

SUPERAMENTO DEI LIMITI DI BIODISPONIBILITA' ORALE DI ALCUNE ESTRATTI VEGETALI: I FITOSOMI®

Premessa

Come è noto, l'uomo è ricorso all'uso di derivati e/o estratti vegetali, con finalità terapeutiche, fin dagli albori della civiltà. Alcuni scritti, trovati in Cina e datati 5000 a.C., già menzionano le proprietà benefiche e le capacità lenitivo-curative di una lunga serie di decotti ottenuti facendo bollire, e poi filtrando, alcune matrici vegetali. Nonostante questo però, soltanto durante l'ultimo secolo gli scienziati sono riusciti a comprendere la chimica, la farmacologia e l'impiego clinico di tali derivati abbandonando quell'empirismo metodologico ed applicativo che ne aveva caratterizzato il precedente impiego.

Ancora più recentemente, le aumentate conoscenze scientifiche ed una sempre più evidente necessità di accuratezza nella definizione chimica degli estratti, ha spinto i ricercatori a standardizzare, prima, e a caratterizzare, isolare e purificare, poi, le frazioni e i principi attivi ottenibili da tali estratti.

Se da un lato però i processi di standardizzazione consentono l'ottenimento di prodotti uguali nel tempo (garanzia questa di ripetibilità dei risultati), almeno in alcuni casi, i processi di purificazione effettuati a partire dalla matrice vegetale conducono ad una sostanziale perdita di efficacia del prodotto. Quest'ultimo infatti, una volta purificato, risulta poco biodisponibile dopo somministrazione orale, non assorbito cioè dall'organismo che lo elimina invece attraverso le feci.

Una delle principali caratteristiche degli estratti ottenuti da piante edibili e/o medicinali è infatti la loro straordinaria complessità chimica. Molto spesso tale complessità è garanzia di funzionamento. E' infatti responsabile di quella naturale veicolazione tra i vari componenti che permette l'assorbimento dei principi attivi. Bisogna infatti ricordare che all'interno della pianta anche la molecola più "difficile" (da un punto di vista della solubilità, della stabilità e della cinetica) è capace di attraversare qualunque membrana biologica trasferendosi dalle radici alle foglie e viceversa. Al contrario dopo un processo di purificazione deprivante le sostanze della loro naturale veicolazione, i principi attivi non sono più capaci di raggiungere i loro bersagli e da composti farmacologicamente attivi si trasformano in ingredienti inutili responsabili solo dell'inefficacia del prodotto.

Nel tentativo di risolvere l'apparente paradosso creato dalla necessità di avere derivati naturali ben definibili (da un punto di vista chimico, farmacologico e clinico) a cui garantire la naturale veicolazione, si è cominciato a studiare la possibilità di complessare tali derivati con "carrier" naturali, in particolare con quelli a natura lipofila. Infatti, dal momento che l'assorbimento della maggior parte dei composti nel tratto gastroenterico avviene attraverso processi di assorbimento passivo, l'assorbimento stesso è favorito quando il composto è in forma lipofila.

Partendo da questa semplice evidenza farmacocinetica e in considerazione della straordinaria affinità chimica esistente tra i fosfolipidi naturalmente presenti nelle matrici vegetali e la maggior parte dei principi attivi di origine botanica, i polifenoli in particolare, è stato studiato, sviluppato ed introdotto un nuovo concetto: il fitosoma.

I FITOSOMI DA UN PUNTO DI VISTA CHIMICO-FISICO

Il fitosoma è una struttura chimica brevettata determinata dall'interazione stoichiometrica, in solvente aprotico, di una frazione polifenolica pura, o standardizzata, con una matrice fosfolipidica estratta dalla soia. Sulla base delle sue caratteristiche (chimico-fisiche, spettroscopiche e biologiche) il complesso sostanzialmente migliora la biodisponibilità orale del principio attivo.

Tutti i fitosomi sono prodotti lipofili con un punto di fusione ben definito e differente da quello dei due componenti individuali; sono facilmente solubili in solventi aprotici e nei grassi, sono insolubili in acqua (ma idrodispersibili) ed instabili in alcool ed in DMSO.

Quando ne si tenta l'idrodispersione, il fitosoma assume una particolare forma micellare che ricorda quella del liposoma, ma con questa esibisce concettualmente, e praticamente, alcune differenze fondamentali: nel liposoma il principio attivo è dissolto nella cavità della micella o negli strati della membrana della micella stessa e il rapporto tra carrier e principio attivo è circa 100:1; nel fitosoma, al contrario, il principio attivo è parte integrante della membrana essendo ancorato attraverso legami chimici alla testa polare dei fosfolipidi con i quali è in rapporto molare 1:1.

Come si può osservare dall'analisi degli spettri NMR dove i profili protonici del fitosoma e dei suoi due componenti isolati sono molto differenti, nel fitosoma ha luogo un'interazione tra il principio attivo e la testa polare del fosfolipide con le due catene alifatiche di quest'ultimo avvolte attorno al principio attivo stesso.

Tale disposizione produce un involucro lipofilo che scherma l'attivo stesso e rende il complesso capace di solubilizzarsi in solventi a bassa polarità.

La formazione di un complesso vero e proprio, viene anche confermata dalle analisi fatte con spettroscopia IR effettuate comparando lo spettro del complesso con lo spettro della miscela meccanica dei suoi due componenti: lo "shift" osservabile tra i due profili nell'intorno di lunghezza d'onda 1750-1600 evidenzia la differenza esistente tra i due formulati.

I FITOSOMI DA UN PUNTO DI VISTA FARMACO-CLINICO

L'uso delle forme fitosoma consente di migliorare la biodisponibilità orale dei composti e, di conseguenza, la loro efficacia.

Questo è tanto vero per composti completamente non biodisponibili (ad esempio la silibina pura ottenuta dalla silimarina), quanto per quelli poco o solo in parte biodisponibili, composti cioè la cui biodisponibilità può, in linea teorica, essere migliorata (praticamente la stragrande maggioranza degli estratti standardizzati). Infatti, come evidenziato da numerose sperimentazioni fatte con i diversi fitosomi disponibili, a parità di dosaggio il picco plasmatico del principio attivo non è mai meno di tre volte più alto nel caso di somministrazione della forma fitosoma rispetto alla forma non fitosoma (fig. 1).

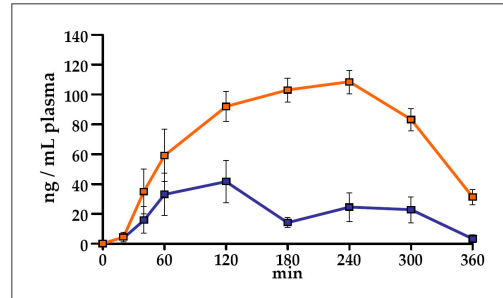


Fig. 1 Concentrazione plasmatica di ginkgolidi (A+ B) e bilobalide nel volontario sano dopo somministrazione orale di estratto di *Ginkgo biloba* in **forma libera** o **fitosoma®**

MECCANISMO D'AZIONE DEI FITOSOMI

Pur essendo piuttosto difficile delineare con sicurezza il meccanismo d'azione dei fitosomi attraverso il quale la biodisponibilità dei principi e delle frazioni attive verrebbe così grandemente incrementata, sulla base di alcuni studi eseguiti recentemente è possibile ipotizzare un meccanismo d'azione che spieghi il dato cinetico.

Dopo somministrazione orale di un derivato botanico in forma di fitosoma, il complesso, superata la barriera gastrica, raggiunge l'intestino tenue dove è sottoposto ad un processo di emulsificazione e micellazione dovuto all'interazione con i sali biliari.

In tale forma il fitosoma, penetrato attraverso la mucosa intestinale, viene incorporato nei chilomicroni per mezzo dei quali, attraverso il sistema linfatico e il torrente ematico, raggiunge i tessuti bersagli dove i principi attivi vengono rilasciati in forma pura (fig. 2).

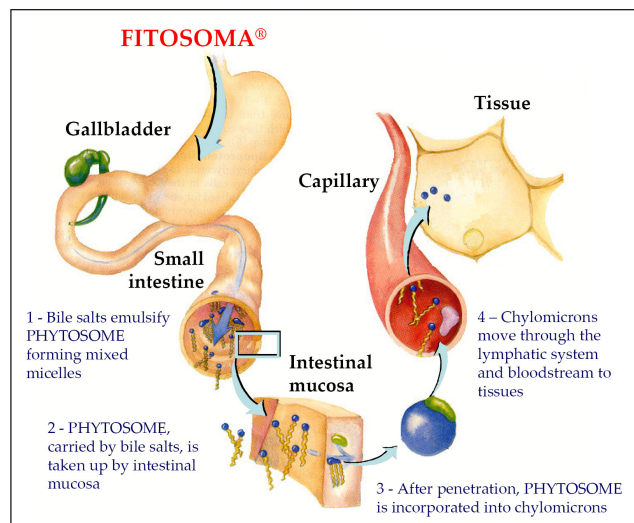


Fig. 2