

# Doustne substancje o działaniu sorpcyjnym we współczesnej terapii

## Oral sorbents in current therapy

mgr farm. Sylwester Krukowski<sup>1</sup>, Mateusz Karasiewicz<sup>2</sup>, dr hab. n. farm. Joanna Kolmas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup> Studenckie Koło Naukowe „Spectrum” przy Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

PDF [www.lekwpolisce.pl](http://www.lekwpolisce.pl)

**Streszczenie:** Klasyfikacja ATC (Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna) obejmuje kilka substancji o działaniu sorpcyjnym, jednak nie wszystkie mają zastosowanie jako składniki aktywne preparatów dostępnych na polskim rynku farmaceutycznym. Stanowią one grupę substancji powszechnie uważanych za bezpieczne i kojarzą się zwykle z właściwościami przeciwbiegunkowymi (zapierającymi), lecz ich mechanizm działania często jest bardziej złożony. W artykule opisano wszystkie znane doustne sorbenty, mechanizmy ich działania oraz zastosowanie we współczesnej terapii. **Słowa kluczowe:** sorbent, adsorpcja, biegunka, węgiel aktywny, diosmektyt.

**Abstract:** ATC classification (Anatomic-Therapeutic-Chemical) includes several substances with sorption effect. Not all of them, however, are used as active ingredients of medicines available on the Polish pharmaceutical market. They are a group of substances commonly regarded as safe and associated with anti-diarrheal properties, but their mechanism of action is often more complex. The article describes all known oral sorbents, mechanisms of their action and their application in current therapy. **Keywords:** sorbent, adsorption, diarrhea, activated carbon, diosmectite.

## ■ Wprowadzenie

Substancja wykazująca zdolność do pochłaniania innych substancji określana jest mianem aktywnej sorpcyjnie (sorbent).

Samo pojęcie sorpcji dotyczy dwóch zjawisk, nierzadko ze sobą współistniejących – *absorpcji* oraz *adsorpcji*.

- Absorpcja to pochłanianie wglębne, a więc penetracja całych cząsteczek substancji sorbowanych w głąb sorbentu o strukturze makroporowatej (wielkość porów powyżej 50 nm) lub mezoporowatej (wielkość porów 2-50 nm).
- Adsorpcja z kolei jest zjawiskiem typowo powierzchniowym i dotyczy wiązania się z sorbentami o strukturze mikroporowatej (wielkość porów poniżej 2 nm) lub sorbentami nieporowatymi.

Każda substancja ulegająca sorpcji (sorbat) wiąże się z sorbentem poprzez utworzenie trwałych wiązań chemicznych (chemisorpcja) i/lub poprzez słabe oddziaływania (fizysorpcja) [1,2]. Struktura sorbentu oraz siła wiązania z sorbatem mają bezpośrednie przełożenie na właściwy

efekt terapeutyczny, przy czym mianem sorbatu w kontekście zastosowań terapeutycznych można określić każdą substancję o charakterze ksenobiotyku. W specyficznych przypadkach sorpcji mogą ulegać także drobnoustroje oraz wydzieliny skórne i jelitowe (gazy) [3,4].

W artykule opisano substancje zaliczane do sorbentów według klasyfikacji ATC (A07B – leki adsorbujące) oraz, ze względu na działanie sorpcyjne, związki bizmutu z podgrupy A02B (tab. 1). Warto zaznaczyć, że wszystkie sorbenty doustne należą do anatomicznej grupy głównej A – przewód pokarmowy i metabolizm, jednak nie wszystkie mają praktyczne zastosowanie na polskim rynku farmaceutycznym.

## ■ Węgiel aktywny

Najbardziej popularnym i najdłużej stosowanym w leczeniu sorbentem jest węgiel aktywny (*Carbo activatus*, FP XI). Obecnie można zaliczyć go do sorbentów pierwszej generacji. Węgiel do zastosowań leczniczych produkowany jest najczęściej z surowców pochodzenia naturalnego (węgiel kamienny, brunatny, torf, łupin-

ny orzechów, pestki owoców), na drodze obróbki wysokotemperaturowej.

Mianem aktywacji węgla określane są procesy prowadzące do wzrostu stopnia porowatości oraz tym samym zwiększenia powierzchni właściwej (zwykle handlowe postaci węgla aktywnego osiągają powierzchnię rzędu 1000-1500 m<sup>2</sup>/g), która ma bezpośredni wpływ na jego aktywność leczniczą (właściwości adsorpcyjne). Właśnie ze względu na znacznie rozbudowaną powierzchnię jest najsilniejszym sorbentem stosowanym w lecznictwie [5,6]. Farmakopea Polska nie definiuje wymagań dotyczących jego powierzchni właściwej, a jedynie minimalną zdolność adsorpcyjną (względem fenazonu), dlatego poszczególne preparaty dostępne na rynku mogą wykazywać zróżnicowane właściwości sorpcyjne, zależnie od producenta.

Węgiel aktywny efektywnie usuwa (wiąże i hamuje wchłanianie) większość substancji chemicznych i jonów metali ciężkich (zatrucia chemiczne, w tym lekowe) oraz toksyny wytwarzane w przewodzie pokarmowym przez drobnoustroje chorobotwórcze. Na swojej powierzchni może wiązać także całe komórki bakterii, grzybów i rotawirusy. Dzięki zdolności do adsorpcji gazów i hamowania rozwoju mikroflory jelitowej, pomocniczo stosuje się go w leczeniu wzdęć

oraz nadmiernej fermentacji jelitowej. Słabo adsorbuje z kolei sole mineralne (sole litowców i berylowców) i rozpuszczalniki organiczne (w tym małowcząsteczkowe alkohole), w związku z czym nie powoduje zaburzeń elektrolitowych, ale nie może być też efektywnie stosowany w zatruciach etanolem, czy metanolem. Mała zdolność do sorpcji wody sprawia, że nie wyka-

zuje typowego działania zapierającego (chyba że w bardzo dużych dawkach), dlatego nie jest zalecany m.in. w tzw. biegunkach podróŜnych [3,6].

Ze względu na nieselektywne działanie sorpcyjne węgla aktywnego, eliminuje on

z organizmu nie tylko czynniki niepoŜądane, ale także substancje odŜywcze, czy przyjmowane we właściwych dawkach leki. Dlatego teŜ nie dawkuje się go przewlekle, a regularnie przyjmowane leki naleŜy zażywać minimum 3 godziny przed lub po zastosowaniu węgla [6].

Na polskim rynku dostępne są preparaty doustne (leki oraz suplementy diety) zawierające węgiel aktywny w postaci tabletek i kapsułek twardych. Zwiększenie szybkości działania tych preparatów można uzyskać poprzez rogniecenie tabletek lub otwarcie kapsułek i sporządzenie zawiesiny węglowej. Zawiesina ta, wbrew obawom pacjentów, nie barwi trwale błon śluzowych jamy ustnej ani zębów. Jeden z suplemen-

**Węgiel aktywny efektywnie usuwa (wiąże i hamuje wchłanianie) większość substancji chemicznych i jonów metali ciężkich (zatrucia chemiczne, w tym lekowe).**

**Tabela 1.** Doustne sorbenty wg klasyfikacji ATC

Podgrupa farmakologiczna	Substancja chemiczna	Kod ATC
A07B Leki adsorbujące	Węgiel aktywny	A07BA01
	Związki bizmutu (brak konkretnych substancji)	A07BB
	Pektyny	A07BC01
	Kaolin	A07BC02
	Krospowidon	A07BC03
	Attapulgit	A07BC04
	Diosmektyt	A07BC05
A02B Leki stosowane w chorobie wrzodowej i chorobie refluksowej	Zasadowy cytrynian bizmutu	A02BD08 (z antybiotykami) A02BX05
	Zasadowy azotan bizmutu	A02BX12

tów diety dostępnych na rynku, określane często przez pacjentów mianem „węgla w syropie”, zawiera niewielką ilość węgla, który występuje tylko jako barwnik (E153) niepoddawany procesowi aktywacji.

### ■ Pektyny

Pektyny to naturalne polisacharydy roślinne zbudowane z pochodnych kwasu galakturonowego [7]. Klasyfikowane są jako sorbenty przede wszystkim ze względu na zdolność do wiązania wody i tworzenia swego rodzaju warstwy hydrożelowej na ścianach jelit. Powszechnie znany pozytywny wpływ na układ pokarmowy wynika m.in. z ich fermentacji w jelicie grubym, wskutek czego stanowią dobrą pożywkę dla mikroflory jelitowej [8]. Nie ma to jednak nic wspólnego z działaniem sorpcyjnym, dlatego nie zostanie szerzej omówione. Najlepszym źródłem pektyn są warzywa i owoce, jednak można znaleźć też liczne suplementy diety wzbogacane w pektyny izolowane głównie z jabłek i cytrusów.

### ■ Kaolin

Farmakopea Polska definiuje kaolin jako oczyszczony, uwodniony i naturalny krzemian glinu o zmiennym składzie (*Kaolinum ponderosum*, FPXI). Opisano jego zdolność do sorpcji wody, toksyn, bakterii, ale także substancji leczniczych [9,10]. Dane te są jednak dość ograniczone ze względu na fakt, iż jest on stosowany głównie (zwłaszcza w Polsce) jako składnik preparatów kosmetycznych (pod nazwą glinaka biała, *Bolus alba*), ewentualnie jako substancja wypełniająca i poślizgowa przy produkcji granulatów i tabletek.

ATC wyraźnie klasyfikuje kaolin do grupy głównej A, mimo to na polskim rynku nie ma obecnie zawierających ten związek preparatów, przeznaczonych do stosowania wewnętrznego. W Wielkiej Brytanii oraz krajach azjatyckich można znaleźć kilka preparatów kaolinu w postaci zawiesin doustnych o działaniu przeciwbiegunkowym.

### ■ Krospowidon

Poliwinylopirolidon (PVP) to polimer występujący w dwóch formach: liniowej, rozpuszczalnej w wodzie (powidon) oraz usieciowanej, nierozpuszczalnej w wodzie, nazywanej właśnie krospowidone (Crosopovidonum, FPXI). Zachowuje on zdolność do sorbowania wody, przy czym jednocześnie nie przechodzi w postać żelu. Ponadto nie ulega wchłanianiu i jest wydalany w postaci niezmienionej, w związku z tym uznaje się go za związek całkowicie obojętny dla organizmu. Dlatego też stał się substancją pomocniczą, powszechnie stosowaną przy produkcji tabletek. Udowodniono, że znacznie przyspiesza ich rozpad i tym samym uwolnienie substancji czynnej. Wykazano m.in., że biodostępność octanu medroksyprogesteronu w formułacji z krospowidone była trzykrotnie większa niż bez jego dodatku [11,12].

Jako samodzielna substancja lecznicza krospowidon występuje bardzo rzadko, a w Polsce wcale. Zastosowanie terapeutyczne wiąże się ze zdolnością sorpcji wody oraz endotoksyn bakteryjnych – zawiesinę wodną podaje się w biegunkach ostrych (w tym bakteryjnych) [11].

### ■ Diosmektyt

Diosmektyt (smektyn dwuoktanościenny) jest naturalnego pochodzenia krzemianem glinowo-magnezowym, o budowie warstwowej, która ma istotny wpływ na właściwości sorpcyjne [13]. Wykorzystując model żołądkowo-dwunastniczy, przeprowadzono badania dotyczące zdolności do wiązania przez diosmektyt leków o różnych właściwościach chemicznych. Badania te wykazały istotną, zależną od pH, selektywność sorpcyjną diosmektytu wobec związków zasadowych (metronidazol, cymetydyna, dapson) i amfoterycynowych (fluorochinolony). Leki o charakterze kwasowym (kwas walproinowy i naldyksowy) wykazywały niskie i niezależne od pH powinowactwo sorpcyjne [14]. Właśnie ze względu na zróżnicowane zdolności wiązania leków i innych związków chemicznych diosmektyt jest rzadko stoso-

wany w zatruciach nimi – tu znaczącą przewagę ma węgiel aktywny. Niemniej przyjmowanie innych leków zaleca się minimum 2 godziny przed lub po zażyciu diosmektytu.

Jonowa struktura mikroporowata odpowiada za jego zdolności adsorpcyjne, zwłaszcza wobec toksyn bakteryjnych, samych bakterii i rotawirusów [15,16,17]. Ponadto badania *in vitro* na linii komórek nabłonka jelitowego Caco-2 wykazały działanie hamujące zarówno wobec ekspresji białka, jak również replikacji rotawirusa [18]. Znaczna zdolność do pochłaniania wody, której nie wykazuje węgiel aktywny, ma bezpośredni wpływ na zagęszczanie mas kałowych, skutkujący ograniczeniem biegunki, co w połączeniu z wyżej opisanym działaniem adsorpcyjnym wobec czynników szkodliwych daje diosmektytowi przewagę w bezpieczeństwie stosowania nad loperamidem.

Poza klasycznym działaniem sorpcyjnym, diosmektyt ma udowodnione osłonowe (powlekające) właściwości wobec błon śluzowych przewodu pokarmowego, związane ze zdolnością do łączenia się z glikoproteinami śluzu żołądkowego i jelitowego. Zagęszczenie śluzu odgrywa istotną rolę w ograniczaniu wchłaniania substancji szkodliwych w przebiegu infekcji.

W piśmiennictwie pojawiają się dodatkowo informacje dotyczące aktywności przeciwzapalnej diosmektytu. Prawdopodobny mechanizm obejmuje adsorpcję i hamowanie wydzielania interleukin prozapalnych (IL-1 $\beta$ , IL-8), zwiększenie poziomu mucyny 2 w okrężnicy (działanie potranskrypcyjne na gen MUC2) i możliwy wpływ na produkcję cytokin przeciwzapalnych przez komórki śluzowe. Wytworzona warstwa śluzowa redukuje wchłanianie toksyn, a cytokiny promują odbudowę nabłonka światła jelita [19,20,21]. Węgiel aktywny nie wykazuje opisanych wyżej działań pozasorpcyjnych, co jest podstawą klasyfikowania diosmektytu do sorbentów drugiej generacji.

Zakres wskazań rejestracyjnych diosmektytu obejmuje leczenie biegunki ostrej (u dzieci i dorosłych) oraz przewlekłej (u doro-

słych). U dzieci poniżej 6. r.ż. diosmektyt jest jedynym możliwym do zastosowania lekiem przeciwbiegunkowym dostępnym bez recepty [22]. Liczne badania, w tym te o charakterze klinicznym, opisują skuteczność diosmektytu w zmniejszaniu częstości wypróżnień oraz redukcji objętości stolca u dzieci [19,23,24].

Liczba preparatów zawierających diosmektyt jest ograniczona. Obecnie rejestrację leku ma tylko jeden preparat w postaci saszetek zawierających proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej. Gotowa zawiesina w saszetkach jest zarejestrowana jako wyrób medyczny, natomiast mieszanka z dodatkiem glukozy i elektrolitów to dostępny od niedawna środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego.

### ■ Attapulgit

Attapulgit (pałygorskit) jest krzemianem glinowo-magnezowym o budowie warstwowej. W przeciwieństwie do diosmektytu posiada w sieci krystalicznej cząsteczkę wody. Ma też mniejszą powierzchnię właściwą, a co za tym idzie – słabsze właściwości sorpcyjne [25]. W związku z tym liczba badań biomedycznych i opisanych właściwości farmakologicznych tego związku jest stosunkowo niewielka. Wiadomo, że podobnie jak diosmektyt ma zdolność wiązania wody i ksenobiotyków. Dlatego też poza granicami naszego kraju można spotkać attapulgit jako składnik czynny zawiesin i tabletek przeciwbiegunkowych [26,27]. W Polsce preparaty zawierające tę substancję są obecnie niedostępne.

### ■ Związki bizmutu(III)

Do zastosowań wewnętrznych przeznaczone są trzy rodzaje zasadowych soli bizmutu:

- salicylan (*Bismuthi subsalicylas*, FPXI),
- cytrynian (*Bismuthi subcitras*),
- azotan(V) (*Bismuthi subnitras*, FPXI).

W Polsce występują preparaty zawierające cytrynian i azotan(V). Zewnętrznie stosowany jest także zasadowy węgiel, galusan, oksyjodogalusan oraz tlenek.

Sorpcyjne działanie związków bizmutu polega na pochłanianiu wody, co w obrębie przewodu pokarmowego przejawia się zmniejszeniem ilości wodnistych stolców. Tworzą one ponadto kompleksy z białkami (chemisorpcja) powstającymi w uszkodzonych błonach śluzowych żołądka i dwunastnicy, skutkiem czego jest powstanie nierozpuszczalnej warstwy chroniącej przed działaniem treści trawiennej i polepszenie możliwości autoregeneracyjnych (pobudzenie syntezy endogennych prostaglandyn skutkujące zwiększonym wydzielaniem wodorowęglanów i mucyny).

Udowodniono także działanie bakteriobójcze związków bizmutu na szczepy *H. pylori* – przenikają one do wnętrza komórki bakteryjnej, zaburzają jej zdolności adhezyjne i metaboliczne, co ostatecznie prowadzi do lizy. Terapia wymaga jednak skojarzonego leczenia z antybiotykami, z którymi to działają synergistycznie. Monoterapia okazuje się skuteczna tylko w zmniejszeniu populacji szczepów *H. pylori* [28,29].

Obecnie w Polsce związki bizmutu występują w dwóch lekach złożonych w postaci kapsułek i tabletek:

1. zasadowy cytrynian bizmutu + metronidazol + chlorowodorek tetracykliny (eradykacja *H. pylori*);

2. zasadowy azotan bizmutu + węglan magnezu + wyciągi roślinne (leczenie choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz nieżytów żołądkowo-jelitowych).

Zarejestrowany jest także jeden lek prosty zawierający zasadowy cytrynian bizmutu w postaci tabletek do stosowania w leczeniu choroby wrzodowej, stanów zapalnych żołądka i dwunastnicy oraz pomocniczo w eradykacji *H. pylori*.

Do typowych działań niepożądanych soli bizmutu należą ciemne stolce (będące wynikiem tworzenia m.in. czarnego  $\text{Bi}_2\text{S}_3$ ), a także zaparcia. Wszystkie stosowane wewnętrznie związki bizmutu są trudno rozpuszczalne w wodzie i tłuszczach, co ogranicza (nie znaczy to jednak, że eliminuje) wchłanianie neuro- i nefrotoksycznych jonów  $\text{Bi}^{3+}$  – w trakcie przyjmowania preparatów we właściwych dawkach nie obserwuje się przekroczenia dopuszczalnego stężenia tych jonów w surowicy. Niemniej odnotowano równocześnie podwyższone stężenia jonów bizmutu w moczu nawet 3 miesiące po zakończonej terapii, przy czym uszkodzenia nerek nie stwierdzono [30].



**Tabela 2.** Doustne sorbenty – zastosowanie i dostępność

Sorbent	Główne zastosowania	Dostępność w Polsce
Węgiel aktywny	Biegunki, wzdęcia, zatrucia pokarmowe i lekowe	TAK (tabletki, kapsułki)
Pektyny	Usprawnienie pasażu jelitowego	TAK (suplementy diety)
Kaolin	Biegunki	NIE
	Substancja pomocnicza (tabletki)	TAK
Krospowidon	Biegunki	NIE
	Substancja pomocnicza (tabletki)	TAK
Diosmektyt	Biegunki ostre i przewlekłe	TAK (proszek, zawiesina)
Attapulgit	Biegunki	NIE
Zasadowy cytrynian bizmutu	Choroba wrzodowa, stany zapalne żołądka i dwunastnicy	TAK (tabletki)
Zasadowy azotan bizmutu	Choroba wrzodowa, stany zapalne żołądka i dwunastnicy	TAK (słaba dostępność)
Zasadowy salicylan bizmutu	Biegunki, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	NIE

## Podsumowanie

### Podsumowanie zestawiono tabelarycznie (tab. 2).

#### Piśmiennictwo:

- Crini G, Badot PM. Sorption processes and pollution: Conventional and non-conventional sorbents for pollutant removal from waste-masters. Presses Universitaires de Franche-Comté. Besançon 2011.
- Hermann T. Chemia fizyczna. PZWL. Warszawa 2008.
- Rajtar-Cynke G. Farmakologia. Czelej. Lublin 2015.
- Brunton L, Laza JS, Parker KL. Farmakologia Goodman i Gilmana. Tom II. Czelej. Lublin 2007.
- Thomas BN, George SC. Production of activated carbon from natural sources. Trends Green Chem. 2015;1(1/7):1-5.
- Dinsley J. CharcoalRemedies.com: The complete handbook of medicinal charcoal and its applications. Remnant Publications. Chicago 2005.
- Caffall KH, Mohnen D. The structure, function, and biosynthesis of plant cell wall pectic polysaccharides. Carbohydr. Res. 2009;344:1879-1900.
- Wicker L, Kim Y, Kim M.-J, Thirkield B, Lin Z, Jung J. Pectin as a bioactive polysaccharide – Extracting tailored function from less. Food Hydrocolloids 2014;42:251-259.
- Gardiner KR, Anderson NH, McCaigue MD, Erwin PJ, Halliday MI., Rowlands BJ. Adsorbents as antiendotoxin agents in experimental colitis. Gut 1993;34:51-55.
- Onyekweli AO, Usifoh CO, Okunrobo LO, Zuofa JD. Adsorptive property of kaolin in some drug formulations. Trop. J. Pharm. Res. 2003;2(1):155-159.
- Barabas ES, Adeyeye ChM. Crospovidone. Anal. Profiles Drug Subst. Excipients 1996;24:87-163.
- Chaulang GM, Patil KS, Ghodke DS, Yeole PG, Bhosale AV, Hardikar SR. Effect of some physical parameters and crospovidone on directly compressed frusemide tablets. Asian J. Pharm. 2008;2(4):235-240.
- Albengres E, Urien S, Tillement JP, Oury P, Decourt S, Flouvat B, Drieu K. Interactions between smectite, a mucus stabilizer, and acidic and basic drugs. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1985;28:601-605.
- Castela-Papin N, Cai S, Vatier J, Keller F, Souleau CH, Farinotti R. Drug interactions with diosmectite: a study using the artificial stomach-duodenum model. Int. J. Pharm. 1999;182:111-119.
- Weese JS, Cote NM, deGannes RVG. Evaluation of in vitro properties of di-tri-octahedral smectite on clostridial toxins and growth. Equine Vet. J. 2003;35:638-641.
- Williams LB, Haydel SE. Evaluation of the medicinal use of clay minerals as antibacterial agents. Int. Geol. Rev. 2010;52(7/8):745-770.
- Clark KJ, Sarr AB, Grant PG, Phillips TD, Woode GN. In vitro studies on the use of clay, clay minerals and charcoal to absorb bovine rotavirus and bovine coronavirus. Vet. Microbiol. 1998; 63:137-146.
- Buccigrosi V, Russo C, Guarino A, Brusco de Freitas M, Guarino A. Mechanisms of anti-diarrhoeal effects by diosmectite in human intestinal cells. Gut Pathog. 2017;9(23):1-8.
- Dupont Ch, Vernisse B. Anti-diarrheal effects of diosmectite in the treatment of acute diarrhea in children. Pediatr. Drugs 2009;11(2):89-99.
- Gonzalez R, Sanchez de Medina F, Martinez-Augustin O, Nieto A, Galvez J, Risco S. Zarzuelo A. Br. J. Pharmacol. 2004;141:951-960.
- Czerwionka-Szaflarska M, Adamska I., Gawryjolek J. Porównanie właściwości adsorbentów: smektynu dwuoktanościennego i aktywowanego węgla lecniczego w terapii ostrej biegunki u dzieci. Pediatr. Med. Rodz. 2013;9(1):57-59.
- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2014;59:132-152.
- Dupont Ch, Foo JLK, Garnier P, Moore N, Mathieux-Fortunet H, Sallazar-Lindo S. Oral diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children with acute watery diarrhea. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2009;7:456-462.
- Guarino A, Lo Vecchio A, Pirozzi MR. Clinical role of diosmectite in the management of diarrhea. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2009;5(4):433-440.
- Lopez-Galindo A, Viseras C, Cerezo P. Compositional, technical and safety specifications of clays to be used as pharmaceutical and cosmetic product. Appl. Clay Sci. 2007;36:51-63.
- Sadiq KA Adsorption study of drug cefixime onto surface Iraqi attapulgite. Iraqi Natl. J. Chem. 2016;16(1): 32-43.
- DuPont HL, Ericsson ChD, DuPont MW, Luna AC, Mathewson JJ. A randomized, open-label comparison of nonprescription loperamide and attapulgite in symptomatic treatment of acute diarrhea. Am. J. Med. 1990;88:20-23.
- Szczygieł Ł. Medyczne zastosowanie związków bizmutu. Gaz. Farm. 2009;4:36-38.
- Lambert JR, Midolo P. The action of bismuth in the treatment of Helicobacter pylori infection. Aliment. Pharmacol. Ther. 1997;11(1):27-33.
- Dunk AA., Prabhu U, Tobin A, O'Morain C, Mowat NA. The safety and efficacy of tripotassium dicitrato bismuthate (De-Nol) maintenance in patients with duodenal ulceration. Aliment. Pharmacol. Ther. 1990; 4(2):157-162.

Artykuł współfinansowany ze środków  
WUM (FW23/NM1/17).  
Autor korespondencyjny:  
mgr farm. Sylwester Krukowski  
sylwester.krukowski@wum.edu.pl