

# Přípravek Lipo C Askor Forte z hlediska moderní farmakologie

MUDr. Jiří Slíva, PhD.,<sup>1</sup> MUDr. Jan Boženský<sup>2</sup>, prof. MUDr. František Kopřiva<sup>3</sup>, PharmDr. Lucie Kotlářová<sup>4</sup>, MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.,<sup>5</sup> PharmDr. Zdeněk Procházka,<sup>5</sup> PharmDr. Petr Jílek, CSc.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Ústav farmakologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

<sup>2</sup> Dětské oddělení Nemocnice Agel, Ostrava-Vítkovice

<sup>3</sup> Dětská klinika Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>4</sup> InPharm Clinic, Jesenice u Prahy

<sup>5</sup> Edukafarm, Praha

<sup>6</sup> Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové

V časopise *Pharma News* (5-6/2021, s. 8-9) byl otištěn článek RNDr. Martina Štuly „Lipo C Askor – lipozomy v kapsli, nebo podvod?“<sup>1</sup> Chceme reagovat na tento článek, který obsahuje mylné, zjednodušující a zkreslující informace. Současná odborná literatura ani dokumentace k přípravku nepotvrzuje žádné z autorových tvrzení.

## Tvrzení v článku ve *Pharma News*

Zopakujme stručně obsah tohoto článku. Autor se vyjadřuje k přípravku Lipo C Askor ve formě kapslí (u názvu článku je vyobrazení přípravku **Lipo C Askor Forte**, předpokládáme tedy, že autorovi jde konkrétně o tento přípravek). Autor tvrdí, že jde o přípravek lipozomální, tedy zpracovaný do lipozomů. Pak autor popisuje svoje pojetí lipozomu (odstavec „Co známe ze školy“) s tím, že běžně mají lipozomy tekutou formu („lipozomální vitamin C má formu viskózního roztoku“) a do pevných forem (např. prášku) se nezpracovávají. Dále uvádí, že pro přípravu lipozomální formy vitaminu C je zapotřebí značné množství fosfolipidů a posléze tvrdí, že jmenovaný přípravek nemůže být lipozomální, protože není tekutý (má formu prášku v kapslích) a příbalový leták přípravku nedeklaruje obsah fosfolipidové složky. Autor na závěr naznačuje, že přípravek je jen předražené „obyčejné krystalické céčko“, a klade sugestivní otázku, zda je tento přípravek „největší podvod na zákazníky v době pandemie, kdy se každý obává o život a zdraví svých blízkých“.<sup>1</sup>

Reagujeme na tento článek, protože žádné z těchto tvrzení neodpovídá realitě moderní farmakologie. Podívejme se tedy na tuto problematiku z odborného hlediska.

## Co je ve skutečnosti lipozomální vstřebávání (liposomal delivery)

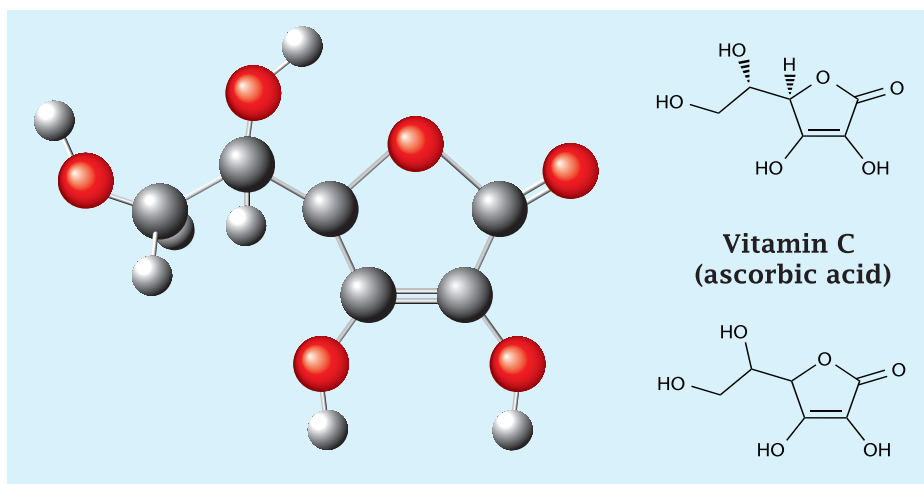
Autor článku ve *Pharma News* pojednává o přípravku Lipo C Askor Forte, jako by výrobce deklaroval, že přípravek má formu lipozomů. Na krabičce i v příbalovém letáku tohoto přípravku nic takového není uvedeno; je tam něco jiného: totiž že jde o **přípravek s lipozomálním vstřebáváním**. Autor nejspíš oba pojmy ztotožňuje, protože v dalším textu se věnuje pouze problematice lipozomů. Ve skutečnosti tyto pojmy (lipozom a lipozomální vstřebávání, angl. *liposomal delivery*) souvisí pouze v tom smyslu, že zpracování léčiva do lipozomů je jen jeden z řady způsobů, kterými lze zajistit lipozomální způsob vstřebávání, tedy aby účinná látka (v tomto případě vitamin C) byla ze střeva vstřebána prostřednictvím lymfatického systému (a nikoli prostřednictvím transportních molekul do krve, resp. do vena portae). Lipozomální vstřebávání je tedy širší pojem, který není omezen jen na formu lipozomů, ale lze jej zajistit i jinak než touto formou.

Ve světové odborné literatuře je pojem *liposomal delivery* v tomto širokém smyslu běžně užívaný. Základní podmínkou k tomuto lipozomálnímu vstřebávání je, aby perorálně podaná látka/částice měla do-

statečný stupeň lipofility. Vlastnosti látek, pokud jde o to, zda jsou spíše hydrofilní či lipofilní, se klasifikují tzv. rozdělovacím koeficientem (partition coefficient, log P). Vstřebávání lymfatickým systémem je výhodnější, jelikož není omezeno kapacitou střevních transportních molekul a zajišťuje vstřebání podstatně většího množství vitaminu C. Protože však čistá kyselina askorbová je dosti hydrofilní (log P = -2,15), je výhodné zvýšit tuto hodnotu směrem k lipofilitě. Toto lze zajistit u hydrofilních látek, jako je kyselina askorbová, buď uzavřením do sférického lipozomálního obalu, ale i jinými, modernějšími způsoby, z nichž některé uvedeme níže.<sup>2</sup>

## Problematika lipozomů je složitější

Vraťme se ještě stručně k lipozomům, protože jim autor věnuje ve svém článku dosti místa, ale značně zkreslujícím způsobem, takže ani tato pasáž neodpovídá současné úrovni poznání. Autor popisuje jednu z mnoha technologií přípravy lipozomálních přípravků, jako by šlo o jedinou používanou technologii a dále uvádí, že lipozomální forma vitaminu C musí být tekutá, a nemůže tedy mít formu práškovou. Tato tvrzení nedokládá žádným odkazem na odbornou literaturu, jen uvádí, že „to známe ze školy“.



V obou těchto věcech se autor mýlí. Ve skutečnosti je oblast lipozomů mnohem složitější. Technologie, kterou autor uvádí (kde výchozí surovinou k výrobě lipozomální formy vitamínu C je kyselina askorbová a fosfolipidová složka v přibližném poměru 2:1, a výsledkem je tekutá forma) patří k spíše tradičnějším technologiím. Současné moderní technologie běžně umožňují výrobu práškových forem lipozomů s obsahem vitamínu C, jak je zjevné z časté nabídky práškových lipozomů na světovém trhu. Obor lipozomálních technologií se bouřlivě vyvíjí, počet těchto technologií umožňujících přípravu lipozomů s výhodnějšími vlastnostmi stále vzrůstá a poměry potřebných složek jsou navzájem odlišné. Jmenujme např. technologie využívající metodu sušení/osmotického šoku, freeze drying, lyofilizaci a další techniky, umožňující dosažení pevných, resp. práškových forem lipozomálního vitamínu C.<sup>3</sup> Není tedy pravda, že lipozomální forma vitamínu C musí být tekutá; naopak, na trhu se díky existenci pokročilých technologií běžně vyskytují i práškové formy.

### Lipozomy nejsou jediný způsob, jak dosáhnout lipozomálního vstřebávání

Vzhledem k nevýhodám řady klasických lipozomů, mezi něž patří nedostatečná stabilita, životnost či biologická dostupnost v cílové oblasti, jsou vyvíjeny další formy léčiv s lipozomálním typem vstřebávání ze střeva (tedy prostřednictvím lymfatického systému). Dnes existují moderní technologie, které jsou efektivnější a pro dosažení lipozomálního vstřebávání potřebují podstatně méně lipidové složky než klasické lipozomy, k jejich výrobě stačí v řadě případů několikaprocentní zastoupení v přípravku. Není to tedy tak,

jak píše autor článku ve Pharma News, že na dva díly askorbátu potřebujeme nutně zhruba jeden díl fosfolipidů a dovozuje, že když kapsle obsahuje 500 mg účinné látky, nemůže obsahovat adekvátní množství fosfolipidů, jelikož by se do kapsle již nevešly, a proto v případě Lipo C Askor Forte se podle jeho názoru jedná pravděpodobně o podvod. **Skutečnost je ale jiná, jelikož existují jiné technologické způsoby, které umožňují integraci účinných látek s lipidovou složkou, tedy dosažení dostatečné lipofility, která je podmínkou vstřebávání ze střeva prostřednictvím lymfatického systému.** Postupy pro zvýšení lipofility účinných molekul za účelem *liposomal delivery* mohou být různé a tvorba lipozomů je jenom jednou z možností. K těmto novým, a často výhodnějším formám patří například tzv. prelipozomy, lipidové nanočástice (obsahující na rozdíl od typického lipozomu s dvojitým fosfolipidovým obalem pouze jednoduchou lipidovou vrstvu, např. z mastných kyselin), lipidové nanodisky (ploché formy), lipoplexy (counter ion-complexed lipoplexes), komplexy/deriváty vitamínu C s lipidovou složkou, práškové formy zpevněné vlákniny (fiber-reinforced-phospholipid-based powdered formulations) a další. Tyto moderní technologie, i když vychází z technologií tradičních, zajišťují často větší stabilitu, biologickou dostupnost a účinnost než klasické lipozomy nebo čistá kyselina askorbová. O těchto technologiích existuje poměrně obsáhlá odborná literatura.<sup>2,4</sup> Jedna z těchto moderních technologií, při které tvoří lipidovou složku mastné kyseliny (uvedené v dokumentaci k přípravku), je uplatněna i při výrobě přípravku Lipo C Askor Forte, jejíž základní fáze probíhá v USA.

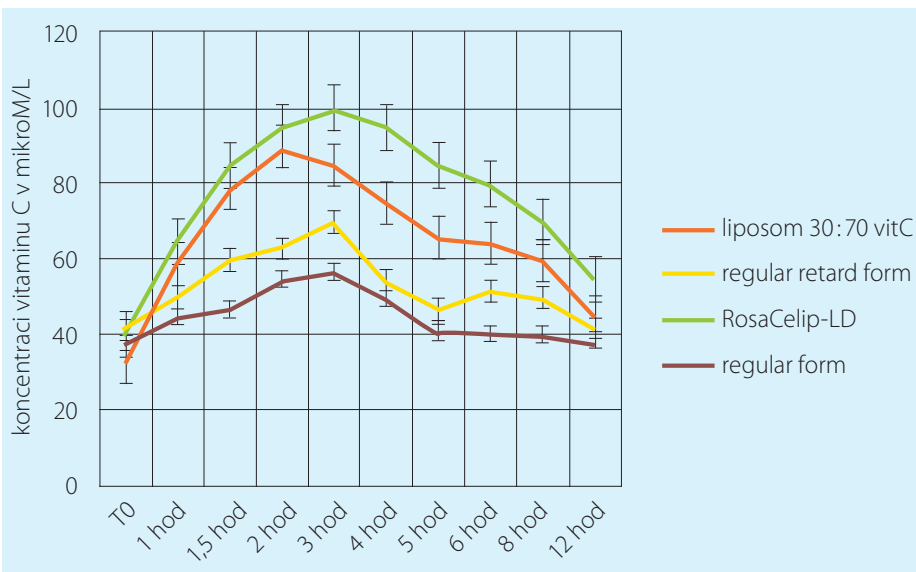
Tolik jen k důkazu, že dnešní možnosti zajištění lipozomálního vstřebávání jsou mnohem rozmanitější, než se domnívá autor článku ve Pharma News. Zopakuj-

me, že dokumentace k přípravku Lipo C Askor Forte uvádí jednoznačně, že jde o přípravek s lipozomálním vstřebáváním; přípravek je vyroben odlišnou, modernější technologií než klasické lipozomy. Tyto technologie přináší řadu výhod, často včetně větší biologické dostupnosti, a proto i vyšší účinnosti.

### Lipo C Askor Forte má vysokou biologickou dostupnost

Rozhodujícím faktorem při hodnocení kvality přípravku však není ani tak technologie jeho výroby, jako důkaz, že přípravek zajišťuje dostatečně vysoký stupeň biologické dostupnosti, tedy plazmatické hladiny vitamínu C v krvi. Touto problematikou se zabývala otevřená komparativní studie hodnotící plazmatické koncentrace kyseliny askorbové po jednorázovém podání jedné dávky (1 gramu) čtyř přípravků s obsahem vitamínu C v různých lékových formách. Tato studie ukázala, že přípravek **Lipo C Askor Forte** (obsahující komplex RosaCelip-LD) **v porovnání s některými dalšími typy přípravků s obsahem vitamínu C dostupnými na trhu v ČR vede k dosažení nejvyšší biologické dostupnosti z porovnávaných přípravků.** Výsledky tohoto srovnání byly nedávno publikovány (společně s výsledky výzkumu výskytu deficitu vitamínu C) v zahraničním odborném periodiku;<sup>5</sup> podrobněji je otázka biologické dostupnosti přípravku rozebrána v dalším publikovaném článku, kde bylo uplatněno i farmakoekonomické hledisko.<sup>6</sup>

Studie pracovala se standardními farmakokinetickými parametry (absorpce, distribuce a eliminace), které předurčují osud léčiva (v tomto případě vitamínu C) v organismu. Biologická dostupnost je množství účinné látky z dávky obsažené v podaném přípravku, které se dostává ve farmakologicky aktivní formě do systémového krevního oběhu. Při hodnocení biologické dostupnosti má význam i rychlost, s jakou se aktivní forma léčiva dostane do systémového oběhu a je charakterizována: plochou pod křivkou plazmatických koncentrací účinné látky (Area Under the Curve, AUC), která vyjadřuje míru biologické dostupnosti, maximální koncentrací účinné látky v krvi (C<sub>max</sub>) a časem potřebným k jejímu dosažení (T<sub>max</sub>), které vyjadřují rychlost biologické dostupnosti. Do studie



Plazmatické koncentrace kyseliny askorbové po jednorázovém perorálním podání 1 gramu různých lékových forem vitaminu C (regular form = běžná nechráněná forma vitaminu C, regular retard form = retardovaná forma vitaminu C, liposom 30:70 vitC = liposomální forma vitaminu C s obsahem 30 % fosfatidylcholinu a 70 % vitaminu C, RosaCelip-LD = vitamin C s liposomálním vstřebáváním v kombinaci s extraktem ze šípku a bioflavonoidy z citrusových plodů)

bylo zapojeno 20 zdravých dobrovolníků ve věku 21 až 65 let. Byly porovnávány 4 typy perorálních forem vitaminu C: nechráněný vitamin C, retardovaná forma vitaminu C, liposomy s obsahem 30 % lipidové složky/70 % vitaminu C a RosaCelip-LD (přípravek Lipo C Askor Forte). Výsledky po zhodnocení všech uvedených parametrů ukázaly, že biologická dostupnost (oproti nechráněné formě vitaminu C) byla u retardované formy 2,3x větší, u liposomů 4,1x vyšší a u přípravku Lipo C Askor Forte 5,5x vyšší.

Biologická dostupnost tohoto přípravku je tedy nejvyšší ze srovnávaných přípravků. Tyto výsledky jasně ukazují nepodloženost názorů autora článku ve Pharma News, který naznačuje, že v přípravku Lipo C Askor Forte je obsaženo jen „obyčejné céčko“. **Ve skutečnosti je biologická dostupnost tohoto přípravku více než pětinašobně vyšší než u „obyčejného céčka“.** Ale podívejme se na tento přípravek ještě z farmakoekonomického hlediska.

### Farmakoekonomická analýza ukázala výhodnost Lipo C Askor Forte

Autor na závěr svého článku ve Pharma News naznačuje, že přípravek Lipo C Askor Forte je neadekvátně nákladný, aniž

by to ovšem čímkoli doložil. Ani toto jeho tvrzení neodpovídá realitě. Je tomu právě naopak, jak ukázala farmakoekonomická analýza vycházející ze zmíněné studie.<sup>6</sup> Tato analýza byla založená na výsledcích biologické dostupnosti srovnávaných přípravků, dalšími hodnocenými parametry byla cena přípravku a obsah účinné látky, resp. přepočítání ceny za 1 gram účinné látky (vychází se přitom z obsahu účinné látky v jedné kapsli a z množství kapslí). Tento jednoduchý parametr přepočtu vitaminu C na 1 gram umožňuje zjistit rozdílnosti jednotlivé ceny. Nejvýstižněji charakterizuje cenu vitaminu C biologická dostupnost dané formy, která dává nejpřesnější představu o finanční zátěži, tj. jak nákladný je 1 gram dané formy vitaminu C, vstřebaný a dostupný v organismu.

Výsledky této farmakoekonomické analýzy ukázaly, že jako nejnákladnější se jevil přípravek obsahující liposomální formu vitaminu C v poměru 30 % tuku/70 % vitaminu C, kde 1 gram vitaminu C biologicky dostupný v organismu vychází na 4,6 Kč, o něco levnější je nechráněný vitamin C s cenou 4,4 Kč za 1 gram vstřebaného vitaminu, levnější je cena 1 gramu vstřebaného vitaminu C u retardované lékové formy (3,4 Kč) a **ekonomicky nejvýhodnější se jeví přípravek Lipo C Askor Forte s cenou 2,4 Kč na 1 gram vstřebaného vitaminu C.** Analýza uká-

zala, že přípravky nejlevnější v absolutní ceně nemusí být nejlevnější z hlediska ceny biologicky dostupného vitaminu C.

Skutečnost je tedy přesně opačná, než naznačuje autor článku ve Pharma News; při farmakoekonomické analýze se přípravek Lipo C Askor Forte jeví jako nejméně nákladný. **Navíc je tento přípravek vybaven detekčními proužky Uro C Kontrol pro monitoring hladin vitaminu C v moči,** což představuje přidanou hodnotu pro racionální a optimální dávkování vitaminu C, jehož potřeba je individuální a závislá na míře psychické a fyzické zátěže. To je velmi důležitý aspekt, protože jak ukazuje řada studií zmíněných přehledně např. v uvedeném článku z roku 2021,<sup>5</sup> deficit vitaminu C je i v běžné populaci poměrně častý, a přispívá k stoupajícímu výskytu řady onemocnění souvisejících s oxidačním stresem, například imunitního, nervového a dalších systémů. Dostatečnou a cílenou suplementací vitaminu C v kvalitní formě je možno přispět k prevenci vzniku těchto patologických stavů. Volba vhodného přípravku však musí být založena na racionálním podkladě a současném stavu poznání v oblasti moderní farmakologie. ■

### Literatura

1. Štula K. Lipo C Askor – liposómy v kapsli, nebo podvod? Pharma News 2021;21(5-6):8-9.
2. Ahn H, Park JH. Liposomal delivery systems for intestinal lymphatic drug transport. Biomater Res 2016;20:36.
3. Has S, Sunthar P. A comprehensive review on recent preparation techniques of liposomes. J Liposom Res 2020;30:336-365.
4. Carita AC, Bruno Fonseca-Santos B, Shultz JD, et al. Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. Nanomedicine 2020;24:102117.
5. Boženský J, Kopřiva F, Kotlářová L, et al. Vitamin C, anti-infective immunity and the issue of decreased vitamin C levels in children. Biomed J Sci Tech Res 2021;35(2):27532-8.
6. Slíva J, Kotlářová L. Farmakoekonomická rozvaha k volbě přípravku s obsahem vitaminu C. Biotherapeutics 2021;11(2):41-2.

Další literatura u autorů.