

Chondroitinsulfát... ale jak a kde?

PharmDr. Vladimír Végh
Edukafarm, Praha

Chondroitinsulfát, látka tvořící složku chrupavek a pojivových tkání, je často používán v terapii osteoartrózy a jiných degenerativních kloubních onemocnění. Jeho účinnost je ověřena řadou klinických studií, zohledněna odbornými doporučeními, a obliba mezi veřejností je poměrně velká.

Chondroitinsulfát (ChS) je ve značné míře užíván ve formě doplňků stravy. Jak však ukázalo naše hodnocení této skupiny výrobků v časopisu FarmiNews 1/2008, jejich kvalita je bohužel různorodá.

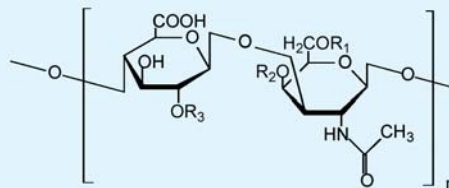
Že se nejedná o ojedinělé zjištění, potvrdil, zcela nezávisle, na posledním 7. Středoevropském revmatologickém kongresu v Praze (CECR 2008) profesor Nicola Volpi z Univerzity v Modeně, který prezentoval analýzu 10 doplňků stravy s obsahem ChS dostupných v ČR. Analýza provedená čtyřmi odlišnými metodami (izotachoforéza, 3 různé metody HPLC) dokázala, že nalezené množství odpovídalo deklarovanému obsahu pouze u 4 z 10 analyzovaných výrobků (**tabulka 1**). Obchodní názvy přípravků bohužel nebyly uvedeny, ale zjištěné kvalitativní nedostatky jsou opět alarmující.

Podobné výsledky uvedla už dříve studie provedená v roce 2000 v USA, která ukázala, že z analyzovaných 32 doplňků stravy jich 26 obsahovalo méně než 90% a 17 produktů obsahovalo dokonce méně než 40% deklarovaného obsahu ChS.

Výrobci samozřejmě obhajují kvalitu svých výrobků a odvolávají se při tom na specifické faktory provedených analýz, může být proto vhodné, uvést určitý náhled do problematiky.

ChS je sulfurylovaný glykoaminoglykan, skládající se z monomerních jednotek N-acetylgalaktosaminu a kyseliny glukuronové. Řetězec ChS může obsahovat více než 100 jednotlivých

cukerných jednotek. Podle polohy a počtu sulfurylových skupin na molekulách jednotlivých cukrů rozeznáváme pět frakcí ChS.



Obrázek 1: Struktura chondroitinsulfátu
R2 = SO₃⁻, R1 = R3 = H: chondroitin-4-sulfát (chondroitinsulfát A)
R1 = SO₃⁻, R2 = R3 = H: chondroitin-6-sulfát (chondroitinsulfát C)
R1 = R3 = SO₃⁻, R2 = H chondroitin-2,6-disulfát (chondroitinsulfát D)
R1 = R2 = SO₃⁻, R3 = H chondroitin-4,6-disulfát (chondroitinsulfát E)
R2 = R3 = SO₃⁻, R1 = H chondroitin-2,4-disulfát (dermatansulfát (starší název chondroitinsulfát B))*
*Látka označovaná původně jako chondroitinsulfát B se v současné době neřadí mezi skupinu chondroitinsulfátů, ale je označována jako dermatansulfát. Pro své antitrombotické a antikoagulační účinky, podobné heparinu, je pod kódem B01AX04 řazen v mezinárodní ATC klasifikaci do skupiny B01AX Jiná antitrombotika.

ChS je tedy tvořen směsí polymerních makromolekul s Mr 10 000 – 50 000. Nejedná se o přesně definovanou molekulovou entitu, proto může tato částečná heterogenita způsobovat určité problémy při stanovování obsahu.

Americký i evropský lékopis předepisují na stanovení ChS metodu titrace cetylpyridinium chloridem (CPC). CPC reaguje se sulfurylovými skupinami a vytváří s ChS sraženinu, jejíž vznik je vyhodnocován turbidimetricky. Základním principem všech lékopisných hodnocení je však vždy posloupnost a návaznost jednotlivých kroků hodnocení. Stanovení obsahu ChS metodou titrace CPC proto musí vždy předcházet potvrzení identity a čistoty. Stejnou pozitivní reakci dávají totiž při stanovení i příbuzné sulfurylované glykosaminoglykany (heparin, dermatan, rozkladné produkty chondroitinsulfátu), sulfurylované polymery s dostatečnou molekulovou hmotností (dextransulfát, některé proteiny) a polymery s volnými karboxylovými skupinami. Velmi podobnou titrační křivku dává například alginát sodný, který se velmi často používá k falšování obsahu ChS. Samotné stanovení ChS, jak uvádí často výrobci doplňků stravy, podle lékopisného postupu, proto bez ověření čistoty a totožnosti není průkazné.

Lékopisnou metodou (Ph. Eur. 6) stanovení čistoty ChS je izotachoforéza, která po doplnění o denzitometrické vyhodnocení umožňuje i stanovení obsahu. Izotachoforéza je pro svoji specifitu považována za nejpřesnější metodu, a protože není ovlivněna příbuznými látkami nebo rozkladnými produkty, je rutinně používána farmaceutickým průmyslem. Další možností je chromatografické stanovení, opět spojující podobným způsobem kvalitativní a kvantitativní analýzu.

Lékopisným standardem je v současnosti směs izomerů ChS A a C. Snahy zpochybnit stanovení obsahu odvoláním se na specifický obsah ChS B, který není součástí standardu, nejsou oprávněné. Výše uvedené metody nerozlišují mezi izomery ChS, a jak bylo uvedeno výše, dermatan (CHSB) nemůže být považován za látku s chondroprotektivním účinkem. Další se odvolávají na specifické uvolňování ChS z přípravků. Je však třeba uvést, že ChS je dobře rozpustný ve vodě a k tak výrazným rozdílům docházet nemůže.

Doplňky stravy, i když prodávány v lékárnách, spadají v ČR pod potravinovou legislativu (zákon 110/1997 Sb., vyhláška 446/2004) a jejich kontrola podléhá Státní zemědělské a potravinářské inspekci. Výše uvedené výsledky představují poměrně alarmující zjištění ohledně kvality této kategorie výrobků, a kontrolní činnost příslušných úřadů by se proto měla zaměřit i na tuto doposud přehlíženou oblast.

Registrované přípravky s obsahem chondroitinsulfátu jsou podrobovány legislativně určené kontrole ze strany SÚKL a v registrační dokumentaci mají uvedeny validované analytické metody stanovení čistoty i obsahu. Kontrolní instituce SÚKL tedy garantuje deklarované množství účinné látky i čistotu léčivého přípravku, a za stávajících podmínek ji tak kromě svědomitosti výrobce (certifikát GMP) lze považovat za jedinou garanci skutečného obsahu.

Závěrem své prezentace prof. Volpi shrnul svou analýzu: „V tuto chvíli je kvalita některých doplňků stravy neuspokojivá a spotřebitel nemá možnost zjistit reálný obsah a původ chondroitinsulfátu,“ a dodal: „dokud čekáme na zpřísnění podmínek pro schválování doplňků stravy je doporučeno preferovat registrované léčivé přípravky před těmito doplňky.“

K uvedenému závěru lze dodat přesvědčení, že zmiňovaná analytická hodnocení doplňků stravy přinesou zvýšení jejich kvality, jelikož v oblasti podpory a ochrany zdraví mají na trhu zcela určitě své místo.

Použitá metoda	Vzorek	A	B	C	D	E	F	G	H	I	L
		cps.	tbl.	tbl.	tbl.	tbl.	cps.	tbl.	tbl.	tbl.	tbl.
Deklarované množství (%)		47,2	16,9	1,5	12,4	24,1	12,3	12,3	30,7	1,6	6,0
Izotachoforéza (%)		0,12	0,34	1,54	0,62	10,2	4,87	10,1	28,5	1,36	0,75
SAX-HPLC (20 µgT) (%)		<0,2	0,40	2,1	0,33	9,56	2,33	10,8	31,7	2,30	<0,2
SAX-HPLC (100 µgT) (%)		<0,2	0,74	2,71	0,67	11,4	3,0	12,9	28,6	1,09	0,56
SAX-HPLC Proteázy (%)		<0,2	2,24	2,20	2,02	11,8	5,29	13,6	24,5	1,00	1,18
Průměr		<0,2	0,90	2,10	0,9	10,7	3,9	11,8	29,1	1,4	0,8
% deklarovaného množ.		0,4	5,3	140	7,3	44,4	31,7	95,9	94,8	87,5	13,3

Výsledky analýzy zveřejněné na 7. Středoevropském revmatologickém kongresu (CECR 2008, Praha)