

Ocena dostępności farmaceutycznej magnezu z tabletek o niemodyfikowanej szybkości uwalniania

The evaluation of pharmaceutical magnesium availability from unmodified release tablets

Aneta Ostróżka-Cieślak¹, Barbara Dolińska¹, Florian Ryszka²

¹Zakład Technologii Postaci Leku Katedry Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Farmaceutyczny Zakład Naukowo-Produkcyjny „Biocheffa” w Sosnowcu

STRESZCZENIE

WSTĘP: Magnez jest jednym z makroelementów niezbędnych do zachowania prawidłowej homeostazy organizmu. Stwierdzono jego pozytywne działanie w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, osteoporozy pomenopauzalnej i cukrzycy. Niestety, obserwuje się niedobory tego pierwiastka w codziennej diecie, dlatego wskazana jest jego suplementacja.

Celem badań było określenie wpływu rodzaju związku magnezu na dostępność farmaceutyczną Mg^{2+} z tabletek o niemodyfikowanej szybkości uwalniania.

MATERIAŁ I METODY: Do badań wykorzystano preparaty: Biomagnezja 150, Citromag B6 i Biomagnezja Plus (FZNP „Biocheffa”). Badanie szybkości uwalniania substancji czynnej wykonano w aparacie łopatkowym w $T = 37^{\circ}C \pm 0,5^{\circ}C$, w czasie 120 min, przy 50 obrotach mieszadła/min, stosując $0,1 \text{ mol/dm}^3 \text{ HCl}$ ($\text{pH} = 1,2$). Do analizy przebiegu uwalniania zastosowano program Statistica Zestaw Farmaceutyczny: Profile Uwalniania.

WYNIKI: Analiza badanych preparatów wykazała, że procent uwolnionego magnezu wzrastał w kolejności: Biomagnezja Plus, Biomagnezja 150, Citromag B6 i wynosił odpowiednio: 45%, 61% i 70%. W takiej samej kolejności rosły stałe szybkości uwalniania: $0,0138 \text{ min}^{-1}$; $0,0146 \text{ min}^{-1}$; $0,018 \text{ min}^{-1}$.

WNIOSKI: Czynniki wpływającymi na uwalnianie magnezu w warunkach *in vitro* są rozpuszczalność związku, obecność nieorganicznego anionu lub organicznego liganda i trwałość związku. Im większa rozpuszczalność substancji, tym wyższy procent uwalniania. Obecność liganda organicznego (wodorocytrynianu) determinuje większy procent uwolnionej dawki magnezu w porównaniu z jego tlenkiem.

SŁOWA KLUCZOWE

magnez, cytrynian, tlenek, dostępność farmaceutyczna

Received: 12.08.2014

Revised: 19.01.2015

Accepted: 20.01.2015

Published online: 16.11.2015

Adres do korespondencji: Dr n. farm. Aneta Ostróżka-Cieślak, Zakład Technologii Postaci Leku, Katedra Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Kaszlanowa 3, 41-200 Sosnowiec, tel.: +48 32 269 98 20, e-mail: aostrozka@sum.edu.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl

ABSTRACT

INTRODUCTION. Magnesium is one of the macroelements required to maintain normal body homeostasis. During studies, a positive effect in the prevention of cardiovascular disease, postmenopausal osteoporosis and diabetes was found. Unfortunately a deficiency of this element in the daily diet was observed, so supplementation is recommended. The aim of the study was to determine the influence of the kind of magnesium compound on the availability of Mg^{2+} with a tablet with an unmodified release rate.

MATERIALS AND METHODS. The following preparations were used: Biomagnezja 150, Citromag B6 and Biomagnezja Plus (FZNP "Biocheffa"). Examination of the release rate of the active substance was performed in a paddle apparatus at $T = 37^{\circ}C \pm 0.5^{\circ}C$ for 120 min., with a mixer at 50 revolutions/min. and using 0.1 mol/dm^3 HCl ($pH = 1.2$). For analysis of the magnesium release, Statistica software with pharmaceutical extensions: *Dissolution Profiles* was used.

RESULTS. Analysis of the tested products showed that the % of magnesium released increased in the following order: Biomagnezja Plus, Biomagnezja 150, Citromag B6 and was respectively 45%, 61% and 70 %. The release rate constant increased in the same order and it was respectively 0.0138 min^{-1} , 0.0146 min^{-1} , 0.018 min^{-1} .

CONCLUSIONS. The factors affecting the release of magnesium in vitro are the solubility of the compound, the presence of an inorganic anion or an organic ligand and the stability of the compound. A higher solubility makes a higher percentage of release. The presence of an organic ligand (hydrogen citrate) determines a greater percentage of the released dose in comparison with the magnesium oxide thereof.

KEY WORDS

Magnesium, citrate, oxide, pharmaceutical availability

WSTĘP

Magnez jest jednym z najistotniejszych makroelementów niezbędnych do zachowania prawidłowej homeostazy organizmu. Bierze udział w syntezie kwasów nukleinowych, białek i tłuszczów. Jest kofaktorem lub aktywatorem ponad 300 reakcji zachodzących w ustroju. Uczestniczy w cyklach przemian metabolicznych: cyklu Krebsa, glikolizie, β -oksydacji kwasów tłuszczowych, cyklu przemian kwasów trikarboksylowych, homeostazie wapnia i hydroksylacji witaminy D [1,2,3]. Odpowiada za prawidłowe funkcjonowanie układów nerwowego, mięśniowego i krążenia. Jego niedobór wpływa negatywnie na mineralizację kości, co może zwiększać ryzyko osteoporozy pomenopauzalnej [1]. Stwierdzono pozytywne działanie magnezu w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy i nowotworów [4]. Hipomagnezemia zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy, co wiąże się z upośledzeniem przekazywania porceptorowego sygnału insuliny [5].

Stężenie magnezu w płynie wewnątrzkomórkowym wynosi 13 mmol/l , natomiast w osoczu $1,5 \text{ mmol/l}$. Wewnątrz tkanek zlokalizowany jest 99% magnezu, a w surowicy tylko 1%, z czego 60% stanowi biologicznie aktywna frakcja zjonizowana, 40% postać związana z białkami oraz anionami kompleksowymi: diwęglanami, cytrynianami i fosforanami. Prawidłowe stężenie magnezu w surowicy nie może zatem wykluczyć jego niedoborów wewnątrz komórek.

Ilość magnezu w organizmie regulowana jest przez nerki. Reabsorpcja tego pierwiastka zachodzi w ramieniu wstępującym pętli Henlego oraz, w mniejszym stopniu, w cewce proksymalnej. Narząd ten ma zdolność kontroli wydalania magnezu z moczem, w zależności od jego stężenia w surowicy. W przypadku hipermagnezji wydalanie tego pierwiastka może wzrosnąć do 70%, natomiast w hipomagnezji zmniejszyć się do 0,5% [6].

Zwiększona podaż magnezu jest wskazana u osób poddanych intensywnemu wysiłkowi fizycznemu i umysłowemu oraz cierpiących na choroby współistniejące, takie jak cukrzyca, nadczynność tarczycy i przytarczyc, choroby wątroby, trzustki i nerek. Zapotrzebowanie organizmu wzrasta także u kobiet w ciąży oraz u dzieci i młodzieży w okresie intensywnego wzrostu i dorastania. Średnie zapotrzebowanie (EAR) na magnez dla mężczyzn powyżej 31 roku życia wynosi 350 mg/dobę , a dla kobiet w tym samym przedziale wiekowym – 265 mg/dobę . Zalecane spożycie (RDA) w tej samej grupie mężczyzn powinno wynosić 420 mg/dobę , natomiast w grupie kobiet – 320 mg/dobę [7]. Niedobory magnezu są problemem krajów uprzemysłowionych, w których dieta opiera się na wysoko przetworzonej żywności, ubogiej w ten pierwiastek, stąd wynika wskazanie do jego suplementacji.

Celem badań było określenie wpływu rodzaju związku magnezu na dostępność farmaceutyczną Mg^{2+} z tabletek o niemodyfikowanej szybkości uwalniania. Dostępność farmaceutyczna stanowi istotny parametr

badan preformulacyjnych oraz międzysejryjnych leku. Na proces uwalniania w warunkach *in vitro*, w wyniku którego substancja lecznicza występuje w formie rozpuszczonej w płynie modelowym, ma wpływ wiele czynników: skład postaci leku, rodzaj i jakość substancji czynnych oraz pomocniczych, technologia wytwarzania, warunki przechowywania. Zbadanie dostępności farmaceutycznej pozwala przewidzieć farmakokinetykę uwalniania substancji leczniczej w warunkach *in vivo*. Farmakopee: FP (polska), Ph. Eur. (europejska), BP (brytyjska) i USP (amerykańska) rekomendują to badanie do rutynowych analiz jakości preparatów farmaceutycznych.

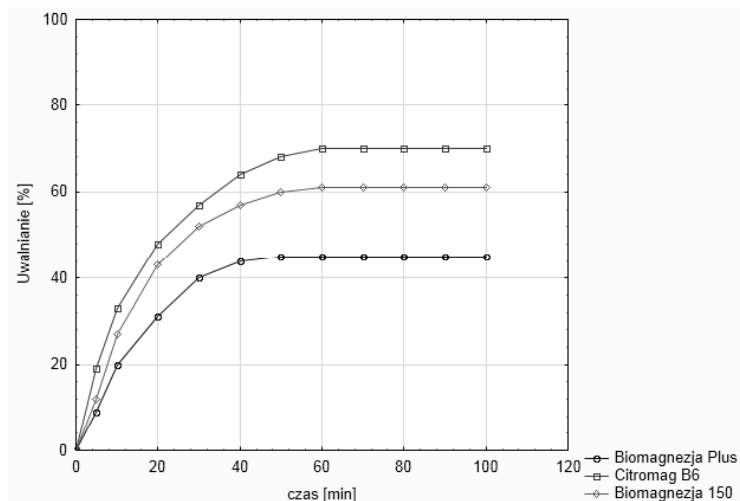
MATERIAŁY I METODY

Do badań wykorzystano preparaty: Biomagnezja 150 (skład: tlenek magnezu, cytrynian magnezu, sorbitol, skrobia ziemniaczana, stearynian magnezu), Citromag B6 (skład: wodorocytrynian magnezu, chlorowoderek pirydoksyny, sorbitol, skrobia ziemniaczana, stearynian magnezu) i Biomagnezja Plus (skład: tlenek magnezu, kreatyna jednowodna, glukoza, skrobia ziemniaczana, stearynian magnezu) produkcji Farmaceutycznego Zakładu Naukowo-Produkcyjnego „Biocheffa” (FZNP „Biocheffa”). Dla każdego suplementu diety wykonano 3 serie badań, wykorzystując każdorazowo 6 tabletek. Badanie szybkości uwalniania substancji czynnej wykonano w aparacie łopatkowym (DT 600, ERWEKA GmbH, Germany) w $T = 37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, w czasie 120 min, przy 50 obrotach miesz-

dła/min, stosując $0,1 \text{ mol/dm}^3$ kwasu solnego ($\text{pH} = 1,2$) o objętości 900 cm^3 . Ilość uwolnionego magnezu wyznaczono za pomocą zestawu do ilościowego oznaczania magnezu – Pointe Scientific Inc. Magnez (Nr. Kat M7527). Określono procent uwolnionego magnezu w jednostce czasu i wykreślono profile uwalniania. Szybkość uwalniania Mg^{2+} z badanych preparatów ustalono wyznaczając rzędowość procesu uwalniania oraz stałe szybkości uwalniania k [min^{-1}]. W celu oceny statystycznej przebiegu tego procesu określono różnice między preparatami, obliczając tzw. współczynniki podobieństwa (f_2) i różnicy (f_1) oraz stosując metodę opartą na funkcji Weibulla [8,9]. Zastosowano program Statistica Zestaw Farmaceutyczny: Profile Uwalniania – wersja 2.7 (StatSoft Polska Sp. z o.o.).

WYNIKI

Na podstawie otrzymanych danych i korzystając z aplikacji Statistica Zestaw Farmaceutyczny: Profile Uwalniania, wygenerowano raporty zawierające arkusze z danymi, policzone dla nich statystyki opisowe oraz graficzne porównanie profili uwalniania (ryc. 1). Otrzymane profile uwalniania pozwalają określić stopień i szybkość uwalniania substancji leczniczej. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że uwalnianie magnezu ze wszystkich badanych produktów zachodzi zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu. Stałe szybkości uwalniania przedstawiono w tabeli I.



Ryc. 1. Graficzne porównanie profili uwalniania magnezu z badanych preparatów: Biomagnezja 150, Citromag B6, Biomagnezja Plus (FZNP „Biocheffa”).
Fig. 1. Graphical comparison of dissolution profiles of tested magnesium preparations: Biomagnezja 150, Citromag B6, Biomagnezja Plus (FZNP „Biocheffa”).

Tabela I. Stałe szybkości uwalniania magnezu z badanych preparatów: Biomagnezja 150, Citromag B6, Biomagnezja Plus (FZNP „Biocheffa”) **Table I.** Magnesium release rate constants of tested formulations: Biomagnezja 150, Citromag B6, Biomagnezja Plus (FZNP „Biocheffa”)

Badane preparaty	Stałe szybkości uwalniania k [min ⁻¹]
Biomagnezja Plus	0,0138
Citromag B6	0,0180
Biomagnezja 150	0,0146

Wyniki testów statystycznych przedstawiono w tabeli II. Profile uwalniania porównano dwiema metodami: czynników podobieństwa (f2) i różnicy (f1) oraz metodą opartą na funkcji Weibulla. Metoda czynników podobieństwa (f2) i różnicy (f1) jest uniwersalnym testem do porównywania profili uwalniania. Polega na obliczeniu wartości czynników f1 i f2, a następnie porównaniu ich z wartościami progowymi. Podobną analizę wykonano stosując metodę opartą na funkcji dystrybuanty rozkładu Weibulla, która do badania profili uwalniania wykorzystuje analizę kształtu krzywych uwalniania.

Tabela II. Wyniki analizy statystycznej profili uwalniania otrzymane metodą czynników różnicy (f1) i czynników podobieństwa (f2) oraz metodą Weibulla na podstawie danych w zakresie 0–120 min (n = 6) **Table II.** Results of statistical analysis of dissolution profiles using difference by factors (f1), similarity factor (f2) and Weibull method, based on data obtained in range of 0–120 min (n = 6)

Biomagnezja Plus	Citromag B6	Biomagnezja 150
	Profile podobne, gdy czynnik f1 < 15	
	71,11	34,33
	Profile podobne, gdy czynnik f2 > 50	
	30,42	44,23
	Profile podobne, gdy p > 0,05	
0,0000001	0,00001	

Krzywe uwalniania uznaje się za podobne, gdy f1 jest bliski 0 (0–15%), a f2 bliższy 100 (50–100%). Zaznaczone w tabeli II wartości czynników f1 i f2 świadczą o braku podobieństwa między preparatami. Wartości p oznaczają również, że hipotezę o podobieństwie profili uwalniania preparatów Citromag B6, Biomagnezja 150 i Biomagnezja Plus należy odrzucić.

DYSKUSJA

Analiza badanych preparatów wykazała, że procent uwolnionego magnezu wzrastał w kolejności: Biomagnezja Plus (zawierająca tlenek magnezu), Biomagnezja 150 (zawierająca tlenek magnezu i wodorocytrynian magnezu), Citromag B6 (zawierający wodorocytrynian magnezu) i wynosił odpowiednio: 45%, 61% i 70%. W takiej samej kolejności rosły stałe szybko-

ści uwalniania: 0,0138 min⁻¹; 0,0146 min⁻¹; 0,018 min⁻¹. Czynnikiem wpływającym na uwalnianie magnezu w warunkach *in vitro* są: rozpuszczalność związku, obecność nieorganicznego anionu lub organicznego liganda, trwałość związku i obecność modyfikatorów uwalniania.

Tlenek magnezu jest praktycznie nierozpuszczalny w wodzie (0,0086 g/100 cm³ w T = 30°C), w obecności kwasu solnego tworzy natomiast bardzo dobrze rozpuszczalny w wodzie chlorek magnezu (55,8 g/100 cm³ w T = 30°C). W środowisku wodnym magnez w MgCl₂ występuje w formie zjonizowanej (stała trwałości = 0) [10]. Całkowita dysocjacja związku może skutkować jego szybkim wydalaniem z organizmu, a w konsekwencji mniejszym stopniem wchłaniania jonów magnezu.

Wodorocytryniany i cytryniany magnezu są substancjami łatwo rozpuszczalnymi w wodzie. W środowisku wodnym tworzą związki kompleksowe o wysokich stałych trwałości: MgCyt⁻ logK = 3,33, MgH(Cyt) logK = 7,48 oraz MgH₂Cyt⁻ logK = 11,01 [11]. Występowanie wodorocytrynianu magnezu w postaci rozpuszczalnych kompleksów wpływa na szybsze uwalnianie i większy procent uwolnionej dawki magnezu do płynu akceptorowego w porównaniu z MgO. Cytrynian magnezu również w środowisku kwaśnym tworzy związki kompleksowe o wysokiej trwałości [12], np. w środowisku żołądka, i zapewnia ich optymalne wchłanianie Mg(II) w jelicie cienkim. Formulację wzbogaconą dodatkiem chlorowodoru pirydoksyny, który zwiększa biodostępność magnezu.

Obecna w badanych tabletkach kreatyna, naturalnie występujący w organizmie człowieka związek, ma wpływ na prawidłowe zachodzenie wielu reakcji chemicznych w komórkach, w tym na budowę białek mięśniowych. Suplementy diety z kreatyną są polecane osobom nie spożywającym mięsa.

Stearynian magnezu pełniący funkcję substancji pomocniczej (środek poślizgowy, antyadhezyjny i smarujący) mógł wpłynąć na czas rozpadu tabletki, wydłużając proces rozpuszczania i uwalniania magnezu.

Analiza podobieństwa profili uwalniania wykazała brak równoważności farmaceutycznej badanych preparatów. Magnez z każdego rodzaju analizowanych tabletek uwalniał się z różną szybkością, osiągając różny procent uwolnionej dawki.

Magnez wchłania się na całej długości przewodu pokarmowego, jednak proces ten zachodzi najefektywniej w dystalnej części jelita czczego i jelita krętego. Przewodność tego pierwiastka wynosi ok. 30–50% w stosunku do średniej podaży w pokarmie [13,14]. Wchłanianie odbywa się na drodze dwóch mechanizmów: dyfuzji biernej i ułatwionej. Pierwszy polega na transporcie jonów Mg²⁺ pomiędzy treścią pokarmową i surowicą zgodnie z gradientem elektro-

chemicznym. Drugi zachodzi dzięki obecności białek TRPM, z których TRPM7 reguluje zawartość magnezu w komórce, natomiast TRPM6 w organizmie [15]. Badania przeprowadzone w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* potwierdzają, że cytrynian magnezu wykazuje większą rozpuszczalność i biodostępność niż tlenek magnezu. Wchłanianie magnezu w postaci związku nieorganicznego wynosi 10–16% w zależności od anionu, natomiast organiczne związki magnezu osiągają biodostępność 90%. Wynika to prawdopodobnie z możliwości włączenia anionów kwasów organicznych w przemiany metaboliczne białek, węglowodanów i tłuszczów [16,17,18].

Walker i wsp. przeprowadzili badania biodostępności trzech preparatów magnezu: chelatu aminokwasowego magnezu, cytrynianu magnezu i tlenku magnezu. Organiczne związki magnezu wykazywały większy stopień wchłaniania niż tlenek magnezu po 60 dniach stosowania, przy czym jego najwyższe średnie stężenie w osoczu stwierdzono po 60 dniach podawania cytrynianu magnezu [19]. Podobne badania wykonali Coudray i wsp., którzy szczurom rasy Wistar podawali magnez w formie tlenku, chlorku, siarczanu, węglanu, octanu, pidolanu, cytrynianu i glukonianu. Na podstawie zawartości tego pierwiastka w próbkach moczu i kału stwierdzili, że jego organiczne związki wykazują wysoką biodostępność, przy czym glukonian magnezu najwyższą [18]. Firoz i Graber udowodnili stosunkowo niską biodostępność tlenku magnezu, a równoważną biodostępność chlorku, mleczanu i asparagianu magnezu [20]. Rylander przeprowadził szeroką metaanalizę i stwierdził, że cytrynian magnezu jest związkiem najbardziej wskazanym

do suplementacji tego pierwiastka [21]. Tlenek magnezu jest wskazany u pacjentów z nadkwasotą i stanami zapalnymi żołądka. Zawartość magnezu w tym związku wynosi 60% i mimo że jego biodostępność oceniono na 4%, stwierdza się wydłużony w czasie wzrost stężenia magnezu w surowicy po jego podaniu oraz wzrost gęstości kości [16,19,22].

Przy doborze preparatu magnezowego należy zwrócić także uwagę na rodzaj leków przyjmowanych przez pacjenta. Blokery receptora H₂ oraz inhibitory pompy protonowej mogą powodować wzrost wartości pH w przewodzie pokarmowym. W takim przypadku wskazane jest również stosowanie cytrynianu magnezu, który charakteryzuje się najmniejszym upośledzeniem wchłaniania [23].

WNIOSKI

1. Czynniki wpływającymi na uwalnianie magnezu w warunkach *in vitro* są rozpuszczalność związku, obecność nieorganicznego anionu lub organicznego liganda i trwałość związku. Im większa rozpuszczalność substancji, tym wyższy procent uwalniania.
2. Obecność liganda organicznego (wodorocytrynianu) determinuje większy procent uwolnionej dawki magnezu w porównaniu z jego tlenkiem.
3. Wysokie wartości stałych trwałości kompleksów Mg(II) zapewniają dużą trwałość związku w kwaśnym środowisku żołądka i jego optymalne wchłanianie w jelicie cienkim.

Praca wykonana w ramach projektu „Badania i rozwój w gospodarce opartej na wiedzy” Nr POKL.04.02.00-00-020/09.

Author's contribution

Study design – F. Ryszka, B. Dolińska, A. Ostróżka-Cieślak

Data collection – A. Ostróżka-Cieślak

Data interpretation – A. Ostróżka-Cieślak

Statistical analysis – A. Ostróżka-Cieślak, B. Dolińska

Manuscript preparation – A. Ostróżka-Cieślak, B. Dolińska, F. Ryszka

Literature research – A. Ostróżka-Cieślak

Research Funding – F. Ryszka

PIŚMIENNICTWO

1. Fawcett W., Haxby E., Male D. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br. J. Anaesth.* 1999; 83: 302–320.
2. Classen H.G., Classen U.G., Grimm P., Speich M. Pharmacokinetics of magnesium salts. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1992; 14: 261–268.
3. Pasternak K., Kocot J., Horecka A. Biochemistry of magnesium. *J. Elem.* 2010; 15: 601–616.
4. Altura B., Brust M., Bloom S., Barbour R., Stempak J., Altura B. Magnesium dietary intake modulates blood lipid levels and atherogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 1840–1844.
5. Lopez-Ridaura R., Willet W., Rimm E. et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care* 2004; 27: 134–140.
6. Wyskida K., Chudek J., Więcek A. Homeostaza magnezu – nowe aspekty patofizjologiczne w chorobach nerek. *Nefrol. Dializ. Pol.* 2008; 12: 32–37.
7. Jarosz M. Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2012; s. 139.
8. FDA, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate, Release Solid Oral Dosage Forms. U.S. Department of Health and Human Services, 1997; s. 8–9.
9. Iwaniec M., Popieluch M. Ocena podobieństwa profili uwalniania. *Świat Przem. Farm.* 2008; 5: 23–26.
10. Dean C. *The Magnesium Miracle*. Ballantine Books, New York 2007.

11. Rozalen M., Ramos M.E., Huertas F.J., Fiore S., Gervilla F. Dissolution kinetics and biodurability of tremolite particles in mimicked lung fluids: Effect of citrate and oxalate. *J. Asian Earth Sci.* 2013; 77: 318–326.
12. Covington A.K., Danish E.Y. Measurement of Magnesium Stability Constants of Biologically Relevant Ligands by Simultaneous Use of pH and Ion-Selective Electrodes. *J. Solution Chem.* 2009; 38: 1449–1462.
13. Fine K., Santa Ana C., Porter J., Fordtran J. Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *J. Clin. Invest.* 1991; 88: 396–402.
14. Kokot F., Bułanowski M., Ficek R., Trusz-Gluza M. Gospodarka wodno-elektrolitowa i kwasowo-zasadowa w stanach fizjologii i patologii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005, s. 156–164.
15. Trzeciakiewicz A., Opolski A., Mazur A. RPM7 – białko odpowiedzialne za homeostazę magnezu w komórce. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2005; 59: 496–502.
16. Lindberg J., Zobits M., Poindexter J., Pak C. Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J. Am. Coll. Nutr.* 1990; 9: 48–55.
17. Mühlbauer B., Schwenk M., Coram W.M. et al. Magnesium-L-aspartate-HCl and magnesium-oxide: bioavailability in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1991; 40: 437–438.
18. Coudray C., Rambeau M., Feillet-Coudray C. et al. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach. *Magnes. Res.* 2005; 18: 215–223.
19. Walker A., Marakis G., Christie S., Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnes. Res.* 2003; 16: 183–191.
20. Firoz M., Graber M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnes. Res.* 2001; 14: 257–262.
21. Rylander R. Bioavailability of Magnesium Salts – A Review. *J. Pharm. Nutr. Sci.* 2014; 4: 57–59.
22. Stendig-Lindberg G., Tepper R., Leichter I. Trabecular bone density in a two year controlled trial of peroral magnesium in osteoporosis. *Magnes. Res.* 1993; 6: 155–163.
23. Kostka-Trąbka E., Woroń J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011, s. 77–79.