

# TEC HNI CAL PAP ER

Fachliche Abhandlung  
| AUSGABE No.01

# PHYTOSOME® auf einen Blick

## DAS PROBLEM

Pflanzliche Nutrazeutika und natürliche Inhaltsstoffe sind häufig nur schwer wasserlöslich. Sie werden daher im Darm kaum aufgenommen. Das heißt: ihre Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme ist gering.

## DIE ARBEITHYPOTHESE

Für die optimale Aufnahme müssen natürliche Extrakte ein Gleichgewicht aufweisen: zwischen wasserliebend zur Löslichkeit in den Verdauungssäften und fettliebend zur Überwindung der Biomembran von Zellen.

## DIE LÖSUNG

Indena entwickelte dafür Phytosome®. Das ist ein zu 100 % in Lebensmittelqualität vorliegendes, biomimetisches Abgabeverfahren. Phytosome® optimiert die Bioverfügbarkeit von Pflanzenextrakten, indem es sie mit dem Lebensmittelzusatz Lecithin formuliert.

## DAS INDENA-VERFAHREN

Mit fast 100 Jahren Erfahrung und einem umfangreichen Verständnis für einzigartige Industrieanlagen und Prozesse ist Indena Vorreiter auf dem Gebiet der Biomimetik.

Indena entwickelte die Phytosome®-Technologie, um die Aufnahme ausgewählter Pflanzenstoffe zu verbessern. Gleichzeitig garantiert Indena die gleichbleibende Qualität und Reproduzierbarkeit der Zusammensetzung aller natürlichen Produkte.

---

# Hintergrund

Natürliche Produkte bilden die Grundlage der traditionellen Medizin: Wir Menschen setzen sie seit Alters her vielfältig ein. Auch heute spielen natürliche Produkte eine wichtige Rolle. Wir nutzen sie, um gesunde Körperfunktionen zu schützen und zu erhalten: Natürliche Produkte übertragen die günstigen Eigenschaften der Natur auf das Wohlbefinden des Menschen.

**Trotz ihrer vielversprechenden, gesundheitsfördernden Eigenschaften: Pflanzliche Extrakte und natürliche Inhaltsstoffe sind oft nur schlecht wasserlöslich. Außerdem zeigen sie eine eingeschränkte Aufnahme aus dem Darm in den Kreislauf: ihre Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme ist niedrig.**

Für eine effiziente Aufnahme müssen natürliche Produkte ein Gleichgewicht aufweisen zwischen wasserliebend (zur Löslichkeit in den Verdauungssäften) und fettliebend (zur Überwindung von Biomembranen).

**Auch Pflanzenstoffe mit guter Wasserlöslichkeit werden oft schlecht aufgenommen – glycolisierte Polyphenole zum Beispiel.<sup>(1)</sup> Sie sind entweder zu groß, für den Prozess der passiven Diffusion ungeeignet und/oder mischen sich nur schlecht mit Ölen oder anderen Lipiden.**

Beispielsweise ist die Fähigkeit von Flavonoiden, die lipidreichen Außenmembranen der kleinen Enterocyten im Darm zu überwinden, deutlich eingeschränkt.<sup>(2)</sup>

Gleichzeitig liegen Pflanzenstoffe in komplexen Formen und Matrixen vor. Diese sind für die günstige Wirkung verantwortlich, allerdings müssen die Matrixen optimiert werden, um die Bioverfügbarkeit der Pflanzenstoffe zu erhöhen.

# PHYTOSOME®

## und der biomimetische Ansatz

Als Pionier entdeckte Indena einen biomimetischen (bios=Leben; mimesis=Imitation) Ansatz<sup>(3)</sup>, um die aktive Aufnahme von Pflanzenstoffen bei gleichzeitigem Erhalt ihrer natürlichen Struktur zu verbessern: Phytosome®.

**Phytosome® sind eine zu 100 % in Lebensmittelqualität vorliegende Darreichungsform. Sie dienen dazu, die Bioverfügbarkeit und das pharmakokinetische Profil natürlicher Pflanzenstoffe zu optimieren. Das geschieht, indem Indena die Pflanzenstoffe mit der Lebensmittelzutat Lecithin mischt.**

Lecithine sind natürliche Tenside. Zusammen mit Gallensalzen sind sie am physiologischen Aufnahmeprozess fettliebender Substanzen beteiligt.

Lecithine bilden außerdem die Lipid-Doppelschicht der Zellmembranen, sodass fettliebende Substanzen leicht aus dem Darm aufgenommen werden.

Lecithin ist wasser- und fettliebend zugleich: Es verhindert Selbstverdichtung, so dass die schwerlöslichen Verbindungen in einem Pflanzenextrakt fein verteilt bleiben: dadurch nimmt der Körper sie leichter auf.

Phytosome® sind eine natürliche Möglichkeit, aus schlecht bioverfügbaren Pflanzenstoffen eine homogene Mischung aus Feststoffen herzustellen.

Indena erreicht die bessere Löslichkeit und die bessere biologische Aufnahme der Pflanzenstoffe durch: verbesserte Benetzung, weniger Verdichtung und weniger Änderungen am physikalischen Zustand der aktiven Inhaltsstoffe.

# Das neue wissenschaftliche Vorbild: CHAOS IST DIE NEUE ORDNUNG

**Die Phytosome®-Matrix in Lebensmittelqualität ermöglicht, das ursprüngliche Chaos der natürlichen Produkte beizubehalten: ohne chemische Derivate oder neue chemische Einheiten, pharmakologische Hilfsstoffe oder strukturelle Änderungen an den Inhaltsstoffen.**

Eine geniale Inspiration aus der Natur!

Bei diesem biomimetischen Ansatz überlassen die Experten aus der Forschung und Entwicklung von Indena Nichts dem Zufall. **Jedes Phytosom® wird eigens entwickelt, um die biologische Aufnahme des jeweils ausgewählten pflanzlichen Extrakts gezielt zu optimieren:**

Wissenschaftliche Studien zeigen, dass Phytosom®-Formulierungen in simulierten Verdauungssäften besser löslich sind. Außerdem weisen Phytosom®-Formulierungen ein besseres pharmakokinetisches und Wirksamkeitsprofil auf als die nicht-formulierten pflanzlichen Extrakte.

# PHYTOSOM<sup>®</sup> -Formulierungen

**Phytosome<sup>®</sup> sind Verabreichungsformen von Pflanzenextrakten. Sie liegen zu 100 % in Lebensmittelqualität vor, als Mischung von Feststoffen und in einer lecithin-basierten Matrix.**

Die funktionalen und technischen Eigenschaften des Endprodukts lassen sich durch verändern und kontrollieren verschiedener Faktoren erreichen.

Dazu gehören Parameter im Herstellungsprozess und die Zugabe von Zusatzstoffen in Lebensmittelqualität.

Gute physikalische und technologische Eigenschaften sind wichtig, um das Löslichkeitsprofil des natürlichen Wirkstoffs und damit dessen Aufnahme im Körper zu optimieren;

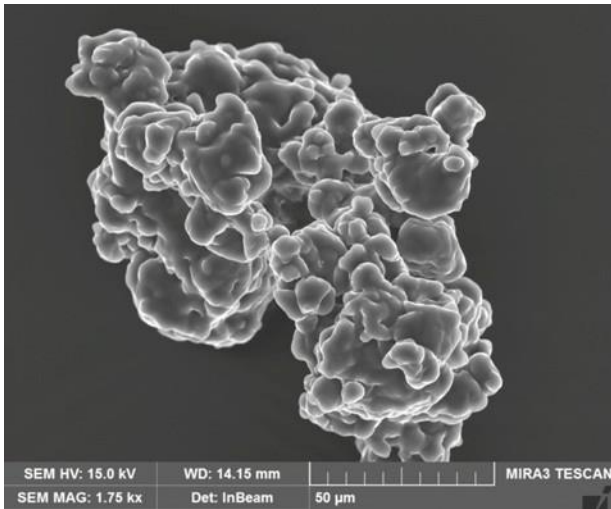


Abb. 1 - Lecithin. Eine formlose, weiche Masse. (REM-Mikroskopie)

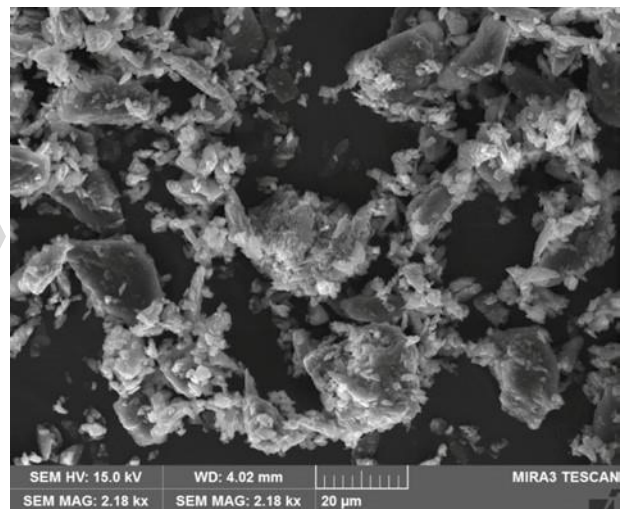


Abb. 2 - Eine kristalline, natürliche Substanz. Die Partikel sind gleichmäßig mit Kristallausbildung geformt. (REM-Mikroskopie)

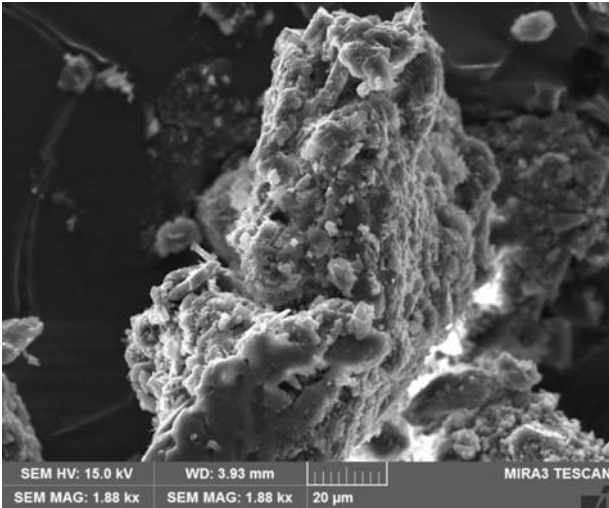


Abb. 3 - Eine mechanische Mischung eines kristallinen Naturprodukts und Lecithin. Die Kristalle aus Abb. 2 sind immer noch sichtbar, wenn sie auch in die weiche Lecithin-Masse aufgenommen werden. (REM-Mikroskopie)

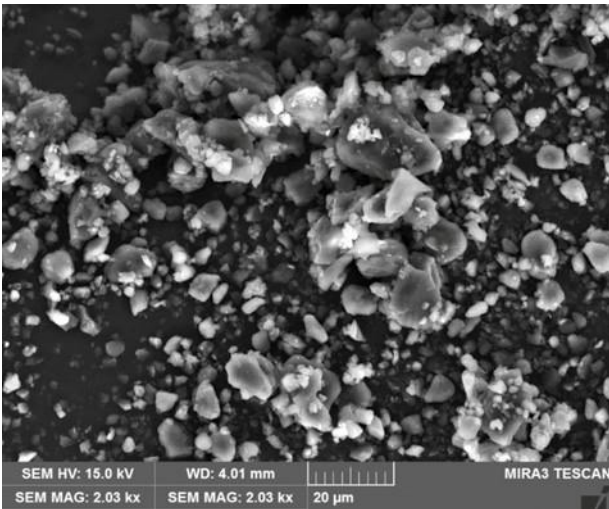


Abb. 4 - Das Phytosom® mit der gleichen Zusammensetzung wie die mechanische Mischung aus Abb. 3. Der Feststoff besteht aus ordentlich definierten Partikeln in homogener Größe und Form. (REM-Mikroskopie)

gleichzeitig erleichtern sie den Formulierungsprozess: Sie ermöglichen, das es leichter ist, Phytosome® den verschiedenen Vergabeformen beizumischen:

Ideal sind Tabletten, Kapseln, Softgel-Kapseln und Granulate. Indena kann sie mithilfe von Standard-Produktionsverfahren herstellen.

■ **Wichtige Phytosome®**

■ **SILIPHOS®**

■ **MERIVA®**

■ **CASPEROME®**

■ **QUERCEFIT™**

■ **VAZGUARD™**

■ **UBIQSOM®**

## SILIPHOS®

Silybin ist die am stärksten pharmakologisch aktive Substanz des Stoffkomplexes Silymarin. Dieser wird aus den Früchten der Mariendistel (*Silybum marianum*) gewonnen.

Silybin ist ein regelmäßig strukturierter, kristalliner Feststoff. Es zeichnet sich durch eine intensive Pulverröntgenaufnahme und schön geformte Kristallpartikel aus.

Nach der Formulierung von Silybin als Phytosom® (mit dem Namen Siliphos®) entsteht ein unregelmäßig strukturierter, amorpher Feststoff. Diesem Feststoff fehlt die Eigenschaft der Röntgenstrahlenbeugung. (REM-Mikroskopie, Abb. 4).

Siliphos® unterscheidet sich also durch seine physikalisch-chemischen Eigenschaften von einer einfachen mechanischen Mischung und von Silybin selbst.

Silybin hat eine geringe Bioverfügbarkeit. Dank seiner spezifischen Formulierung optimiert Siliphos® die Aufnahme von Silybin im Körper:

**Wird Silybin in Form eines Phytosome® verabreicht, steigt die Bioverfügbarkeit. Wird Silybin als nicht formulierter Extrakt gegeben, ist die Bioverfügbarkeit niedriger.<sup>4</sup>**

**Das wurde auch beim Menschen nachgewiesen:<sup>5</sup> Wissenschaftler verglichen die Konzentration von Silybin in der Galle nach der Einnahme von Siliphos® mit der Konzentration von Silybin in der Galle nach der Einnahme eines nicht formulierten Extraktes (Abb. 1).**



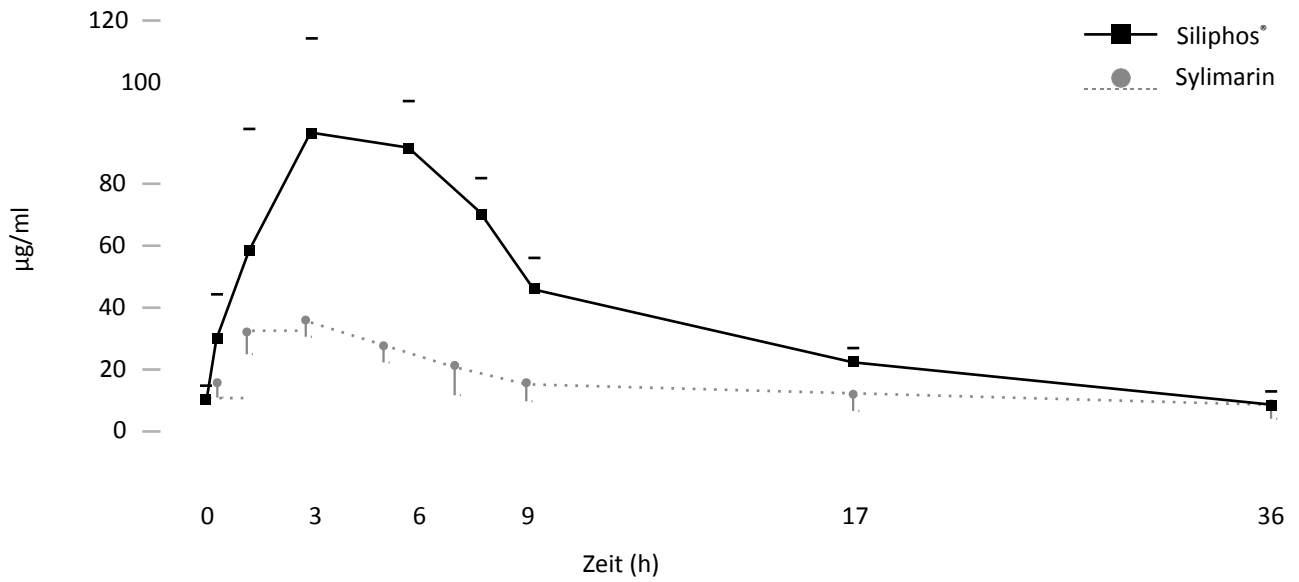


Abb. 1: Durchschnittliche Konzentrationen ( $\pm$  S.E.M.) von Silybin in der Galle nach Verabreichung einer einzigen, oralen Dosis 120 mg (ausgedrückt als Silybin-Äquivalent) in Form eines Phytosoms® (■) und von Sylimarin (●). Die Zeitpunkte sind die Mittelwerte der Messintervalle.

MERIVA® ist eine zum Patent angemeldete Verabreichungsform von Kurkumin.

Kurkumin hat eine geringe Bioverfügbarkeit. Daher wurde der natürliche Inhaltsstoff mit der Phytosom®-Technologie formuliert, um die biologische Aufnahme zu optimieren.

Pharmakokinetische Vergleichsstudien ergaben, dass die Kurkuminoide in MERIVA® optimal bioverfügbar sind.

Viele mit MERIVA® durchgeführte Studien zeigten deutliche Ergebnisse im Hinblick auf Versteifungen, Muskelschmerzen, körperliche Funktionen, auf die Leber und die Augengesundheit sowie auf die Lebensqualität insgesamt.

Gleichzeitig blieb das Sicherheitsprofil von Kurkumin erhalten.

MERIVA® ist eine in Lebensmittelqualität vorliegende Verabreichungsform von Kurkumin, die mit Phytosom®-Technologie formuliert wurde.

Eine Vergleichsstudie <sup>(7)</sup> ergab, dass Kurkuminoide nach der Einnahme von MERIVA® besser aufgenommen werden als nach der Einnahme einer unformulierten Kurkuminoid-Mischung (Abb. 3).

**Die optimierte Aufnahme und das resultierende, einzigartige Plasma-Kurkuminoide-Profil unterstreichen die relevante Wirksamkeit von MERIVA® bei 10 verschiedenen Gesundheitszuständen: Zu diesem Ergebnis kamen über 30 humanmedizinische Studien.**

<b>KURKUMINOIDE</b>	<b>MERIVA®</b>		KURKUMIN ( REFERENZ)		<b>RELATIVE AUFNAHME*</b>
	AUC (ng/ml)	Cmax (ng/ml)	AUC (ng/ml)	Cmax (ng/ml)	
Kurkumin	538,0 ± 130,7	50,3 ± 12,7	122,5 ± 29,3	9,0 ± 2,8	19,2
Demethoxykurkumin	655,0 ± 195,7	134,6 ± 40,6	55,8 ± 15,5	4,2 ± 1,1	68,3
Bis-Demethoxykurkumin	142,2 ± 58,2	24,9 ± 8,1	24,6 ± 10,3	2,1 ± 0,8	56,8
<b>KURKUMINOIDE INSGESAMT</b>	1336,0 ± 357,1	206,9 ± 54,9	202,8 ± 53,8	14,4 ± 4,2	31,5

Abb. 3: Bereich unterhalb der Kurve (AUC), Cmax, Tmax und die relative Aufnahme für jede Verabreichung der Kurkuminoide. \*Die normalisierten AUCs, ausgedrückt in ng/ml (Plasma) x h/mg eingenommen, wurden durch den AUC-Wert der Referenzgruppe dividiert, um die relativen Aufnahmewerte zu berechnen.

## CASPEROME®

CASPEROME® ist eine gereinigte Mischung aus Triterpenoidsäuren. Diese stammen aus dem Harz von *Boswellia serrata* (Weirauch).

Studien ermittelten die Konzentration der wichtigsten Boswelliasäuren (BA's) im Plasma des Menschen: Nach Gabe einer einzelnen Dosis in Form eines Phytosoms® (Casperome®) oder als Standard *Boswellia serrata*-Extrakt.<sup>(8)</sup>

**Die Gabe von Casperome® in gleichwertiger Gewichtsdosierung wie im Standard-Extrakt führte für Casperome® zu optimierten Konzentrationen ( $C_{max}$ ) und Flächen unter der Kurve (AUC) für alle wichtigen Boswelliasäuren.**

**Im Vergleich zum Standard-Extrakt war die Aufnahme der Boswelliasäuren aus Casperome® also besser. Dabei entsprach die verabreichte Menge *Boswellia serrata*-Extrakt im Phytosom® lediglich etwa einem Drittel der Menge, die der Standard-Extrakt enthielt (Abb. 4).**

Das einzigartige Boswelliasäuren-Profil von Casperome® und deren wissenschaftlich erwiesene Bioverfügbarkeit in der Phytosom®-Formulierung stimmen mit der bemerkenswerten Wirksamkeit von Casperome® überein, die humanmedizinische Studien fanden.

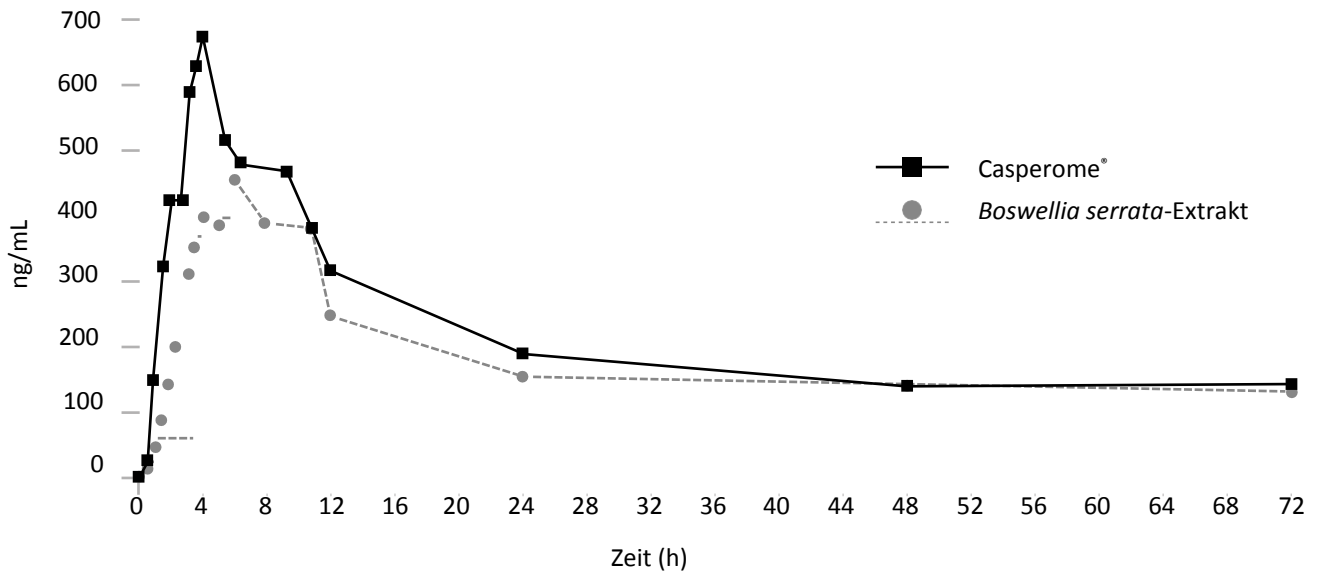


Abb. 4: Plasma-Konzentrationen von Boswelliasäuren (BAs) nach einmaliger oraler Einnahme von einem unformulierten *Boswellia serrata*-Extrakt und Casperome®.

# PHYTOSOME®

## Zusammenfassung

- o Ausschließlich Zutaten in Lebensmittelqualität
- o Ohne synthetische Inhalts- oder Hilfsstoffe
- o Optimierte Aufnahme im Körper
- o Eigens für ausgewählte Naturprodukte entwickelt
- o Wird bereits im industriellen Maßstab angewandt
- o Solide Technologie mit der langjähriger Erfahrung und dem Knowhow, das von Indena als Pionier entwickelt wurde
- o Keine Nanopartikel
- o Gute physikalische und technologische Eigenschaften
- o Für eine Formulierung in den allermeisten Darreichungsformen geeignet
- o Geistiges Eigentum und geschütztes Knowhow vorhanden
- o Durch strenge wissenschaftliche Studien belegt

## Referenzen

- (1) Manach C., et al. Am J Clin Nutr 2004; 79: 727–47
- (2) Scalbert A., Williamson G. J. Nutr., 2000.130: 2073S-2085S
- (3) Hwang J., et al. Int J Nanomedicine 2015; 10: 5701
- (4) Morazzoni P., et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1993; 18, 289
- (5) Schandalik R., et al. Arzneim-Forsch/Drug Res 1992; 42 (III), 964-968
- (6) Pietta P., et. al. E. Biochem Mol Biol Int. 1998 Dec; 46(5): 895-903
- (7) Cuomo, J., et al. J Nat Prod, 2011
- (8) Riva A., et al. Phytomedicine, 2016; (23) 1375-1382
- (9) Riva A., et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2019; 44(2): 169-177
- (10) Mollace V., et al. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2019; 19(2): 136-143
- (11) Indena-Paper in Entstehung
- (12) Indena-Paper in Entstehung



**INDENA S.p.A.**

*Viale Ortles, 12 | 20139 | Milano [Italy]*  
*communication@indena.com*

**indena.com**

