Komentáře k analýze složení směsi flavonoidů v tabletách Diozen 500 mg metodou UHPLC

Jiří Slíva, Debora Karetová

Laboratorní analýza léčivého přípravku Diozen potvrdila složení flavonoidní směsi

Úvod

V léčbě chronické žilní nedostatečnosti a stejně tak i v léčbě hemoroidů se již řadu let bohatě uplatňují flavonoidy s příznivým ovlivněním struktury a funkce žilní stěny. Průkaz jejich terapeutické účinnosti lze dnes považovat za dostatečně podložený jak vlastní klinickou empirií, tak i relevantními klinickými studiemi s kvalitní metodikou i metaanalýzami. To je ostatně důvodem, proč jsou mnohé z těchto látek zmiňovány i ve stávajících doporučených postupech danou problematikou se zabývajících, a to jak českých, tak i zahraničních.

Pravděpodobně nejčastěji pojednávanou látkou je diosmin, o jehož oblíbenosti svědčí více než 600 publikací indexovaných v databázi Medline. Evropským lékopisem je definován jako směs flavonoidů, přičemž připouští přesně definovaný obsah samotného diosminu a ostatních flavonoidů. Diosmin jako takový musí splňovat minimálně 91,5% čistotu, avšak i další obsažené flavonoidy mají své limity. Nejčastěji uváděným je hesperidin (max. 4 %); dalšími jsou isorhoifolin a linarin (max. 3 % každé), diosmetin (max. 2 %), 6-iododiosmin (max. 0,6 %) a acetoisovanillon (max. 0,5 %) (1).

Vedle složení konkrétního léčivého přípravku je důležitá rovněž správně zvolená léková forma zajišťující dostatečné vstřebání, tj. základní předpoklad finálního terapeutického účinku. V klinických studiích i meta-analýzách proto selhává účinnost nemikronizované formy diosminu, zatímco flavonoidy v mikronizované formě mají tuto účinnost opakovaně prokazovánu.

Do uvedeném kontextu tak více než jen okrajově zapadá stávající více či méně plamenné diskuze stran superiority toho či onoho léčivého přípravku s obsahem mikronizovaného diosminu. Jak již bylo uvedeno výše, tento je jasně definován právě Evropským lékopisem, tj. je uvedeno i možné kvalitativně-kvantitativní složení. Je tedy zřejmé, že přípravek Diozen, který je jedním z dnes nabízených léčivých přípravků s obsahem mikronizovaného diosminu jakožto účinné látky, kromě diosminu obsahuje právě i další mikronizované flavonoidy, v čele s hesperidinem.

Skutečné složení přípravku Diozen

Odpovědí, zda je dané konstatování pouhou floskulí nebo skutečností, budiž výsledky recentně provedené analýzy léčivého přípravku Diozen (Zentiva) Státním ústavem pro kontrolu léčiv certifikovanou společností Quinta-Analytica. Zmíněný léčivý přípravek má ve svém SPC (Souhrn údajů o přípravku) jako účinnou látku uvedeno *Diosminum micronisatum* 500 mg. Zavdává tak předpoklad, že přípravek obsahuje jen a právě syntetizovaný diosmin. Cílem zmíněné analýzy tak bylo především demonstrovat skutečné složení, tj. jasně definovat i přítomnost jiných flavonoidů a verifikovat, že je plně v souladu s Evropským lékopisem. Současně je takové složení prezentováno jako účinné ve stávajících doporučených terapeutických postupech.

K analýze byla využita vysoce citlivá a plně validovaná metoda ultra-vysoce výkonné kapalinové chromatografie (UHPLC). Provedeny byly vždy dvě paralelní přípravy vzorků náhodně zvolené šarže. Výsledky zachycuje tabulka a obrázek níže – viz Výběr informací a výsledků z laboratorního protokolu (2).

Diskuze a závěr

Analýza léčivého přípravku Diozen potvrdila, že vedle diosminu obsahuje i jiné flavonoidy (hesperidin, isorhoifolin, linarin a diosmetin), a sice v kvantitativním souladu s výše zmiňovaným Evropským lékopisem. Oproti referenčnímu přípravku obsahoval více primárně účinného diosminu i jeho aktivního metabolitu diosmetinu. Veškeré zjištěné substance splňovaly požadované limity a byly plně v souladu s Evropským lékopisem. Jestliže by se měl k lékopisu vztahovat i referenční přípravek, pak by tento výrazně limit hesperidinu překročil. Je známo, že diosmin je modifikovaný hesperidin (tj. je získáván procesem dehydrogenace z hesperidinu) a oba mají velmi podobný farmakologický účinek. Žádná relevantní data nalezená v publikované odborné literatuře nenaznačují aditivní nebo synergický účinek hesperidinu na diosmin, jakkoliv je předpokládán přínos všech obsažených flavonoidů.

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

LITERATURA

1. European Pharmacopoeia. Diosmin. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjFiebUjK_jAhVJSsAKHQctCK4QFjAAegQIARAC&url=http%3 A%2F%2Fcdn.zhitiren.com%2Fuploads%2F1513840228%2FDiosmin_test_EP8. 3. docx&usg=AOvVaw2HacGDz5zRMfZPZv5NicHm, 4297–4298. 22-1-2016.

2. Boublik M, Hoplicek L. Adoption of UHPLC method and evaluation of flavonoid mixture composition in Diozen 500 mg tablets. ANALYTICAL STUDY REPORT 2020; ASR-R-ZEN-GEN-021 A-20. 01.