

Silibin Phytosome[®]

Silibina altamente biodisponível



Silimarine

Nome Comum

Silimarina.

Nome Científico

Cardus mariana.

Parte Utilizada

Sêmen.

INTRODUÇÃO

Silimarina é o princípio extraído do fruto do *Cardus mariana*. Seu principal componente é o flavonoide silibinina, mas contém outros componentes como a isosilibinina, silidianina e silicristina.

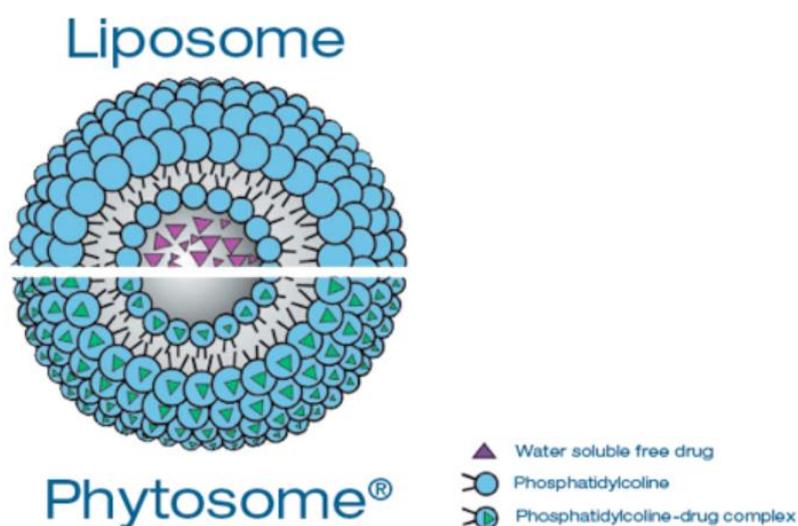
DESCRIÇÃO

A maioria dos constituintes bioativos dos fitoterápicos são flavonóides, porém muitos possuem baixa solubilidade em lipídeos e possuem biodisponibilidade limitada em formulações e produtos convencionais. A baixa disponibilidade pode estar relacionada a dois fatores. Primeiro, são constituídos de moléculas de anel múltiplo muito grande para serem absorvidas pela simples difusão, enquanto não são absorvidas ativamente, como ocorre com algumas vitaminas e minerais. Em segundo lugar, porque as moléculas de flavonóides tipicamente têm baixa miscibilidade em óleos e outros lipídios, sendo severamente limitados em sua capacidade de passar através das membranas externas ricas em lipídeos como as dos enterócitos do intestino delgado. As moléculas de flavonóides solúveis em água podem ser convertidas em complexos moleculares compatíveis com lipídios, adequadamente chamados de Phytosome[®].

PHYTOSOME® é uma tecnologia patenteada e desenvolvida para incorporar, em fosfolídeos (como a fosfatidilcolina), os extratos vegetais enriquecidos em fitoativos polares, de baixa solubilidade em lipídeos. Os fitossomas são mais capazes de transição de um ambiente hidrofílico para o ambiente amigável aos lipídios da membrana das células enterocitárias e de lá para dentro da célula, atingindo finalmente o sangue. As substâncias de fase lipídica empregadas para tornar os flavonóides compatíveis com lipídios são os fosfolípidos da soja, principalmente a fosfatidilcolina.

A fosfatidilcolina é um composto bifuncional com propriedade emulsificante, pela presença das porções lipofílica (fosfatidil) e hidrofílica (colina) na molécula e que auxilia diretamente no aumento da biodisponibilidade de fitoativos hidrossolúveis. No processo de obtenção, a porção hidrofílica ligada aos fitoativos é coberta pela porção lipofílica, formando uma estrutura específica que protege os fitoativos da degradação pelas secreções digestivas e bactérias intestinais, além de facilitar a absorção pelas membranas dos enterócitos.

Os fitossomas não são lipossomas. Estruturalmente, os dois são distintamente diferentes. O fitossoma é uma unidade de várias moléculas ligadas entre si, enquanto o lipossoma é um agregado de muitas moléculas de fosfolípidos que podem conter fitomoléculas ativas, mas sem vínculo específico a elas.



PROPRIEDADES

Estudos demonstram que Silimarina protege a célula do fígado da influência nociva de substâncias endógenas e exógenas. Também demonstraram, em animais, acelerar a regeneração do



parênquima hepático pelo aumento da síntese de RNA do fígado. Sua associação com DL-metionina é capaz de reduzir ou impedir a infiltração gordurosa e a cirrose no fígado. Silimarina promove rápida melhora dos sintomas clínicos relacionados a esses distúrbios, incluindo cefaleia, anorexia, distúrbios digestivos, sensação de peso epigástrico, etc.

Silimarina auxilia no tratamento de distúrbios digestivos funcionais que ocorrem nas hepatopatias. Atua de forma benéfica como adjuvante no tratamento das doenças hepáticas inflamatórias crônicas.

O efeito terapêutico da Silimarina é baseado em sua influência sobre a permeabilidade e a função excretora das células hepáticas, bem como na sua eficiência metabólica. É um potente estabilizador das membranas dos hepatócitos, conservando a sua integridade e a função fisiológica do fígado.

ESTUDOS

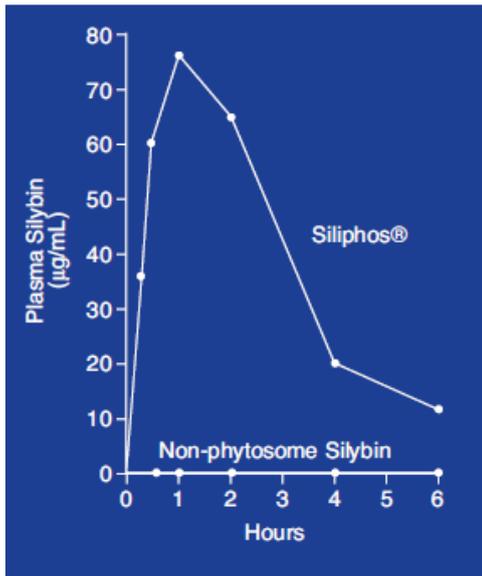
Uma revisão da biodisponibilidade e da eficácia clínica do *Silibin Phytosome*[®]

Estudos em animais

A biodisponibilidade da Silimarina e do *Silibin Phytosome*[®] foi documentada através de estudos farmacocinéticos realizados em ratos e seres humanos. A Figura 1 ilustra que, em ratos, uma grande dose de Silimarina administrada por via oral como Silimarina simples permaneceu indetectável no plasma durante as 6 horas do estudo. Em contrapartida, quando a mesma quantidade de Silimarina (200 mg por kg de corpo Peso) foi dado como *Silibin Phytosome*[®], foi detectado no plasma em poucos minutos, e por uma hora seus níveis atingiram o pico. Os níveis de plasma permaneceram elevados após a marca de seis horas.

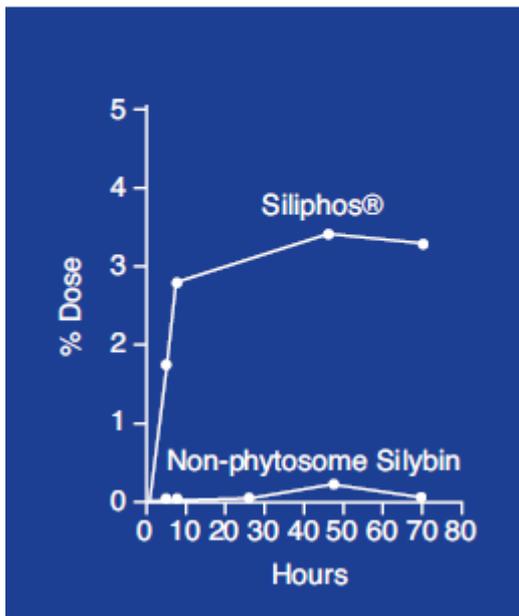


Figure 3. Relative Plasma Levels of Total Silybin in Rats after Dosing with Siliphos® or Non-complexed Silybin¹⁰



A Figura 4 ilustra que o Silibin Phytosome®permaneceu elevado 70 horas após a administração oral, enquanto a Silimarina administrada sozinha subiu apenas acima dos níveis detectáveis até 25 horas.

Figure 4. Relative Percentages of Silybin Recovered in the Urine after Dosing with Phytosomal Silybin or with Silybin from Silymarin in Rats¹⁰



Demonstrou-se que Silibin Phytosome®atingiu o fígado, seu órgão alvo. Ela estava substancialmente presente no fluido biliar duas horas após a administração de Silibin Phytosome® e o

fígado continuou a secretar silimarina na bile durante todo o estudo. A Silimarina, administrada como a silimarina não complexada, era pouco detectável na bile durante o mesmo período. A partir desses estudos de biodisponibilidade de dose única, vários pontos-chave são evidentes. Silybin, quando tomado por via oral, é pobremente absorvido mesmo com uma ingestão muito alta. No entanto, quando tomado pela boca como Silibin Phytosome[®], é bem absorvido e detectado no sangue dentro da primeira hora.

Esses estudos de ratos renderam outro achado importante, que o Silibin Phytosome[®] rapidamente atinge o fígado, atravessa as células do fígado e aparece na bile dentro de duas horas. A quantidade de silimarina que atinge a bile da dose de Phytosome é pelo menos 6,5 vezes maior do que a da sililina não complexada (13% x 2%, ao longo de 24 horas). Algumas porções da sililina complexada permanecem no fígado por pelo menos 24 horas. Silybin entrando no corpo como fitosomas também limpa o corpo através dos rins. Aparece na urina dentro de algumas horas e continua a limpar através da urina por até três dias.

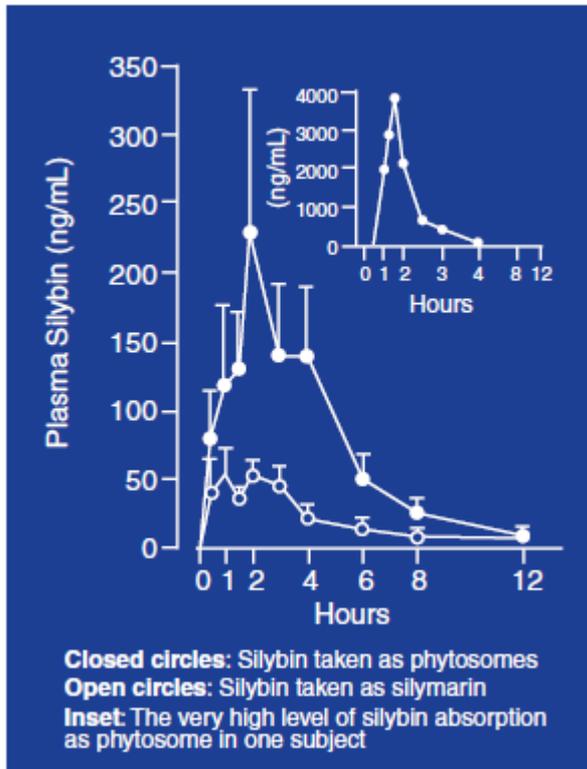
Estudos em Humanos

Silibin Phytosome[®] também é bem absorvido em seres humanos. Estudos farmacocinéticos realizados com humanos mostraram um padrão semelhante a ratos. Nos primeiros estudos (1990), oito voluntários saudáveis de 16 a 26 anos tomaram doses orais de 360 mg de Silybin, seja como fitosomas ou silimarina não complexada. O silybin da silimarina aumentou ligeiramente no plasma a partir de uma hora após a administração e declinou para níveis mínimos em oito horas (Figura 5, círculos abertos). O fitossoma de Silybin estava substancialmente presente no plasma por uma hora, atingiu o pico em torno de duas horas, e às oito horas era quase três vezes o nível de sililina da silimarina (Figura 5, círculos fechados). Ao medir a área total sob a curva, determinou-se que a Silibin Phytosome[®] foi absorvida 4,6 vezes melhor que a sililina não complexada da silimarina. Isso compara uma biodisponibilidade estimada de 6,0 a 6,3 vezes em ratos, calculado a partir de padrões de captação de plasma e bile. Houve variabilidade substancial entre os indivíduos, conforme refletido nas barras de erro amplas na Figura 5; Um indivíduo teve uma absorção extremamente alta (como mostra a Figura 5 também).

Um outro estudo de múltiplas doses foi realizado com esses mesmos voluntários jovens saudáveis. No lugar de uma dose única de 360 mg, o Silibin Phytosome[®] foi administrado duas vezes ao dia (120 mg a cada 12 horas, totalizando 240 mg de silimarina diariamente) durante oito dias. Este padrão de dosagem manteve as mesmas altas concentrações plasmáticas e alta absorção total obtida

pela dose mais alta (360 mg) administrada por um dia. Não houve declínio na eficiência de absorção após vários dias de ingestão.

Figure 5. Plasma Silybin Uptake in Healthy Humans



Conforme confirmado para ratos, nos seres humanos, a silimarina fitossomada atinge o órgão alvo pretendido, o fígado. Isso foi comprovado usando nove pacientes voluntários que antes foram submetidos à remoção cirúrgica da vesícula biliar necessária por cálculos biliares. Eles já estavam "manipulados" para tal estudo, com a bile drenada através de um tubo. Foram administradas doses orais únicas de 120 mg de silimarina complexada. A Silimarina e a bile foram monitoradas quanto aos níveis de silimarina. Silimarina apareceu na bile e atingiu o pico após quatro horas. No caso do Silibin Phytosome®, a quantidade total recuperada na bile após 48 horas representou 11% da dose total. No caso da silimarina, aproximadamente três por cento da silimarina foram recuperados. Esses dados sugerem uma passagem quatro vezes maior através do fígado para Silibin Phytosome®. Além disso, os dados da bile humana se comparam que o que Silibin Phytosome® oferece uma biodisponibilidade 4,6 vezes maior do que a silimarina não complexada.

Eficácia clínica do Silibin Phytosome®

Em 1991, Marena e Lampertico relataram vários estudos envolvendo um total de 232 pacientes com transtornos hepáticos tratados com Silibin Phytosome®. As ingestões diárias variaram de 240-360 mg de Silibin Phytosome®, tomadas por até 150 dias entre as refeições. Os indivíduos de controle também foram tratados com silimarina não complexado (n = 49) ou com placebo ou sem tratamento (n = 117). A avaliação da eficácia foi baseada principalmente em níveis séricos de enzimas hepáticas, nomeadamente aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e gama-glutamiltanspeptidase (GGT). Os pesquisadores chegaram à conclusão de que o Silibin Phytosome® teve "efeito clínico significativo". Nos pacientes com hepatite alcoólica, AST sérica e ALT retornaram ao normal significativamente mais rápido com o uso de Silibin Phytosome® do que com a preparação de referência de Silimarina não complexada. Em 1992, pesquisadores das Universidades de Milão e Bari relataram um estudo controlado da hepatite crônica persistente. O estudo recrutou apenas pacientes com hepatite confirmada por biópsia. Os tratamentos medicamentosos disponíveis para esta condição têm limitado a eficácia, não trabalham para muitos pacientes e têm efeitos adversos importantes. Estes pacientes foram randomizados para receber 240 mg de Silibin Phytosome® (n = 31) ou placebo (n = 34), uma cápsula por via oral, duas vezes por dia durante três meses. No grupo de fitosomas houve uma redução significativa tanto de ALT sérica quanto de AST, enquanto que no grupo placebo os dois indicadores enzimáticos pioraram. O tratamento com silybin foi bem tolerado, com ainda menos eventos adversos relatados do que para o grupo placebo, e nenhum paciente interrompeu o ensaio devido a efeitos adversos.

Pesquisadores da Universidade de Florença, examinaram o efeito de Silibin Phytosome® em 20 pacientes com hepatite crônica ativa (B e / ou C). Durante este teste de uma semana, 10 pacientes receberam 480 mg de silimarina diariamente e 10 receberam placebo. Uma redução nos níveis séricos de ALT (29%), AST (25%) e GGT (20%) foi observado no grupo silimarina. Os níveis plasmáticos de silimarina aumentaram acentuadamente no 7º dia, atingindo níveis consistentes com os medidos no estudos farmacocinéticos. No grupo placebo, apenas GGT apresentou queda significativa (8% em comparação com 20% no grupo silybin). Este estudo também mediu níveis séricos de malondialdeído (MDA), um subproduto da peroxidação lipídica. Embora o MDA sérico tenha caído no grupo do silybin, não foi estatisticamente significativa.

Em outro estudo piloto muito pequeno, oito pacientes com hepatite crônica ativa (B e / ou C) foram tratados com Silibin Phytosome®, com 240 mg de silimarina, por dois meses. As enzimas hepáticas

ALT e AST foram significativamente reduzidas, enquanto as reduções no GGT e MDA não alcançaram significância estatística. Tal como acontece com os pacientes no estudo anterior, os níveis basais de MDA foram muito elevados quando o estudo começou. Os achados desses dois pequenos estudos piloto sugerem que o Silibin Phytosome® é um componente valioso de uma abordagem integrada para o manejo da infecção ativa com vírus da hepatite B e / ou C. Esses achados merecem replicação em estudos maiores e mais longos.

Com esses estudos, a conclusão é que Silibin Phytosome® fornece proteção hepática significativa e biodisponibilidade aumentada em relação à silimarina convencional quando tomado por via oral.

Também é absorvido pelo menos quatro vezes mais do que a silimarina, atingindo o fígado rapidamente e aparecendo na bile dentro de algumas horas. Enquanto a silimarina deve ser administrada em doses de aproximadamente 420 mg por dia para se obterem benefícios, Silibin Phytosome® pode produzir benefícios nas doses tão baixas quanto 120 mg por dia, mas pode ser administrada com segurança em doses de 240 a 360 mg por dia. Uma vez que os efeitos adversos são possíveis em uma maior ingestão, são necessários cuidados quando a ingestão é contínua acima de 240 mg por dia. Além dos efeitos hepatoprotetores, a silibina possui capacidade de quelação de ferro.

INDICAÇÕES

Hepatite viral, hepatopatias crônicas de diferente etiologia (tóxicas, metabólicas, infecciosas, alcoólicas) cirrose, esteatose. Hepatoprotetor em terapias de reposição hormonal e tratamento de quimioterapia.



CONCENTRAÇÃO RECOMENDADA

240mg – 360mg/dia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Material do fabricante.

A Review of the Bioavailability and Clinical Efficacy of Milk Thistle Phytosome: A Silybin-Phosphatidylcholine Complex.