



FIGURA 1. Cardo mariano. Foto: Salvador Cañigüeral.

Fitosomas: un desarrollo tecnológico para mejorar la biodisponibilidad de los extractos vegetales

M^a José Alonso Osorio ^{a, b}

Josep Allué Creus ^{a, c}

^a GENA (Grupo de Estudios en Nutrición y Alimentación humana y dietética)

^b Vocalía de Plantas Medicinales y Homeopatía del Colegio de Farmacéuticos de Barcelona

^c Departamento de Fisiología Vegetal, Universidad Autónoma de Barcelona

Dirección de contacto:

M^a José Alonso Osorio
GENA C/ Calvet 68-70, Principal 1^a
08021 Barcelona
mjalonso001@cofb.net

Resumen

Las plantas son una fuente inestimable de nutrientes y principios activos con propiedades muy interesantes para la salud. Lamentablemente, el organismo humano tiene dificultad para absorber algunos de ellos. Por ello, aportar y transportar hasta las células del organismo estas sustancias, en cantidad suficiente para que realicen su acción, no siempre es posible, ya que en algunos casos el consumo de cantidades relativamente elevadas de extracto (o ingrediente activo) puede tener efectos adversos.

Para solventar este problema se han realizado diversas investigaciones tecnológicas. Entre ellas destaca el desarrollo que ha llevado a la obtención de "fitosomas", proceso patentado mediante el cual un extracto vegetal estandarizado, una fracción del mismo, o sus componentes, se unen a fosfolípidos (principalmente fosfatidilcolina) para obtener un complejo molécula-lípido. Este complejo exhibe un mejor perfil farmacocinético y farmacodinámico y por tanto mejora de forma probada mediante ensayos, su biodisponibilidad. Un ejemplo ampliamente estudiado es el fitosoma de silibina.

Palabras clave

Fitosoma, biodisponibilidad, extracto vegetal, fosfolípidos, fosfatidilcolina, complejo molecular.

Fitossomas: um desenvolvimento tecnológico para melhorar a biodisponibilidade de extractos de plantas

Resumo

As plantas são uma valiosa fonte de nutrientes e constituintes activos com propriedades muito interessantes para a saúde. Lamentavelmente, o organismo humano tem dificuldade em absorver alguns deles. Por isso, transportar e disponibilizar às células do organismo estas substâncias em quantidade suficiente para que realizem a sua acção nem sempre é possível, uma vez que em alguns casos o uso de quantidades relativamente elevadas de extracto (ou da substância activa) pode ter efeitos adversos.

Para resolver este problema realizaram-se várias investigações tecnológicas. Entre elas, destaca-se o desenvolvimento que conduziu à obtenção de "fitossomas", processo patenteado mediante o qual um extracto vegetal padronizado, uma fracção do mesmo, ou os seus componentes, se unem a fosfolípidos (principalmente fosfatidilcolina) para se obter um complexo molécula-lípido. Este complexo exibe um melhor perfil farmacocinético e farmacodinâmico e, portanto, melhora de forma comprovada mediante ensaios, a sua biodisponibilidade. Um exemplo amplamente estudado é o fitossoma de silibina.

Palavras-chave

Fitossoma, biodisponibilidade, extrato vegetal, fosfolípidos, fosfatidilcolina, complexos moleculares.

Introducción

Las plantas son una fuente importante de nutrientes y principios activos, responsables de actividades farmacológicas sobre el organismo que pueden resultar muy interesantes para la salud. La biodisponibilidad oral de muchos extractos vegetales es irregular y a menudo pobre, debido a su composición compleja y a los diversos factores que influyen en su farmacocinética. En general se considera que la biodisponibilidad de cualquier sustancia, depende de dos tipos de factores: fisiológicos y tecnológicos.

Los factores fisiológicos tienen generalmente carácter individual y se concretan principalmente en la edad y las condiciones de salud o fisiológicas del individuo, por ejemplo, personas con vaciado gástrico rápido o lento, condiciones fisiológicas del intestino, etc. Estos factores son poco manejables clínicamente.

Los factores tecnológicos (propiedades físicas, variaciones en la estructura de la molécula, distribución de partículas,

Phytosomes: a technological development to improve the bioavailability of herbal extracts

Summary

Plants are a valuable source of nutrients and active ingredients with interesting health properties. Unfortunately, the human body can have difficulties in absorbing some of them. Therefore, it is not always possible make these substances available to the body cells in sufficient active amount, since in some cases the administration of relatively large amounts of extract (or active ingredient) can cause adverse effects.

To solve this problem several technological improvements have been studied. Among them, the development of "phytosomes", which are obtained thanks to a patented process in which a standardized herbal extract, a fraction thereof, or their constituents, are binded to phospholipids (mainly phosphatidylcholine) to obtain a lipid-molecule complex. This complex exhibits better pharmacokinetic and pharmacodynamic profile and it has shown to improve bioavailability. An extensively studied example is the silybin phytosome.

Keywords

Phytosome, bioavailability, herbal extract, phospholipids, phosphatidylcholine, molecular complex.

adición de compuestos, etc.) y de formulación, son por el contrario modificables y tienen gran importancia ya que pueden afectar profundamente a la biodisponibilidad de los activos y beneficiar o perjudicar a la misma.

Una vez que los preparados fitoterápicos se administran oralmente, los componentes activos (como cualquier medicamento) deben ser absorbidos para llegar a la circulación entérica desde la cual serán transportados a los órganos diana donde realizarán su acción. La mayor parte de los componentes activos son absorbidos en el intestino, por lo que al llegar al mismo deben atravesar las barreras celulares.

Existen una serie de factores relativos a las características propias de las sustancias vegetales y de sus extractos que modifican la absorción de los mismos y que son: su solubilidad (la absorción de las soluciones acuosas es la más rápida), la cinética de la disolución (de la cual depende la velocidad y cantidad absorbida), la concentración (a mayor

concentración, mayor absorción, dentro de unos límites), la circulación en el sitio de absorción y la superficie de absorción.

Teniendo en cuenta estos factores y dependiendo de las sustancias, la absorción se realizará por diferentes mecanismos: filtración, difusión pasiva, difusión facilitada o transporte activo, mecanismos todos ellos que serán o no posibles en función de la solubilidad (hidrosolubilidad o liposolubilidad), el tamaño de la molécula o la colaboración de transportadores a los que estas moléculas puedan unirse (TABLA 1).

Tanto los procedimientos de extracción, como las modificaciones de molécula y las formulaciones galénicas, pueden mejorar considerablemente la velocidad y grado de solubilización en los fluidos intestinales, aumentando la absorción y por tanto la biodisponibilidad de los preparados vegetales.

Para obtener una buena biodisponibilidad de los extractos vegetales, debe tenerse en cuenta su composición en principios activos y las solubilidades de los mismos. Debe existir un equilibrio entre hidrofilia (los fluidos intestinales son acuosos), y la liposolubilidad que marcará su capacidad de atravesar las biomembranas lipídicas.

Muchos componentes biológicamente activos de las plantas son moléculas solubles en agua (como flavonoides, taninos, etc.) que se absorben mal, ya sea por su gran tamaño molecular que no permite la absorción por difusión pasiva, o debido a que su pobre solubilidad en lípidos limita grandemente su capacidad para pasar a través de las membranas de los enterocitos del intestino, resultando una pobre biodisponibilidad

Así por ejemplo, los polifenoles más abundantes en los vegetales, sean alimentos o plantas medicinales, tienen una buena solubilidad en agua, sin embargo pueden resultar poco activos en el organismo por diversas razones, entre las que se encuentran el gran tamaño de sus moléculas o su difícil miscibilidad con aceites y otros lípidos, lo que los hace poco compatibles con procesos de difusión pasiva y determinan su baja absorción en el intestino ⁽¹⁾. Como consecuencia, los flavonoides y otros polifenoles ven limitada su capacidad de cruzar la membrana exterior de los enterocitos del intestino delgado, rica en lípidos. Para hacer llegar hasta las células del organismo estas sustancias en cantidad suficiente para que realicen su acción, sería necesario ingerir una cantidad mayor a la que se muestra activa en ensayos "in vitro". Esto no siempre es posible, porque el consumo de "altas" cantidades de extracto (o ingrediente activo) puede tener efectos adversos. Por tanto, encontrar la forma de mejorar la capacidad de los fitoconstituyentes solubles en agua para atravesar estas membranas ricas en lípidos mejoraría la biodisponibilidad de los mismos.

Para solventar este problema se han realizado diversas investigaciones tecnológicas, entre ellas destaca el desarrollo que ha llevado a la obtención de los "fitosomas" (Phytosome®), proceso patentado mediante el cual el extracto estandarizado de una planta, una fracción de la misma, o sus componentes, se unen a fosfolípidos (principalmente fosfatidilcolina) para obtener un complejo molecular lipídico compatible que exhibe un mejor perfil farmacocinético y farmacodinámico.

Tipo de absorción	Mecanismo	Condición
Filtración	Los activos atraviesan las barreras celulares a través de canales acuosos, donde está el líquido intersticial.	Las sustancias deben tener bajo peso molecular y no tener carga eléctrica.
Difusión pasiva simple	Las sustancias se disuelven en mayor o menor medida en la membrana celular, atravesando la doble capa lipídica o utilizando canales de agua.	Liposolubilidad de la sustancia que depende del coeficiente de partición lípido-agua y del estado de ionización.
Difusión pasiva facilitada	Las sustancias no liposolubles se unen a un transportador (específico o inespecífico) tornando el conjunto liposoluble. Proceso a favor de gradiente sin gasto de energía.	La existencia del transportador que un vez dentro libere la sustancia y vuelva a estar disponible.
Transporte activo	Las sustancias no liposolubles o de gran tamaño se unen a un transportador, el proceso suele hacerse contra gradiente y requiere gasto de energía.	La existencia del transportador y la fuente de energía (habitualmente ATP).

TABLA 1. Mecanismos de absorción de sustancias en el organismo.

La hipótesis de una posible interacción de flavonoides con fosfolípidos, se originó tras constatar que los antocianósidos de *Vaccinium myrtillus* L. muestran una fuerte afinidad por las estructuras celulares específicas ricas en fosfolípidos ^(2, 3). La tecnología "fitosoma" ha mejorado de forma efectiva la biodisponibilidad de muchos extractos vegetales populares como por ejemplo los de semilla de cardo mariano, hoja de ginkgo, semilla de uva, hoja de té verde, raíz de ginseng, etc. Esta tecnología se ha desarrollado tanto para la obtención de extractos vegetales de uso terapéutico como para el desarrollo de complementos alimenticios.

Estructura de los fitosomas

Técnicamente se trata de una combinación de los componentes vegetales con fosfolípidos, lo que mejora en gran manera la absorción de los ingredientes activos. Principalmente se utiliza la fosfatidilcolina de la soja, aunque también en algún caso se ha utilizado fosfatidilserina. La fosfatidilcolina es uno de los principales constituyentes de las bicapas lipídicas de las membranas celulares, donde entre otras funciones sirve para preservar su viscoelasticidad. Se encuentra abundantemente en la soja y en la yema de huevo.

Estructuralmente la fosfatidilcolina es un lípido formado a partir de una molécula de colina, un grupo fosfato, glicerol y dos cadenas de ácidos grasos (FIGURA 2). Tiene por tanto un polo (cabeza) hidrófilo y otro polo (cola) hidrófobo. La fosfatidilcolina, miscible tanto en ambientes acuosos como oleosos o lipídicos, se absorbe bien por vía oral y tiene la capacidad de transportar sustancias vegetales, llevándolas a través de las membranas biológicas y facilitando su difusión pasiva. Por lo tanto, la fosfatidilcolina resulta un vehículo excelente para transferir los ingredientes nutritivos y activos de las plantas a su lugar de destino en el cuerpo ⁽⁴⁾.

En la formación de fitosomas, las sustancias activas de un extracto vegetal se fijan a la cabeza de la fosfatidilcolina, mientras que las colas liposolubles envuelven este acoplamiento (sustancia activa + colina). De esta forma se crean pequeñas esferas que se asemejan a las células (FIGURA 3). Da ahí el nombre de "fito" = planta y "soma" = cuerpo celular.

La primera generación de fitosomas fue preparada combinando polifenoles, o extractos polifenólicos seleccionados, con fosfolípidos en solventes no polares. Una segunda generación, más reciente, se ha desarrollado usando solventes hidroalcohólicos. Los productos obtenidos de ésta forma cumplen con las especificaciones para alimentos y se expande la potencialidad de uso no solo a fármacos o cosméticos sino también a complementos alimenticios

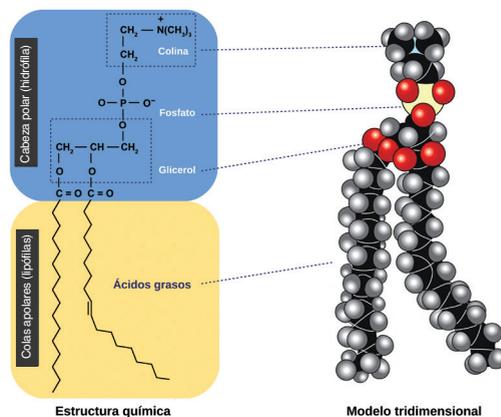


FIGURA 2. Estructura química de la fosfatidilcolina, en este caso con los ácidos grasos palmítico y oleico y su representación tridimensional.

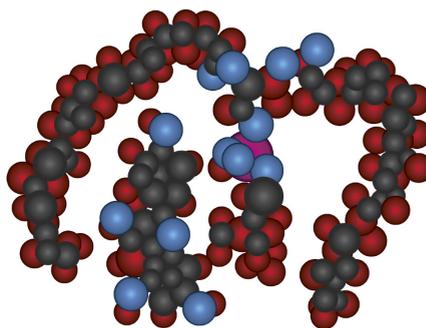


FIGURA 3. Esquema de la estructura de los fitosomas. Las sustancias activas (esferas azules) de un extracto vegetal se fijan a la cabeza de la fosfatidilcolina, y las colas liposolubles envuelven este acoplamiento.

para el cuidado de la salud ^(5, 6). Un fitosoma es, por tanto, una sustancia anfifílica (con dualidad hidrófila/lipófila) con un punto de fusión definido, generalmente soluble en disolventes no polares, y moderadamente soluble en grasas. La baja solubilidad en medios acuosos hace posible la formación de emulsiones estables y cremas, mejorando las propiedades biofarmacéuticas tanto de fitoconstituyentes altamente insolubles en lípidos como de los pobremente solubles en agua. Las formulaciones de fitosomas incrementan la absorción de ingredientes activos tanto por vía tópica, como por vía oral ^(5, 6).

Debido a su similitud estructural, los fitosomas se fusionan fácilmente con la membrana celular intestinal y favorecen de forma espontánea la absorción de las sustancias activas que en su mayor parte son hidrosolubles. De los estudios, realizados con fitosomas de diversas sustancias activas vegetales, se desprende que éstos son por término medio de 4 a 5 veces mejor absorbidos que los extractos simples. Además, las colas liposolubles que las rodean las protegen contra los jugos digestivos y la acción destructora de ciertas bacterias intestinales ^(5, 6).

Fitosomas y liposomas: diferencias principales

Los liposomas son pequeñas vesículas huecas cuya membrana está formada por una o varias bicapas lipídicas, generalmente de fosfolípidos, que contienen en su interior un medio acuoso como solvente de otras sustancias (por ejemplo ingredientes activos vegetales). Estas vesículas pueden fusionarse con la membrana plasmática de las células y, por consiguiente, sirven como vehículo para introducir en las mismas las sustancias que contienen. Durante este proceso, cientos de miles de partículas de fosfatidilcolina rodean los principios activos solubilizados en agua y los alojan en su interior, con poco o nulo acoplamiento entre la sustancia activa y la fosfatidilcolina. Es decir, las sustancias disueltas en agua se alojan en el interior de la vesícula, con una posibilidad limitada de interacción molecular entre el lípido circundante y una sustancia hidrófila.

La principal diferencia entre liposoma y fitosoma, es que éste, en medio acuoso, asume una forma micelar, formando una estructura esférica, en general similar a un liposoma, pero con una localización diferente de la sustancia activa. El complejo fitosoma se puede comparar a una parte integral de la membrana lipídica (FIGURA 4), donde las funcionalidades polares del huésped lipófilo interactúan a través de enlaces de hidrógeno con la cabeza polar de un fosfolípido formando una disposición única que puede ser evidenciada por espectroscopia. Cada componente individual forma un enlace entre el extracto y la fosfatidilcolina (en una proporción de 1:1 o 1:2, dependiendo de la sustancia activa), por lo que cada partícula de grasa incluida arrastra simultáneamente con ella sustancia activa, lo que se traduce en que, para una misma cantidad de moléculas de ingredientes activos, se precisa absorber menos partículas grasas que con las formas liposomadas, lo cual mejora el transporte y por consiguiente la absorción, tanto por vía oral como tópica ⁽⁶⁾.

Método de preparación

Los fitosomas son complejos que se preparan por reacción de 3-2 moles, o preferiblemente con un mol, de un fosfo-

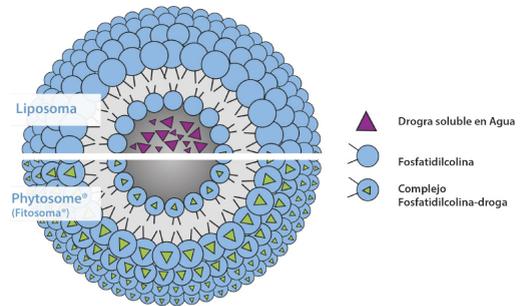


FIGURA 4. En el liposoma las sustancias hidrófilas se alojan en el interior de la vesícula. En el fitosoma la sustancia activa forma complejos micelares con la fosfatidilcolina.

lípido natural o sintético (como fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina o fosfatidilserina) con un mol del fitoconstituyente ya sea solo o en mezcla natural en un disolvente aprótico (como dioxano o acetona) en una relación 1:2 o 1:1. La proporción óptima fosfolípidos:fitoconstituyentes es 1:1. El complejo así formado puede ser aislado por precipitación con un hidrocarburo alifático, o por liofilización o por secado por pulverización ⁽⁷⁾. Las etapas seguidas habitualmente para la preparación de un fitosoma se exponen en la FIGURA 5.

A partir de este esquema, distintos autores han optimizado la preparación de fitosomas utilizando variaciones y, por ejemplo, se ha preparado un complejo de silibina-fosfolípido usando etanol como medio de reacción ⁽⁸⁾. La silibina y los fosfolípidos se disolvieron en el medio, tras la eliminación del disolvente en vacío se formó un fitosoma de silibina-fosfolípido ⁽⁸⁾.

Perfil farmacocinético

La formulación de un fitosoma mejora la biodisponibilidad sistémica cuando se administra por vía oral ⁽⁹⁻¹²⁾, al tiempo que aumenta la absorción de los ingredientes activos cuando se aplica tópicamente sobre la piel ^(13, 14). Como se ha mencionado, la biodisponibilidad de muchos extractos vegetales se ve limitada, entre otros factores, por la complejidad de su composición. Pongamos por ejemplo la biodisponibilidad de los flavonoides. Se sabe que la biodisponibilidad de los mismos, sean los aglicones o sus formas heterosídicas, es en general baja y errática, debido a que su absorción se ve limitada bien sea por el tamaño de sus partículas, por su metabolismo o por su eliminación.

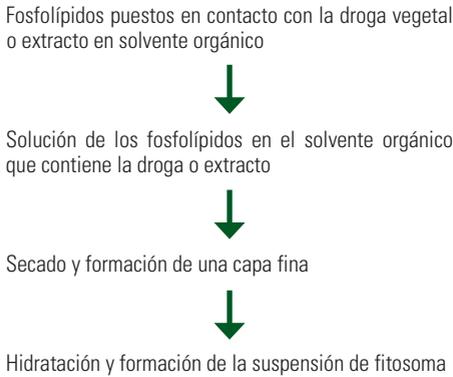


FIGURA 5. Etapas para la preparación de un fitosoma.

La mayoría de los heterósidos y aglicones de flavonoides (incluso después de cocinados si proceden de alimentos) alcanzan el intestino delgado intactos, en el yeyuno e íleon experimentan una metabolización rápida y extensa a formas metiladas, glucuronizadas o sulfatadas, entran en la vena porta y llegan al hígado donde sufren un metabolismo adicional. Los flavonoides que alcanzan el colon por lo general, además, se ven sometidos a una metabolización por las enzimas de la microflora bacteriana que coloniza el colon y se degradan a ácidos fenólicos más pequeños favoreciendo su absorción. El destino de la mayoría de estos metabolitos será la excreción renal. Sin embargo, el grado en el que estos compuestos entran en las células y en los tejidos aún está por dilucidar.

Esta farmacocinética no lineal debe tenerse en cuenta cuando se evalúa la relación entre los efectos bioquímicos hallados *in vitro*, las dosificaciones orales y los niveles plasmáticos, como se ha observado en diferentes estudios. En lo que se refiere a los fitosomas, varios estudios confirman la mayor biodisponibilidad alcanzada por formas fitosomadas de diversos extractos vegetales en comparación con extractos tradicionales de las mismas plantas. Entre los fitosomas más estudiados se encuentra el de fruto de *Silybum marianum* (cardo mariano).

Ejemplo: fitosoma de silibina del cardo mariano

El fruto del cardo mariano (*Silybum marianum* (L.) Gaertn, de la familia Asteraceae) contiene flavonoides complejos dotados de acción hepatoprotectora, clínicamente demostrada, e importantes propiedades antioxidantes^(15, 16). La silimarina, está considerada el ingrediente activo principal de la planta y está constituida por una mezcla de al menos siete flavolignanos y un flavonoide. Los constituyentes

más abundantes y más activos en la silimarina son dos compuestos diastereoisómeros (silibina A y silibina B) conocidos como silibina (= silibinina) que se encuentra en una proporción de entre el 50 y el 70% (FIGURA 6).

Diversos estudios han demostrado que la silimarina es eficaz en el tratamiento de diferentes enfermedades hepáticas, incluyendo hepatitis, cirrosis, infiltración grasa del hígado (hígado graso por causa alcohólica y no alcohólica) y sobre la inflamación de las vías biliares^(17, 18). Las propiedades antioxidantes de la silimarina aumentan considerablemente la resistencia hepática a los efectos tóxicos⁽¹⁹⁾. Sin embargo, la silimarina y aún más la silibina, tienen una mala absorción intestinal, lo que limita sus beneficios. Por esta razón, muchos estudios sobre el efecto protector del hígado por los flavolignanos han dado como resultado distintos grados de eficacia.

El fitosoma de silibina (Silipide® o Siliphos®), producido por la empresa Indena, en España se comercializa como SilyFit.Silipide®. En estudios farmacocinéticos comparativos ha demostrado que además de mejorar la absorción, mejora la cantidad relativa y la velocidad con la que la silibina inalterada alcanza la circulación sistémica, y está por tanto disponible para ejercer el efecto esperado.

Estudios farmacocinéticos *in vivo*

Morazzoni *et al.*⁽¹²⁾ demostraron en un estudio realizado en 6 ratas macho, que tras la administración oral mediante sonda de suspensiones acuosas conteniendo 200 mg/kg de silibina, los niveles plasmáticos de la silibina y sus metabolitos conjugados fueron muy bajos y al cabo de 3 horas se encontraron por debajo del límite de detección analítica, mientras que, para la misma dosis de silibina administrada en forma de un fitosoma complejo, la silibina fue detectable en plasma al cabo de pocos minutos, alcanzando su máximo al cabo de 1h y sus niveles plasmáticos permanecieron elevados durante más de 6 horas (FIGURA 7)^(12, 20).

En otro estudio realizado también en ratas, se comparó la farmacocinética de la silimarina y el fitosoma de silibina,

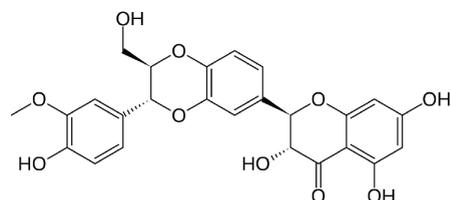


FIGURA 6. Estructura de la silibina A.

ambos administrados a dosis correspondientes a 200 mg/kg de silibina ⁽²¹⁾ (FIGURA 8). Cuando se administró el fitosoma, la silibina fue detectable en plasma al cabo de pocos minutos, alcanzando su máximo al cabo de 1 h y los niveles plasmáticos de silibina libre más conjugada permanecieron elevados durante más de 6 horas. En la FIGURA 8 también se pueden ver los niveles plasmáticos de flavonolignanos no conjugados y totales. El valor AUC (área bajo la curva) de silibina libre después de la ingesta del fitosoma, fue un 400% mayor que después de la ingesta de silimarina. Además el fitosoma de silibina también fue capaz de alcanzar rápidamente el hígado, atravesar las células hepáticas y aparecer en la bilis dentro de las siguientes 2 h. La cantidad de silibina que llegó a la bilis, después de la administración del fitosoma, fue de al menos 6,5 veces mayor que la de silibina libre administrada como silimarina.

La farmacocinética comparativa entre silibina en fitosoma y sola también se investigó en humanos. Se administró a ocho sujetos jóvenes, sanos, con edades comprendidas entre 16 y 26 años una dosis única de 360 mg de silibina por vía oral, en forma convencional y en forma de fitosoma ⁽²²⁾. Después de ocho horas, los niveles de silibina alcanzados en plasma eran casi tres veces mayores para la forma fitosomada que para la forma no ligada a fosfatidilcolina. Al medir el área total bajo la curva (AUC) se determinó que la fosfatidilcolina mejoraba la biodisponibilidad oral de silibina y que ésta se absorbe 4,6 veces mejor en su forma fitosomada que en la forma convencional, presumiblemente debido a que facilita el paso a través de la mucosa gastrointestinal (FIGURA 9).

Los resultados, incluida la óptima tolerabilidad obtenida en situaciones clínicas extremas, proporcionan un fuerte apoyo para el uso del fitosoma de silibina en patologías asociadas con daño hepático.

Otros estudios

Además de los estudios farmacocinéticos, con el fitosoma de silibina se han realizado otros estudios (en roedores y en humanos) para demostrar su efecto protector y de mejora de la función hepática. Los principales estudios en humanos han sido realizados en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C, esteatosis hepática alcohólica y no alcohólica y hepatoprotección en pacientes con cáncer (TABLA 2).

Sinergia entre silibina y fosfatidilcolina

La fosfatidilcolina es un fosfolípido de membrana que participa activamente en la estructuración y el transporte celular. Además de ser una fuente muy significativa del nutriente esencial colina, la fosfatidilcolina constituye uno de los principales componentes estructurales de las membranas de la superficie celular y de los orgánulos subcelulares.

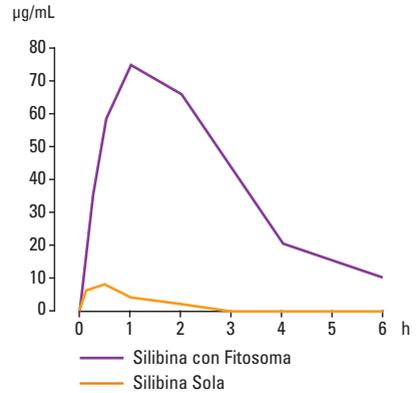
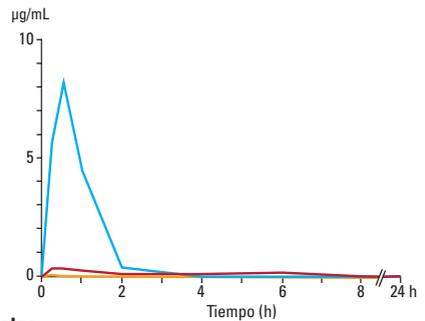
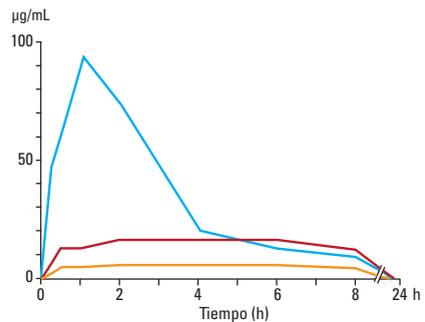


FIGURA 7. Niveles plasmáticos de silibina tras la administración oral en rata de silibina (200 mg/kg) sola y en forma de fitosoma. ⁽²⁰⁾

a) No conjugados



b) Totales



— Silibina tras la administración de silibina en fitosoma
 — Silibina tras la administración de silimarina
 — Flavonolignanos tras la administración de silimarina

FIGURA 8. Niveles plasmáticos de flavanolignanos no conjugados (a) y totales (b) tras la administración, por vía oral en rata, de una dosis única del complejo de fosfatidilcolina-silibina y de silimarina (en ambos casos conteniendo 200 mg/kg de silibina). ⁽²¹⁾

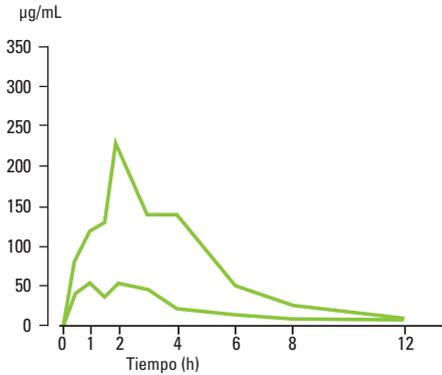


FIGURA 9. Niveles de silibina en plasma tras la administración oral de silibina en fitosoma y de silibina sola en voluntarios jóvenes sanos (dosis equivalente a 360 mg de silibina en ambos casos).⁽²²⁾

Los fosfolípidos actúan como mensajeros secundarios en la transmisión de señales al interior de la célula y juegan un papel importante en la activación de ciertas enzimas como la β -hidroxibutirato deshidrogenasa (enzima mitocondrial incrustada en la membrana interna de este orgánulo) que tiene un requerimiento absoluto de fosfatidilcolina para activarse y cumplir con su función de catalizar la atracción reversible de electrones de β -hidroxibutirato.

La fosfatidilcolina ejerce una acción detergente en la bilis. Una disminución de fosfolípidos, especialmente de fosfatidilcolina y de su secreción a la bilis provoca la formación de cálculos biliares, de colesterol y de pigmentos biliares. Los fosfolípidos tienen también una acción surfactante y actúan como emulsionantes en los pulmones y tracto gastrointestinal.

En diversos estudios se ha comprobado su efecto beneficioso como coadyuvante en tratamientos de diversas enfermedades hepáticas (esteatosis hepática alcohólica, daño hepático inducido por toxinas y hepatitis)⁽³⁾.

Debido a estas propiedades, cuando se une a la silibina en la formación de fitosomas, silibina y fosfatidilcolina actúan de forma sinérgica, ya que si silibina protege el tejido hepático conservando el glutatión en las células parenquimales, la fosfatidilcolina ayuda a reparar y reemplazar las membranas celulares, preservando las células hepáticas de la destrucción.⁽³²⁾

Estudios de seguridad

La seguridad del fitosoma silibina-fosfatidilcolina ha sido probada mediante las pruebas de toxicidad tradicionales. La toxicidad oral aguda en ratas, perros y monos, es > 5.000

mg/kg de peso corporal. En las pruebas de toxicidad subcrónica se vió que tras 13 semanas de tratamiento, dosis orales de hasta 2.000 mg/kg de peso corporal/día eran seguras en ratas y monos. En los estudios de toxicidad crónica, tras 26 semanas de tratamiento, dosis de hasta 1.000 mg/kg peso corporal/día, fueron bien toleradas en ratas y perros. Otro estudio de toxicidad crónica con dosis de 2.000 mg/kg peso corporal/día, se mostraron seguras en ratas, lo que equivaldría a dosis de 160 g/día para una persona de 80 Kg.⁽³⁰⁾

Los estudios farmacológicos en ratas, ratones y perros, indican que a dosis de 1.000 mg/kg de peso corporal/día, el fitosoma de silibina-fosfatidilcolina no causa efectos adversos sobre el sistema nervioso central, ni influye sobre las funciones cardiovascular y respiratoria; tampoco tiene influencia sobre el vaciado gástrico o la motilidad intestinal. El fitosoma de silibina-fosfatidilcolina tampoco ha mostrado efectos adversos en la reproducción de las ratas ni efectos mutagénicos.

También se han realizado estudios de seguridad en humanos. En voluntarios sanos que recibieron 360 mg de fitosoma de silibina tres veces al día durante tres semanas no se observó ningún efecto adverso⁽²¹⁾.

En un estudio de cuatro meses, realizado en 232 pacientes con afecciones hepáticas que fueron tratados con 240 o 360 mg diarios de fitosoma de silibina se mostró asimismo una excelente tolerabilidad. Solo se informaron efectos indeseables menores (náuseas, pirosis, dispepsia, dolor de cabeza transitorio) en 12 pacientes (5,2% del total estudiado), en comparación con el 8,2% de los pacientes que recibieron silibina en forma no fitosomada y el 5,1% de los pacientes tratados con el placebo⁽³⁰⁾.

La administración de 1.080 mg/día de fitosoma de silibina fue bien tolerada en pacientes con cirrosis compensada⁽²⁵⁾.

Otros muchos ingredientes vegetales se han beneficiado de la tecnología de los fitosomas para obtener productos que mejoran su biodisponibilidad y los rinden más eficientes, sin embargo su descripción requeriría de un espacio que se escapa a la longitud prevista para este artículo.

Conclusión

Los fitosomas son formulaciones que ofrecen una mejor biodisponibilidad de los flavonoides hidrófilos y otros compuestos similares a través del tracto gastrointestinal. Las metodologías de caracterización y técnicas de análisis están bien establecidas y muchas patentes están ya aprobadas para distintas aplicaciones. Esta tecnología por las ventajas que supone en cuanto a biodisponibilidad de ingredientes de difícil absorción, tiene un gran futuro para su uso en la formulación de productos de fitoterapia.

Autor (ref)	Tipo de estudio	Objetivo y método	Resultados observados
Marena et al. (23)	<i>In vivo</i> , en ratas	Se estudió el efecto protector de un liposoma complejo de silibina/fosfatidilcolina, frente al daño hepático inducido por alcohol.	Disminución de los radicales hidroxietilo. Esta disminución no se debe a interferencia con el metabolismo del alcohol por CYP2E1, como se podría presuponer, sino a la capacidad de silibina de eliminar radicales hidroxietilo. Este efecto se pierde con la administración de silibina pura en cantidades comparables debido a la baja biodisponibilidad de silibina cuando se administra en forma libre. Esta capacidad de secuestrar radicales libres derivados del etanol, junto con la actividad antioxidante, sugiere que el complejo estudiado puede ser potencialmente útil para proteger del daño hepático causado por el abuso de alcohol.
Comoglio et al. (24)		Ratas alimentadas con alcohol, pretratadas con liposoma complejo 1:1 de silibina con fosfatidilcolina. Medición de radicales libres de hidroxietilo en microsomas y bilis.	
Conti et al. (25)	<i>In vivo</i> , en roedores	La actividad de Silipide (complejo silibina-fosfatidilcolina), se puso a prueba en diferentes modelos de daño hepático en roedores, tras la administración oral de tetracloruro de carbono (CCl ₄), praseodimio, etanol, galactosamina y paracetamol. Como parámetros de evaluación se midieron los valores de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALAT) y triglicéridos hepáticos.	Silipide exhibió un significativo efecto protector frente al daño hepático inducido. Silibina y fosfatidilcolina en dosis equivalentes a las contenidas en las dosis activas de Silipide no mostraron ninguna actividad protectora significativa en estos modelos. El efecto protector del hígado de Silipide está probablemente relacionado con su actividad antioxidante y un efecto estimulante sobre la síntesis hepática de ARN y proteínas.
Buzzelli et al. (26)	Estudio piloto, aleatorizado, frente a placebo, a corto plazo (7 días) en 20 pacientes con hepatitis crónica activa.	Con el fin de evaluar la actividad protectora del hígado y las propiedades antioxidantes de IdB1016. Los pacientes se asignaron al azar a 240 mg de IdB1016 (10 pacientes) o placebo (10 pacientes). Las muestras de sangre se recogieron antes del tratamiento y 7 días después. Se realizaron pruebas de función hepática (PFH), malonaldehído (MDA) como índice de peroxidación lipídica, y el cobre (Cu) y zinc (Zn).	En el grupo tratado hubo una reducción estadísticamente significativa de la media de las concentraciones séricas de AST ($p < 0,01$), de ALT ($p < 0,01$), de gamma glutamil transpeptidasa- γ -GT ($p < 0,02$) y de la bilirrubina total ($p < 0,05$). La fosfatasa alcalina cayó ligeramente. No hubo cambios significativos en las concentraciones séricas de Zn, MDA o Cu. Estos resultados muestran que IdB1016 puede mejorar los parámetros relacionados con necrosis hepatocelular y/o aumentar la permeabilidad de la membrana en pacientes afectados por hepatitis crónica activa.
Bares et al. (27)	Estudio aleatorizado, en 37 pacientes con hepatitis crónica C y fibrosis Batts-Ludwig en estadios II, III o IV. Duración, 12 semanas.	El objetivo fue estudiar las posibles propiedades que antes de hierro del preparado IdB1016. Los pacientes fueron asignados al azar a 1 de 3 dosis de IdB1016. Se midieron la ferritina sérica, el hierro sérico, la capacidad total de fijación del hierro, y la saturación de transferrina-hierro, al inicio del estudio, y durante 4 semanas a partir del inicio del mismo.	Se observó una disminución significativa en la ferritina sérica desde el inicio hasta el final del tratamiento ($p = 0,0005$); 78% de los sujetos tenía una disminución en el nivel de ferritina sérica. El tratamiento con IdB1016, se asoció con una clara reducción en las reservas de hierro, especialmente en los pacientes con estadio de fibrosis avanzada.

TABLA 2. Principales estudios en humanos con Silipide (complejo silibina-fosfatidilcolina).

Autor (ref)	Tipo de estudio	Objetivo y método	Resultados observados
Falasca <i>et al.</i> (28)	Estudio aleatorizado, en 40 pacientes con hepatitis C crónica (VHC). Duración, 3 meses.	El objetivo del estudio fue evaluar los efectos hepatoprotector y antiinflamatorio de un complejo SPV (silibina/fosfolípidos/vitamina E), mediante la determinación de patrones de citoquinas y marcadores de enfermedad hepática al inicio del estudio y después de 3 meses.	El grupo de pacientes con VHC tratados mostraron una tendencia a la mejora de la función hepática y la carga viral, con una reducción significativa y persistente de ALT ($p = 0,02$) y el nivel sérico AST ($p = 0,01$). Se observó también un aumento estadísticamente significativo de IL-2 ($p = 0,03$) y una reducción significativa de IL-6. Después del tratamiento el grupo de esteatosis hepática mostró una disminución significativa en ALT ($p = 0,02$), AST (0,008), γ -GT (0,004) fosfatasa alcalina (0,05), colesterol total ($p = 0,03$), glucosa en ayunas ($p = 0,008$), insulinemia (0,0006), valor de HOMA (0,002) y proteína C-reactiva (PCR, 0,04). Hubo una reducción significativa de IFN- γ , TNF- α e IL-6 ($p = 0,02$, 0,05 y 0,04, respectivamente). Los datos sugieren que el complejo SPV ejerce efectos hepatoprotector, antiinflamatorio y antifibrótico, que apuntan a su utilidad en pacientes con hepatitis C crónica que no pueden someterse a una terapia antiviral convencional.
Vallati <i>et al.</i> (30)	Estudio en fase II aleatorizado, abierto, en 54 pacientes con hepatitis crónica vírica o alcohólica. Duración, 2 semanas.	Para evaluar la respuesta a diferentes dosis de fitosoma de silibina IdB1016 y comprobar si la mejora era o no dosis dependiente. Los pacientes fueron asignados a 3 grupos que recibieron: 160 mg/día de fitosoma (19 pacientes), 240 mg/día (17 pacientes) o 360 mg/día (18 pacientes), respectivamente. Se realizaron determinaciones de indicadores de la semana y a las dos semanas.	Se observaron disminuciones significativas de AST con todas las dosis. ALT y γ -GT disminuyeron significativamente con las dosis más altas pero no con la más baja. Se observó una relación dosis-efecto con las dosis más altas para ALT y γ -GT, pero no para AST. A mayor dosis mayor disminución de enzimas hepáticas. No se observaron efectos adversos. Los investigadores concluyeron que 240 mg/día de IdB1016 sería una dosis media adecuada y que se reservaría la dosis de 360 mg para los casos más difíciles. Como mantenimiento proponen la dosis de 160 mg/día. Otro estudio (31) corrobora los datos de utilidad de 240 mg/día como dosis media.
Ladas <i>et al.</i> (32)	Estudio aleatorizado, controlado, doble ciego, en 50 niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con toxicidad hepática por tratamiento quimioterápico. Duración, 28 días	Se evaluó la seguridad y la viabilidad de cápsulas de un producto conteniendo 240 mg de un extracto de cardo mariano estandarizado a 80 mg de silibina (silibina A y B), para el tratamiento de hepatotoxicidad en niños con ALL que estaban recibiendo quimioterapia en fase de mantenimiento. A los pacientes se les administró el producto a dosis equivalentes a 5,1 mg de silibina/kg/día (MT) o placebo, por vía oral, durante 28 días. Se realizaron pruebas de la función hepática durante el período de estudio. Se evaluaron concentraciones supratrapeúticas en una línea de células de LLA. Durante el estudio se realizaron pruebas de toxicidad hepática.	No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la frecuencia de efectos secundarios, la incidencia y/o gravedad de estos efectos, o la presencia de infecciones. En el día 28, tampoco hubo cambios significativos en la alanina aminotransferasa media (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST) o la bilirrubina total. Sin embargo, a los 56 días, se observó una reducción significativa de la AST ($p = 0,05$) en el grupo tratado con MT y una tendencia significativa a disminuir los niveles de ALT ($p = 0,07$). Las dosis de quimioterapia se redujeron en un 61% en el grupo tratado en comparación con el 72% del grupo placebo. En los experimentos <i>in vitro</i> no se revelaron interacciones antagonistas entre el producto y la vincristina o la L-asparaginasa en células CCRP-CEM. Aunque se observó un discreto efecto sinérgico con vincristina. El fitosoma de silibina se asoció con una tendencia hacia una reducción significativa de la toxicidad hepática, sin que el tratamiento antagonizara los efectos de los agentes quimioterápicos utilizados para el tratamiento de la LLA. Son necesarios futuros estudios para determinar la dosis más efectiva y la duración más conveniente del tratamiento.

TABLA 2. CONTINUACIÓN.

Referencias bibliográficas

- Granado Serrano AB. Estudios de los mecanismos de acción molecular de polifenoles de la dieta en cultivos celulares y animales de experimentación. Memoria para optar al grado de doctor bajo la dirección de la Dra. Ramos Rivero S. U. Complutense de Madrid. Facultad de Ciencias Biológicas Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I. 2010. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/11142/1/T31765.pdf>
- Bombardelli E, Curri SB. *Anthologia Medica Santoriana* 1976; 5: 177.
- Phosphatidylcholine Monograph. *Altern Med Rev* 2002; 7 (2): 150-54.
- Carini M, Stefani R, Aldini G, Ozioli M, Maffei Facino R. Procyanidins from *Vitis vinifera* seeds inhibit the respiratory burst of activated human neutrophils and lysosomal enzyme release. *Planta Med* 2001; 67 (8): 714-7.
- Semalty A, Semalty M, Maniyari Rawat MS, Franceschi F. Supramolecular phospholipids-polyphenolics interactions: The Phytosome strategy to improve the bioavailability of phytochemicals. *Fitoterapia* 2010; 81 (5): 306-14. doi: 10.1016/j.fitote.2009.11.001.
- Patela J, Patel R, Khambholajab K, Patela N. An overview of phytosomes as an advanced herbal drug delivery system. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009, 4 (6): 363-371.
- Bhattacharya S, Ghosh A. Phytosomes: the Emerging Technology for Enhancement of Bioavailability of Botanicals and Nutraceuticals. *The Internat Journal of Aesthetic and Antiaging Medicine* 2008 Volume 2 (1): 1-3. Disponible en: <https://ispub.com/IJAAM/2/1/7656#>
- X. Yanyu S, Yunmei C, Zhipeng C, Quineng P. The preparation of silybin-phospholipid complex and the study on its pharmacokinetics in rats. *Int. J. Pharm* 2006, 307: 77-82
- Loguercio C, Federico A, Trappoliere, M, Tuccillo C, De Sio I, Di Leva A, et al. The effect of a silybin-vitamin E-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2387-95.
- Filburn CR, Kettenacker R, Griffin DW. Bioavailability of a silybin-phosphatidylcholine complex in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2007; 30 (2): 132-8.
- Pietta P, Simonetti P, Gardana C, Brusamolino A, Morazzoni P, Bombardelli E. Relationship between rate and extent of catechin absorption and plasma antioxidant status, *Biochem Mol Biol Int* 1998; 46 (5): 895-903
- Morazzoni P, Magistretti MJ, Giachetti C, Zanolo G. Comparative bioavailability of silypide, a new flavolignan complex, in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1992; 17: 39-44.
- Bombardelli E, Curri SB, Gariboldi P. Gariboldi, cosmetic utilization of complexes of panax ginseng saponins with phospholipids in phytosome form. *Fitoterapia* 1989; 60 (Suppl 1): 55-70.
- Bombardelli E, Patri G, Pozzi R (Indena S.p.A.). Complexes of neolignan derivatives with phospholipids the use thereof and pharmaceutical and cosmetic formulations containing them. Patent EP0464297B1, 1995
- Hikino H, Kiso Y, Wagner H, Fiebig M. Antihepatotoxic actions of flavolignans from *Silybum marianum* fruits. *Planta Med* 1984; 50: 248-50.
- Wellington K, Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs* 2001; 15: 465-89.
- Canini F, Bartolucci L, Cristallini E, Gradoli C, Rossi A, Ribacchi R, et al. L'impiego della silimarina nel trattamento della steatosi epatica alcolica. *Clin Ter* 1985; 114 (4): 307-14.
- Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, Frank H, Benda L, Lochs H, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989; 9:105-13.
- Valenzuela A, Aspilla M, Vial S, Guerra R. Selectivity of silymarin on the increase of the glutathione content in different tissues of the rat. *Planta Med* 1989; 55 (5): 420-2.
- Kidd PM, Head K. A review of the bioavailability of milk thistle phytosome: a silybin-phosphatidylcholine complex (Siliphos). *Alt Med Rev*. 2005; 10 (3): 193-203.
- Morazzoni P, Montalbetti A, Malandrino S, Pifferi G. Comparative pharmacokinetics of silypide and silymarin in rats. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet* 1993; Vol. 18, (3): 289-297.
- Kidd PM. Bioavailability and activity of phytosome complexes from botanical polyphenols: the silymarin, curcumin, green tea, and grape seed extracts. *Alt Med Rev*. 2009; 14 (3): 226-246.
- Marena C, Lampertico M. Preliminary clinical development of silypide: a new complex of silybin in toxic liver disorder. *Planta Med* 1991; 57: A124-5.
- Comoglio A, Tomasi A, Malandrino S, Poli G, Albano E. Scavenging effect of silypide, a new silybin-phospholipid complex, on ethanol-derived free radicals. *Biochem Pharmacol* 1995; 50 (8): 1313-6.
- Conti M, Malandrino S, Magistretti MJ. Protective activity of silypide on liver damage in rodents. *Jpn J Pharmacol* 1992; 60: 315-21.
- Buzzelli G, Moscarella S, Giusti A, Duchini A, Marena C, Lampertico M. A pilot study on the liver protective effect of silybinphosphatidylcholine complex (IdB 1016) in chronic active hepatitis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31: 456-60.
- Bares JM, Berger J, Nelson JE, Messner DJ, Schildt S, Standish LJ, Kowdley KV. Silybin treatment is associated with reduction in serum ferritin in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:937-44.
- Falasca K, Ucciferri C, Mancino P, Vitacolonna E, De Tullio D, Pizzigallo E, et al. Treatment with silybin-vitamin E-phospholipid complex in patients with hepatitis C infection. *J Med Virol* 2008; 80: 1900-6.
- Carini R, Comoglio A, Albano E, Poli G. Lipid peroxidation and irreversible damage in the rat hepatocyte model: protection by the silybin-phospholipid complex IdB 1016. *Biochem Pharmacol* 1992; 43: 2111-5.
- Vailati A, Aristia L, Sozzé E, et al. Randomized open study of the dose-effect relationship of a short course of IdB 1016 in patients with viral or alcoholic hepatitis. *Fitoterapia* 1993; 64 (3): 219-28.
- Moscarella S, Giusti A, Marra F, Marena C, Lampertico M, Relli P, et al. Therapeutic and antilipoperoxidant effects of silybin-phosphatidylcholine complex in chronic liver disease: preliminary results. *Curr Ther Res* 1993; 53: 98-102
- Ladas EJ, Kroll DJ, Oberlies NH, Cheng B, Ndao DH, Rheingold SR, et al. A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer* 2010 Jan 15; 116 (2):506-13. doi: 10.1002/cncr.24723.
- Silybin-Phosphatidylcholine Complex. Monograph. *Altern Med Rev* 2009; 14 (4): 385-90.