

Paweł Kubica, Agnieszka Kulig, Agnieszka Szopa, Karolina Turcza, *Halina Ekiert

Nowe surowce roślinne w Farmakopei Europejskiej. Część 6. *Paullinia cupana* (*P. guarana*) – źródło nowego surowca alkaloidowego

The new plant raw materials in the European Pharmacopoeia.
Part 6. *Paullinia cupana* (*P. guarana*) – the source
of new alkaloid raw material

SUMMARY

One of the most recent pharmacopoeial documents, the European Pharmacopoeia Supplement 9.4, inventories five new raw materials long known in Traditional Chinese Medicine (TCM). Part 1 and 2 present species providing new saponin raw materials: *Bupleurum* sp. and *Platycodon grandiflorus*. Part 3 describes *Ligusticum chuanxiong* which is a source of a new volatile oil-containing material. Part 4 is focused on *Houttuynia cordata* and Part 5 on *Paeonia x suffruticosa* (sources of a new flavonoid and terpenoid-phenolic raw material, respectively). Moreover, Supplement 9.4 describes two South American raw materials: guarana seed and mate leaf and an East Asian raw material – green tea leaf. Part 6 of the series of articles deals with botanical, ecological, chemical and pharmacological characterization of *Paullinia cupana* (guarana) which is a source of new alkaloid raw material – *Guaranae semen*. This material has long been known and used not only in South American countries but also in Europe as a psychostimulant due to a high content of caffeine. Currently, it advanced to be included in the list of pharmacopoeial raw materials in the European Union countries. The aim of the article is to provide the pharmaceutical and medical community with professional knowledge on *Paullinia cupana*, indispensable in contacts with patients.

Keywords: guarana, new alkaloid raw material, botanical, ecological and chemical characterization, biological activity

STRESZCZENIE

W jednym z najnowszych dokumentów farmakopealnych – w Suplemencie 9.4 do Farmakopei Europejskiej – figuruje pięć nowych surowców znanych od dawna w tradycyjnej medycynie chińskiej (TCM). W częściach 1 i 2 serii artykułów przedstawiono gatunki dostarczające nowych surowców saponinowych – *Bupleurum* sp. i *Platycodon grandiflorus*. W części 3 zaprezentowano *Ligusticum chuanxiong* – źródło nowego surowca olejkowego. Część 4 poświęcono *Houttuynia cordata*, a część 5 – *Paeonia x suffruticosa* (źródła odpowiednio nowego surowca flawonoidowego i terpenoidowo-fenolowego). W Suplemencie 9.4. figurują ponadto dwa surowce południowo-amerykańskie: nasienie guarany i liść mate oraz surowiec wschodnio-azjatycki – liść zielonej herbaty. Część 6 serii artykułów zdecydowano poświęcić charakterystyce botaniczno-ekologiczno-chemiczno-farmakologicznej *Paullinia cupana* (*Paulinia guarana*), gatunkowi będącemu źródłem nowego surowca alkaloidowego – *Guaranae semen*. Surowiec ten od dawna znany był i wykorzystywany nie tylko w krajach Ameryki Południowej, lecz również w Europie, jako psychostymulujący ze względu na dużą zawartość kofeiny. Aktualnie awansował na listę surowców farmakopealnych w krajach Unii Europejskiej. Celem artykułu jest przybliżenie profesjonalnej wiedzy dotyczącej *Paullinia cupana*, niezbędnej dla środowiska farmaceutyczno-medycznego w kontaktach z pacjentami.

Słowa kluczowe: guarana, nowy surowiec alkaloidowy, charakterystyka botaniczno-ekologiczno-chemiczna, aktywność biologiczna

Wstęp

Jeden z najnowszych europejskich dokumentów farmakopealnych – Suplement 9.4 do Farmakopei Europejskiej (1) oraz jego tłumaczenie wraz z Suplementami 9.3 i 9.5 na język polski (Suplement 2018 do XI wydania Farmakopei Polskiej) (2) wprowadził do oficjalnego lecznictwa europejskiego kilka nowych surowców roślinnych od dawna znanych i wykorzystywanych w tradycyjnej medycynie chińskiej (TCM). Charakterystyka botaniczno-chemiczno-farmakologiczna gatunków roślin dostarczających tych surowców została przedstawiona w serii artykułów 1-5. Były to dwa gatunki z rodzaju *Bupleurum* sp. – przewiercień i *Platycodon grandiflorus* – rozwar wielkokwiatowy (źródło surowców saponinowych) (3, 4), *Ligusticum chuanxiong* – podagrycznik chiński (źródło surowca olejkowego) (5), *Houttuynia cordata* – pstrolistka sercowata (źródło surowca flawonoidowego) (6) oraz *Paeonia x suffruticosa* – piwonia drzewiasta (źródło surowca terpenoidowo-fenolowego) (7).

Suplement 9.4 do Farmakopei Europejskiej wprowadził ponadto dwa nowe surowce alkaloidowe pochodzenia południowo-amerykańskiego, których źródłem są: *Paullinia cupana* (guarana) i *Ilex paraguariensis* (mate) oraz jeden surowiec wschodnioazjatycki, bogaty w katechiny – niefermentowany liść zielonej herbaty, którego źródłem jest *Camellia sinensis* – herbata chińska.

Trzy wymienione powyżej surowce są od dawna znane i wykorzystywane w celach leczniczych, prozdrowotnych i kulinarnych w Europie, w tym w Polsce. Zgodnie z Suplementem 9.4 awansowały one na listę najważniejszych surowców pochodzenia roślinnego dopuszczonych do wykorzystania w oficjalnej fitoterapii w Europie.

W części 6 serii artykułów zdecydowano się na przedstawienie charakterystyki *Paullinia cupana* – guarany. Gatunek ten od dawna wykorzystywany jest w tradycyjnej medycynie południowo-amerykańskiej, głównie brazylijskiej i wenezuelskiej. W artykule zaprezentowano charakterystykę botaniczno-ekologiczną tego gatunku, informacje o jego uprawach oraz skład chemiczny surowca – *Guaranae semen* – nasienia guarany. Największą uwagę skupiono na przeglądzie możliwych aplikacji terapeutycznych surowca potwierdzonych badaniami naukowymi.

Celem artykułu jest przybliżenie podstawowej wiedzy dotyczącej *Paullinia cupana* – guarany, niezbędnej dla lekarzy, fitoterapeutów i farmaceutów w profesjonalnych kontaktach z pacjentami.

Paullinia cupana (*Paullinia guarana*) – informacje ogólne

Paullinia cupana Kunth – *Paullinia guarana* należy do rodzaju *Paullinia* – Paulinia, rodziny *Sapindaceae* – Mydleńcowate. Prawie wszystkie rośliny z rodzaju *Paullinia*, do którego należy około 200 gatunków, występują naturalnie na obszarach Ameryki Południowej w strefie tropikalnej i subtropikalnej (8).

Nazwy synonimowe to *Paullinia cupana* var. *sorbilis* (Mart.) Ducke i *Paullinia sorbilis* Mart. (9). Roślina ta znana jest pod nazwą zwyczajową jako guarana, wywodzącą się od nazwy plemienia Guarani – Indian pochodzących z Ameryki Południowej (Paragwaj), którzy od wieków zajmowali się uprawą tej rośliny. Jej nazwy obcojęzyczne to: guarana, brazilian cocoa (ang.), la guarana (fr.), guarana, Guarana-Strauch (niem.), cupana (hiszp.), guarana, guarana-uvo, guaranazeiro, cipo-guarana (portug.) (9, 10).

Na przełomie XVII i XVIII wieku odkrył i opisał guaranę niemiecki przyrodnik Christian Franz Paullini i od jego nazwiska pochodzi łacińska nazwa. Do Europy guarana dotarła za sprawą jezuickiego misjonarza João Felipe Bettendorfa. Liczne źródła wskazują jednak na to, że guarana uprawiana była na plantacjach przez Indian, jeszcze zanim Krzysztof Kolumb odkrył Amerykę. Pierwszą analizę chemiczną rośliny przeprowadził już w 1700 roku niemiecki entomolog i botanik Theodor von Martius. Wyizolował on z guarany białą, krystaliczną substancję o gorzkim smaku i nazwał ją guaraniną. Kolejnym badaczem, który sklasyfikował i opisał roślinę w 1821 roku, był niemiecki botanik Carl Sigismund Kunth. Do 1897 roku guarana posiadała więc dwie odrębne klasyfikacje botaniczne. Od tego czasu zachowano nazwę *Paullinia cupana* jako główną nazwę naukową, ponieważ została ona zarejestrowana jako pierwsza.

W 1937 roku Adolpho Ducke – włoski entomolog, botanik i etnograf, specjalizujący się we florze i faunie Amazonii, opisał dokładnie cechy morfologiczne *P. cupana*, pozwalające odróżnić populacje znalezione w górnym biegu rzeki Rio Negro (Kolumbia) od tych znalezionych w Maués (Brazylia). Ducke uzupełnił w ten sposób opis *Paullinia sorbilis* sporządzony przez Martiusa, klasyfikując ją jako odmianę *Paullinia cupana* var. *sorbilis* (Mart.) Ducke. Ducke sklasyfikował *Paullinia cupana* var. *sorbilis* jako tzw. guaranę brazylijską, a *Paullinia cupana* var. *typica* jako tzw. guaranę wenezuelską. Ta pierwsza jest obecnie wykorzystywana komercyjnie i została najdokładniej przebadana (8, 10, 11).

Charakterystyka botaniczno-ekologiczna

Gatunek *Paullinia cupana* ma postać pnącego krzewu lub zdrewniałych lian, które w obecności odpowiednio wysokich drzew stanowiących podporę, mogą osiągać do 10 m długości. Łodyga tego gatunku jest prążkowana i ma żółtawobrazowe zabarwienie na etapie zdrewnienia (12).

Liście są nieparzyste, złożone z 5 listków, ułożone naprzemianległe. Dobrze rozwinięte pochwy liściowe mają około 1,5 cm długości. Główne ogonki liściowe mają od 8 do 19 cm długości, a ogonki listków są bardzo krótkie. Listki mają owalny kształt, ząbkowany wierzchołek i wyraźne unerwienie od spodu. Listki osiągają wymiary od 10 do 14 cm szerokości i od 27 do 33 cm długości. Liście są ciemnozielone z połyskującą górną powierzchnią. U podstawy każdego liścia znajduje się pączek wegetatywny i reprodukcyjny (12).

Guarana jest rośliną jednopienną. Kwiaty męskie i żeńskie mają kolor żółty, zebrane są w groniaste kwiatostany. Kwiaty mają 5 płatków korony (z których dwa są mniejsze), 8 pręcików oraz słupek z trójkomorową zalaznią. W przeważającej części stosunek kwiatów męskich do żeńskich wynosi 4,5:1 i może się różnić w każdym z kwiatostanów. Różnice te uwarunkowane są głównie czynnikami genetycznymi i środowiskowymi (8).

Owoce jest torebka o barwie ciemnozielonej, która po dojrzeniu przyjmuje kolor od żółtopomarańczowego do jasnoczerwonego, następnie pęka, odsłaniając od 1 do 4 ciemnobrązowych nasion. Nasiona u nasady pokryte są białą osnówką, która chroni je przed utratą wilgoci. Czerwonawa torebka z ciemnym nasieniem w środku i białą osnówką przypomina wyglądem ludzkie oko, co jest charakterystyczną cechą, przydatną w identyfikacji guarany (8).

Roślina jest zapylana przez pszczoły z rodzajów *Melipona* i *Apis*. Nasiona w sposób naturalny są rozsiewane przez ptaki. Odległości, na które mogą je rozprzestrzenić, nie są znane. Do takiego rozsiewu przyczynia się rozmieszczenie alkaloidów w nasionach. Osnówka praktycznie nie zawiera kofeiny, teobrominy czy teofiliny. Ptaki, aby wykorzystać cukry obecne w osnówce, spożywają nasiona guarany, ale bez ich kruszenia i miazdżenia, więc ilość uwolnionej kofeiny jest minimalna i ptaki unikają intoksykacji. Następnie nasiona są wydalane i rozsiewane (8).

Naturalne stanowiska *P. cupana* znajdują się na terenie Ameryki Południowej, głównie w Brazylii w dorzeczu Amazonki. Roślina najlepiej czuje się na terenach podmokłych, dlatego najczęściej spotykamy

ją rosnącą wzdłuż brzegów rzek. Do pełnego rozwoju gatunek potrzebuje wysokiej temperatury oraz średnich rocznych opadów od 1500 do 2000 mm. Istnieją kontrowersje dotyczące pochodzenia *P. cupana* var. *sorbilis*. Naturalne stanowiska rośliny wydają się być ograniczone do regionu Maués (dorzecze rzeki Açu), natomiast według Ducka obszarem naturalnego pochodzenia guarany jest bieg górny rzeki Rio Negro (ryc. 1) (8).

Uprawy

Uprawę guarany rozpoczęli Indianie z plemienia Sateré-Mawé żyjący w rejonie rzeki Açu i jej dopływów. W komercyjnych uprawach na otwartym terenie gatunek traci formę morfologiczną liany i rozwija się jako krzew niezrzucający liści, o wysokości od 2 do 3 m.

Do lat 80. XX wieku miasto Maués w Amazonii było niekwestionowanym liderem w produkcji guarany w Brazylii. Zwiększające się wykorzystanie nasion związane z komercyjnym użytkowaniem, głównie w produkcji napojów bezalkoholowych



Ryc. 1. Mapa Ameryki Południowej – na terenie Brazylii zaznaczono stany z największymi obszarami upraw guarany (Amazonas, Acre, Pará, Mato Grosso i Bahia)

oraz w przemyśle farmaceutycznym i kosmetycznym, skłoniło tysiące rolników na południu stanu Bahii, w obszarze upraw kakaowca, do podjęcia również upraw guarany. Gatunek ten szybko rozprzestrzenił się w tym regionie ze względu na korzystne warunki glebowe i klimatyczne – podobne do naturalnych siedlisk rośliny, ale w szczególności ze względu na brak szkodników i chorób oraz zwiększoną żyzność gleby. Uprawa guarany rozszerzyła się także poza rejonem Bahia, do innych stanów Brazylii: Amazonas, Acre, Pará, Mato Grosso (ryc. 1).

Obecnie guaranę uprawia się na terenie Brazylii, głównie w stanie Amazonas i Bahia. Z tych dwóch regionów pochodzi 95% całej brazylijskiej guarany. Roślinę rozmnaża się nie tylko z nasion, ale również z sadzonek, co pozwala na zachowanie pożądanych cech (odporność na szkodniki i choroby oraz dobra produktywność) odmian uprawnych. Ponadto rośliny rozmnażane przez sadzonki rosną lepiej i szybciej wchodzą w okres owocowania.

Młode sadzonki powinny być uprawiane przez okres od 7 do 9 miesięcy, w zacienieniu. Przcinać jest ważne ze względu na zmniejszanie częstości występowania chorób oraz wytworzenie nowych gałęzi, które staną się gałęziami produkcyjnymi podczas następnego zbioru. Roślina wytwarza owoce każdego roku. Pierwsze zbiory mają miejsce po 3. roku życia rośliny, a począwszy od 6. roku produkcja staje się bardziej wydajna.

Zbiór surowca jest kosztowny i przeprowadza się go najczęściej ręcznie. Dojrzewanie owoców jest nierównoczesne, co sprawia, że zbiory trwają do 3 miesięcy. W ręcznym przetwarzaniu, nasiona są odzyskiwane z owoców po 3 dniach fermentacji, natomiast gdy zbiór odbywa się z użyciem maszyn, natychmiast po zbiorze (8). Nasiona po zebraniu są myte w celu usunięcia osnówki, prażone, mielone, mieszane z wodą, a następnie suszone. Uzyskuje się w ten sposób guaranę (pasta guarana). Po przetworzeniu

nasion, zależnie od zastosowanej obróbki, zawartość kofeiny można zwiększyć przez zateżenie. W ekstrakcie z guarany ilość kofeiny może być podwojona lub potrojona w porównaniu z nasionami i wynosić od 9,8 do 11,0%. Forma skoncentrowana ekstraktu jest używana m.in. do produkcji napojów energetyzujących na bazie guarany, znanych w Brazylii jako rebites (8, 13).

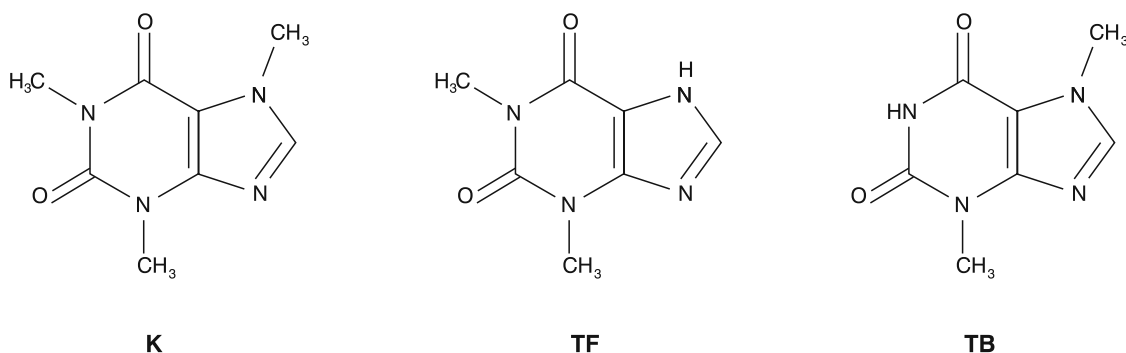
Skład chemiczny surowca

Surowiec farmaceutyczny według European Pharmacopoeia 9.4 stanowią *Paulliniae semen*, czyli wysuszone nasiona *Paullinia cupana* Kunth, standaryzowane na zawartość kofeiny, której nie powinno być mniej niż 3,5% (1).

Na uwagę zasługuje również fakt, iż guarana jako roślina lecznicza figurowała w Farmakopei Polskiej już wcześniej, tj. w drugim wydaniu Farmakopei Polskiej z 1937 roku.

Surowiec ma monografię Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz figuruje w dokumentach Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) (14, 15). Informacje o surowcu zawarte są również w bazie surowców kosmetycznych CosIng (Cosmetic Ingredient Database), jako sproszkowane nasiona, ekstrakt z nasion oraz całe sproszkowane owoce.

Kofeina jest głównym, odpowiedzialnym za działanie farmakologiczne związkiem występującym w *P. cupana* (ryc. 2). Zawartość tego związku jest różna w zależności od części morfologicznej rośliny, zmienności genetycznej, miejsca zbioru i warunków klimatycznych. Pomimo tych zależności, zawartość kofeiny w nasionach guarany wynosi od 2,5 do 6,0% i jest wysoka w porównaniu z innymi gatunkami bogatymi w ten związek, takimi jak: kawa arabska (*Coffea arabica* L.), herbata chińska (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) i yerba mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil.). W przypadku nasion *P. cupana* największa



Ryc. 2. Budowa chemiczna alkaloidów purynowych obecnych w owocach guarany: kofeina (K), teofilina (TF) i teobromina (TB)

ilość kofeiny występuje w zarodkach z liścieniami i w ochronnej warstwie zewnętrznej nasion (odpowiednio 4,28 i 1,64%), natomiast w osnówce związek ten właściwie nie występuje. Oprócz kofeiny w roślinie stwierdzono obecność innych alkaloidów purynowych: teofiliny i teobrominy (ryc. 2), lecz w dużo mniejszych ilościach (poniżej 0,3%). Wysoka zawartość kofeiny była ważną cechą w procesie selekcji odmian w celu wprowadzenia tzw. klonów wysoko produkcyjnych do upraw komercyjnych (8).

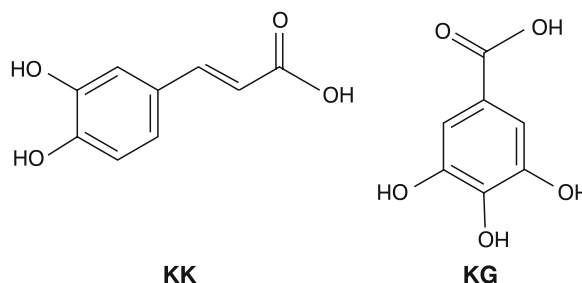
Informacje na temat innych związków chemicznych obecnych w surowcu są nieliczne. W surowcu poza alkaloidami purynowymi występują również garbniki, proantocyjanidyny i saponiny. Związki o szczególnie cennych właściwościach biologicznych, których obecność stwierdzono w nasionach guarany, to: katechina, epikatechina, proantocyjanidyny A2 i B2 (ryc. 3) oraz garbniki. Całkowita zawartość garbników dochodzi do 12% suchej masy surowca. W surowcu występują również kwasy fenolowe – kwas kawowy i kwas galusowy (11, 16-18) (ryc. 4).

Tradycyjne i współczesne wykorzystywanie guarany

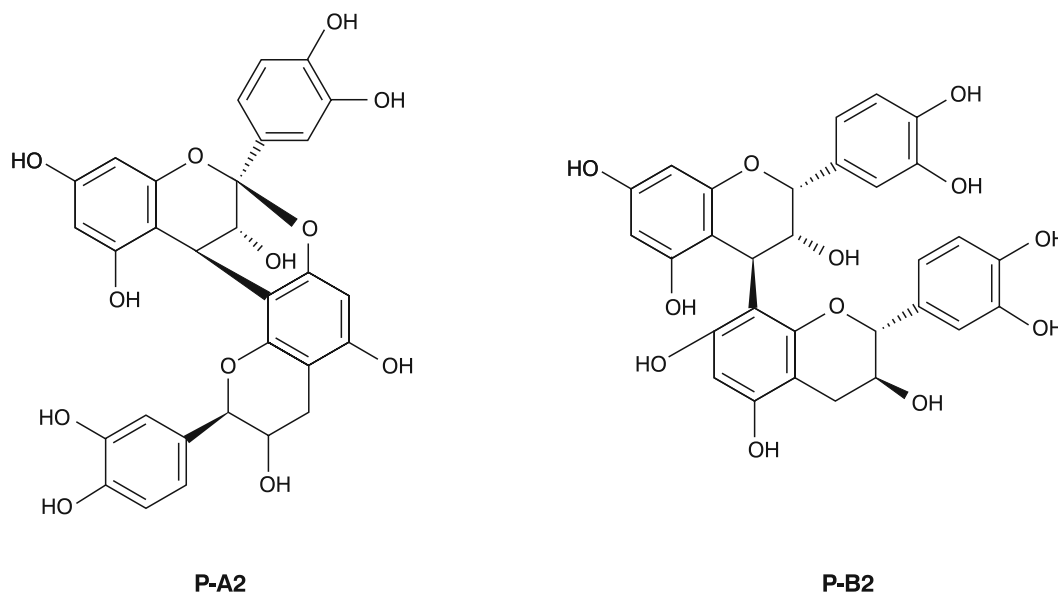
Pierwsze doniesienie o stosowaniu guarany jako napoju pochodzi z 1669 roku, kiedy to podczas jezuickiej ekspedycji do Amazonii misjonarz João Felipe Bettendorf zaobserwował, że Indianie Sateré-Mawé spożywają napój stymulujący, który ma właściwości

moczopędne i działa przeciw bólowi głowy, gorączce i skurczom (8).

Guarana jest znana przede wszystkim z działania stymulującego. Indianie z Maués używali jej podczas długich polowań, co z pewnością wiązało się z oczekiwaniem pobudzeniem wywołanym przez kofeinę. Guarana była używana jako środek do wspomaganie wysiłku fizycznego i stresu psychicznego, a także jako diuretyk, a nawet afrodyzjak. Po dotarciu do dużych ośrodków miejskich popularność guarany jako rośliny leczniczej opierała się właśnie na fizycznym i psychicznym działaniu pobudzającym oraz ułatwiającym odchudzanie. Obecnie produkty z guarany cenią się za właściwości adaptogenne, stymulujące ośrodkowy układ nerwowy oraz poprawiające pamięć i koncentrację. Guarana jest wciąż używana jako środek przeciwbólowy, przeciwgorączkowy oraz stosowana w leczeniu migren i neuralgii (8, 16, 18-21).



Ryc. 4. Budowa chemiczna kwasów fenolowych obecnych w owocach guarany: kwas kawowy (KK), kwas galusowy (KG)



Ryc. 3. Budowa chemiczna proantocyjanidyn obecnych w owocach guarany: proantocyjanidyna A2 (P-A2), proantocyjanidyna B2 (P-B2)

Guarana jako składnik preparatów złożonych wspomaga leczenie depresji i otyłości; działanie to potwierdzone zostało badaniami naukowymi (22-25).

Guarana na rynku polskim

W Polsce guaranę można znaleźć na półkach sklepowych w aptekach, sklepach zielarskich, w dziale ze zdrową żywnością oraz w sklepach internetowych. Dostępna jest w formie herbatek ziołowych, suplementów diety (proszek, kapsułki, tabletki), a także w napojach energetyzujących.

Działania terapeutyczne potwierdzone badaniami naukowymi

Działanie psychostymulujące i uspokajające

Guaranie przypisuje się przede wszystkim działanie stymulujące na ośrodkowy układ nerwowy, ze względu na obecność kofeiny. Ponadto obserwuje się inne efekty, tj. wzmożoną czujność, szybszy czas reakcji i przetwarzania informacji, polepszenie pamięci i nastroju, zwiększenie wydajności w ćwiczeniach fizycznych oraz efekt termogeniczny powiązany z utratą masy ciała i wydzielaniem kwasu żołądkowego (8).

Zbadano zachowania kognitywne szczurów (zdolność uczenia się i pamięci przestrzennej stosując test labiryntu Morrisa), którym podawano ekstrakty z guarany. Do badań wykorzystano surowy liofilizowany ekstrakt z nasion guarany i jego częściowo oczyszczone frakcje A lub B (sposób uzyskania ekstraktów objęty postępowaniem patentowym). Ekstrakty były podawane szczurom raz dziennie przez 40 dni. Szczury, które otrzymywały ekstrakt i frakcję A, wykazywały poprawę zachowań poznawczych. Ponadto ich długoterminowe podawanie chroniło szczury przed efektem zaniku pamięci wywołanym skopolaminą. Wyniki te sugerują, że badane ekstrakty mogą poprawiać funkcje poznawcze u normalnych szczurów, a także u zwierząt z wywołaną amnezją (26).

W innych badaniach prowadzonych na szczurach i myszach również wykazano, że podawanie wodnej zawiesiny, zawierającej sproszkowane nasiona guarany, jest w stanie częściowo odwrócić efekt zaniku pamięci wywołany skopolaminą (20).

Również na szczurach wykazano efekt uspokajający. Długoterminowe podawanie częściowo oczyszczonego ekstraktu z nasion guarany (zawierającego głównie kofeinę, epikatechinę i katechinę) wywoływało efekt uspokajający w teście podniesionego T-labiryntu. W badaniu wykazano, że za to działanie odpowiedzialne są układy neurotransmisji dopaminergicznej i serotoninerdycznej (27).

Korzystne efekty psychoaktywne ekstraktu z guarany potwierdziły również badania na ludziach. W podwójnie ślepej próbie porównywano efekt podawania suchego ekstraktu z guarany (75 mg), żeń-szenia (200 mg), obu ekstraktów razem (75 mg/200 mg) oraz placebo. We wszystkich przypadkach nastąpiło przyspieszenie wykonywania zadań. Guarana zwiększała szybkość wykonywania zadań wymagających uwagi. Podawanie obu ekstraktów równocześnie poprawiało wydajność wykonywania zadań pamięciowych. Wyniki potwierdziły korzystny wpływ zarówno guarany, jak i żeń-szenia na aktywność umysłową u ludzi (28). W kolejnym badaniu, również przeprowadzonym na ludziach, analizowano właściwości psychoaktywne suplementu diety zawierającego guaranę, witaminy i biopierwiastki. Wykazano, że w porównaniu z placebo, pojedyncza dawka suplementu (zawierającego 222,2 mg guarany) może korzystnie regulować zarówno wydajność poznawczą, jak i subiektywne odczucie zmęczenia (29).

Celem innego badania była ocena skuteczności standaryzowanego suchego ekstraktu z guarany na przewlekłe zmęczenie, jakość snu, lęk, objawy depresji i menopauzy w grupie pacjentek z nowotworem piersi, poddanych chemioterapii układowej. Rezultaty oceniano na podstawie kwestionariuszy. Pacjentki podzielono na dwie grupy: jednej z nich podawano placebo, a drugiej 50 mg ekstraktu z guarany 2 razy dziennie przez 21 dni. Wyniki wykazały, że guarana jest skuteczną, niedrogą i nietoksyczną alternatywą dla krótkotrwałego usuwania zmęczenia u pacjentek poddawanych chemioterapii raka piersi (30). Guarana może być obiecującą propozycją w leczeniu zmęczenia psychicznego i fizycznego spowodowanego chorobą nowotworową, ponieważ jej stosowanie nie ma znaczących skutków ubocznych i jest tańsze w porównaniu z tradycyjną terapią lekową.

Działanie przeciwutleniające

Przeprowadzono eksperyment, w którym zbadano wpływ ekstraktów etanolowych z guarany (w stężeniach od 0,5 do 2,0 $\mu\text{g/ml}$) na poziom dialdehydu malonowego (MDA) w komórkach mysich 3T3-L1, uszkodzonych na skutek działania cytrynianu żelazowo-amonowego. Efekt przeciwutleniający był zależny od dawki. Przy najwyższym stężeniu – 2 $\mu\text{g/ml}$ – peroksydacja lipidów osiągnęła 65,2%, co świadczy o właściwościach przeciwutleniających ekstraktu z guarany (11).

W innym badaniu również wykazano wyraźny efekt przeciwutleniający. Badania homogenatów uzyskanych z mózgow szczurów wykazały, że wodno-alkoholowe

ekstrakty z guarany hamują peroksydację lipidów w sposób zależny od dawki (31).

Przeprowadzono także badania z użyciem różnych ekstraktów z nasion guarany: wodnego, metanolowego, acetonowego (35%) i etanolowego (60%). Ekstrakty przygotowywano dwiema metodami: w temperaturze wrzenia i w temperaturze pokojowej. Wykazano, że w układzie emulsyjnym kwas linolowy- β -karoten, utlenianie β -karotenu było hamowane przez wszystkie ekstrakty. Najsilniejszy efekt wykazywał ekstrakt metanolowy przygotowany w temperaturze pokojowej – hamował on utlenianie β -karotenu w 87,8% oraz w 85,9% przygotowany w temperaturze wrzenia. Najslabiej działał ekstrakt wodny (70,9% dla temperatury pokojowej i 67,8% dla temperatury wrzenia). Również analizy z użyciem DPPH (2,2-difenyl-1-pirylohydrazyl) potwierdziły działanie przeciwutleniające. W metodzie tej udowodniono, że najwyższy potencjał przeciwutleniający wykazywały ekstrakty acetonowy i etanolowy, przygotowane w temperaturze pokojowej (21).

Działanie wspomagające utratę masy ciała

W Stanach Zjednoczonych sprzedawany jest suplement wspomagający odchudzanie, zawierający w swoim składzie: Ma Huang (*Ephedra sinica*) – źródło efedryny oraz guaranę (*P. cupana*) – źródło kofeiny. Przeprowadzono eksperyment, w którym zbadano wpływ suplementu zawierającego 12 mg Ma Huang i 40 mg guarany na utratę masy ciała i zawartość tłuszczu. Pacjentom podawano 6 dawek suplementu dziennie przez 8 tygodni. W grupie otrzymującej preparat wykazano istotny spadek masy ciała oraz zmniejszenie poziomu tłuszczu w porównaniu z grupą kontrolną. Zaobserwowano ponadto zmniejszenie obwodu bioder i obniżenie poziomu trójglicerydów w surowicy krwi (25).

Przeprowadzono również inne badania, których głównym celem było porównanie wpływu mieszaniny zielonej herbaty i ekstraktu z guarany, zawierającej zmienne dawki EGCG (galusan epigallokatechiny) i stałą dawkę kofeiny, na 24-godzinne zużycie energii i utlenianie tłuszczów u badanych osób. Stwierdzono, że dobowy wydatek energetyczny wzrósł o około 750 kJ dla każdej mieszaniny kofeiny i EGCG. Wzrost ten był podobny dla wszystkich testowanych dawek EGCG (17).

Działanie przeciwdepresyjne

Przeprowadzono eksperyment mający na celu ocenę efektu, jaki wywiera guarana na zachowanie myszy w testach wymuszonego pływania i otwartego pola. Wykazano, że zarówno guarana (25 i 50 mg/kg), jak i kofeina (10 i 20 mg/kg) znacząco zmniejszyły czas

bezruchu w teście wymuszonego pływania u myszy, co sugeruje, że wykazują one właściwości podobne do leków przeciwdepresyjnych. Dawki te nie miały wpływu na poruszanie się w teście otwartego pola, dopiero wyższe dawki guarany (100 mg/kg) i kofeiny (30 mg/kg) zwiększyły aktywność lokomotoryczną w tym teście (32).

Działanie przeciwdrobnoustrojowe

Stwierdzono, że etanolowy ekstrakt z nasion guarany w stężeniach od 16 do 128 $\mu\text{g/ml}$ wykazuje właściwości hamujące wzrost bakterii Gram-dodatnich: *Staphylococcus epidermidis* i *Staphylococcus aureus* oraz Gram-ujemnych: *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* i *Pseudomonas aeruginosa*. Efekt ten był najsilniejszy dla *P. aeruginosa* – MIC (minimalne stężenie hamujące) = 16 $\mu\text{g/ml}$, niższy dla *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* i *Escherichia coli* – MIC = 32 $\mu\text{g/ml}$, jeszcze niższy dla *Salmonella typhi*, *Enterobacter cloacae* i *Staphylococcus aureus* – MIC = 64 $\mu\text{g/ml}$, a najniższy dla *Staphylococcus epidermidis* – MIC = 128 $\mu\text{g/ml}$. Rozwój *Bacillus subtilis* i *Streptococcus faecalis* nie był hamowany w tych stężeniach (11).

W innym eksperymencie zbadano aktywność hamującą różnych ekstraktów – wodnego, metanolowego, etanolowego i acetonowego, przygotowywanych w temperaturze wrzenia i w temperaturze pokojowej, na grzyby: *Aspergillus niger*, *Trichoderma viride* i *Penicillium cyclopium* oraz na bakterie: *Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens* i *Bacillus cereus*. Wyniki wykazały, że rodzaj rozpuszczalnika ekstrakcyjnego miał duży wpływ na właściwości przeciwdrobnoustrojowe uzyskanych ekstraktów, podczas gdy temperatura ekstrakcji nie miała na niego znaczącego wpływu. Najsilniejszą aktywność przeciwdrobnoustrojową stwierdzono dla ekstraktów alkoholowych i acetonowych, natomiast dla ekstraktów wodnych niewielką lub żadną (21).

Działanie przeciwwrzodowe

Działanie przeciwwrzodowe ekstraktów z nasion guarany zostało potwierdzone badaniami na gryzoniach. Ekstrakt suchy z nasion (w dawkach 50 i 100 mg/kg) i kofeina (w dawkach 20 i 30 mg/kg) wykazywały działanie ochronne u gryzoni z uszkodzeniem żołądka wywołanym indometacyną lub etanolem. Zarówno guarana, jak i kofeina w testowanych dawkach znacząco hamowały powstawanie uszkodzeń błony śluzowej żołądka wywołanych etanolem. W przypadku uszkodzeń wywołanych przez indometacynę guarana znacząco je zmniejszała jedynie w dawce 100 mg/kg. Kofeina w zastosowanych dawkach nie wykazywała wpływu na uszkodzenia wywołane indometacyną (33).

Działanie cytoochronne i przeciwnowotworowe

Stwierdzono, że *P. cupana* wykazuje właściwości chemoochronne, potwierdzone badaniami na myszach, u których sztucznie wywołano hepatokarcynogenezę przez dootrzewnowe podanie roztworu N-nitrozodimetyloaminy. Myszy otrzymywały przez 25 tygodni trzy różne dawki sproszkowanych nasion guarany (0,1; 1,0 i 2,0 mg/g m.c.) wraz z jedzeniem. Zostały przeprowadzone badania mikroskopowe oraz analizy ekspresji białka PCNA (ang. *proliferating cell nuclear antigen*) metodą Western blotting. U myszy, którym podawano guaranę, zakres i liczba uszkodzeń wątroby zostały obniżone maksymalnie o 50% (w przypadku zastosowania dawki 2,0 mg/g m.c.). Zastosowanie największej dawki *P. cupana* również powodowało zmniejszenie liczby uszkodzeń przednowotworowych i ekspresję białka PCNA (34).

W innym badaniu myszom podawano guaranę w dawce 2,0 mg/g m.c. przez 7 dni, a następnie wstrzykiwano zawiesinę komórek czerniaka B16/F10 do żyły ogonowej. Guaranę podawano myszom przez kolejne 14 dni, po tym czasie badano powierzchnię przerzutów komórek nowotworowych do płuc. Wykazano, że leczenie guaraną zmniejszyło proliferację i zwiększyło apoptozę komórek nowotworowych, w konsekwencji zmniejszając obszar objęty nowotworem (35).

Działanie cytoochronne potwierdzono badaniami naukowymi prowadzonymi w warunkach *in vitro* na ludzkiej linii komórkowej neuroblastoma SH-SY5Y (nerwiak płodowy współczulny), która jest modelem do badań nad mechanizmami prowadzącymi do przeżycia lub śmierci komórek nerwowych, zwłaszcza w badaniach nad chorobą Parkinsona. Zbadano wpływ dodatku ekstraktu z guarany w stężeniach 0,312 i 0,625 mg/ml pożywki. Udowodniono, że dodatek ekstraktu z guarany znacząco zwiększył żywotność komórek SH-SY5Y traktowanych rotenonem (substancją powodującą uszkodzenie komórek). Badanie metodą MTT (zmiana barwy żółtego bromku 3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-difenyloctetrazolu

w niebieski formozan pod wpływem mitochondrialnych dehydrogenaz) wykazało właściwości cytoochronne ekstraktu zależne od dawki. Również kondensacja chromaty i fragmentacja jądra zostały znacznie zmniejszone po dodaniu obu stężeń ekstraktu. Poziom dehydrogenazy mleczanowej, świadczącej o uszkodzeniu komórek, był znacząco zmniejszony po dodaniu 0,312 mg/ml guarany. Natomiast nie obserwowano tych zmian przy wyższym stężeniu (16).

Działanie przeciwapagacyjne

Działanie przeciwapagacyjne udowodniono, analizując wpływ wodnego ekstraktu z guarany (100 mg/ml) oraz poszczególnych jego frakcji, uzyskanych z wykorzystaniem metod chromatograficznych (TLC), na agregację płytek krwi i syntezę tromboksanu u królików. Wykazano, że zmniejszały one agregację płytek i tworzenie tromboksanu z kwasu arachidonowego (36).

Podsumowanie

W tradycyjnej medycynie południowo-amerykańskiej, w tym głównie brazylijskiej, guarana wykorzystywana jest jako surowiec stymulujący, likwidujący bóle głowy, gorączkę oraz jako diuretyk. Ponadto korzysta się z efektu przeciwskurczowego oraz działania pobudzającego libido tego surowca.

Profesjonalne badania naukowe udowodniły, oprócz działania psychostymulującego, także inne cenne kierunki aktywności guarany – działanie przeciwutleniające, cytoochronne, przeciwnowotworowe, przeciwapagacyjne, przeciwdrobnoustrojowe oraz wspomagające odchudzanie. Za wymienione efekty terapeutyczne odpowiedzialna jest nie tylko duża zawartość kofeiny w surowcu, ale również obecność różnych związków polifenolowych, znanych przeciwutleniaczy.

Równoczesna obecność w surowcu kofeiny i przeciwutleniaczy decyduje też o ważnej pozycji guarany w produkcji suplementów diety i kosmetyków.

Piśmiennictwo

1. Pharmacopoeia. 9th ed., Supplement 9.4. Council of Europe, Strasburg 2017.
2. Farmakopea Polska, Wyd. XI, Suplement 2018. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa 2018.
3. Ekiert H, Sondej A, Klimek-Szczykutowicz M i wsp. Nowe surowce roślinne w Farmakopei Europejskiej. Cz. 1. Gatunki rodzaju *Bupleurum* (przewiercień) – źródło nowego surowca saponinowego. Post Fitoter 2018; (4):248-56.
4. Ekiert H, Sondej A, Klimek-Szczykutowicz M i wsp. Nowe surowce roślinne w Farmakopei Europejskiej. Cz. 2. Rozwar wielkokwiatowy (*Platycodon grandiflorus*) – źródło nowego surowca saponinowego. Post Fitoter 2019; (1):41-8.
5. Ekiert H, Sondej A, Jaferniki K i wsp. Nowe surowce roślinne w Farmakopei Europejskiej. Cz. 3. *Ligusticum chuanxiong* (podagrycznik chiński) – źródło nowego surowca olejowego. Post Fitoter 2019; (2):102-10.
6. Kwiecień I, Kulig A, Szopa A i wsp. Nowe surowce roślinne w Farmakopei Europejskiej. Część 4. *Houttuynia cordata* Thunb. (pistolista sercowata) – źródło nowego surowca flawonoidowego. Post Fitoter 2019; (3):186-93.

7. Ekiert H, Sondej A, Klimek-Szczykutowicz M i wsp. Nowe surowce roślinne w Farmakopei Europejskiej. Część 5. *Paeonia x suffruticosa* (piwonia drzewiasta) – źródło nowego surowca terpenoidowo-fenolowego. *Post Fitoter* 2019; (4):21-31.
8. Schimpl FC, da Silva JF, Gonçalves JF i wsp. Guarana: revisiting a highly caffeinated plant from the Amazon. *J Ethnopharmacol* 2013; 150(1):14-31.
9. U.S. National Plant Germplasm System. Taxonomy – GRIN-Global Web v 1.10.5.0 2019 (Online); <https://npgsweb.ars-grin.gov/gringlobal/taxonomydetail.aspx?id=27031>.
10. *Paullinia cupana* (Online); http://old.worldagroforestry.org/treedb/AFTPDFS/Paullinia_cupana.PDF.
11. Basile A, Ferrara L, Del Pezzo M i wsp. Antibacterial and antioxidant activities of ethanol extract from *Paullinia cupana* Mart. *J Ethnopharmacol* 2005; 102(1):32-6.
12. Lodewijks MP. Aspects of the growth of Guaraná (*Paullinia cupana* var. *sorbilis*), a “relatório” for Agro Brahma and the Centro de Pesquisas do Cacau (CEPEC). Dept of Forestry, Agric University Wageningen 1986; 25.
13. Machado KN, Freitas AA, Cunha LH i wsp. A rapid simultaneous determination of methylxanthines and proanthocyanidins in Brazilian guaraná (*Paullinia cupana* Kunth). *Food Chem* 2018; 239:180-8.
14. EFSA (European Food Safety Authority) Panel on dietetic products, nutrition and allergies 2010; 8:1489.
15. Products HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products). Guarana seed 2013 (Online); https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/guarana-seed-summary-public_en.pdf.
16. Madureirae de Oliveira D, Barreto G, Galeano P i wsp. *Paullinia cupana* Mart. var. *sorbilis* protects human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cell line against rotenone-induced cytotoxicity. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30(9):1382-91.
17. Bérubé-Parent S, Pelletier C, Doré J i wsp. Effects of encapsulated green tea and Guarana extracts containing a mixture of epigallocatechin-3-gallate and caffeine on 24 h energy expenditure and fat oxidation in men. *Br J Nutr* 2005; 94(3):432-6.
18. Marx F. Analysis of guarana seeds II. Studies on the composition of the tannin fraction. *Zeitschr Leb Unters Forsch* 1990; 190:429-31.
19. Tajniki guarany – Nelfarma (Online); <https://nelfarma.eu/tajniki-guarany/>.
20. Espinola EB, Dias RF, Mattei R i wsp. Pharmacological activity of Guarana (*Paullinia cupana* Mart.) in laboratory animals. *J Ethnopharmacol* 1997; 55(3):223-9.
21. Majhenič L, Škerget M, Željiko K. Antioxidant and antimicrobial activity of guarana seed extracts. *Food Chem* 2007; 104(3):1258-68.
22. Andersen T, Fogh J. Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. *J Hum Nutr Diet* 2001; 14(3):243-50.
23. Ruxton CHS, Kirkwood L, McMillan B i wsp. Effectiveness of a herbal supplement (Zotrim) for weight management. *Br Food J* 2007; 109(6):416-28.
24. Campos MM, Fernandes ES, Ferreira J i wsp. Pharmacological and neurochemical evidence for antidepressant-like effects of the herbal product Catuama. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 78(4):757-64.
25. Boozer CN, Nasser JA, Heymsfield SB i wsp. An herbal supplement containing Ma Huang-Guarana for weight loss: a randomized, double-blind trial. *Int J Obes* 2001; 25(3):316-24.
26. Otobone FJ, Sanches AC, Nagae RL i wsp. Effect of crude extract and its semi purified constituents from guaraná seeds *Paullinia cupana* var. *sorbilis* (Mart.) lucke on cognitive performance in morris water maze in rats. *Braz Arch Biol Technol* 2005; 48(5):723-8.
27. Roncon CM, Biesdorf de Almeida C, Klein T i wsp. Anxiolytic effects of a semipurified constituent of guaraná seeds on rats in the elevated T-maze test. *Planta Med* 2011; 77(3):236-41.
28. Kennedy DO, Haskell CF, Wesnes KA i wsp. Improved cognitive performance in human volunteers following administration of guarana (*Paullinia cupana*) extract: Comparison and interaction with *Panax ginseng*. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 79(3):401-11.
29. Kennedy DO, Haskell CF, Robertson B i wsp. Improved cognitive performance and mental fatigue following a multivitamin and mineral supplement with added guaraná (*Paullinia cupana*). *Appetite* 2008; 50(2-3):506-13.
30. De Oliveira Campos MP, Riechelmann R, Martins LC i wsp. Guarana (*Paullinia cupana*) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. *J Altern Complement Med* 2011; 17(6):505-12.
31. Mattei R, Dias RF, Espinola EB i wsp. Guarana (*Paullinia cupana*): toxic behavioral effects in laboratory animals and antioxidant activity *in vitro*. *J Ethnopharmacol* 1998; 60(2):111-6.
32. Campos AR, Barros AIS, Albuquerque FAA i wsp. Acute effects of Guarana (*Paullinia cupana* Mart.) on mouse behaviour in forced swimming and open field tests. *Phytother Res* 2005; 19(5):441-3.
33. Campos AR, Barros AIS, Santos FA i wsp. Guarana (*Paullinia cupana* Mart.) offers protection against gastric lesions induced by ethanol and indomethacin in rats. *Phytother Res* 2003; 17(10):1199-202.
34. Fukumasu H, da Silva TC, Avanzo JL i wsp. Chemopreventive effects of *Paullinia cupana* Mart var. *sorbilis*, the guaraná, on mouse hepatocarcinogenesis. *Cancer Lett* 2006; 233(1):158-64.
35. Fukumasu H, Avanzo JL, Nagamine MK i wsp. *Paullinia cupana* Mart var. *sorbilis*, guaraná, reduces cell proliferation and increases apoptosis of B16/F10 melanoma lung metastases in mice. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41(4):305-10.
36. Bydlowski SP, D’Amico EA, Chamone DA. An aqueous extract of guaraná (*Paullinia cupana*) decreases platelet thromboxane synthesis. *Braz J Med Biol Res* 1991; 24(4):421-4.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 16.12.2019

zaakceptowano/accepted: 20.01.2020

Adres/address:

*prof. dr hab. n. farm. Halina Ekiert
Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków
tel. +48 (12) 620-54-30
e-mail: mfekiert@cyf-kr.edu.pl