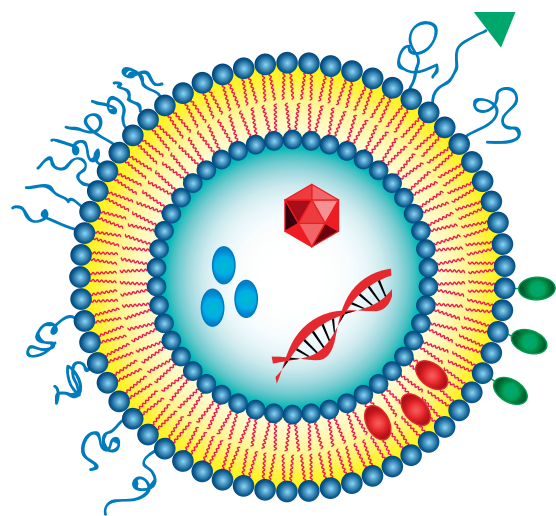


# Lipozomální vitamin C



**Základním etiopatogenetickým faktorem řady onemocnění je chronický zánětlivý proces. Jak ukázal moderní medicínský výzkum, jednou z významných příčin chronického zánětu je oxidativní stres, který vzniká v situaci, kdy je v organismu přebytek reaktivních sloučenin kyslíku (reactive oxygen species, ROS) a nedostatek antioxidantů – látek, jejichž funkcí je přebytečné ROS odstraňovat. Ke vzniku oxidativního stresu přispívá i znečištěné životní prostředí a převládající nezdravý životní styl současné civilizace.**

Oxidativní stres je nejen příčinou chronického zánětu, ale tkáňě postižené tímto zánětem produkují ve zvýšené míře další ROS a tím je oxidativní stres dále prohlubován, k jeho neutralizaci jsou spotřebovávány další antioxidanty a zvyšuje se tak jejich deficit. Nedostatek antioxidantů je tedy nejen příčinou, ale i důsledkem chronického zánětlivého procesu. Je prokázáno, že celá řada onemocnění (například poruch imunity, nervových či kardiovaskulárních onemocnění) je kauzálně propojena s chronickým zánětem, oxidativním stresem a nedostatkem antioxidantů, především vitaminu C.<sup>1-4</sup> Velmi častý je výskyt subklinického deficitu tohoto vitaminu. Suplementace vitaminu C má proto značný význam pro udržení fyziologických funkcí a zabránění vzniku chorob, jejichž příčinou je oxidativní stres. Má tedy význam preventivní, ale v situaci ohrožení oxidativním stresem i léčebný.

Vitamin C je nepostradatelný pro celou řadu základních fyziologických funkcí organismu, včetně imunity, tvorby a ochrany pojivové tkáňe, pro potlačení oxidativního stresu poškozujícího integritu buněk různých systémů, pro prevenci chronického zánětu a degenerativních změn, snižuje riziko řady mnoha patologických stavů. Uvedeme podrobněji některé příklady jeho zásadního významu pro podporu funkcí organismu.

## Podpora imunity

Vitamin C příznivě ovlivňuje celou řadu složek vrozené a získané imunity. Je antioxidantem ochraňujícím buňky imunitního systému proti ROS, podporuje však imunitu i řadou dalších mechanismů. Jako kofaktor mnoha enzymů se podílí na udržení kožní i epitelové bariérové funkce, která tvoří významnou součást imunity. Vitamin C zlepšuje odolnost a schopnost regenerace kůže, a to především vlivem na fibroblasty. Příznivě ovlivňuje i další složky bariérové funkce – epitelu a endotelu. Jedním z mechanismů je snížení exprese faktoru VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) a jeho receptoru VEGF-R a dále harmonizující vliv na syntézu oxidu dusnatého (NO), který brání vzniku reaktivních sloučenin dusíku (RNS). Vitamin C je dále důležitý pro správnou funkci fagocytů. Tyto buňky používají pro svou funkci vnitřní produkci ROS proti intracelulárním patogenům, ale ROS jsou i cytotoxické a poškozují i samotné fagocyty. Tomuto poškození vitamin C zabraňuje. Vitamin C ochraňuje i další typy leukocytů před ROS, zároveň působí protiapoptoticky, prodlužuje tedy

jejich životnost. Při deficitu vitaminu C je funkce leukocytů narušená i následkem porušeného intracelulárního metabolismu železa. Při nedostatku vitaminu C se kumulují v cytoplazmě ionty trojmocného železa, které poškozují intracelulární struktury a narušují funkci leukocytů. Vitamin C aktivuje NK buňky (Natural Killers), zvyšuje jejich proliferaci, reakci na patogenní mikroorganismy a schopnost tyto mikroorganismy zabít. Vitamin C dále stimuluje diferenciaci lymfocytů Th0 do subsetu Th1, který je významným producentem interferonu gamma, cytokinu, jenž má zásadní význam pro přirozenou i získanou imunitu proti virovým i bakteriálním infekcím.

Vitamin C podporuje získanou (adaptivní) imunitu i tím, že zlepšuje reakci B-lymfocytů na antigenní podněty. B-lymfocyty jsou producenty protilátek a vitamin C tyto buňky ochraňuje nejen před ROS a RNS, ale také před apoptózou. Vitamin C mění tzv. lymfocytární proteom (soubor produkovaných protilátek), např. podporuje přepnutí od IgE (charakteristických pro alergie) k třídě IgG a tím snižuje riziko rozvoje alergie. Vitamin C však dokáže zároveň tlumit nadměrnou aktivaci imunitního systému a tím chrání tkáň před poškozením. Zasahuje například příznivě do syntézy prozánětlivých cytokinů a exprese adhezních molekul tak, že zánětlivé změny probíhají funkčně a brání přechodu do chronické, poškozující formy. Vitamin C má tedy vliv na mnoho komponent adaptivní i vrozené složky imunitního systému. Při zánětlivé reakci spojené např. s infekcí se hladina vitaminu C rychle snižuje, proto je pro ochranu imunitních buněk důležitá dostatečná suplementace k dosažení účinných plazmatických hladin.<sup>5</sup>

## Podpora protinádorové léčby

Příkladem prospěšné funkce vitaminu C pro zachování fyziologické funkce buněk (tkání, orgánů) je komplementární podávání u onkologicky nemocných v průběhu protinádorové léčby. Souvisí s rolí oxidativního stresu o těchto onemocněních a s mechanismy, jimiž vitamin C podporuje protinádorovou imunitu. Oxidativní stres oslabuje imunitu (včetně protinádorové), způsobuje chronické zánětlivé změny a podílí se na kancerogenezi.<sup>6</sup> Na rozdíl od profylaktického podávání vitaminu C je k účinné léčbě stavů spojených s oxidativním stresem (mezi tyto stavy patří nádorová onemocnění) nezbytné výrazné navýšení plazmatické koncentrace askorbátu oproti fyziologické koncentracii.<sup>7</sup> Kromě svého antioxidačního působení na zdravé tkáň vitamin C podporuje protinádorovou imunitu, např. tím, že zvyšuje MHC class I expresi na nádorových buňkách, tím i rozpoznatelnost těchto buněk T-lymfocyty, a podporuje tak cytotoxické působení T-lymfocytů.

**LITERATURA**

Dále snižuje aktivitu některých prozánětlivých cytokinů, což má význam pro snížení zánětlivé aktivity, která hraje v spolu s oxidativním stresem roli v etiologii maligních onemocnění.<sup>9,9</sup> Vzhledem k omezenému vstřebávání běžných perorálních forem vitamínu C je k dosažení takových koncentrací vhodné intravenózní podání vysokých dávek,<sup>10</sup> další možností dosažení vyšších hladin je lipozomální forma, jejímž prostřednictvím je možno dosáhnout vyšších plazmatických hladin. Bylo prokázáno, že onkologičtí pacienti trpí často deficitem vitamínu C, který dosahuje preskorbutické až skorbutické úrovně.<sup>11</sup> Díky nedostatku vitamínu C je onkologický pacient zvýšeně vystaven oxidativnímu stresu, který podporuje maligní transformaci buněk a tím negativně ovlivňuje účinnost základní onkologické léčby. Navíc tato léčba samotná prohlubuje dále oxidativní stres. Vzhledem k uvedenému deficitu a vysokému oxidativnímu stresu je zajištění vysokých hladin vitamínu C je vhodným doplněním protinádorové léčby<sup>12</sup>

### Ochrana pojivové tkáně a pohybového systému

U onemocnění pohybového systému hraje důležitou roli chronický zánět, na němž se výrazně podílí oxidační stres. V léčbě těchto chorob je proto velmi důležitá antioxidační ochrana postižených tkání. Tuto roli plní vitamin C, který působí při oxidativním stresu jako účinný zametač ROS. Vitamin C má však pro pohybový aparát i další základní význam: je nenahraditelným kofaktorem enzymu prolylhydroxylázy při syntéze kolagenu. Tento enzym umožňuje přeměnu prokolagenu na kolagen. Při nedostatku vitamínu se radikálně snižuje intracelulární syntéza kolagenu ve fibroblastech. K správné extracelulární modifikaci molekuly kolagenu je také

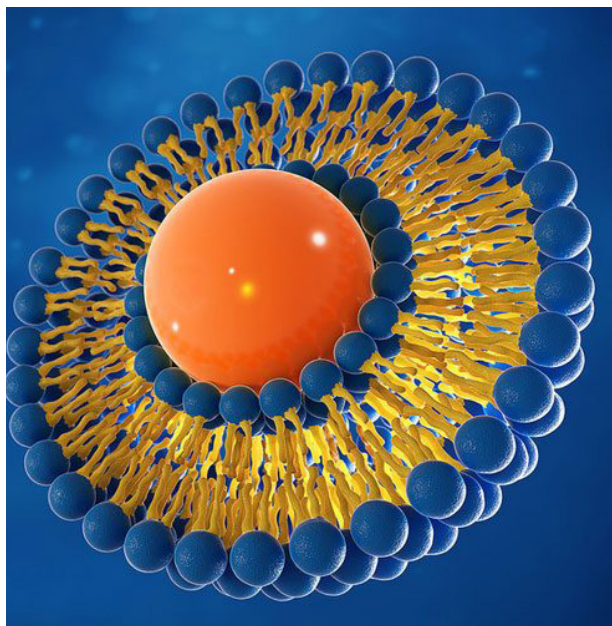
potřebný vitamin C, při jeho nedostatečné hladině se zvyšuje se tuhost vzniklého pojiva a dochází patologické fibrotizaci. Dostatečná hladina vitamínu C je tedy potřebná pro adekvátní stav pojivové tkáně. Kolagen syntetizovaný za přispění vitamínu C se účastní i hojivých procesů, takže i pro adekvátní průběh hojení (např. traumat pohybového systému) je vitamin C důležitý. Při chronických zánětech (např. revmatoidní artritidě) dochází ve tkáních ke snížení kapacity pro regeneraci askorbátu a vzniká výrazný systémový deficit vitamínu C. Ten je vhodné vykompenzovat suplementací takové formy vitamínu C, která vede k co nejvyšší biologické dostupnosti kyseliny askorbové. Dostatečně vysoké systémové hladiny vitamínu C jsou žádoucí i po operacích či zraněních pohybového aparátu, kdy také stoupá potřeba vitamínu C díky zvýšené spotřebě při hojivých procesech (v souvislosti se zvýšenou potřebou pro biosyntézu kolagenu pro podporu hojení ran a zvýšenou poptávkou imunitního systému).<sup>13,14</sup>

### Neuroprotektivní role

Dostatečné koncentrace vitamínu C také zmírňují projevy stresu. Vitamin C zvyšuje toleranci stresu a ovlivňuje pozitivně krevní tlak a hladinu kortizolu<sup>15</sup> Tato skutečnost je vysvětlitelná mj. neuroprotektivní funkcí vitamínu C a jeho významem pro funkci endotelu. Vedle deficitu energie a neurotransmiterů jsou při depresích pozorovány neurodegenerativní procesy. Ty mohou být ve vysoké míře způsobeny oxidativním stresem, který poškozuje strukturu nervové tkáně a hraje významnou roli v progresi. Bylo prokázáno, že depresivní porucha bývá spojena s oxidativním stresem a deficitní plazmatickou hladinou vitamínu C.<sup>16</sup> Oxidativní stres koreluje se závažností depresivní symptomatiky. Ob-



1. Lunec J, Blake DR. The determination of dehydroascorbic acid and ascorbic acid in the serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis (RA). *Free Radic Res Commun* 1985;1:31-39.
2. Shanmugasundaram K, Kumar S, et al. Excessive free radical generation in the blood of children suffering from asthma. *Clinica Chimica Acta* 2001;305:107-114.
3. Long CL, Maull KI, et al. Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured. *J Surg Res* 2003;109:144-148.
4. Frikke-Schmidt H, Lykkesfeldt J. Role of marginal vitamin C deficiency in atherogenesis: in vivo models and clinical studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009;104:419-433.
5. D. Holmannová, M. Kolářková, J. Krejssek Fyziologická úloha vitamínu C ve vztahu ke složkám imunitního systému. *Vnitř Lék* 2012; 58(10): 743-749.
6. Klaunig JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:239-267.
7. Härtel C, Strunk T, Buscky P, et al. Effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in human whole blood monocytes and lymphocytes. *Cytokine* 2004;7:27-101-6.
8. Lee WJ. The prospect of vitamin C in cancer therapy. *Immune Netw* 2009;9:147-152.
9. Mikirova N, Casciari J, Rogers A, et al. Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Transl Med* 2012;10:189.
10. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C Pharmacokinetics: Implications for Oral and Intravenous Use. *Ann Intern Med* 2004;140:533-537.
11. Mayland CR, Bennett MJ, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005;19:17-20.
12. Padayatty SJ, Sun AY, Chen Q, et al. Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PLoS One* 2010;5:e117414
13. Chang Z, Huo L, Li P, et al. Ascorbic acid provides protection for human chondrocytes against oxidative stress. *Mol Med Rep* 2015;12:7086-92.
14. Mohammed BM, Fisher BJ, Kaskauskas D, et al. Vitamin C promotes wound healing through novel pleiotropic mechanisms. *Int Wound J* 2016;13:572-84.
15. Brody S, R. Preut, et al. A randomized controlled trial of high dose ascorbic acid for reduction of blood pressure, cortisol, and subjective responses to psychological stress. *Psychopharmacology(Berl)* 2002;159:319-324.
16. Beaune, G., C. Martin, et al. [Vitamin C measurements in vulnerable populations: 4 cases of scurvy]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2007;65:65-69.
17. Suh, S. Y., W. K. Bae, et al. Intravenous Vitamin C Administration Reduces Fatigue in Office Workers: A Double-blind Randomized Controlled Trial. *Nutr J* 2012;11:7.
18. Sherman, D. L., J. F. Keane, Jr, et al. Pharmacological concentrations of ascorbic acid are required for the beneficial effect on endothelial vasomotor function in hypertension. *Hypertension* 2000;35:936-941.
19. Carr AC, McCall C. The role of vitamin C in the treatment of pain: new insights. *J Transl Med* 2017;15:77.



novení antioxidační kapacity je proto velmi důležité. Chronický subklinický zánět, který vzniká při oxidativním stresu, zvyšuje riziko deprese a udržuje její progresi. Oxidativní stres je důležitým patofyziologickým faktorem při vzniku syndromu vyhoření a chronického únavového syndromu. Za spouštěč syndromu vyhoření se pokládá dlouhodobý stres, který je doprovázen prooxidativními a prozánětlivými procesy. Byla prokázána účinnost podávání vysokých dávek vitamínu C při stavech únavy a vyčerpání.<sup>17</sup>

## Podpora kardiovaskulárního systému

Kardiovaskulární choroby jsou v naprosté většině způsobeny aterosklerotickým procesem. K rozvoji aterosklerózy dochází následkem endoteliální dysfunkce se sníženou dostupností oxidu dusnatého (NO). Ve vzniku tohoto stavu hraje významnou roli chronický zánět nízkého stupně. K jeho rozvoji přispívá oxidativní stres, který poškozuje cévy a kontinuálně spotřebovává tělu vlastní antioxidanty, což vede např. k chronickému nedostatku vitamínu C. Vitamin C je rozhodující pro zdraví cév, protože chrání před oxidativním stresem, zajišťuje syntézu kolagenu, zvyšuje biologickou dostupnost NO. Studie potvrzují, že trvalý subklinický deficit vitamínu C působí proaterogenně, narušuje metabolismus tuků a podporuje vznik endoteliální dysfunkce. Vitamin C jako antioxidant chrání cévní endotel, posiluje tvorbu NO.<sup>18</sup>

## Role vitamínu C v léčbě bolesti

Vitamin C hraje významnou roli ve vnímání bolesti. Muskuloskeletální bolest patří mezi

základní příznaky výrazného deficitu vitamínu C (skorbutu). Novější výzkum ukázal souvislost mezi sníženou hladinou vitamínu C a spinální bolestí. Jak ukázala práce k tomuto tématu z roku 2017,<sup>19</sup> jsou k dispozici důkazy, že podávání vitamínu C u určitých patologických stavů má analgetické účinky. Prevalence deficitu vitamínu C je u některých skupin pacientů vysoká, např. u infekčních a onkologických onemocnění, u osob po zranění či operaci. Řada klinických studií ukázala, že podávání vitamínu C paci-

entům s chronickými bolestivými syndromy působí analgeticky. Například u pacientů s postherpetickou neuralgií a u onkologických pacientů byl prokázán analgetický efekt vysokých dávek vitamínu C. Autoři citované práce<sup>19</sup> uvádějí, že jedním z mechanismů tohoto analgetického působení je role vitamínu C jako kofaktoru biosyntézy amidovaných opioidních peptidů. Vitamin C je totiž kofaktorem peptidyl-glycin alfa-amidující monooxygenázy (PAM), významného enzymu, nepostradatelného pro syntézu neuropeptidů a hormonů. Tato role vitamínu C byla potvrzena ve studiích, které prokázaly sníženou spotřebou vysokodávkovaný infuzní vitamin C (např. u pacientů po operacích či onkologických pacientů). Autoři uvedené práce konstatují, že vitamin C se jeví jako účinná komplementární analgetická terapie pro některé specifické skupiny pacientů.<sup>19</sup>

## Problém vstřebávání vitamínu C a možnosti řešení

Je prokázáno, že zajištění dostatečně vysoké hladiny kyseliny askorbové v plazmě vede k obnově fyziologických funkcí, což má zásadní význam pro ochranu před rozvojem onemocnění, u nichž hraje roli oxidativní stres.<sup>20-23</sup>

Vzhledem k častému deficitu vitamínu a v přítomnosti oxidativního stresu je třeba zajistit výrazný vzestup plazmatických hladin.<sup>24</sup> Při perorální aplikaci běžných lékových forem je však vstřebávání omezeno nevelkou kapacitou transportérů (SVCT1 a 2) ve střevní stěně.<sup>25-27</sup> Přebytké množství vitamínu, které se po per-

orálním požití nedokáže vstřebat, je vyloučeno stolicí. Dosáhnout dostatečných plazmatických hladin v řádu milimolů je možno intravenózním podáváním vysokých dávek vitamínu C.<sup>27</sup> Infuzní aplikace se podává v určité frekvenci a vyžaduje udržení plazmatických hladin v době mezi jednotlivými nitrožilními aplikacemi. Proto se hledají takové lékové formy, které by umožnily dosáhnout vyšších plazmatických hladin při perorální aplikaci, a tak se vyhnout omezením způsobeným střevními transportéry. V tomto směru se jako perspektivní řešení jeví tzv. lipozomální forma vitamínu C, která umožňuje oproti běžným perorálním formám vstřebání vyššího podílu z podaného vitamínu C. Tato forma je nyní na našem trhu dostupná v přípravku Lipo-C-Askor.

## Charakteristika lipozomálního vitamínu C

Jak bylo uvedeno, vitamin C (kyselina askorbová) je pro lidský organismus nepostradatelná látka, potřebná nejen k zajištění řady základních metabolických procesů a syntéze nepostradatelných látek, jako je kolagen a neurotransmitery, ale navíc patří k nejefektivnějším antioxidantům, potřebným k prevenci a neutralizaci oxidativního stresu. Tento vitamin je potřebný k zajištění řady základních funkcí organismu, přispívá např. k normální funkci imunitního a nervového systému, k tvorbě kolagenu, který je důležitý pro hojení a pevnost tkání. K vyrovnání značného deficitu vitamínu C, který je spojený s oxidativním stresem a chronickým zánětlivým procesem, je zapotřebí dosažení vyšších plazmatických hladin, než umožňují běžné perorální přípravky, u nichž je vstřebávání ze střeva omezené. Vyšší vstřebávání umožňuje tzv. lipozomální technologie, použitá při výrobě přípravku Lipo-C-Askor. Lipozomy jsou duté mikroskopické kuličky ohraničené fosfolipidovou dvouvrstvou. K výhodám lipozomálních forem léčiv patří urychlená a vyšší absorpce ze střeva, větší stabilita léčiva, ochrana střeva před potenciálně dráždivými látkami a větší biologická dostupnost účinné látky. Lipozomální přípravky díky výhodným fyzikálně-chemickým vlastnostem membránových komponent zajišťují vysokou účinnost léčiv a optimální farmakokinetické charakteristiky. Navíc se vyznačují dobrou snášenlivostí a vysokou mírou bezpečnosti. Enkapsulace léčiva do lipozomů rovněž zabraňuje rychlé biotransformaci léčiv v játrech a zpomaluje jejich eliminaci.<sup>27-31</sup>

Například v přípravku Lipo-C-Askor je vita-

min C obalen lipozomálním obalem – vrstvou přírodních fosfolipidů. V průběhu vstřebávání ze střeva tato lipozomální vrstva poskytuje vitamínu C ochranný kryt. Lipozomální přípravky se absorbují dvojitou cestou: jsou vychytávány Peyeroými pláty střevní stěny (prostřednictvím specializovaných epitelálních M-buněk, které jsou součástí slizničního imunitního systému) a kromě toho prostřednictvím enterocytů, odkud jsou transportovány lymfatickým systémem. Hydrofobní lipidové molekuly lipozomálního obalu stimulují produkci chylomikronů v enterocytech a podporují tak zvýšený transport obsaženého léčiva lymfatickým systémem do krve.<sup>32</sup> Zde dochází k rozpadu chylomikronů, postupnému uvolňování vitamínu C z lipozomálního obalu a dalšímu transportu do cílových tkání.<sup>33-34</sup> Lipozomální forma vitamínu C oproti běžným perorálním formám tak umožňuje dokonalejší absorpci kyseliny askorbové, dosažení několikanásobně vyšších plazmatických hladin,<sup>35-36</sup> a díky vyšší biologické dostupnosti i větší využití v cílových tkáních (např. v imunitním a nervovém systému). Lipozomální forma vitamínu C dokáže zajistit vysokou hladinu kyseliny askorbové v organismu na delší dobu a vitamin C obsažený v přípravku se tak optimálně zužitkuje. Díky lipozomálnímu obalu a efektivní absorpci je přípravek zároveň šetrný k zažívacímu ústrojí. Kromě vitamínu C je v přípravku obsažen extrakt ze šípku a bioflavonoidy z citrusových plodů, které podporují základní účinek přípravku.

## Oblasti použití

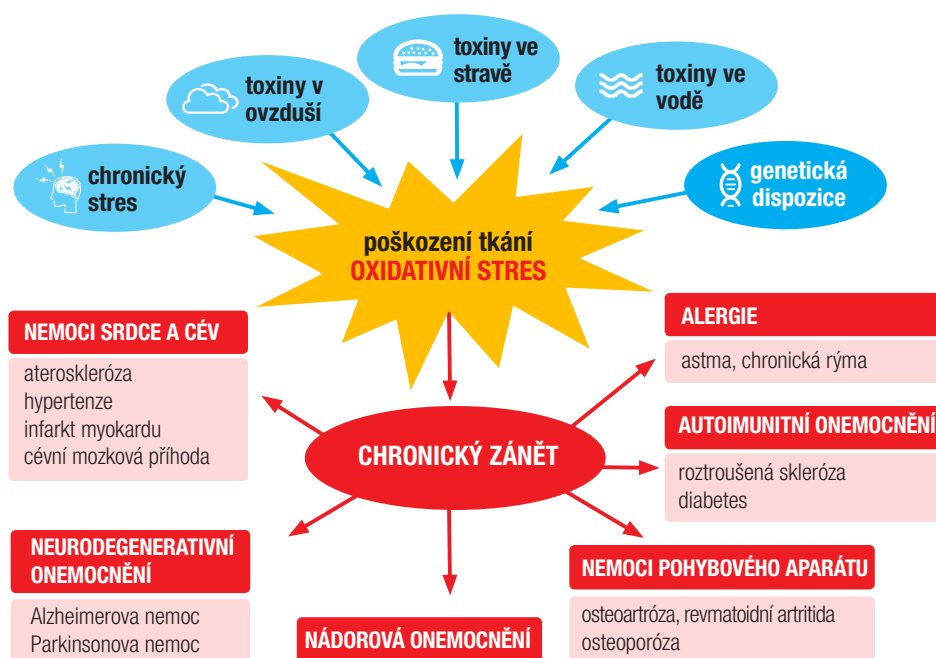
Vitamin C přispívá k ochraně buněk před oxidativním stresem, zajištění normálních funkcí imunitního systému, k normální tvorbě kolagenu (např. pro normální funkci krevních cév, kostí a chrupavek), k normální funkci nervového systému a normální psychické činnosti, ke snížení míry vy-

čerpání, přispívá k normálnímu energetickému metabolismu a zvyšuje vstřebávání železa.

## Klinické studie

Přednosti lipozomálních forem vitamínu C, pokud jde o dosažení vyšších plazmatických hladin, byly ověřovány v klinických studiích. Například ve studii provedené v roce 2015 byla porovnávána lipozomální forma vitamínu C s tradiční perorální formou (kapsle) vitamínu C u zdravých osob ve věku 21–65 let. Výsledky ukázaly, že vitamin C je v lipozomální formě absorbován v podstatně větší míře, a díky tomu je dosaženo signifikantně vyššího vzestupu plazmatických hladin kyseliny askorbové. Trvání zvýšených hladin je také delší u lipozomální formy než u běžných kapek, vyšší je i biologická dostupnost vitamínu C; z toho plyne i potenciál širší distribuce do biologických kompartmentů. Lipozomální forma byla ve studii hodnocena jako zcela bezpečná, neobjevily se žádné nežádoucí účinky.<sup>35</sup>

Ve studii publikované v roce 2016,<sup>36</sup> do níž byly zařazeny zdravé osoby ve věku 45 až 70 let, bylo prokázáno, že perorální podání lipozomálního přípravku vedlo k dosažení vyšších plazmatických hladin, než tomu bylo u běžného perorálního přípravku se srovnatelným obsahem vitamínu C. Podání lipozomálního vitamínu C umožnilo vyšší biologickou dostupnost kyseliny askorbové. Autoři studie připomínají, že vyšší hladiny vitamínu C mohou vést nejen k účinné ochraně tkání před oxidativním stresem a chorobami, které vznikají na podkladě chronického zánětu, ale i ke zlepšení ostatních procesů, v jejichž fyziologickém průběhu hraje roli vitamin C. Navíc podle autorů samotné fosfolipidy obsažené ve stěně lipozomálních částic mohou mít příznivé účinky, jako příklad uvádějí působení fosfatidylcholinu proti progresi demence.<sup>37-39</sup>



20. Eskurza I, Monahan KD, Robinson JA, et al. Effect of acute and chronic ascorbic acid on flow-mediated dilatation with sedentary and physically active human ageing. *J Physiol* 2004;556(pt 1):315–324.
21. Hirashima O, Kawano H, Motoyama T, et al. Improvement of endothelial function and insulin sensitivity with vitamin C in patients with coronary spastic angina: possible role of reactive oxygen species. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1860–1866.
22. Ling L, Zhao SP, Gao M, Zhou QC, Li YL, Xia B. Vitamin C preserves endothelial function in patients with coronary heart disease after a high-fat meal. *Clin Cardiol* 2002;25:219–224.
23. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:2222–2229.
24. Levine M, Padayatty SJ, Espey MG. Vitamin C – a concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries. *Adv Nutr* 2011;2:78–88.
25. Levine M, Rumsey SC, Daruwala R, et al. Criteria and recommendations for vitamin C intake. *JAMA* 1999;281:1415–1423.
26. Wang Y, Mackenzie B, Tsukaguchi H, et al. Human vitamin C (L-ascorbic acid) transporter SVCT1. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;267:488–494.
27. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med* 2004;140:533–537.
28. Kraft JC, Freeling JP, Wang Z, et al. Emerging research and clinical development trends of liposome and lipid nanoparticle drug delivery systems. *J Pharm Sci* 2014;103:29–52.
29. Rogers JA, Anderson KE. The potential of liposomes in oral drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1998;15:421–480.
30. Woodley JF. Liposomes for oral administration of drugs. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1985;2:1–18.
31. Allen TM, Cullis PR. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2013;65:36–48.
32. Kim H, Kim Y, Lee J. Liposomal formulations for enhanced lymphatic drug delivery. *Asian J Pharm Sci* 2013;8:96–103.
33. Bangham AD, Standish MM, Watkins JC. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. *J Mol Biol* 1965;13:238–252.
34. Hadašová E. Lipozomální léčivé formy. *Remedia* 2006;16:433–437.
35. Open label randomised comparative study to evaluate the biological utilization of NovoC Plus Vitamin C dietary food supplement in healthy volunteers. Data on file.
36. Davis JL, Paris LH, Beals JW, et al. Liposomal-encapsulated Ascorbic Acid: Influence on Vitamin C Bioavailability and capacity to protect against ischemia–reperfusion injury. *Nutr Metab Insights* 2016; 9: 25–30.
37. Higgins JP, Flicker L. Lecithin for dementia and cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD001015.
38. Chung SY, Moriyama T, Uezu E, et al. Administration of phosphatidylcholine increases brain acetylcholine concentration and improves memory in mice with dementia. *J Nutr* 1995;125:1484–1489.