ФІТОСОМИ – ІННОВАЦІЙНА ТЕХНОЛОГІЯ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Гордієнко А.Д., Анан'єва В.В.
Національний технічний університет "ХПІ", м. Харків,
gordeyad@gmail.com

Розробка лікарських форм препаратів, в тому числі фітопрепаратів, із застосуванням таких нових систем доставки як полімерні наночастинки, нанокапсули, ліпосоми, наночастинки твердих ліпідів і наноемульсії сприяє підвищенню розчинності і біодоступності, посиленню фармакологічної активності, підвищенню стабільності, поліпшенню розподілу в тканинах, захисту від фізичної і хімічної деградації. До таких нових систем доставки, які активно розвиваються, відносяться і фітосоми [1]. У фітосомах водорозчинні рослинні компоненти вступають в реакцію з фосфоліпідами, при досягненні рівноваги між гідрофільними і гідрофобними радикалами збільшується здатність подолання ліпідного шару клітинних мембран і розчинення в шлунково-кишкових рідинах. Особливий інтерес представляють фітосоми з флавоноїдами через широкий спектр фармакологічної активності цих сполук. Однак гідрофільність даного класу сполук істотно знижує їх проникність через шкірний бар'єр і всмоктування в шлунково-кишковому тракті, в результаті чого знижується біодоступність флавоноїдів і наданий ефект [1].

Будова та призначення фітосоми. Фітосома – це молекула-гібрид (флавоноїд-фосфоліпід), відрізняється від ліпосоми тим, що фітокомпоненти ковалентно зв'язані з полярною головкою фосфоліпідів, будучи невід'ємною частиною мембрани і має високу розчинність в ліпідному і у водному середовищах. У структурі ліпосоми активна речовина або розчинена всередині фосфоліпідного шару, або знаходиться в шарі мембрани, а також може бути кон'югована на поверхні мембрани [2]. В водних середовищах фітосоми групуються в міцелу [2].

Як і ліпосоми, фіто соми використовуються для збільшення біодоступності лікарського компонента, більш спрямованої доставки, підвищення ефективності дії і зниження терапевтичної дози ліків [2]. У фітосомі активна речовина хорошо перетинає шкірний бар'єр і попереджує руйнування фіто компонентів під дією травних ферментів і кишкових бактерій. Це призводить до поліпшення терапевтичної ефективності препарату.

Спосіб отримання фітосоми. Технологія отримання фітосом передбачає включення фосфоліпідів (таких як фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерін) в стандартизовані рослинні екстракти [3]. Фітосоми отримують реакцією взаємодії між 1–2 молями фосфоліпіда з 1 молями активного рослинного компонента (флавоноїди або терпеноїди) в апротонному розчині (діоксан, етилацетат, ацетон). Потім комплекс виділяють шляхом випарювання розчинника в вакуумі або осадженням з реагентом, таким як аліфатичні вуглеводні, шляхом ліофілізації або за допомогою розпилювальної сушки. Найбільш оптимальне співвідношення компонентів в фіто сомі 1:1 [3].

В якості компонентів ліпідної фази зазвичай використовують фосфоліпіди сої, головним чином, фосфатидилхолін. Фосфатидилхолін розчиняється як у водному, так і в ліпідному середовищі і добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті. У структурі молекули фосфатидилхоліну виділяються дві частини: гідрофільна частина – холін, яка взаємодіє з поліфенолом, і ліпофільна частина – залишки жирних кислот, які утворюють навколо молекули поліфенолу сферичну «мембрану», що захищає її від деградації в шлунково-кишковому тракті. Фітосоми мають відносно високу фізичну стабільність, що покращує всмоктування гідрофільних полярних поліфенолів, призводячи до збільшення біодоступності та ефективності [4]. Суттєве збільшення біодоступності в результаті використання фітосом як молекулярного транспорту було продемонстровано для флаван-3-олов зеленого чаю, проантоціанідінів виноградних кісточок, куркуміна, а також пов'язаних з ним дифенольних куркуміноїдів з куркуми [5], а також для силібіну і інших флаволігнанів силімарина з розторопші [5, 6]. У дослідженнях з оцінки біодоступності силібіну – поліфенолу, отриманого з плодів розторопші плямистої (*Silybum marianum*), рівень силібіну в плазмі крові пацієнтів після орального споживання фітосом був вище, ніж при споживанні рівної кількості силібіну у вільній формі [6]. В роботі [7] було показано збільшення біодоступності куркуміна в складі фітосоми, включеної до хітозанової мікрокапсули. Концентрація курку міна в плазмі щурів для комплексу куркуміна в фіто сомі в хітозановій капсулі складала (360 нг/мл), а для вільного куркуміна – 87 нг/мл.

В експериментах *in vivo* показано протизапальну дію фітосом, що містять поліфеноли з кісточок винограду. Фітосоми, що вводились в раціон тварин, перешкоджали руйнування антиоксидантних ферментів в шкірі під дією ультрафіолетового випромінювання [5]. Додатковою перевагою фітосом як транспортної системи є протекторна дія фосфатидилхоліну по відношенню до печінки.

Фізико-хімічна оцінка фітосом

Фітосоми можна характеризувати за формою, розміром, щільності розподілу, % зв'язаної речовини в об'ємі, кількістю вивільненої речовини, стабільності [8]. Підтвердженням утворення комплекса між фосфатидилхоліном і флавоноїдами свідчить аналіз спектрів поглинання розчину, який містить фітосоми і розчин ліпідної фракції .При довжині хвилі 254 нм на спектрі поглинання ліпідного екстракту спостерігається максимум поглинання, який властивий складно-ефірним групам. Після отримання фітосомальної наносистеми вказаний максимум зникає, що і свідчить про утворення комплекса між фосфатидилхоліном і флавоноїдами [8].

Висновки

1. У порівнянні з традиційними лікарськими формами рослинних препаратів фітосоми є більш перспективними в доставці рослинних екстрактів, тому що абсорбція і біодоступність водорозчинних компонентів зростає завдяки їх взаємодії з фосфоліпідами.

2. У літературі є дані про фітосоми, що містять переважно рослинні екстракти, багаті флавоноїдами, або індивідуальні флавоноїди. Однак дані про можливості включення інших рослинних гідрофільних, малорозчинних у воді сполук в фосфоліпідні комплекси, відсутні. Це відкриває широкі перспективи для досліджень в розробці методів отримання нових фітосомальних форм препаратів.

3. Для фітосом як нової лікарської форми, що розвивається, необхідна розробка єдиних підходів до оцінки їх якості. В існуючих літературних джерелах методи фізико-хімічної оцінки цієї лікарської форми представлені недостатньо, або взагалі відсутні.

Література

1. Phytosomes- A Review / N.V.Dhandapani, K.S. Sumanraj, C.H. Sai Charitha, K.Tulasi // International Journal of Pharma Sciences // 2014. -Vol. 4. – No. 4. – P. 622-625.

2. Phytosome and liposome: the beneficial encapsulationsystems in drug delivery and food application / Nayyer Karimi, et al. // Applied food biotechnology. – 2015. – Vol. 2(3). – P. 17–27.

3. Сейфулла Р.Д. Фармакология липосомальных препаратов / Р.Д. Сейфулла // Глобус континенталь. – 2010. – 241 с.

4. Nano Phytosomes of Quercetin: A Promising Formulation for Fortification of Food Products with Antioxidants / S.Rasaie, S.Ghanbarzadeh, M.Mohammadi , H.Hamishehkar // Pharmaceutical sciences. – 2014. – No. 20. – P. 96–101.

5.*Kidd P.M.* Bioavailability and Activity of Phytosome Complexes from Botanical Polyphenols: The Silymarin, Curcumin, Green Tea, and Grape Seed Extracts. / *P.M. Kidd* // Alternative Medicine Review. – 2009. – Vol. 14. – No. 3. – P. 226-246.

6. *Kidd P.* A Review of the Bioavailability and Clinical Efficacy of Milk Thistle Phytosome: A Silybin-Phosphatidylcholine Complex (Siliphos) / *P.Kidd., K.Head //* Alternative Medicine Review.- 2005. -Vol. 10.- No. 3. -P. 193-203.

7. Development and evaluation of a novel phytosomeloaded chitosan Microsphere system for curcumin delivery / *J.Zhang , Q.Tang, X . Xu, N.Li* // International Journal of Pharmaceutics. – 2013. – No. 448. – P. 168–174.

8. Марахова А.И. Фармация будущего: нанолекарства и методы их анализа / А.И. Марахова, Я.М. Станишевский // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – № 1. – С. 72.