badań został stwierdzony po raz pierwszy związek pomiędzy witaminą i fermentem. Ester fosforowy laktoflawiny czyli kwas laktoflawino-fosforowy stanowi t. zw. grupę czynną fermentu czyli koferment. „Nosicielem” tej grupy czynnej jest cząsteczka białka. W odpowiednich warunkach kwas laktoflawino-fosforowy daje się sprzęgać z białkiem na żółty ferment. Budowa owego kwasu laktoflawino-fosforowego została wyjaśniona w r. 1936 przez Kuhna i Rudy'ego, a w kilka miesięcy potem ci sami autorzy dokonali syntezy tego kwasu, wychodząc z syntetycznej laktoflawiny. Ten całkowicie sztuczny kwas laktoflawino-fosforowy ulegał sprzęgnięciu z białkiem dając żółty ferment zupełnie identyczny pod względem własności fizycznych i fizjologicznych z fermentem naturalnym. W ten sposób dokonana została całkowita synteza grupy czynnej fermentu, a pośrednio i całego fermentu.

Laktoflawina w ustroju zwierzęcym występuje zawsze w formie niedializującej to jest w formie estru fosforowego, związanego z wysokocząsteczkowym białkiem; wyjątek stanowi tylko mleko, zawierające wolną laktoflawinę. Tak samo w stanie wolnym występuje laktoflawina w świecie roślinnym. Liczne doświadcze-



nia świadczą o tym, że ustroj zwierzęcy niezdolny jest do syntezy laktoflawiny, lecz pobiera ją wraz z pokarmem roślinnym. W ustroju zwierzęcym przebiega jedynie synteza żółtego fermentu, to jest estyfikacja laktoflawiny i sprzęgnięcie jej z białkiem.

Inne witaminy grupy B.

Inne witaminy grupy B są jeszcze bardzo mało zbadane. Nie zostały one dotąd wyodrębnione w stanie czystym, pewne spostrzeżenia świadczą tylko o ich istnieniu.

Witamina B₃ została naprzykład zauważona podczas doświadczeń nad B₁-awitaminozą. Pokazało się, że specjalnie dobrze oczyszczone preparaty witaminy B₁ leczą wprawdzie dobrze polyneuritis u gołębi, ale nie wpływają dodatnio na ich wzrost. Wyciąg witaminy B₂ również tego stanu nie poprawił, dopiero dodatek ziarn pszenicy lub drożdży powodował szybki wzrost. Stąd wniosek, że w pszenicy i w drożdżach muszą się znajdować czynniki niezbędne dla wzrostu gołębi, różne od B₁ i B₂. Takim czynnikiem jest witamina B₃, o której własnościach wiadomo tylko tyle, że jest to substancja nadzwyczaj wrażliwa na działanie alkali i podwyższonej temperatury; już po ogrzaniu do 60° rozkłada się. Witamina B₃ nie działa zupełnie na szczury.

W podobny sposób wyszło na jaw istnienie witaminy B₄. Jest to niezbędny dla szczurów, zbędny dla gołębi, dopełniający czynnik wzrostowy, znajdujący się również w drożdżach. W przyrodzie występuje on prawie zawsze obok witaminy B₁, toteż otrzymanie tego czynnika w stanie czystym jest niezmiernie trudne. Witamina B₄ jest także wrażliwa na działanie alkali i podwyższonej temperatury.

Witamina B₅ jest to drugi czynnik wzrostowy niezbędny dla gołębi; w przeciwieństwie do B₃ jest on niewrażliwy na ogrzanie i alkalia.

Witamina B₆ jest substancją również niewrażliwą na działanie podwyższonej temperatury i alkali. Uchodziła do niedawna za czynnik przeciwpelagryczny, ale nowsze badania temu przeczą. Niema ona wpływu na pelagrę ludzką, najprawdopodobniej jest jednak czynnikiem przeciwpelagrycznym dla szczurów. Znajduje się bowiem obficie w kukurydzy, a czynnika leczącego pelagrę ludzką niema w kukurydzy — jest natomiast w tranie.

Witaminy H, G, P, T.

Oprócz mało zbadanych witamin grupy B znanych jest jeszcze kilka niezmiernie mało opracowanych czynników dopełniających.

Czynnik H jest witaminą skóry; niedobór jej wywołuje u szczurów charakterystyczną chorobę skóry

(Dermatitis seborrhoides). Poza tym posiada prawdopodobnie również wpływ wzrostowy, uzupełniający wzrostowe czynniki B. Witamina H znajduje się w drożdżach, mleku i wątrobie.

W serwatce mleka stwierdzono także obecność czynnika G. Prawdopodobnie leczy on również dermatitis; znaleziono go też w organach zwierzęcych, najwięcej w wątrobie.

Witamina P ma wpływ na odporność i własności naczyń włoskowatych; jej wpływ zbliżony jest do działania witaminy C. Możliwe, że witamina P jest glikozydem flawonu. Znajduje się w soku cytrynowym i czerwonym pieprzu.

Witamina T wpływa prawdopodobnie na przyrost czerwonych ciałek krwi. Jest niewrażliwa na tlen powietrza, wrażliwa zaś na promienie ultrafioletowe.

Wobec niewielkiej liczby faktów doświadczalnych, dotyczących wszystkich powyższych witamin poglądy na ich własności i działanie fizjologiczne zmieniają się często, tak że narazie niczego z całą pewnością twierdzić o nich nie można.

WITAMINA C.

C-awitaminoza.

Niedobór witaminy C prowadzi do szkorbutu u dorosłych, a do choroby zbliżonej do szkorbutu, zwanej chorobą Möller-Barłowa u niemowląt. Szkorbut od wieków uznany był za awitaminozę. Pierwsze dane o tej chorobie pochodzą z XIII wieku, dalsze już o dużym jej rozpowszechnieniu z XV wieku. Dla genezy tej choroby charakterystyczne jest, że epoka pierwszych wielkich wypraw morskich związana jest z tak wielkim nasileniem szkorbutu, że śmiertelność osiągała cyfry zupełnie nie do pomysłenia w czasach dzisiejszych. Jeszcze w r. 1849 w 16 guberniach Rosji zanotowano 260000 wypadków szkorbutu, w tym 61000 śmiertelnych. Pomimo wcześniej rozpoznanych środków zapobiegawczych choroba ta utrzymała się aż do czasów ostatnich i wybucha stale skoro tylko zaopatrzenie w świeże jarzyny i owoce staje się niedostateczne. Stąd na dalekiej Północy szkorbut jest gościem najczęstszym a pojawia się także regularnie podczas długich wojen, w okresach nieurodzaju, w więzieniach itd. i zabiera wiele ofiar. Za przyczynę szkorbutu uchodził od wieków brak świeżych jarzyn. Obraz choroby u dorosłych i u dzieci przedstawia się następująco: pierwszym objawem szkorbutu jest bladłość i apatia, osłabienie mięśni i trudności w oddychaniu. Na odnóżach występują obrzmienia, zwłaszcza w sąsiedztwie stawów z podskórnymi krwawieniami, pojawiającymi się wskutek kruchości i pęknięcia naczyń włoskowatych. Błona śluzowa dziąseł staje się gąbczasta; zęby ruszają się i wypadają. W razie długotrwałego niedoboru witaminy C dochodzi do skrętu mięśni i silnego osłabienia serca, które jest bezpośrednią przyczyną śmierci. Osłabienie całego organizmu przybiera wreszcie takie rozmiary, że wszelkiego rodzaju iniekcje jak tyfus, cholera, ospa, gruźlica ogarniają go nadzwyczaj łatwo.

Szkorbut ludzki, naturalny występuje rzadko w formie czystej C-awitaminozy. W warunkach gdy nie ma poddostatków witaminy C brak zwykle także innych witamin, stąd szkorbutowi towarzyszą często objawy innych awitaminoz, jak np. ślepoty nocna. Szczególnie często zdarza się awitaminoza mieszana, łącząca objawy szkorbutu i beri-beri, tzw. beri-beri okrętowa.

Metody wykrywania i oznaczania witaminy C.

Do eksperymentalnego wywoływania szkorbutu za pomocą diety wolnej od witaminy C najlepiej nadaje się świnka morska. Biologiczna metoda oznaczania witaminy C, która posłużyła za podstawę do ustalenia profilaktycznej jednostki świnki morskiej, polega na histologicznym badaniu tkanek żołądka, kiszek i kości, jak również na stałej kontroli krzywych ciężaru. Metoda ta opracowana nadzwyczaj starannie przez Hahna, który w ciągu trzech lat zużył do doświadczeń 3500 świnek morskich ma tę wadę, że każde oznaczenie trwa 2 — 3 miesiące. Inny test biologiczny, mający nad poprzednim tę wyższość, że wymaga zaledwie 2 — 3 tygodni czasu opracował Höjer w r. 1926. W metodzie tej wykorzystuje się jeden z najwcześniejszych objawów szkorbutu, a mianowicie zmiany w zębach. Po 14 dniach odpowiedniej diety świnki morskie zabija się, a z wyjętych i odpowiednio spreparowanych szczęk sporządza się mikrofotografie. Stan awitaminozy określa się na podstawie skali, odtwarzającej zależność obrazu mikroskopowego od spożytej ilości witaminy C. Jest to tzw. test siekaczowy, wyjątkowo czuły.

Obok biologicznych metod oznaczania witaminy C istnieje jeszcze metoda chemiczna, opierająca się na wykorzystaniu silnych własności redukujących witaminy C. Niebieski barwnik 2,6-dwuchlorofenolo-indofenol witamina C redukuje do bezbarwnego leuko związku. Jest to reakcja barwna, pozwalająca na miarckowe oznaczenie witaminy C. Metodę tę opracował Tillmans w r. 1933. W nieobecności innych substancji redukujących daje ona wyniki, które pokrywają się z liczbami, otrzymanymi na drodze oznaczeń biologicznych.

Za profilaktyczną jednostkę witaminy C uznana jest najmniejsza dawka dzienna witaminy, która świnkę morską ważącą 200 g chroni przed szkorbutem przynajmniej przez 60 dni; to odpowiada ok. 0,5 mg witaminy. Za jednostkę międzynarodową przyjęto działanie przeciwskorbutowe 0,05 mg witaminy krystalicznej, co odpowiada 0,1 cm³ świeżego soku cytrynowego. Zapotrzebowanie witaminy C przez organizm ludzki i zwierzęcy jest bardzo wysokie. Świnka morska potrzebuje 1 — 2 mg dziennie, człowiek około 30 mg dziennie; są to dawki około 1000 razy wyższe od dziennych dawek innych witamin. Witamina C jest jednak tak bardzo w przyrodzie rozpowszechniona, że nawet owo wysokie zapotrzebowanie nie trudno jest zaspokoić.

Występowanie witaminy C i jej własności.

Witamina C pospolita w całym świecie roślinnym najobficiej znajduje się w różnych gatunkach cytryn i pomarańcz. Poza tym dobrym surowcem do otrzymywania witaminy C jest papryka, a z roślin zielonych różne gatunki kapusty. W naszym klimacie kartofle grają dużą rolę jako źródło witaminy C. W organizmie zwierzęcym znajduje się głównie w nadnerczu i w wątrobie.

Witamina C nie jest niezbędna dla wszystkich gatunków zwierząt, dla niektórych odgrywa ona rolę hormonu, gdyż stwierdzono iż psy i szczury mogą witaminę C syntetyzować samodzielnie.

Z własności witaminy C najbardziej uderzające są jej własności redukujące, dzięki którym ulega ona łatwo odwracalnemu utlenieniu, przez co służyć może jako przenośnik tlenu. Poza tym wrażliwa jest bardzo na temperaturę; w obecności tlenu powietrza nie wytrzymuje nawet 100°. Stąd duże straty witaminy przy

przechowywaniu surowców roślinnych i gotowaniu potraw.

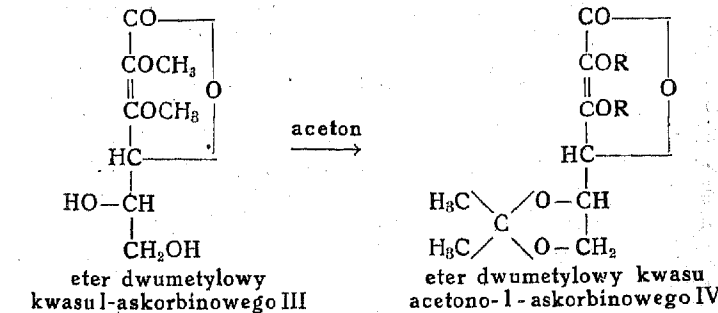
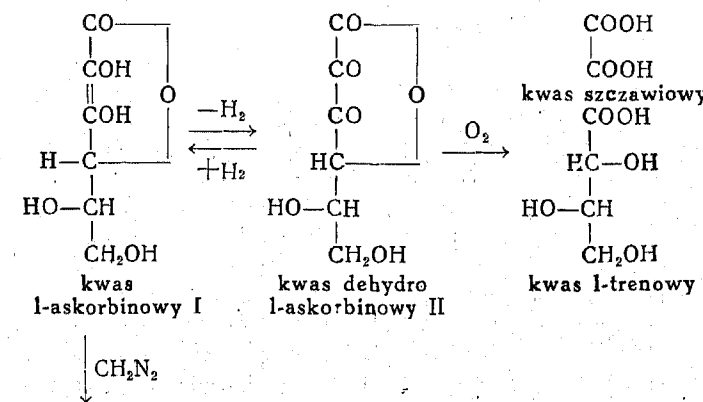
Witamina C ma własności kwasu, dlatego też ze względu na jej działanie przeciwskorbutowe nadano jej nazwę kwasu askorbinowego. W smaku przypomina kwas cytrynowy. Jest to substancja krystaliczna, w stanie czystym bezbarwna, łatwo rozpuszczalna w wodzie, optycznie czynna, o skręcalności właściwej: +24°.

Budowa witaminy C.

Witamina C została otrzymana w stanie czystym już w r. 1928, ale jej odkrywca, znakomity badacz witamin A. Szent-Györgyi, który wyodrębnił ją z nadnercza, określił ją zrazu jako kwas heksuronowy nie zdając sobie narazie sprawy z tego, że jest to właśnie witamina C, której wyodrębnienie było w owym czasie przedmiotem wytężonych badań. Dopiero w r. 1932 stwierdzono z całą pewnością, że substancja wyodrębniona przez Szent-Györgyiego przed czterema laty jest czystą witaminą C.

Witamina C czyli kwas askorbinowy posiada skład elementarny: C₆H₈O₆. Badaniami nad wyjaśnieniem budowy tego kwasu zajmowali się głównie Haworth i Hirst, Karrer ze swymi współpracownikami oraz Micheel i Kraft.

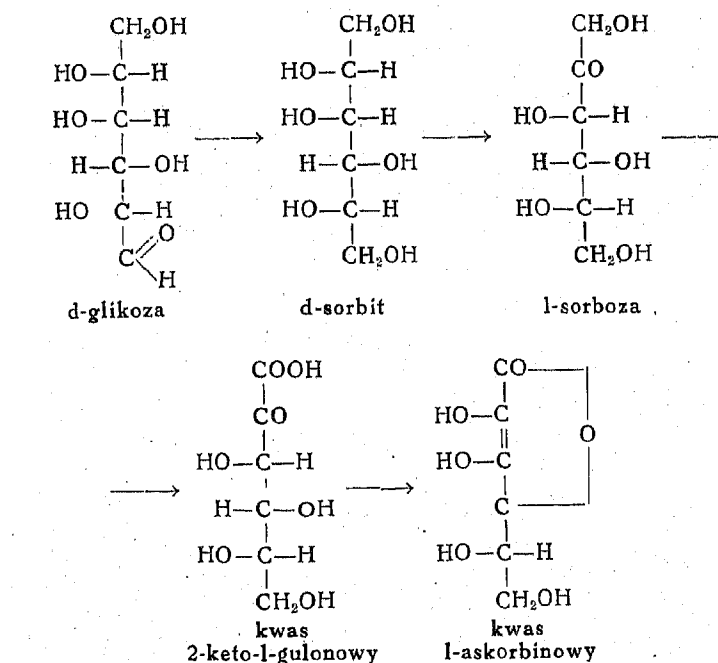
Kwas askorbinowy (I) utlenia się łatwo, przyczem to utlenienie przebiega w dwóch stadiach. Pierwsze stadium utlenienia jest odwracalne, tj. produkt utlenienia, tzw. kwas dehydroaskorbinowy (II), daje się z powrotem zredukować na kwas askorbinowy. Drugie stadium utlenienia jest już nieodwracalne, ponieważ polega na rozbięciu cząsteczki na dwa kwasy: szczawiowy i l-treonowy. Wyodrębnienie kwasu l-treonowego jako produktu utlenienia dowodzi, że kwas askorbinowy należy do szeregu l, a powstawanie w tej reakcji kwasu szczawiowego, obok l-treonowego wskazuje, że kwas askorbinowy ma łańcuch nierozgałęziony. Kwas askorbinowy daje się łatwo metylować dwuazometanem, przy czym powstaje eter dwumetylowy (III) nie posiadający już własności redukujących i fizjologicznie nieczynny. Zarówno wolna witamina, jak i jej eter dwumetylowy dają połączenie z acetonem (IV), co dowodzi, że posiadają dwie przestycznie sąsiednie grupy OH. Ozonowanie eteru czterometylowego kwasu askorbinowego dało po hydrolizie obok kwasu szczawiowego eter kwasu l-treonowego, co przemawia za γ-laktonową budową witaminy C. Utlenienie eteru dwumetylowego witaminy C czteroocentanem ołowiu dało formaldehyd, który powstaje tylko wtedy, gdy I-rzędowa grupa OH sąsiaduje z II-rzędową. Katalityczne uwodornienie dało kwas l-idonowy. Obydwa ostatnie doświadczenia świadczą o tym, że kwas askorbinowy posiada pierścień piranowy, a nie furanowy.



Wyniki powyższych, jak również wielu innych doświadczeń, doprowadziły już w r. 1933 do ustalenia ogólnie przyjętego dziś wzoru kwasu l-askorbinowego (I). Wybitne własności redukujące kwasu l-askorbinowego spowodowane są obecnością ugrupowania: —C=C—CO— , które łatwo oddaje dwa wodory przechodząc w układ: —CO—CO—CO— . To samo ugrupowanie dwuenolowe odpowiedzialne jest za własności kwasowe witaminy C, która jest silnym kwasem, mimo że nie posiada grupy karboksylowej.

Synteza witaminy C.

Wkrótce po ustaleniu budowy witaminy C została ona otrzymana na drodze syntetycznej. Syntezę tę opracowali prawie jednocześnie T. Reichstein (1933) oraz Haworth i Hirst (1933—34). W ślad za tymi syntezami poszły następne, które opracowali kolejno: Micheel (1934), Reichstein (1934), Sah (1936). Główne wytyczne syntez Micheela i Reichsteina przedstawiają się następująco: materiałem wyjściowym była d-glikoza, którą zredukowano katalitycznie do l-sorbitu, a ten zapomocą bakterii (Bacterium xylinum) utleniano do l-sorbozy. Pewne przekształcenia tej ostatniej (u obydwóch autorów różne) prowadzą do kwasu 2-keto-gulonowego, który z kolei można przekształcać w kwas l-askorbinowy.



Kwas l-askorbinowy otrzymywany na drodze syntetycznej jest identyczny z naturalną witaminą C; jest on obecnie produkowany na skalę techniczną w ilościach dowolnych.

Obecnie prowadzone są szerokie badania kliniczne nad tym, czy witaminy dawkowane niezależnie od ich normalnej i dostatecznej zawartości w pożywieniu nie mają jakiegoś działania. Innymi słowami czy te silnie fizjologicznie czynne substancje nie mogą poza swą rolę normalną działać jako lekarstwa. To zagadnienie badane było dokładnie na witaminie C, która ma tę dobrą stronę, że jest praktycznie nietrująca. Zapotrzebowanie dzienne zdrowego człowieka wynosi 30 — 50 mg, ale dawki 300, 500, a nawet 800 mg były zupełnie nieszkodliwe. Badania kliniczne ujawniły, że witamina C jest doskonałym lekarstwem w różnego rodzaju krwawieniach; działa wzmacniająco na naczynia krwionośne. Inne działanie lecznicze polega na stosowaniu jej w różnych formach niedokrwistości. Inne witaminy znalazły również różnorodnie zastosowania lecznicze. Te rzeczy nie mają nic wspólnego z naturalną rolą witamin tym niemniej stanowią doraźną, praktyczną korzyść z badań naukowych nad witaminami i mogą mieć w przyszłości wielkie znaczenie.

Oprócz witaminy C w soku cytrynowym znajduje się jeszcze inny czynnik dopełniający, zwany czynnikiem J, lub witaminą C₂. Jest to czynnik ochronny przeciwko pewnym zmianom w płucach; występuje obficie w czarnych porzeczkach.

Wobec ogromu piśmiennictwa na temat witamin szczególnie cytowanie źródeł oryginalnych rozszerzyłoby niewspółmiernie ramy niniejszej publikacji. Poprzestaną zatem na wymienieniu kilku ostatnich prac kompilacyjnych: A. Winterstein u. C. Funk: Vitamine. Handbuch der Pflanzenanalyse. G. Klein IV/2 1041 (1933). H. Rudy: Vitamine u. Mangelkrankheiten (1936). H. Bredereck: Vitamine u. Hormone u. ihre technische Darstellung (1936). I. Sivadjan: Les vitamines et les hormones (1937).

FARMAKOPEA POLSKA II

KOMENTARZE DO FARMAKOPEI.

(Patrz także str. 91 w nrze 8 z br.).

8. ROZCIENCZANIE.

Czym należy rozcieńczać preparaty oficynalne, ew. jak należy je przyrządzać, jeśli lekarz przepisze:

1. Unguentum Hydrargyri amidatobichlorati 2%.
2. Tinctura Jodi 2%.

(Apt. J. z W.).

O d p o w i e d ź: W razie zapisania przez lekarza 2%-owej maści z amidochlorkiem rtęciowym należy maść farmakopealną 10%-ową rozcieńczyć pięciokrotnie tym samym podłożem maściowym, a więc mieszaniną lanoliny, białej wazeliny i wody we właściwym stosunku. Stosunek ten w cyfrach dla 100 g maści 2% wyraża się jak następuje:

Ung. Hydrarg. praecip. albi	20,0
Adeps Lanae	22,0
Vaselinum album	36,0
Aqua	22,0
	100,0

W razie zapisania jodiny 2%-owej trzeba przyjąć następujące rozwiązanie:

Wydąć należy roztwór jodu z jodkiem potasowym w spirytusie 90°, gdyż taka jodyna obowiązuje. Lekarz chce jodynę słabszą, mianowicie 2% zamiast 9%, jak przewiduje farmakopea.

Należy więc rozcieńczyć jodynę farmakopealną do 2% zawartości jodu i jodku potasowego spirytusem 90°. Stosunek ten w liczbach wyrazi się:

Tinctura Jodi	22,0
Spiritus 90°	78,0
	100,0

A. O.

9. UNGUENTUM HYDRARGYRI OXYDATI FLAVI.

Farmakopealna „żółta maść rtęciowa” jest maścią 5%-ową. Ponieważ dotychczas była w użyciu maść znacznie słabsza, zapytuję, co należy czynić:

1) gdy lekarz przepisze Unguentum Hydrargyri oxydati flavi bez podania procentowości?

2) jakiej mocy maść należy wydawać na odrębną?

(Apt. J. z W.).

O d p o w i e d ź: Sfery lekarskie były liczone reprezentowane w Komisji Farmakopei Polskiej. Jeżeli zmieniono maść rtęciową żółtą na mocniejszą, uznać należy, że były ku temu słuszne racje, nie mamy bowiem podstaw do kwestionowania kompetencji lekarzy w dziedzinie terapii.

Należy więc wydawać maść 5%-ową zarówno w obrocie odrębnym, jak i recepturowym. Wyjątek z reguły: gdy lekarz zapisuje wyraźnie maść 2%-ową; należy wówczas maść farmakopealną rozcieńczyć przy pomocy tego samego podłoża maściowego.

A. O.

10. NACZYNIĄ DO ODCZYNNIKÓW.

Proszę o radę, jakimi korkami należy zatykać naczynia z odczynnikami. Do wielu odczynników korki szklane się nie nadają. Może byłyby dobre korki gumowe albo azbestowe?

(Apt. L. T. w K.).

O d p o w i e d ź: Do większości odczynników nadają się korki szklane (roztwory wodne), do niektórych korki szklane są konieczne (kwasy żrące). Do ługów zalecane są korki gumowe, do rozpuszczalników organicznych korki gumowe nie mogą być używane; w razie nieuszczelnności korka szklanego przy organicznych rozpuszczalnikach łatwo lotnych należy stosować raczej korki drzewne niż gumowe.

A. O.

11. DAWKI SPARTEINUM SULFURICUM.

Farmakopea polska II podała zbyt małe dawki dla sparteiny, na skutek czego mogą wynikać trudności przy wykonywaniu recept, w których lekarze, przyzwyczajeni do większych dawek, przepiszą te dawki. (F. F. w W.).

O d p o w i e d ź: Istotnie, wymienione w F. P. II najwyższe dawki siarczanu sparteiny — 0,05 g najwyższa jednorazowa i 0,15 g najwyższa dzienna — są bardzo małe. Literatura podaje, że doustne i podskórne dawki lecznicze siarczanu sparteiny wahają się w dość szerokich granicach, mianowicie jednorazowe od 0,001 do 0,2 g, dzienne zaś od 0,05 do 0,5 g. O ile nam wiadomo, tylko Farmakopea francuska 1908 podała dawkę jednorazową 0,05 g, a dzienną 0,25 g; natomiast inne, jak szwajcarska, belgijska, niemiecki Ergänzungsbuch itp. dawki znacznie większe (0,1 — 0,2 g jednorazowa; 0,3 — 0,6 g dzienna). Wzorowe dzieło R. Koberta — Arzneiverordnungslehre podaje jako dawki: 0,1 g pro dosi i 0,5 g pro die. Tym niemniej — wobec konieczności przytrzymywania się dawek wymienionych w Farm. polskiej II — należy zwrócić uwagę na obowiązujący przepis § 15 rozporządzenia o wydawaniu z aptek środków lekarskich, który brzmi:

„Środki, oznaczone w taksie krzyżykiem, w dawce, przekraczającej normy maksymalne, ustalone przez Farmakopeę, mogą być wydawane tylko wtedy, kiedy zapisujący receptę powtórzył na niej słowami tę dawkę, a powtórzenie to osobno podpisał. Gdyby powtórzenie i drugi podpis zostały przez zapisującego receptę opuszczone, a porozumienie się z nim